



**UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA
BARCELONATECH**

Tesis Doctoral

**MODELADO DINÁMICO DEL SISTEMA
RESPIRATORIO ANTE INCREMENTOS DE DEMANDA
VENTILATORIA, ENFERMEDADES PULMONARES Y
VENTILACIÓN MECÁNICA ASISTIDA**

Por

LEIDY YANET SERNA HIGUITA

Directores

**MIGUEL ÁNGEL MAÑANAS VILLANUEVA
ALHER MAURICIO HERNÁNDEZ VALDIVIESO**

**Programa de Doctorat en Enginyeria Biomèdica
Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial
Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica
Universitat Politècnica de Catalunya**

Junio de 2017

A mis padres, Oscar y Teresa

A mi esposo, Gabriel Jaime

Y a mi hija, Olivia

Agradecimientos

Han sido muchas las personas que de forma directa e indirecta han colaborado en la realización de esta tesis doctoral, por lo que quiero aprovechar para agradecerles de corazón sus contribuciones.

Para mi esta tesis doctoral ha representado todo un desafío, tanto a nivel profesional como personal y, ahora, que me detengo y miro hacia atrás, creo que nunca hubiese imaginado todo el camino recorrido para llegar a este punto. Estar alejada de mi familia, el nacimiento de mi hija Olivia y no haber compartido físicamente con mi padre sus últimos años de vida, sin duda alguna, serán experiencias que me marcarán de por vida.

Primeramente, quiero agradecer a mis directores de tesis doctoral Miguel Ángel Mañanas Villanueva y Alher Mauricio Hernández Valdivieso por su apoyo incondicional, por compartir conmigo sus experiencias en el campo científico y profesional, por sus consejos acertados y por su amistad. Han dejado en mí invaluable enseñanzas a nivel profesional y personal. Gracias de verdad por creer en mí y por su incansable preocupación a la hora de valorar todos mis esfuerzos.

A mis compañeros y amigos en el doctorado tanto por sus consejos en temas relevantes en este trabajo como por su amistad y compromiso. En especial, a Joan Francesc, Mónica, Sergio, Carolina y Mislav. A Jesús Marín cuyo apoyo al inicio de esta tesis doctoral fue un factor determinante para su desarrollo.

A mis amigos y colegas de la Universidad de Antioquia. A Isabel, Maria Bernarda, Carlos Sarmientos y Yessika. Gracias por sus consejos, apoyo profesional y atención durante las cortas estancias que realice en la ciudad de Medellín, pero sobre todo gracias por su amistad incondicional.

También quiero agradecer a los amigos que han compartido conmigo gran parte de mis alegrías y frustraciones, a los de Colombia y a los que he conocido en Barcelona, a Gina, Alejandro y Esperanza.

A mi familia, mis padres Oscar y Teresa por su cariño, apoyo y ánimo en el transcurso de este doctorado y a lo largo de mi vida. A ellos que han sacrificado todos estos años de mutua compañía.

Finalmente, quiero agradecerle de todo corazón a la persona que de primera mano y a la perfección conoce todo el esfuerzo y dedicación que han sido necesarios para finalizar esta tesis. A Gabriel Jaime, mi esposo y mejor amigo. Gracias por todo, por sus cuidados, cariño, comprensión y paciencia. Él junto a nuestra hija Olivia le han dado un significado muy especial a mi vida, la han llenado de simpatía y de ternura y me han dado el equilibrio necesario para afrontar esta tarea. Sé que él disfruta tanto como yo el que esta memoria esté terminada, ya que representa parte de su sacrificio personal durante todos estos años.

Cierro estos párrafos agradeciendo a todos los miembros del departamento de ingeniería de sistemas, automática e informática industrial por su hospitalidad durante todos estos años. Todos ellos a su manera, han contribuido para llevar este trabajo a un término satisfactorio.

Resumen de la tesis doctoral

Modelado dinámico del sistema respiratorio ante incrementos de demanda ventilatoria, enfermedades pulmonares y ventilación mecánica asistida

Realizada por: Leidy Yanet Serna Higueta
Dirigida por: Miguel Ángel Mañanas Villanueva
Alher Mauricio Hernández Valdivieso

Las enfermedades respiratorias son una de las causas principales de muerte y enfermedad en Europa y el mundo. Una de las más importantes es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) asociada principalmente a la bronquitis crónica y al enfisema pulmonar. Pacientes con EPOC pueden presentar también restricciones en su función pulmonar asociadas a una menor distensibilidad, característica clave de las enfermedades pulmonares restrictivas (EPR). Por lo general, este tipo de pacientes presentan alteraciones gasométricas caracterizadas, principalmente, por altas concentraciones de CO₂ y en, algunos casos, por bajas concentraciones de O₂. Situaciones ventilatorias similares pueden ser alcanzadas a través de estímulos ventilatorios como hipercapnia y ejercicio.

Los pacientes respiratorios durante una Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA), que les puede producir un incremento de su demanda ventilatoria, requieren a su vez ventilación mecánica para asistir o sustituir su función pulmonar, donde la selección y configuración del modo ventilatorio constituye un paso esencial durante el tratamiento y la recuperación del paciente.

La evolución del conocimiento fisiopatológico y de la tecnología ha generado una gran variedad de modos de ventilación diseñados para aumentar la ventilación alveolar, reducir el trabajo respiratorio, mejorar el acoplamiento entre la ventilación

y la perfusión y optimar la oxigenación de la sangre arterial. Sin embargo, en la práctica clínica suelen ser desaprovechados muchos de los beneficios que estos ofrecen debido a: 1) la complejidad y diversidad de modalidades ventilatorias y marcas de ventiladores, y 2) a la falta de herramientas que ayuden a la selección y configuración adecuada de los modos ventilatorios en función de las características específicas de cada paciente. Por ello, una herramienta que permita entrenar a los médicos que empiezan a trabajar en unidades de cuidados intensivos o en semicríticos, así como predecir qué puede suceder cuando a un paciente simulado se le conecta el ventilador de un modo de configuración determinado sería de gran ayuda a la práctica clínica.

Se han estudiado diversos modelos del sistema respiratorio para reforzar el conocimiento sobre el mecanismo de control ventilatorio que dicho sistema adopta en condiciones normales y patológicas. Sin embargo, la unión entre el sistema de control respiratorio y los ventiladores mecánicos sigue siendo un campo de investigación abierto, dado que antes de configurar el ventilador resulta fundamental conocer y predecir apropiadamente su patrón respiratorio y los parámetros que lo afectan.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es el desarrollo y evaluación de nuevos simuladores computacionales que permitan predecir apropiadamente la respuesta dinámica respiratoria de sujetos sanos y enfermos respiratorios ante demandas ventilatorias y ventilación mecánica asistida. Para alcanzar este objetivo principal, se definen, entre otros, los siguientes objetivos específicos:

- Formulación e implementación de un modelo del sistema ventilatorio, concretamente la planta respiratoria de intercambio y sensado de gases en diferentes zonas corporales, a partir de un estudio comparativo de la respuesta en régimen transitorio y permanente de modelos previamente propuestos y que permita simular más adecuadamente el sistema respiratorio de un sujeto sano ante incrementos de demanda ventilatoria.
- Evaluación y selección de algoritmos de optimización más apropiados para la simulación del sistema de control respiratorio incluyendo tanto los algoritmos deterministas como los algoritmos evolutivos.
- Análisis de las respuestas de los modelos basados en control óptimo y, si fuera necesario, proponer una nueva minimización del trabajo mecánico respiratorio con un mayor sentido desde el punto de vista fisiológico y que permita ajustarse mejor a la respuesta de un sujeto sano ante diferentes demandas ventilatorias.

- Implementación y evaluación de una planta mecánica respiratoria completa mediante un modelo suficientemente detallado que permita simular enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas.
- Diseño e implementación de un simulador computacional con una interfaz amigable para su utilización en el entorno clínico y que integre los modelos y controlador previamente propuestos para predecir la respuesta de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica asistida.

En esta tesis diversos modelos conocidos del sistema respiratorio fueron implementados para su análisis. Modificaciones en su modelado, ajustes en sus parámetros y estudios comparativos fueron realizados con el fin de predecir más adecuadamente la respuesta del sistema respiratorio en sujetos sanos y patológicos durante demandas ventilatorias incrementadas. Adicionalmente, una herramienta computacional e interactiva, basada en un modelo que integra las características más relevantes de los modelos analizados y un modelo de un ventilador mecánico, ha sido desarrollada para simular la interacción entre un paciente respiratorio y un ventilador mecánico.

En el **primer capítulo** se presenta una descripción del sistema respiratorio desde el punto de vista funcional, realizando un especial énfasis en el sistema de la mecánica ventilatoria, así como en los parámetros y variables implicados en tal proceso. También se realiza una descripción generalizada de las enfermedades respiratorias más comunes, especialmente de aquellas generadas por afectaciones en dicha planta, y se describe la influencia de estas en los procesos de control del sistema respiratorio. Por último, se presentan pautas relacionadas con la ventilación mecánica, sus mecanismos, principales modos de ventilación y protocolos de destete.

En el **segundo capítulo** se describe el problema a resolver en esta tesis doctoral. Se presenta la motivación desde los puntos de vista científico y social y se realiza una revisión del estado del arte del modelado de diferentes aspectos del sistema respiratorio, como lo son el sistema de control respiratorio y la mecánica ventilatoria. Dichos modelos serán utilizados como base en este estudio. Seguidamente, se presentan el objetivo principal y los objetivos específicos de la tesis, la población de sujetos sanos y pacientes respiratorios, la metodología empleada y el marco en el que se desarrolla la presente tesis.

En el **tercer capítulo** se presenta un análisis y evaluación de la respuesta dinámica de tres modelos del sistema respiratorio ante incrementos de demandas ventilatorias. En este caso, el tercer modelo es el resultado de la integración de características

claves encontradas en los dos primeros y propuesto en esta tesis como la planta respiratoria de intercambio y sensado de gases en diferentes zonas del cuerpo. Su comparación fue realizada por simulación y usando datos experimentales de sujetos sanos que llevaron a cabo la prueba de ejercicio cardiopulmonar. En este sentido, la primera comparación permitió analizar diferencias entre las respuestas transitorias y estacionarias de los modelos así como evaluar su capacidad para regular los gases arteriales de CO_2 y O_2 . La segunda comparación permitió evaluar la capacidad de predicción de cada uno de los modelos. Como resultado, el modelo propuesto presentó una mejor regulación de la ventilación y de las presiones parciales de los gases sanguíneos tanto en la respuesta transitoria como en estado estacionario así como una mejor capacidad de predicción.

En el **cuarto capítulo** se realiza un análisis y evaluación de algoritmos de optimización mediante la minimización de dos estimaciones del coste respiratorio planteadas en uno de los modelos descritos en el capítulo 2. Para su implementación, por tanto, se evaluó la influencia de diferentes técnicas de optimización utilizadas en los resultados de la respuesta respiratoria. Tales técnicas fueron utilizadas tanto en el ajuste del patrón ventilatorio (por el controlador) como en el ajuste de los parámetros del modelo (en el proceso de identificación y validación). Los resultados mostraron fuertes diferencias en el rendimiento de los algoritmos de optimización analizados, las cuales estuvieron determinadas por las restricciones del problema planteado y las características topológicas de la función a optimizar. En este aspecto, la técnica de programación cuadrática secuencial (SQP, *Sequential Quadratic Programming*) mostró el mejor rendimiento en el ajuste del patrón respiratorio, mientras la estrategia evolutiva con matriz de covarianza y adaptación (CMA-ES, *Evolution strategy with Covariance Matrix Adaptation*) fue la que menor error de predicción y precisión presentó en el ajuste de los parámetros del modelo.

En el **quinto capítulo** se evalúan las dos estimaciones del trabajo estudiadas en el capítulo anterior, específicamente, la componente mecánica con el fin de facilitar la incorporación del controlador óptimo en modelos completos del sistema respiratorio, como los evaluados en el capítulo 3 y, concretamente, el modelo propuesto por su mejor respuesta transitoria y estacionaria. La evaluación se realiza considerando sujetos sanos con una demanda ventilatoria incremental producida tanto por hipercapnia como por ejercicio. Como resultado de este estudio comparativo, se propone una nueva medida de trabajo mecánico respiratorio con mayor interpretación desde el punto de vista fisiológico y su minimización permite una mejor capacidad de

predicción. De esta forma, dicha minimización se incorpora al modelo propuesto en el capítulo 3, utilizando los algoritmos de optimización del capítulo 4 para predecir más adecuadamente la respuesta de un sujeto sano ante demandas ventilatorias incrementales.

En el **sexto capítulo** se le introduce el modelo resultante de los capítulos anteriores una planta mecánica suficientemente detallada y completa para simular enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas. Para la integración computacional, es utilizado un modelo simplificado de la mecánica ventilatoria previamente conocido y una aproximación cuadrática que tiene en cuenta las propiedades no lineales de la vía aérea y el espacio alveolar y la dependencia de estas con el volumen y el flujo respiratorio. La validación del modelo fue realizada utilizando datos experimentales de pacientes con EPOC y EPR. Teniendo en cuenta la dispersión experimental encontrada y la gran variabilidad entre los sujetos de cada población (por otro lado, lógico debido a los diferentes niveles de severidad de la enfermedad), se plantean 3 submodelos de la planta mecánica que permite predecir adecuadamente los diferentes patrones ventilatorios encontrados en cada grupo de pacientes. Para ajustar la respuesta del modelo a cada uno de los submodelos planteados, el modelo simplificado de la mecánica ventilatoria fue configurado variando los parámetros relacionados con cada enfermedad, según ya proponían sus autores y un análisis exploratorio realizado. En dicho ajuste, técnicas de regresión lineal y la técnica de optimización CMA-ES fueron utilizadas. La inclusión de los tres submodelos, mediante un clasificador basado en el nivel de ventilación, permitió obtener errores de predicción inferiores a la dispersión calculada para cada colectivo. Adicionalmente, los resultados del trabajo calculado en cada caso permitieron concluir que cada submodelo de cada patología podía ser relacionado con un nivel cada vez más severo de la enfermedad.

En el **séptimo capítulo** se describe un simulador de cuidado crítico llamado **MV-Trainer**. Una herramienta diseñada en el marco de esta tesis doctoral para evaluar la respuesta ventilatoria de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica. Dicha herramienta está basada en los modelos previamente desarrollados y en un modelo del ventilador, por lo que permite simular la compleja interacción entre el sistema respiratorio y un ventilador mecánico. En este sentido, permite simular el efecto de diferentes modos ventilatorios aplicados por un ventilador a pacientes con diversas patologías y situaciones clínicas. Para ello, el usuario dispone de una interfaz gráfica amigable para que de manera intuitiva: a) configure los parámetros asociados con el paciente a simular, b) configure los parámetros relacionados con el

ventilador y c) visualice los resultados de la simulación. Esta característica facilita el uso del simulador por parte de personal clínico y en formación, pues evita la interacción directa del usuario con los complejos modelos matemáticos subyacentes a la herramienta.

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

- Una nueva estimación del trabajo mecánico respiratorio con una mayor interpretación fisiológica y cuya minimización permite predecir mejor la respuesta del sistema de control.
- Modelo completo del sistema respiratorio que predice adecuadamente la respuesta tanto en régimen transitorio como estacionario de un sujeto sano ante demandas ventilatorias incrementales. Dicho modelo utiliza una planta respiratoria de intercambio y sensado de gases mejorada y algoritmos de optimización más apropiados.
- Modelo completo del sistema respiratorio que predice adecuadamente la respuesta de enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas. Dicho modelo incorpora la simplificación de una planta mecánica respiratoria conocida, detallada y completa que se aproxima cuadráticamente para su integración computacional en el modelo del sujeto sano anterior. Parámetros mecánicos de tres submodelos para cada enfermedad son también propuestos.
- Un simulador computacional con una interfaz amigable e interactiva, que incluye el modelo anterior de un paciente y que ahora es conectado a un modelo de ventilador mecánico desarrollado para tal fin. Dicha herramienta a la que ya se le han hecho pruebas de usabilidad, ha sido ya utilizada con éxito en cursos para médicos, investigadores y estudiantes.

Con todas estas herramientas se busca proporcionar nuevos medios para el entrenamiento de médicos en la configuración de ventiladores mecánicos y ayudar a la comprensión de la respuesta respiratoria de pacientes con ventilación mecánica asistida.

Índice general

Agradecimientos	v
Resumen	vii
Índice general	xiii
1. Introducción	1
1.1. Sistema Respiratorio	1
1.1.1. Ventilación pulmonar	2
1.1.2. Sistema de intercambio de gases	3
1.1.3. Sistema de transporte de gases	3
1.1.4. Control respiratorio	3
1.2. Estímulos Ventilatorios	5
1.3. Patologías Respiratorias	6
1.3.1. Insuficiencia Respiratoria	7
1.3.2. Trabajo muscular respiratorio	8
1.3.3. Patologías Obstructivas	11
1.3.4. Patologías Restrictivas	11
1.4. Ventilación Mecánica	12
1.4.1. Mecanismos de la Ventilación Mecánica	13
1.4.2. Tipos de Ventilación Mecánica	16
1.4.3. Modos básicos de ventilación mecánica	17
1.4.4. Modos de ventilación avanzados	18
1.4.5. Efectos del circuito al paciente	18
1.4.6. Protocolos de Destete	19
Bibliografía	20

2. Planteamiento del problema	23
2.1. Introducción	23
2.2. Motivación	24
2.3. Descripción de modelos propuestos en la literatura	27
2.3.1. Modelos del sistema respiratorio	27
2.3.2. Modelos de la mecánica ventilatoria	39
2.4. Optimizaciones en aplicaciones biomédicas	42
2.5. Objetivos de la tesis	46
2.6. Descripción de la población bajo estudio	47
2.6.1. Población bajo estímulo de hipercapnia	48
2.6.2. Población bajo estímulo de ejercicio	49
2.7. Metodología	49
2.7.1. Validación de los modelos mediante el uso de datos experimentales	51
2.7.2. Capacidad de predicción de los modelos	54
2.7.3. Algoritmos de optimización	57
2.7.4. Técnicas estadísticas	59
2.8. Marco de la tesis	59
Bibliografía	60
3. Modelo dinámico del sistema respiratorio en sujetos sanos ante incrementos de demanda ventilatoria	69
3.1. Introducción	69
3.2. Modelo respiratorio propuesto	72
3.3. Validación	74
3.4. Resultados	75
3.4.1. Simulación	75
3.4.2. Datos experimentales	80
3.5. Discusión	83
3.6. Conclusiones	85
Bibliografía	87
4. Algoritmos de optimización para el modelado del sistema de control respiratorio	91
4.1. Introducción	91
4.2. Problema de optimización	92
4.2.1. Ajuste del patrón ventilatorio	93
4.2.2. Ajuste del modelo a datos experimentales	95

4.2.3.	Análisis estadístico	97
4.3.	Resultados	98
4.3.1.	Ajuste del patrón ventilatorio	98
4.3.2.	Ajuste del modelo a datos experimentales	98
4.4.	Discusiones y conclusiones	101
4.4.1.	Problema de optimización	101
4.4.2.	Interpretación fisiológica	104
	Bibliografía	106
5.	Estimación del trabajo mecánico respiratorio en sujetos sanos y ante incrementos de demanda ventilatoria	113
5.1.	Introducción	113
5.2.	Cálculo del trabajo mecánico respiratorio propuesto	115
5.2.1.	Problema de optimización	117
5.2.2.	Análisis estadístico	120
5.3.	Resultados	120
5.3.1.	Hipercapnia	120
5.3.2.	Ejercicio	127
5.4.	Discusiones y conclusiones	131
	Bibliografía	135
6.	Predicción del patrón ventilatorio en pacientes obstructivos y restrictivos	139
6.1.	Introducción	139
6.2.	Planta mecánica	140
6.2.1.	Modelos de la mecánica ventilatoria	140
6.2.2.	Aproximación del modelo lineal y cuadrático	143
6.2.3.	Integración de la planta en el modelo completo	146
6.3.	Submodelos	148
6.4.	Ajuste de parámetros de la planta mecánica	150
6.4.1.	Pacientes obstructivos	151
6.4.2.	Pacientes restrictivos	157
6.5.	Predicción del patrón ventilatorio	164
6.5.1.	Introducción	164
6.5.2.	Pacientes obstructivos	166
6.5.3.	Pacientes restrictivos	166
6.6.	Discusión y conclusiones	168

Bibliografía	172
7. MV-Trainer: Simulador computacional para el entrenamiento en ventilación mecánica	175
7.1. Introducción	175
7.2. Simuladores de la ventilación mecánica	176
7.3. Estructura modular	179
7.3.1. Introducción	179
7.4. Requerimientos técnicos	181
7.5. Modelos subyacentes	182
7.5.1. Modelo paciente	183
7.5.2. Modelo Ventilador	185
7.6. Interfaz gráfica	192
7.7. Prueba de usabilidad	195
7.7.1. Descripción de la prueba	196
7.7.2. Resultados	197
7.8. Curso: Simulación computacional de la interacción paciente-ventilador en cuidado crítico	198
7.8.1. Descripción	198
7.8.2. Ejes temáticos	200
7.8.3. Equipo docente	203
7.8.4. Balance general del curso	203
7.9. Discusiones y conclusiones	205
Bibliografía	207
8. Conclusiones y extensiones futuras	209
8.1. Conclusiones de la tesis	209
8.1.1. Introducción	209
8.1.2. Modelo dinámico del sistema respiratorio en sujetos sanos y ante incrementos de la demanda ventilatoria	210
8.1.3. Algoritmos de optimización para el modelado del sistema de control respiratorio	212
8.1.4. Estimación del trabajo mecánico respiratorio de sujetos sanos y ante incrementos de la demanda ventilatoria	214
8.1.5. Predicción del patrón ventilatorio en pacientes obstructivos y restrictivos	216
8.1.6. Simulador computacional MV-Trainer	218

8.2. Contribuciones principales	220
8.3. Extensiones futuras	222
8.4. Publicaciones derivadas de la tesis	225
Bibliografía	226
A. MV-Trainer: Manual de usuario	229

Capítulo 1

Introducción

En este capítulo se da una breve definición de los conceptos claves para el entendimiento y desarrollo de esta tesis doctoral. Inicialmente, se da una descripción del sistema respiratorio haciendo un especial énfasis en su sistema de control; después, se describen algunos conceptos relacionados con estímulos y patologías respiratorias y, por último, se proporcionan definiciones claves para el entendimiento de la ventilación mecánica asistida.

1.1. Sistema Respiratorio

El sistema respiratorio actúa en conjunto con el sistema cardiovascular para transportar el oxígeno desde el aire hacia la sangre y eliminar el dióxido de carbono producido por las reacciones metabólicas. Está constituido básicamente por las vías aéreas y los pulmones, en donde están las unidades básicas de intercambio gaseoso que permiten el paso de oxígeno (O_2) desde los pulmones hacia los capilares sanguíneos y el paso, en sentido contrario, del dióxido de carbono (CO_2). Este intercambio de gases se realiza a través de gradientes de presión producidos por la inflación de los pulmones durante la inspiración y la expulsión del aire almacenado en los pulmones durante la espiración.

La respiración es el proceso completo que involucra el intercambio de O_2 y CO_2 entre el medio ambiente y las células del cuerpo. Esta comprende a su vez varios subprocesos que son: la ventilación pulmonar, la difusión de los gases a nivel alveolar, el transporte de CO_2 y O_2 a través del sistema circulatorio, el intercambio de los gases entre las células de los tejidos y los capilares sanguíneos, la respiración celular (que envuelve todas aquellas reacciones biológicas relacionadas con el consumo de O_2 y la producción de CO_2) y la acción de control ventilatorio generado por el centro de control respiratorio sobre los músculos respiratorios en respuesta a las presiones o concentraciones arteriales y cerebrales de tales gases.

1.1.1. Ventilación pulmonar

La ventilación pulmonar es el proceso mediante el cual se renueva el aire contenido en los pulmones, aportando O_2 y eliminando CO_2 a nivel alveolar a través de gradientes de presión generados por la contracción y relajación de los músculos respiratorios. Este proceso consta de dos etapas sucesivas: la inspiración y la espiración (ver figura 1.1).

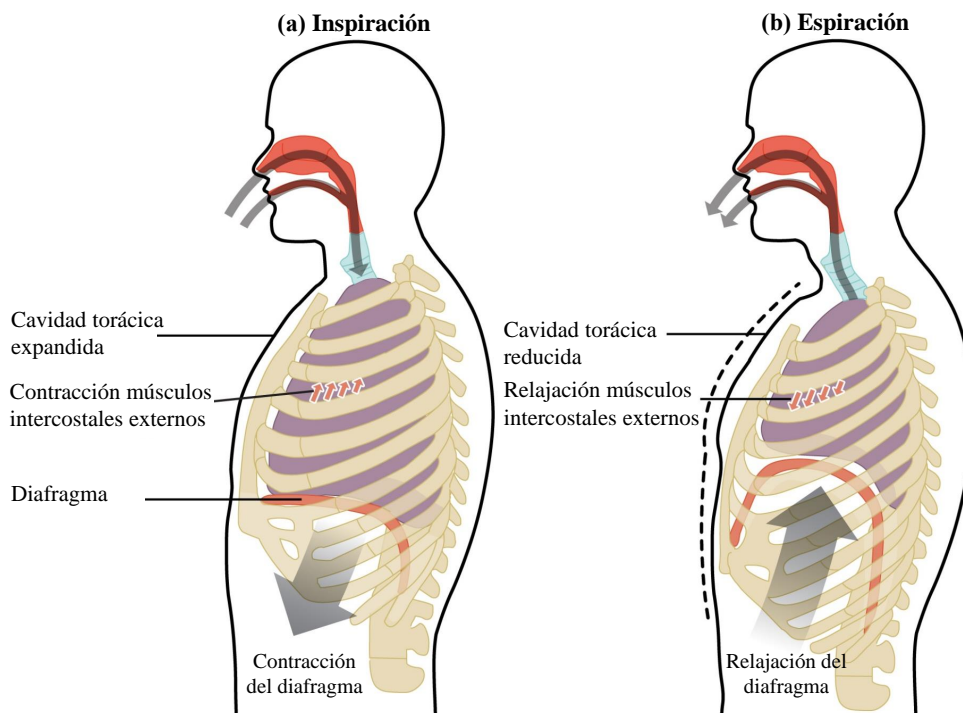


Figura 1.1. Fases de la ventilación: (a) Inspiración. Los músculos intercostales externos se contraen haciendo ascender las costillas y el esternón, y el diafragma desciende, aumentando la capacidad de la caja torácica y provocando que los pulmones se dilaten y entre aire rico en O_2 . (b) Espiración. Los músculos intercostales externos se relajan y bajan las costillas y el esternón y el diafragma asciende. Disminuye la capacidad de la caja torácica, provocando que los pulmones se contraigan y salga aire rico en CO_2 .

Durante la inspiración los músculos respiratorios se contraen (músculos intercostales y diafragma) lo que provoca un aumento en el volumen de la caja torácica, y por lo tanto una disminución de la presión transpulmonar, ligeramente inferior a la atmosférica. Los pulmones se dilatan, disminuye la presión en los alvéolos y el aire ingresa por las vías respiratorias, debido al gradiente de presión generado. En la espiración ocurre lo contrario al proceso de inspiración. La espiración, en condiciones de reposo, es producida por la relajación de los músculos intercostales y del diafragma, la relajación de estos músculos produce una disminución del volumen de la caja torácica lo que hace que los pulmones regresen a su posición original, ocasionando una presión ligeramente superior a la presión atmosférica y, por lo tanto, la expulsión del aire hacia el exterior.

1.1.2. Sistema de intercambio de gases

El intercambio de gases comprende el proceso de difusión del O_2 y del CO_2 entre los alvéolos y los capilares pulmonares (respiración externa) y entre los capilares sistémicos y las células del cuerpo (respiración interna). Una vez los alvéolos están ventilados con aire fresco, el O_2 difunde, a través de la pared alvéolo-capilar, a la sangre pulmonar y el CO_2 difunde en la dirección opuesta. Los gases se difunden debido a los gradientes en las presiones parciales, desde regiones de altas presiones hacia regiones de bajas presiones, donde las presiones parciales son directamente proporcionales a la concentración de las moléculas de los gases.

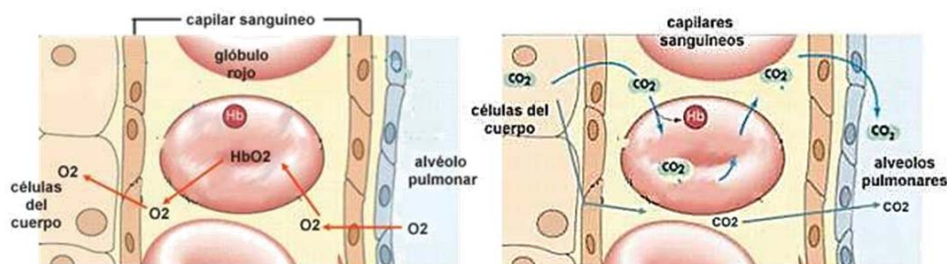


Figura 1.2. Intercambio de gases. Izquierda: difusión del oxígeno (O_2) a través de la membrana alvéolo-capilar y las células tisulares. Derecha: difusión del dióxido de carbono (CO_2) a través de membrana alvéolo-capilar y las células tisulares

1.1.3. Sistema de transporte de gases

Una vez el O_2 ha difundido de los alvéolos a la sangre pulmonar, es transportado en combinación con la hemoglobina (97%) y disuelto en el plasma (3%) a los capilares tisulares, donde es liberado para ser utilizado por las células. En las células tisulares el O_2 reacciona con varios elementos nutritivos formando grandes cantidades de CO_2 . Este, a su vez, entra en los capilares tisulares y es transportado por la sangre nuevamente a los pulmones. De manera similar al O_2 , el CO_2 se combina con sustancias químicas en la sangre que aumentan la facilidad para su transporte aproximadamente 15 a 20 veces debido a la solubilidad que este presenta. 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%) [1].

1.1.4. Control respiratorio

El sistema de control respiratorio es el que continuamente regula los niveles de O_2 y CO_2 y, basado en el principio de homeostasis, ajusta la ventilación ante cambios en

las concentraciones o presiones de los gases arteriales con el fin de mantenerlas en un nivel apropiado. Está conformado por un complejo sistema en el que interactúan diferentes estructuras: *receptores sensoriales* registran variaciones de O_2 y CO_2 y envían dichas señales al *control central* en el encéfalo que coordina la información y a su vez envía impulsos a los *efectores* (músculos respiratorios) que generan la ventilación a fin de controlar las variables afectadas (ver figura 1.3).

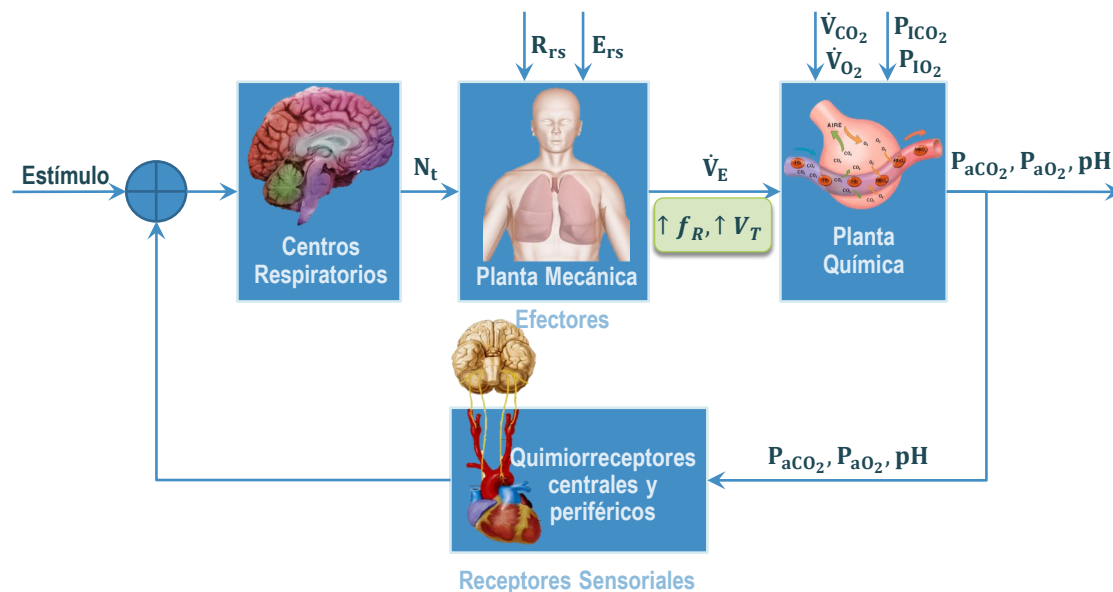


Figura 1.3. Elementos que constituyen el centro de control ventilatorio. La información que registran los diferentes sensores es procesada por el sistema de control central que emite impulsos eferentes a los músculos respiratorios modificando la ventilación mecánica pulmonar. Los músculos reducen las perturbaciones de los sensores (realimentación negativa)

Los cambios en la presión de oxígeno y dióxido de carbono (P_{CO_2} y P_{O_2} respectivamente) en la sangre y el pH son monitoreados por receptores sensoriales denominados quimiorreceptores, centrales y periféricos, que envían señales hacia los centros respiratorios quienes procesan dichas señales y determinan la respuesta ventilatoria. Los quimiorreceptores centrales monitorean 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, monitorean los niveles de P_{aCO_2} , P_{aO_2} y pH arteriales.

La información procedente de los quimiorreceptores centrales y periféricos es transportada por los nervios vago y glossofaríngeo y recogida, integrada y traducida por el controlador respiratorio (centro respiratorio) localizado en el tronco encefálico quien envía señales neurales a los músculos respiratorios para modular la ventilación (frecuencia y profundidad) y mantener, de esta manera, las presiones de CO_2 y O_2 arteriales y cerebrales dentro de los límites normales. En este sentido, la interacción de los sensores, el centro respiratorio y

la acción pulmonar constituyen un sistema de control en lazo cerrado con realimentación negativa.

Los centros respiratorios que controlan el ritmo básico de la ventilación están localizados en el cerebelo, la médula oblongada y la protuberancia. En la médula se encuentran dos tipos de neuronas implicadas en la ventilación, el primero conocido como centro inspiratorio, se encarga de iniciar la inspiración enviando impulsos neuronales al 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, en condiciones normales, 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. 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 inspiratoria y espiratoria.

En la figura 1.4 se muestra un diagrama de bloques construido para el análisis del sistema respiratorio, en el que se pueden visualizar las variables de control más comunes: la señal de referencia \dot{V}_E , las variables controladas, P_{aCO_2} , P_{aO_2} y la presión de CO_2 en el cerebro (P_bCO_2) y la realimentación del sistema generada principalmente por la excitación realizada por el sistema de control sobre las fibras de los músculos respiratorios [2]

El control de la ventilación puede ser influenciado además 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).

1.2. Estímulos Ventilatorios

Como se explicó en el apartado anterior, el sistema respiratorio responde a cambios en la química sanguínea, carga mecánica y actividad metabólica gracias a la información proporcionada por las vías aferentes respiratorias. Esto permite que la respiración pueda ser adaptada a las diferentes circunstancias fisiológicas como, por ejemplo, el ejercicio y la hipercapnia. En este sentido, las señales emitidas por quimiorreceptores y mecanorreceptores respiratorios ajustan el patrón ventilatorio para mantener las concentraciones del CO_2 y del O_2 dentro de sus valores normales [3].

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 debido al ácido láctico también afectan la

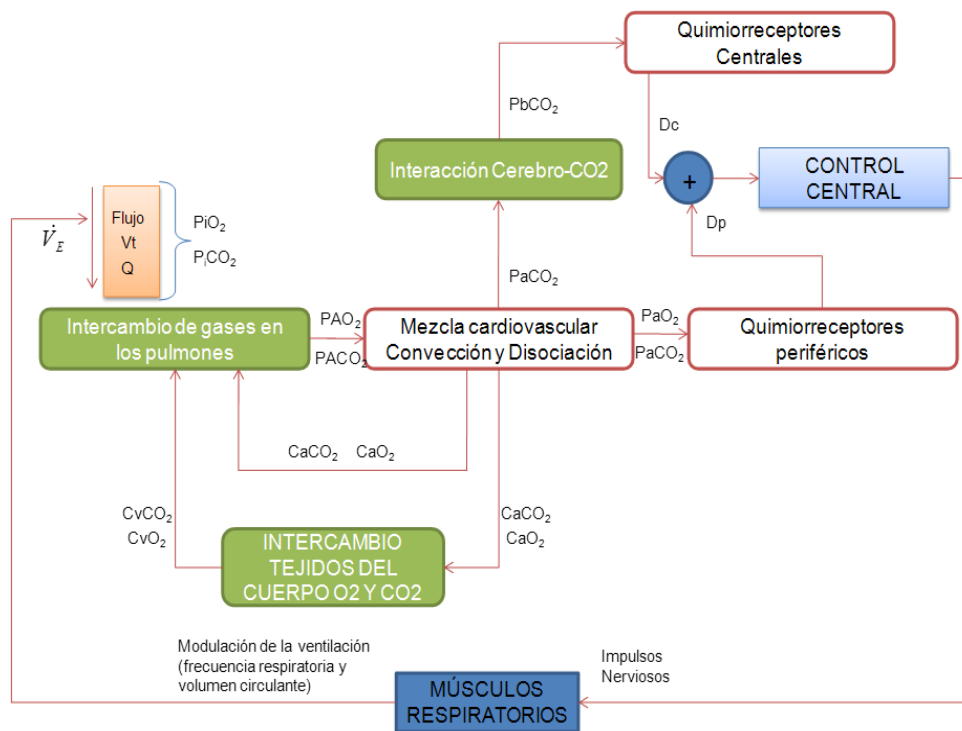


Figura 1.4. Diagrama de bloques del sistema respiratorio. Los subíndices A, a y v hacen referencia a los entornos alveolar, arterial y venoso respectivamente

ventilación durante la respiración anaeróbica. Aunque, si bien los cambios en la presión arterial de oxígeno afectan la ventilación, su efecto sólo es notable cuando los niveles de PaO_2 son muy bajos (inferiores a 70 Torr) [4].

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 en el segundo. En las dos situaciones la respuesta del sistema es la misma, aumentar la ventilación total por minuto (\dot{V}_E), y su relación es bastante lineal para estímulos ventilatorios moderados [5]. Dichos estímulos guardan una estrecha relación con las características de las patologías respiratorias más comunes ya que generan cambios en la demanda ventilatoria [6].

1.3. Patologías Respiratorias

El diagnóstico y tratamiento de la mayor parte de enfermedades respiratorias actualmente sólo puede lograrse con base en una buena comprensión de los principios fisiológicos de la ventilación pulmonar e intercambio de gases. Algunas enfermedades respiratorias son el resultado de la imposibilidad de lograr una ventilación adecuada; otras corresponden a anomalías en la difusión de los gases a través de la membrana pulmonar, o del transporte desde los pulmones hacia los tejidos.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la quinta causa de muerte en EEUU [7]. En España afecta al 9% de la población entre edades de 40 y 69 años [8]. Es la patología respiratoria más compleja que en su fase de agudización conduce a la necesidad de ventilación mecánica (VM). Esta enfermedad se caracteriza por un incremento de la carga del sistema respiratorio, debido a un incremento anormal de la resistencia en la vía aérea (R_{aw}) y de la elastancia del sistema respiratorio (E_{rs}). El incremento en R_{aw} es generado por broncoespasmos, inflamación de la vía aérea u obstrucción física por mocos o cicatrices, y el aumento en E_{rs} es producido principalmente por la hiperinflación dinámica que se desarrolla cuando el tiempo espiratorio es insuficiente para que los pulmones expulsen la totalidad del aire inhalado. La carga generada por el incremento de E_{rs} es también conocida como presión positiva de retroceso elástico o presión intrínseca positiva al final de espiración (PEEPi o autoPEEP).

En la EPOC el incremento de R_{aw} y E_{rs} genera un aumento el trabajo respiratorio y la hiperinflación dinámica disminuye la eficiencia de los músculos respiratorios. Esta situación incrementa la energía demandada por los músculos inspiratorios, que tienden a fatigarse y a generar un deterioro del intercambio gaseoso de CO_2 y O_2 como consecuencia de la disminución de la acción muscular y de la ventilación alveolar (\dot{V}_A).

Debido a que este proyecto de tesis doctoral se enmarca en el desarrollo de herramientas computacionales que faciliten la aplicación de la VM en pacientes con EPOC, las patologías respiratorias son estudiadas teniendo en cuenta aspectos claves, como las causas de insuficiencia respiratoria y la fatiga de los músculos inspiratorios, y centrando la atención en aquellas enfermedades que están directamente relacionadas con la mecánica de la ventilación pulmonar, es decir, en aquellas que generan cambios en R_{aw} y E_{rs} y que son conocidas clínicamente como enfermedades obstructivas y restrictivas.

1.3.1. Insuficiencia Respiratoria

La insuficiencia respiratoria es una condición del sistema respiratorio en la que se presenta un deterioro del intercambio gaseoso de CO_2 y de O_2 . En general, ocurre debido principalmente a fallos en los pulmones que conducen a hipoxemia (insuficiencia tipo I) o a fallos en la bomba ventilatoria que producen hipoventilación alveolar e hipercapnia (insuficiencia tipo II) [9], ambos casos conllevan a la necesidad de VM.

La insuficiencia respiratoria debida a fallos pulmonares (o a fallos en el intercambio de gases) puede ser generada por: 1) una ventilación/perfusión (\dot{V}_E/\dot{Q}) anormal; 2) un incremento de la derivación pulmonar; 3) un deterioro de la difusión ó 4) una hipoventilación alveolar. El primer caso es el mecanismo más común de hipoxemia y se desarrolla cuando hay un

decrecimiento de la ventilación en regiones pulmonares con una perfusión normal o cuando existen zonas pulmonares con una mayor reducción de la ventilación que de la perfusión ($\dot{V}_E/\dot{Q} < \text{valor normal}$). El segundo caso se da cuando la mezcla de sangre venosa, ya sea intrapulmonar o intracardiaca, no pasa a través de alvéolos ventilados generando un $\dot{V}_E/\dot{Q} = 0$. El tercer caso ocurre cuando las vías de difusión de oxígeno desde los alvéolos hacia los capilares son incrementadas, mientras el área superficial pulmonar o el tiempo de tránsito de la sangre a través de los capilares pulmonares son reducidos, evitando un equilibrio gaseoso entre los alvéolos y los capilares pulmonares y provocando un descenso de la P_{aO_2} . Por último, en el cuarto caso, la disminución de la ventilación conlleva a una reducción de la tasa de oxígeno captado, lo que provoca una reducción de la P_{aO_2} [10].

La insuficiencia respiratoria debida a fallos generados en la bomba ventilatoria afectan principalmente a la ventilación, limitándola y generando hipercapnia. Existen tres causas principales que pueden conducir a éste tipo de insuficiencia: 1) un control central insuficiente para el nivel de energía demandado, en este caso, los centros de control pueden modificar reflexivamente su salida con el fin de prevenir fallas en los músculos respiratorios o evitar o posponer la fatiga; 2) defectos mecánicos en la pared torácica, como es el caso del torax batiente, enfermedades nerviosas (p. ej. el síndrome de Guillain-Barré y la poliomielitis) o enfermedades de los músculos respiratorios (p. ej. miopatías) que limiten la capacidad muscular; ó 3) cuando el sistema ventilatorio trabaja bajo cargas inspiratorias excesivas, los músculos inspiratorios se fatigan por lo que son incapaces de continuar generando una adecuada presión pleural que favorezca el flujo de aire hacia los pulmones [9, 11].

Aunque fallos en los pulmones conducen principalmente a hipoxemia e insuficiencias en la bomba ventilatoria causan hipercapnia, existe una importante interacción entre estos dos tipos de fallos. Insuficiencias tipo I son frecuentemente seguidas por insuficiencias tipo II, pues las enfermedades respiratorias que causan hipoxemia (tipo I) están usualmente caracterizadas por una mecánica pulmonar anormal, una situación que va acompañada por un aumento del trabajo respiratorio (resistivo o elástico) y, por lo tanto, de la energía demandada. Teniendo en cuenta el hecho de que la cantidad de energía disponible es reducida debido a la hipoxemia, se concluye que la enfermedad pulmonar puede resultar en fatiga muscular e insuficiencia ventilatoria (tipo II) debido al desequilibrio entre la energía demandada y la energía suministrada.

1.3.2. Trabajo muscular respiratorio

Al respirar espontáneamente, los músculos respiratorios deben generar la fuerza suficiente para superar las cargas elásticas y resistivas del sistema respiratorio. Además, los músculos

inspiratorios deben ser capaces de sostener dicha fuerza durante un tiempo y ajustar la ventilación (\dot{V}_E) de manera tal que exista un adecuado intercambio de gases. La fatiga es la incapacidad de los músculos para continuar generando suficiente presión para mantener \dot{V}_A [11] y se presenta generalmente tras una insuficiencia respiratoria tipo II. Es diferente de la debilidad muscular la cual es caracterizada por una reducción en la fuerza generada por los músculos inspiratorios y no es reversible durante el reposo, no obstante, la debilidad muscular predispone a la fatiga muscular.

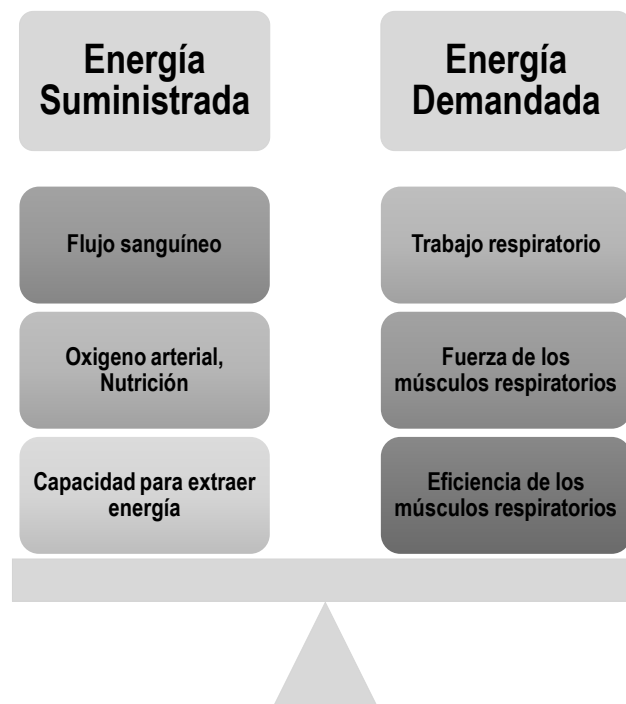


Figura 1.5. La resistencia de los músculos respiratorios está determinada por el equilibrio entre la energía suministrada y la energía demandada. Normalmente, la energía suministrada se ajusta a la demandada y existe una gran reserva. No obstante, cuando este equilibrio se vuelve a favor de la demanda, los músculos respiratorios se fatigan y se vuelven incapaces de sostener ventilaciones espontáneas.

La fatiga ocurre cuando la energía suministrada a los músculos respiratorios no se ajusta a la energía demandada. Los factores que predisponen a la fatiga muscular son aquellos que incrementan la energía respiratoria demandada y/o decrecen la energía suministrada [12] (ver figura 1.5).

Los factores que determinan la energía suministrada a los músculos respiratorios son el flujo sanguíneo muscular, el C_a , el O_2 y la concentración del sustrato sanguíneo así como la habilidad de los músculos respiratorios para extraer energía [9] (ver fig. 1.5). Particularmente el diafragma tiene una mayor capacidad para incrementar el flujo sanguíneo que los otros músculos esqueléticos, lo que favorece la extracción de energía durante cada ciclo respiratorio [13]. No obstante, la cantidad de flujo sanguíneo a través de los músculos

inspiratorios puede ser afectado por la intensidad y la duración de la contracción. Si los músculos inspiratorios permanecen contraídos durante todo el ciclo ventilatorio, como ocurre con el asma, el flujo sanguíneo de los músculos puede ser menor que el requerido [14].

Por otra parte, la energía demandada está determinada por el trabajo respiratorio y la fuerza y eficiencia de los músculos respiratorios [9].

- *Trabajo respiratorio*: El trabajo respiratorio incrementa proporcionalmente con la presión desarrollada por los músculos respiratorios en cada ciclo respiratorio y es expresado como una fracción de la presión máxima inspiratorio ($P_{I,max}$), \dot{V}_E , la dureza del ciclo (T_I/T_{TOT}) y la tasa de flujo inspiratorio medio (V_T/T_I). P_I incrementa si la carga resistiva (obstrucción de las vías aéreas, asma) o elástica (pulmones rígidos, edema pulmonar) impuesta a los músculos respiratorios aumenta.
- *Fuerza de los músculos respiratorios*: Un músculo débil requiere más energía en relación a su máximo consumo de energía para realizar una cantidad de trabajo determinado. La fuerza muscular realizada por el músculo esquelético que es suficiente para provocar fatiga es una función de la máxima fuerza que el músculo puede desarrollar. Cualquier condición que decrezca la máxima fuerza disminuye la fuerza del músculo y lo predispone a la fatiga. Tales condiciones incluyen atrofia muscular, inmadurez, enfermedades neuromusculares y funcionamiento en una parte ineficiente de la longitud/extensión del músculo, como durante una hiperinflación aguda donde los músculos trabajan a una longitud más corta.
- *Eficiencia de los músculos respiratorios*: La eficiencia muscular es la relación entre el trabajo realizado por los músculos respiratorios y la energía consumida. Se sabe que la eficiencia de los músculos respiratorios cae en pacientes con hiperinflación. Se ha demostrado que, para el mismo trabajo respiratorio, el costo de oxígeno es significativamente alto en pacientes con enfisema que en sujetos normales. Esto sucede, en pacientes enfisematosos, donde algunos músculos respiratorios pueden contraerse isométricamente (consumen energía pero no realizan trabajo) o están operando en una parte ineficiente de su relación fuerza/longitud: una fuerza de contracción mayor es requerida para producir un cambio determinado de presión y un grado de excitación mayor es requerido para realizar una fuerza dada. Por lo que ambas condiciones conducen a incrementar el consumo de energía para una presión determinada.

1.3.3. Patologías Obstructivas

Las patologías obstructivas se caracterizan por la presencia de una elevada R_{aw} que conlleva a una limitación considerable del flujo respiratorio, principalmente durante la espiración. La presencia de esta limitación produce hiperinflación dinámica pulmonar, pues los pulmones son incapaces de exhalar todo el aire inspirado durante una espiración pasiva debido a la alta carga resistiva.

La hiperinflación dinámica, que es el aumento anormal de la capacidad residual funcional (FRC), ocasiona un incremento de la elastancia pulmonar (E_l) y disminuye la eficiencia de los músculos inspiratorios. El aumento de E_l se ve reflejado en el incremento del PEEPi, por lo que los músculos inspiratorios deben generar un esfuerzo mayor que supere este nivel de presión antes de que el flujo en la vía aérea inicie. En este sentido, el PEEPi actúa como un umbral de activación que aumenta el trabajo respiratorio y, por lo tanto, la energía demandada.

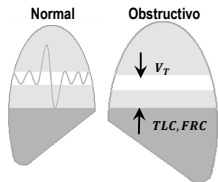
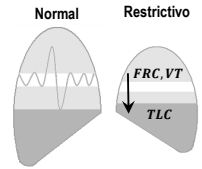
El sistema respiratorio, como respuesta al aumento de la carga, tiende a adoptar un patrón respiratorio rápido y superficial: disminuye V_T , aumenta f_R y mantiene \dot{V}_E constante o la incrementa ligeramente [15]. Aunque este patrón ayuda a aliviar la carga ventilatoria y posponer la fatiga de los músculos respiratorios mediante el decrecimiento de la presión inspiratoria (P_I) desarrollada en cada ciclo respiratorio (gracias a la disminución de V_T), no es eficiente en términos de intercambio de gases. Dicho patrón, favorece el aumento de la ventilación del espacio muerto (\dot{V}_D) y la generación de hipercapnia. Además, el incremento de f_R agrava la hiperinflación dinámica que incrementa aún más la \dot{V}_D y la retención de CO_2 [9]. Los mecanismos neurofisiológicos que conllevan a adoptar este patrón ventilatorio cuando la carga respiratoria es aumentada son aún desconocidos [9, 16]. La tabla 1.1 muestra algunas de las características más importantes de este tipo de enfermedad.

1.3.4. Patologías Restrictivas

Las enfermedades pulmonares restrictivas (EPR) se caracterizan por valores reducidos de la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital (VC) y volumen pulmonar en reposo. Si la patología restrictiva es causada por una enfermedad del parénquima pulmonar, el desorden restrictivo va acompañado de una transferencia de gas reducida (insuficiencia respiratoria tipo I).

Los pacientes con EPR sufren un incremento de la elasticidad pulmonar (aumento de E_l) que les produce disnea debido al esfuerzo que deben hacer para superar la elevada carga elástica. La tabla 1.1 muestra algunas de las características más importantes de este tipo de enfermedad.

Tabla 1.1. Características más notorias del patrón ventilatorio de pacientes con patologías obstructivas (EPOC) y restrictivas (EPR)

PATOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
<p>Pacientes Obstructivos</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada resistencia en la vía aérea ($\uparrow R_{aw}$). • Reducción del flujo respiratorio ($\downarrow \dot{V}$). • Hiperinflación dinámica ($\uparrow FRC$). • Aumento de la elastancia pulmonar ($\uparrow E_L$). • Respiración superficial y rápida ($\downarrow V_T$ y $\uparrow f_R$). • Retención de CO_2 y fatiga de los músculos respiratorios. • Posee un V_T mayor comparado con un paciente restrictivo.
<p>Pacientes Restrictivos</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada elastancia pulmonar ($\uparrow E_L$) • Bajos volúmenes pulmonares ($\downarrow FRC$, $\downarrow TLC$ y $\downarrow VC$). • Diafragma aplanado • Reducida acción mecánica de los músculos respiratorios • Patrón ventilatorio superficial y rápido ($\downarrow V_T$ y $\uparrow f_R$). • Posee una f_R mayor comparado con un paciente obstructivo.

1.4. Ventilación Mecánica

La ventilación mecánica (VM) es una técnica de soporte vital ampliamente utilizada en situaciones clínicas de deterioro de la función respiratoria, ya sea de origen intra o extra pulmonar. Es un procedimiento de ventilación artificial que emplea un ventilador, para suplir la función de los músculos respiratorios de una persona que no puede respirar por sí misma, de forma que influya en la ventilación pulmonar y mejore el suministro de O_2 y la eliminación de CO_2 . Se puede considerar como el producto de la interacción paciente-ventilador, a quien por medio de éste equipo se le controlan las variables principales del proceso ventilatorio: presión, volumen y flujo.

El objetivo de la ventilación mecánica (VM) es asegurar que el paciente reciba la ventilación de gases apropiada, que satisfaga las necesidades fisiológicas de éste sin dañar los pulmones, deteriorar la función circulatoria o incrementar su incomodidad. Debido a que es una técnica que puede llegar a ser perjudicial, especialmente cuando el paciente posee una enfermedad pulmonar, sólo debe ser tenida en cuenta cuando el balance de riesgo de no intervención sea considerablemente mayor que el riesgo de aplicarla.

1.4.1. Mecanismos de la Ventilación Mecánica

Durante la VM el ventilador ayuda a obtener la presión necesaria para que el aire fluya hacia los pulmones e incremente el aire contenido en ellos en cada ciclo ventilatorio. Esto se logra gracias a la aplicación de una presión positiva durante la inspiración, en la entrada de la vía aérea, que crea gradiente de presión que condiciona la entrada de aire a los pulmones hasta que el incremento progresivo en la presión alveolar ocasionado por la distensión pulmonar iguala la existente en la entrada de la vía aérea. El inicio de la espiración se produce al retirar la presión positiva, lo que genera una situación opuesta a la anterior, con salida de gas hasta que la presión se iguala, de nuevo, con la atmosférica.

La interacción entre el paciente y el ventilador durante la inspiración y la espiración, en términos de presión, volumen, flujo y tiempo es compleja. No obstante, éstas variables pueden ser representadas a través de un modelo de primer orden [17] que considera a una única resistencia (R que representa la resistencia de las vías aéreas y del tubo endotraqueal) conectada en serie a una única elastancia (E que representa la elastancia de los pulmones y la caja torácica), tal como se indica en la siguiente expresión:

$$\Delta P_{TR}(t) + \Delta P_{musc}(t) = EV(t) + R\dot{V}(t) \quad (1.1)$$

La presión transrespiratoria del sistema (ΔP_{TR} , i.e. la presión de la vía aérea leída en un ventilador) y la presión muscular (P_{musc}) generan un volumen inspiratorio ($V(t)$) y flujo de aire hacia los pulmones ($\dot{V}(t)$), siempre y cuando ambas presiones estén sincronizadas y superen las cargas (presiones) generadas por la elastancia ($EV(t)$) y la resistencia ($R\dot{V}(t)$) del sistema. En este caso la presión, el volumen y el flujo son variables que dependen del tiempo y son medidas en relación a sus valores al final de la espiración.

Para la espiración pasiva, tanto la presión del ventilador como la muscular están ausentes, por lo que la ecuación 1.1 se convierte en:

$$-R\dot{V}(t) = EV(t) \quad (1.2)$$

El signo negativo sobre el lado izquierdo de la expresión indica la dirección del flujo durante la espiración. Esta ecuación también muestra que el flujo espiratorio pasivo es generado por la energía almacenada en el compartimento elástico (pulmones y caja torácica) durante la inspiración.

De la ecuación 1.1 se puede deducir que si los músculos respiratorios del paciente no están trabajando ($P_{musc} = 0$) el ventilador debe generar toda la presión necesaria durante la inspiración. Por otro lado, un ventilador no es necesario para una ventilación espontánea

normal ($P_{vent} = 0$). Entre estos dos extremos un número infinito de combinaciones de presión muscular (esfuerzo del paciente) y presión del ventilador son posibles bajo la denominación general de *soporte ventilatorio parcial*.

Variables de control

Con la ecuación 1.1 el comportamiento matemático de las variables ($P(t)$, $\dot{V}(t)$ y $V(t)$) puede ser determinado haciendo a una variable independiente y a las otras dos dependientes, lo que constituye la base teórica para clasificar a los ventiladores como controlados por presión, por flujo o por volumen. Es decir, en una ventilación controlada por presión, $P(t)$ es la variable independiente y toma, por ejemplo, la forma de una función escalón (la presión toma una forma de una onda rectangular). En este caso, la forma de onda de $\dot{V}(t)$ y $V(t)$ dependerán de $P(t)$ y de los parámetros R y E . Algunos ventiladores sólo controlan la duración del tiempo inspiratorio (T_I) y espiratorio (T_E), por lo que en este contexto, se dice que el ventilador es controlado por tiempo.

Por otro lado, un ventilador puede controlar o asistir una ventilación suministrando un volumen a través de un mecanismo controlado por presión o por volumen. En este contexto, los términos "controlar/asistir" hacen alusión a la forma como el ventilador "controla" el patrón ventilatorio del paciente activando la inspiración (sustituyendo el control neurológico del paciente) o "asiste" el esfuerzo inspiratorio después de que este ha activado la inspiración. Ambas formas de soporte pueden ser evaluadas por la ausencia o presencia de esfuerzos inspiratorios al inicio de cada ciclo respiratorio y son conocidas como "soporte total" o "soporte parcial", respectivamente (ver subapartado 1.4.2).

Variables de fase

La ventilación mecánica es un proceso periódico compuesto principalmente por cuatro fases: la fase de activación (inicio de la inspiración), la fase de suministro de flujo (la inspiración), la fase de ciclado (finalización de la inspiración) y la fase espiratoria. Tales fases permiten indicar cómo un ventilador inicia, sostiene y detiene una inspiración y qué hace entre inspiraciones. En particular, la presión, el volumen, el flujo y el tiempo pueden ser medidos y usados para iniciar, sostener y finalizar cada fase, por lo que pueden ser denominadas como variables de fase de activación, límite y de ciclado respectivamente. La variable controlada durante la espiración se denomina variable de línea de base.

Variable de activación (*trigger*): Es la variable que inicia una ventilación, normalmente esta puede ser: (1) el tiempo, en la que las ventilaciones son activadas por un temporizador; (2) la presión (*pressure trigger*), en la que el esfuerzo inspiratorio del paciente decrece la

presión de línea de base una cantidad preestablecida para activar el ventilador (sensibilidad de presión); y (3) el flujo (flow trigger), en la que el esfuerzo inspiratorio del paciente genera un flujo de aire hacia sus pulmones que excede el nivel de activación de flujo prefijado (sensibilidad de flujo).

Variable límite: La variable límite es la variable controlada durante la inspiración. Esta puede alcanzar y mantener un valor/patrón preestablecido antes de que la inspiración finalice. Dos variables límites comúnmente usadas son: (1) el flujo, en el cual la tasa de flujo y su patrón son preconfigurados y la presión en las vías aéreas varía, y (2) la presión, en la que la presión inspiratoria es preconfigurada y el flujo inspiratorio cambia.

Variable de ciclado: Es la que finaliza la fase inspiratoria, las cuatro posibles variables son normalmente utilizadas: (1) el volumen, en la cual una ventilación es finalizada cuando un volumen prefijado es alcanzado; (2) el tiempo, en donde la ventilación es finalizada cuando un tiempo inspiratorio preestablecido es transcurrido; (3) el flujo, en el que la ventilación es finalizada cuando el flujo inspiratorio cae por debajo de un valor prefijado; y (4) la presión, en donde la ventilación finaliza cuando una presión inspiratoria preestablecida es alcanzada. Estos cuatro mecanismos son también comúnmente utilizados para clasificar a los ventiladores mecánicos como ciclados por volumen, ciclados por tiempo, ciclados por flujo y ciclados por presión respectivamente.

Variable de línea de base: Es el parámetro controlado durante la espiración. Aunque, la presión, el volumen y el flujo pueden servir como línea de base durante la espiración, el control por presión es el más práctico y ha sido implementado en todos los ventiladores modernos. La línea de base o la presión en la espiración es siempre medida con relación a la presión atmosférica, por lo tanto, cuando se quiere una presión que exceda a la presión atmosférica, se fija un valor positivo, denominado presión positiva al final de la espiración o PEEP por sus siglas en inglés (Positive End Expiratory Pressure).

Las principales ventajas del PEEP son el aumento de la capacidad residual funcional (FRC), el aumento en la P_{aO_2} , disminución del riesgo potencial de toxicidad por oxígeno, disminución de corto circuito (mantenimiento de reclutamiento alveolar conseguido en fase inspiratoria), prevención de la atelectrauma, prevención de atelectasias y redistribución del líquido alveolar. Cuando esta variable es usada durante la ventilación espontánea se denomina CPAP (presión positiva continua en las vías aéreas).

Por otro lado, las desventajas del PEEP se relacionan con el incremento en la presión media en la vía aérea, disminución del retorno venoso, aumento en la resistencia vascular pulmonar y disminución del gasto cardiaco. A nivel pulmonar puede ser el punto de partida del barotrauma y puede causar disminución de la distensibilidad. Estos efectos desventajosos

ocurren cuando se utilizan niveles excesivos, por lo que es importante establecer niveles óptimos de PEEP, mediante el monitoreo hemodinámico y/o el análisis del punto de inflexión inferior de la curva presión vs volumen, el cual determina el valor más adecuado de PEEP.

1.4.2. Tipos de Ventilación Mecánica

Los tipos de ventilación mecánica hacen referencia especialmente a la posibilidad de la participación activa del paciente en su propia ventilación, estos tipos se clasifican como controlados, asistidos, intermitentes y espontáneos.

Ventilación controlada: También denominada Ventilación Mandatoria Continua (CMV). En este tipo de ventilación todas las respiraciones son controladas u obligadas y se utiliza cuando hay ausencia del esfuerzo inspiratorio por parte del paciente. En este caso, el individuo es ventilado de acuerdo a las variables de control preestablecidas por el médico.

Ventilación asistida/controlada: En este tipo de ventilación, el ciclo ventilatorio puede ser activado por el paciente (iniciado por el paciente y suministrado por el ventilador), ya que se inicia cuando el esfuerzo inspiratorio de este es igual al nivel de sensibilidad determinado por el operador en el ventilador, lo que le permite al paciente realizar ventilaciones espontáneas. El mecanismo de activación de cada ciclo ventilatorio puede ser configurado por presión o por flujo, según el sistema de sensibilización que posea el ventilador; en este caso la variable límite controlada puede ser presión o volumen. Este tipo de ventilación sincroniza el esfuerzo inspiratorio del paciente con la insuflación del ventilador.

Ventilación intermitente: También conocida como Ventilación Mandatoria Intermitente (IMV), en este caso las ventilaciones pueden ser mandatorias o espontáneas. Este tipo de ventilación permite al paciente realizar ventilaciones espontáneas intercaladas entre los ciclos mandatorios del ventilador. La ventilación intermitente se subdivide, a su vez, en dos tipos más de ventilación mecánica: no sincronizada, en donde las ventilaciones mandatorias son asincrónicas con los esfuerzos inspiratorios del paciente; y sincronizada, donde los ciclos de ventilación pueden ser disparados por el paciente durante los ciclos mandatorios.

Ventilación espontánea: Este tipo de ventilación está basada en la demanda del paciente. El flujo y el volumen inspiratorio están determinados por el esfuerzo inspiratorio del individuo. La ventilación es tanto iniciada (activada) como detenida (ciclada) por el paciente. Es importante anotar que a diferencia del proceso de ventilación espontáneo, bajo el contexto de ventilación mecánica, cuando se habla de una ventilación espontánea, se hace referencia siempre a aquella ventilación que es tanto iniciada como ciclada por el paciente.

1.4.3. Modos básicos de ventilación mecánica

Un modo ventilatorio define la forma en como un ventilador controla o asiste las ventilaciones de un paciente bajo VM. La clasificación y la nomenclatura que describe a los diferentes modos de ventilación es bastante confusa [17–19]. En la gráfica 1.6 se muestran algunos criterios que se tienen en cuenta a la hora de definir un modo ventilatorio, como se puede observar dichos criterios están basados en los conceptos descritos en la sección anterior.

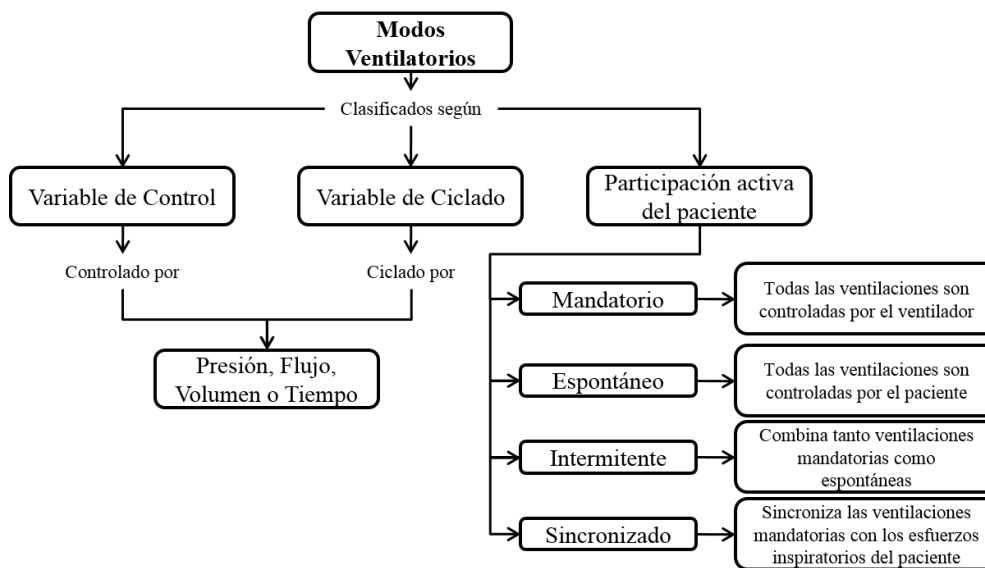


Figura 1.6. Clasificación de los Modos Ventilatorios

En la práctica médica son usualmente usados cuatro modos de ventilación con presión positiva: asistido/controlado por volumen (VAC), controlado/asistido por presión (PAC), ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) y ventilación de presión soporte (PSV). En el modo VAC el operador determina V_T , f_R , la relación $T_I : T_E$, el patrón y pico del flujo inspiratorio, F_{ICO_2} y el $PEEP$; las ventilaciones pueden ser iniciadas por el paciente ya sea por flujo o por presión si el modo es asistido. En el modo PAC el operador determina la presión inspiratoria por encima del $PEEP$, f_R y la relación $T_I : T_E$, al igual que en el modo anterior, las ventilaciones pueden ser activadas por el paciente. En el modo PSV el valor de P_I y el $PEEP$ son determinados por el operador, no obstante, las ventilaciones son iniciadas y cicladas por el paciente. El modo SIMV combina los modos ventilatorios VAC y PSV, si las ventilaciones mandatorias/asistidas son controladas por volumen, o los modos PAC y PSV si las ventilaciones mandatorias/asistidas son controladas por presión.

El modo de ventilación por liberación de presión en la vía aérea (APRV) es una forma de ventilación binivel diseñada para asistir la ventilación espontánea en dos niveles alternos

de presión ($> P_{atm}$). El ventilador conmuta automática y periódicamente entre dos niveles de presión positiva en la vía aérea y CPAP (P alta y baja), determinados por el operador, en los que el paciente puede respirar libremente combinando ventilaciones espontáneas y mandatorias. Las liberaciones periódicas proporcionan un V_T y una f_R de fondo que proporcionan un aclaramiento del CO_2 . Los periodos de sostenimiento del CPAP o de la presión de la vía aérea aumentan el reclutamiento de los alveólos en los pulmones y mejoran la oxigenación. El paso de un nivel a otro se produce por las programaciones de tiempo o por el trabajo respiratorio del paciente.

El BIPAP (bilevel positive airway pressure) es un modo anterior al APRV, su principio de operación es similar al APVR sólo que los tiempos de liberación de la presión son mucho más prolongados. El APRV es usualmente reservado para pacientes con IRA/EPR mientras en BIPAP puede ser visto como un modo aplicable a pacientes con IRA quienes se están moviendo hacia la fase de destete o desconexión de la máquina. No obstante, el BIPAP puede ser aplicado con una variedad de tiempos y presiones que permiten mimetizar otros modos de ventilación.

1.4.4. Modos de ventilación avanzados

Nuevos modos de ventilación mecánica con sistemas de control en lazo cerrado avanzados están actualmente disponibles, y en el futuro podrían llegar a asumir un gran papel en el soporte de pacientes críticos de las unidades de cuidados intensivos por dos razones: (1) dos modos de ventilación, ventilación proporcional asistida (PAV) [20] y asistencia ventilatoria ajustada neuronalmente (neurally adjusted ventilatory assist - NAVA) [21], asisten proporcionalmente el esfuerzo del paciente, mejorando la sincronización paciente-ventilador; (2) otros sistemas que automatizan el razonamiento médico con sistemas avanzados en lazo cerrado, tales como el SmartCare [22] y la ventilación con soporte adaptativo (ASV) [23], tienen el potencial de mejorar la transferencia de conocimiento a través de implementaciones continuas de protocolos de automatización. Además, ellos pueden mejorar las interacciones entre el paciente y el ventilador así como los resultados del tratamiento, y proporcionar soluciones parciales al déficit clínico evidenciado en este tratamiento, reduciendo los costos relacionados con la UCI, el tiempo de ventilación mecánica y la carga de trabajo del personal [24].

1.4.5. Efectos del circuito al paciente

La presión, el volumen y el flujo que recibe el paciente, no son precisamente los mismos que el médico configura en el ventilador. Algunas veces estas diferencias son causadas por

imprecisiones instrumentales o errores de calibración. Pero muy frecuentemente, el circuito de suministro al paciente contribuye a las discrepancias entre los valores deseados y los experimentados por el paciente. Esto es debido a que el circuito tiene su propia resistencia y compliancia, por lo que las mediciones realizadas en el extremo proximal del circuito al ventilador difieren de las mediciones en la parte distal. La presión del extremo proximal será mayor a la presión en la parte distal. Además, el volumen y el flujo proporcionado por el ventilador serán mayores a los experimentados por el paciente debido a la compliancia del circuito al paciente. Para solventar este problema, algunos fabricantes de ventiladores han optado por ubicar los sensores de medición de flujo en una zona proximal al paciente.

1.4.6. Protocolos de Destete

El destete del ventilador mecánico es un proceso esencial y universal en el cuidado crítico de paciente enfermos intubados que están recibiendo ventilación mecánica. El destete cubre el proceso entero de liberación del paciente del soporte mecánico y del tubo endotraqueal, incluyendo aspectos relevantes del cuidado de la atención terminal. Hay cierta incertidumbre con respecto a los mejores métodos para llevar a cabo este proceso, los cuales generalmente requieren la participación del paciente durante la fase de recuperación de la enfermedad. Esto hace que el destete sea un problema clínico importante tanto para los pacientes como para los médicos [25–27].

Una exacerbación aguda en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), frecuentemente requiere asistencia respiratoria mediante un ventilador mecánico, invasiva o no invasiva, y tiempos prolongados de destete que representan un factor de riesgo y aumentan la probabilidad de reintubación [28–30].

Aunque el destete temprano es preferible, aún hay debate sobre el mejor procedimiento de destete [25]. La prueba de la tolerancia a la ventilación mecánica (spontaneous breathing trials, SBT) con la pieza en T o la ventilación con presión de soporte (PSV) son métodos comunes de destete, no obstante, ambas técnicas requieren un monitoreo cercano de las señales del paciente con el fin de identificar un posible fallo. Además, la experiencia del personal de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con el PSV es importante para establecer adecuadamente el nivel de presión [25, 31, 32]. Los modos ventilatorios en lazo cerrado (closed-loop) y procedimientos de destete automatizados tienen como objeto establecer los niveles de presión de soporte más adecuados para el paciente y promover la pronta extubación, con resultados contradictorios [33].

Actualmente, los modos en los cuales el paciente puede participar activamente en su propia ventilación son utilizados durante esta fase. Dentro de las modalidades convencionales

están los modos mandatorio intermitente (IMV) y presión de soporte (PSV) [24] y, en las modalidades avanzadas, la ventilación asistida proporcional (proportional assist ventilation, PAV), la asistencia ventilatoria ajustada neuronalmente (neurally adjusted ventilatory assist, NAVA) y la ventilación con soporte adaptativo (adaptive support ventilation, ASV) [34].

La ventilación de soporte adaptativo (ASV) ha mostrado ser un mejor modo que PSV [35] y IMV [36], siendo IMV el peor [37] en el tratamiento de pacientes graves con EPOC, ya que proporciona tanto ventilaciones controladas por presión como ventilaciones asistidas mediante PS, de acuerdo a las necesidades del paciente [36, 38, 39]. Algunos estudios han evaluado el uso de ASV en el destete y han mostrado una reducción del tiempo de destete con un menor número de ajustes del ventilador, así como una menor necesidad de medición de los gases arteriales [39].

Bibliografía

- [1] A. C. Guyton, "Respiration: regulation of respiration," in *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13th ed., J. E. Hall, Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2015, ch. Chapter 42, pp. 539–546.
- [2] J. J. Batzel, F. Kappel, D. Schneditz, and H. T. Tran, *Cardiovascular and respiratory systems : modeling, analysis, and control*. Society for Industrial Mathematics, 2007.
- [3] A. M. Hernández, "Análisis del Sistema de Control Respiratorio ante Estímulos y Patologías Ventilatorias," Ph.D. dissertation, Universidad Politécnica de Catalunya, 2007. [Online]. Available: <https://bioart.upc.edu/theses/imatges/tesi-mauricio>
- [4] J. B. West, "Respiratory physiology: The essentials," *British Journal of Diseases of the Chest*, vol. 69, pp. 293–295, jan 1975.
- [5] J. Duffin, "Model Validation and Control Issues in the Respiratory System," in *Mathematical Modeling and Validation in Physiology*, ser. Lecture Notes in Mathematics, J. J. Batzel, M. Bachar, and F. Kappel, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp. 133–162.
- [6] R. Wasserman, Karlman and Whipp, Brian J. and Casaburi, "Respiratory Control During Exercise," in *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc., 2011, pp. 595–619.
- [7] C. D. Mathers and D. Loncar, "Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030," *PLoS Medicine*, vol. 3, no. 11, p. e442, nov 2006.
- [8] J. L. Izquierdo, C. Barcina, J. Jiménez, M. Muñoz, and M. Leal, "Study of the burden on patients with chronic obstructive pulmonary disease," *International Journal of Clinical Practice*, vol. 63, no. 1, pp. 87–97, jan 2009.
- [9] C. Roussos and A. Koutsoukou, "Respiratory failure," *European Respiratory Journal*, vol. 22, no. 47 suppl, pp. 3s–14s, 2003.
- [10] R. J. Mason, V. C. Broaddus, T. Martin, T. King Jr, D. Schraufnagel, J. F. Murray, and J. A. Nadel, "Acute hypoxemic respiratory failure," in *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine: 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences, 2010.
- [11] C. Roussos and E. J. M. Campbell, "Respiratory muscle energetics," *Handbook of Physiology, Sect.3, Vol.3: Respiration*, vol. 3, no. PART 2,

- pp. 481–509, 1986.
- [12] T. Vassilakopoulos, S. Zakyntinos, and C. Roussos, “Respiratory muscles and weaning failure,” *European Respiratory Journal*, vol. 9, no. 11, pp. 2383–2400, nov 1996.
- [13] C. H. Robertson, W. L. Eschenbacher, and R. L. Johnson, “Respiratory muscle blood flow distribution during expiratory resistance,” *The Journal of clinical investigation*, vol. 60, no. 2, pp. 473–80, aug 1977.
- [14] S. N. Hussain, G. Simkus, and C. Roussos, “Respiratory muscle fatigue: A cause of ventilatory failure in septic shock,” *Journal of Critical Care*, vol. 1, no. 1, p. 62, mar 1986.
- [15] J. Šorli, A. Grassino, G. Lorange, and J. Milic-Emili, “Control of Breathing in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease,” *Clinical Science*, vol. 54, no. 3, pp. 295–304, mar 1978.
- [16] S. G. Kelsen, N. S. Cherniack, and Y. Jammes, “Control of motor activity to the respiratory muscles,” *Lung biology in health and disease*, vol. 29, pp. 493–529, 1985.
- [17] R. L. Chatburn and E. Mireles-cabodevila, “Closed-Loop Control of Mechanical Ventilation : Description and Classification of Targeting Schemes,” *Respiratory care*, vol. 56, no. 1, pp. 85–102, 2011.
- [18] R. L. Chatburn, “Understanding mechanical ventilators.” *Expert review of respiratory medicine*, vol. 4, no. 6, pp. 809–19, dec 2010.
- [19] —, “Classification of Ventilator Modes: Update and Proposal for Implementation,” *Respiratory Care*, vol. 52, no. 3, pp. 301–323, 2012.
- [20] M. Younes, “Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory.” *The American review of respiratory disease*, vol. 145, no. 1, pp. 114–20, Jan. 1992.
- [21] C. Sinderby, J. Spahija, and J. Beck, “Neurally-adjusted ventilatory assist,” in *Mechanical Ventilation*. Springer, 2005, pp. 125–134.
- [22] M. Dojat, L. Brochard, F. Lemaire, and A. Harf, “A knowledge-based system for assisted ventilation of patients in intensive care units,” *International Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 9, no. 4, pp. 239–250, dec 1992.
- [23] R. S. Campbell, R. D. Branson, and J. A. Johannigman, “Adaptive support ventilation.” *Respiratory care clinics of North America*, vol. 7, no. 3, p. 425, 2001.
- [24] M. Karcz, A. Vitkus, P. J. Papadacos, D. Schwaiberger, and B. Lachmann, “State of the Art Mechanical Ventilation,” *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, vol. 26, no. 3, pp. 486–506, may 2011.
- [25] J.-M. Boles, J. Bion, A. Connors, M. Herridge, B. Marsh, C. Melot, R. Pearl, H. Silverman, M. Stanchina, A. Vieillard-Baron, and T. Welte, “Weaning from mechanical ventilation,” *European Respiratory Journal*, vol. 29, no. 5, pp. 1033–1056, may 2007.
- [26] R. D. Branson, “Modes to Facilitate Ventilator Weaning,” *Respiratory Care*, vol. 57, no. 10, pp. 1635–1648, oct 2012.
- [27] D. Hess, “Ventilator Modes Used in Weaning,” *Chest*, vol. 120, no. 6, pp. 474S–476S, dec 2001.
- [28] D. R. Hess, “Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure,” *Respiratory Care*, vol. 58, no. 6, pp. 950–972, jun 2013.
- [29] I. Vallverdú, N. Calaf, M. Subirana, A. Net, S. Benito, and J. Mancebo, “Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 158, no. 6, pp. 1855–1862, dec 1998.
- [30] L. Brochard, A. Rauss, S. Benito, G. Conti, J. Mancebo, N. Rekik, A. Gasparetto, and F. Lemaire, “Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support

- during weaning from mechanical ventilation.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 150, no. 4, pp. 896–903, oct 1994.
- [31] L. Brochard, A. Harf, H. Lorino, and F. Lemaire, “Inspiratory Pressure Support Prevents Diaphragmatic Fatigue during Weaning from Mechanical Ventilation,” *American Review of Respiratory Disease*, vol. 139, no. 2, pp. 513–521, feb 1989.
- [32] A. Esteban, A. Anzueto, F. Frutos, I. Alía, L. Brochard, T. E. Stewart, S. Benito, S. K. Epstein, C. Apezteguía, P. Nightingale, A. C. Arroliga, and M. J. Tobin, “Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, no. 3, pp. 345–355, 2002.
- [33] L. Bouadma, F. Lellouche, B. Cabello, S. Taillé, J. Mancebo, M. Dojat, and L. Brochard, “Computer-driven management of prolonged mechanical ventilation and weaning: a pilot study,” *Intensive Care Medicine*, vol. 31, no. 10, pp. 1446–1450, oct 2005.
- [34] F. Lellouche and L. Brochard, “Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare),” *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 23, no. 1, pp. 81–93, mar 2009.
- [35] D. S. Sulemanji, A. Marchese, M. Wysocki, and R. M. Kacmarek, “Adaptive support ventilation with and without end-tidal CO₂ closed loop control versus conventional ventilation,” *Intensive Care Medicine*, vol. 39, no. 4, pp. 703–710, apr 2013.
- [36] C. F. Sulzer, R. Chioléro, P.-G. Chassot, X. M. Mueller, and J.-P. Revelly, “Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: A randomized controlled study,” *Anesthesiology*, vol. 95, no. 6, pp. 1339–1345, 2001.
- [37] A. Esteban, F. Frutos, M. J. Tobin, I. Alía, J. F. Solsona, V. Valverdu, R. Fernández, M. A. de la Cal, S. Benito, R. Tomás, D. Carriedo, S. Macías, and J. Blanco, “A Comparison of Four Methods of Weaning Patients from Mechanical Ventilation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 6, pp. 345–350, feb 1995.
- [38] A. H. Petter, R. L. Chioléro, T. Cassina, P.-G. Chassot, X. M. Müller, and J.-P. Revelly, “Automatic “Respirator/Weaning” with Adaptive Support Ventilation: The Effect on Duration of Endotracheal Intubation and Patient Management,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 97, no. 6, pp. 1743–1750, dec 2003.
- [39] D. A. Dongelmans, D. P. Veelo, F. Paulus, B. A. J. M. de Mol, J. C. Korevaar, A. Kudoga, P. Middelhoek, J. M. Binnekade, and M. J. Schultz, “Weaning Automation with Adaptive Support Ventilation: A Randomized Controlled Trial in Cardiothoracic Surgery Patients,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 108, no. 2, pp. 565–571, feb 2009.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

2.1. Introducción

Este capítulo describe la problemática existente en la práctica clínica que ha dado origen a la realización de esta tesis doctoral. Inicialmente se da una breve descripción de las indicaciones para la ventilación mecánica así como las principales herramientas utilizadas en la configuración de un ventilador mecánico en pacientes con patologías obstructivas y restrictivas. Posteriormente, se presentan los modelos del sistema respiratorio abordados en esta tesis doctoral en función de los mecanismos de control utilizados en cada uno de ellos para ajustar el patrón ventilatorio bajo demandas ventilatorias incrementadas. También se presentan modelos de la mecánica ventilatoria capaces de simular las patologías respiratorias de interés. Dado que algunos de los modelos analizados consideran la minimización del trabajo respiratorio (WOB) como un criterio de control para ajustar el patrón ventilatorio, diversas técnicas de optimización utilizadas en aplicaciones biomédicas son descritas brevemente. Seguidamente, se presentan los objetivos de la tesis, se realiza una descripción de la población bajo estudio y se presenta la metodología aplicada en el desarrollo del trabajo para la obtención de los resultados presentados en los siguientes capítulos. Finalmente, se explica el marco en el que se ha desarrollado la presente tesis doctoral.

Como se mencionó en un comienzo, el tema de investigación en el cual se enmarca esta tesis doctoral surge de necesidades evidenciadas en la práctica clínica. La ventilación mecánica es una técnica de soporte vital ampliamente utilizada en circunstancias de deterioro de la función respiratoria, ya sea de origen intra o extra pulmonar. Dicha técnica se realiza a través de diferentes modalidades que brindan un soporte total o parcial de la ventilación. En general, cuando un paciente requiere ventilación mecánica, aparecen dos fases consecutivas. La primera, cuando el paciente presenta un insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y necesita la sustitución total de su función ventilatoria y, la segunda, cuando el paciente ya ha superado

la fase aguda de la enfermedad pero aún necesita soporte parcial del ventilador. En este último caso, el paciente respira y el ventilador soporta cada una de las ventilaciones o *esfuerzos respiratorios* que detecta, por lo que si el ventilador no es configurado correctamente, puede dar paso a la aparición de asincronías en donde el ventilador no detecta los esfuerzos respiratorios del paciente o asiste al paciente cuando este no necesita.

Determinar el modo ventilatorio a aplicar en función de la fase de cada enfermedad y de las necesidades ventilatorias del paciente es un paso definitivo en el tratamiento clínico, pues de la configuración de los parámetros ventilatorios depende la respuesta del paciente a dicho soporte y, por lo tanto, su tiempo de recuperación. En este sentido, el desarrollo de herramientas que permitan predecir la interacción entre un paciente respiratorio y un ventilador mecánico aportaría información valiosa a médicos en la aplicación de la ventilación asistida.

Debido a que, antes de decidir cuál es el modo ventilatorio más adecuado para un determinado paciente, resulta fundamental conocer y predecir apropiadamente su patrón ventilatorio y los parámetros que lo afectan, diversos modelos del sistema respiratorio han sido abordados en la línea de investigación en la cual se enmarca esta tesis doctoral. Las respuestas en régimen permanente de tales modelos cuando son sometidos a estímulos ventilatorios ya han sido caracterizadas y validadas con datos experimentales de sujetos sanos y patológicos. No obstante, la dinámica de las respuestas transitorias aún no ha sido evaluada. Es por esta razón, que para esta tesis doctoral se propone la formulación de un modelo dinámico del sistema respiratorio que permita la simulación de estímulos ventilatorios y de enfermedades obstructivas y restrictivas. Adicionalmente, se plantea también el desarrollo de una herramienta interactiva e intuitiva, basada en el modelo desarrollado, a través de la cual se puedan simular situaciones reales de pacientes respiratorios bajo ventilación mecánica asistida.

2.2. Motivación

Las enfermedades respiratorias son una de las principales causas de muerte y enfermedad en Europa y el mundo [1]. Una de las más importantes es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) asociada principalmente a la bronquitis crónica y al enfisema pulmonar. En España, la EPOC es una enfermedad relativamente común que afecta al 9% de la población en edades entre 40 y 69 años [2]. Los pacientes con EPOC durante una Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA) requieren ventilación mecánica para asistir o sustituir su función pulmonar. Debido a que las exacerbaciones de la EPOC aceleran la progresión y empeoran el curso de la

enfermedad con repercusiones sistémicas (alteraciones gasométricas, y una respuesta anormal del centro respiratorio, caracterizada por su patrón respiratorio), la selección oportuna y adecuada del tratamiento ventilatorio constituyen un paso esencial en la recuperación del paciente [3].

La evolución del conocimiento fisiopatológico y de la tecnología han dado paso a la creación de una confusa variedad de modos de ventilación avanzados [4], diseñados para hacer este tratamiento más flexible y responsivo a los requerimientos del paciente: mejorar la sincronización paciente-ventilador, reducir el trabajo respiratorio, aumentar la ventilación alveolar, mejorar el acoplamiento entre la ventilación y la perfusión y optimizar la oxigenación de la sangre arterial [5, 6].

No obstante, a pesar de la existencia de novedosos modos ventilatorios [7], la mayoría de los ventiladores avanzados son aún principalmente dispositivos controlados en lazo abierto que requieren la intervención del personal médico para configurar las principales salidas del ventilador [8]. Debido a esto, los intensivistas necesitan estar familiarizados con muchas de las características de las técnicas usadas por estos ventiladores para que, mediante el diagnóstico de la enfermedad respiratoria subyacente al paciente, logren seleccionar la opción correcta o modo de ventilación adecuado, una tarea que puede llegar a ser desafiante.

En la práctica clínica suelen ser utilizados modos ventilatorios convencionales, desaprovechando los beneficios de las modalidades avanzadas, debido a: 1) la complejidad y diversidad de modalidades ventilatorias y marcas de ventiladores, y 2) a la falta de herramientas que ayuden a la selección y configuración adecuada de los modos ventilatorios en función de las características específicas de cada paciente. Los médicos frecuentemente se basan en el conocimiento que tienen de la condición fisiopatológica y en observaciones regulares de la respuesta del paciente, así como en su propia experiencia, para ajustar el nivel del soporte ventilatorio [3] y gestionar el uso de los ventiladores mecánicos [9, 10]. Esto es preocupante si se tiene en cuenta que una ventilación inadecuada prolonga el tiempo de conexión del paciente al ventilador y afecta por lo tanto su recuperación.

Para solventar este problema, los fabricantes de las diferentes marcas de ventiladores mecánicos disponibles actualmente en el mercado, con frecuencia desarrollan interfaces gráficas que permiten la simulación de los modos ventilatorios que estos proporcionan. No obstante, aunque algunas de ellas permiten la simulación de diferentes escenarios clínicos, son sistemas en lazo abierto que no permiten simular la interacción real entre el paciente y la máquina y, por lo tanto, no permiten predecir el patrón ventilatorio del paciente ante diferentes formas del tratamiento.

Diversos sistemas de soporte a decisiones (DSS, por sus siglas en inglés *Decision Support Systems*) se han convertido en potenciales herramientas para la mejora de la calidad de la atención en pacientes ventilados mecánicamente. Dichas herramientas pueden ayudar a interpretar los datos clínicos monitorizados y asesorar en tiempo real acerca de la configuración de parámetros del ventilador para un paciente específico [11–23]. Durante los últimos años han surgido principalmente dos tipos de DSS. El primero, basado en el conocimiento, utiliza protocolos computarizados y directrices dadas por expertos clínicos, cuya información es trasladada a un computador mediante un grupo de reglas interpretables [19, 20]. El segundo, basado en modelos fisiológicos del sistema respiratorio [8, 3], permite predecir los resultados del tratamiento, por lo que proporcionan un mayor asesoramiento al personal médico asistencial, pues facilita la estimación de la respuesta del paciente ante diferentes opciones de tratamiento [24]. Algunos de estos sistemas tienen la ventaja de que pueden ser utilizados para controlar automáticamente la operación de un ventilador en lazo cerrado [3, 15, 17, 19, 22]. No obstante, aunque los DSS pueden ser informativos para el personal clínico, aquéllos que requieren un elevado número de parámetros del paciente como entradas, no ofrecen una solución válida para el tratamiento de este y, por lo tanto, probablemente no podrían ser utilizados para este propósito.

Particularmente, el DSS publicado en [8] ha sido desarrollado utilizando el modelo que será descrito en la subsección 2.3.1 [25]. En este sistema el controlador ventilatorio del modelo es reemplazado por la presión positiva generada por el ventilador y algunos parámetros del modelo son ajustados en función de parámetros antropométricos del paciente. Al igual que en el modelo [25] la frecuencia respiratoria es ajustada utilizando la expresión de la ecuación 2.6 [26] y el patrón del flujo de aire a través de los pulmones es modelado con una señal sinusoidal. A pesar de que este sistema puede ser usado, sólo o con otros DSS basados en reglas [22, 23], para simular los efectos sobre las presiones arteriales (P_{aCO_2} y P_{aO_2}) de diferentes parámetros del ventilador (la F_{ICO_2} , el $PEEP$, la ventilación minuto, el volumen circulante, la frecuencia respiratoria y la presión pico inspiratoria aplicada por el ventilador), no es clara su utilización con modos de ventilación asistidos, que requieran la participación del paciente en su propio proceso de ventilación, pues para este caso el controlador ventilatorio debe ser considerado en el modelo.

Es importante notar, que la mayoría de estos sistemas han sido diseñados sólo para ser utilizados in situ, es decir, en la unidad de cuidados intensivos justo cuando el tratamiento es demandado. Es por esta razón y lo anteriormente expuesto, que el desarrollo de una herramienta que además de ayudar al soporte permita el entrenamiento de médicos y personal asistencial fuera de las instalaciones del hospital, puede ayudar a mejorar el entendimiento de

ellos en el uso de técnicas ventilatorias avanzadas y la efectividad del tratamiento. En este sentido, muchas situaciones hipotéticas o teóricas, que en la práctica clínica serían difíciles de conseguir, se convertirían en hechos o fenómenos reales que ayudarían al personal asistencial a abordar los problemas de manera analítica, pausada, metódica y libre de condicionantes, reduciendo de paso la posibilidad de producir iatrogenia durante su práctica profesional.

Diversos modelos del sistema respiratorio han sido desarrollados para reforzar el conocimiento sobre el mecanismo de control ventilatorio que dicho sistema adopta en condiciones normales y patológicas [27]. Sin embargo, la unión entre el sistema de control respiratorio y los ventiladores mecánicos sigue siendo aún un campo de investigación abierto, dado que antes de decidir cuál es el modo ventilatorio adecuado para un determinado paciente, resulta fundamental conocer y predecir apropiadamente su patrón ventilatorio y los parámetros que lo afectan [24].

2.3. Descripción de modelos propuestos en la literatura

2.3.1. Modelos del sistema respiratorio

Desde el punto de vista de modelado, el sistema respiratorio es un sistema neurodinámico realimentado, no lineal, multivariable, con retardos y continuamente afectado por perturbaciones fisiológicas y patológicas. Sus características pueden ser relacionadas con otros sistemas de control fisiológico, sin embargo, es mucho más accesible que otros sistemas por dos razones. La primera, el sistema respiratorio tiene una función fisiológica altamente específica, el intercambio de O_2 y CO_2 a través del proceso de ventilación y, la segunda, el sistema de control respiratorio está estructurado con vías neuronales aferentes y eferentes bien definidas, procesos periféricos controlados y un controlador central. La especificidad funcional y estructural que este presenta, así como sus diversos comportamientos neurodinámicos, lo convierten en un sistema ideal para modelar e ilustrar los principios básicos de los sistemas de control fisiológico en general [28].

Tradicionalmente, el sistema de control ventilatorio ha sido modelado como un sistema en lazo cerrado que regula la homeostasis de los gases arteriales y el pH, por lo que su comportamiento está definido por la interacción continua entre el controlador y los procesos periféricos que se están controlando: el sistema de la mecánica ventilatoria y los procesos pulmonares de intercambio de gases. Estos procesos periféricos han sido extensamente estudiados y su relación cuantitativa ha sido descrita en diversas publicaciones. Sin embargo, el comportamiento del controlador respiratorio y la manera cómo este procesa las entradas aferentes es poco conocido. Un factor que desconcierta es que el controlador puede

manifestarse de diferentes maneras dependiendo del modelo y de los métodos experimentales que se estén tomando [29].

Alternativamente, el controlador respiratorio puede ser visto como un generador central de patrones en el cual la actividad respiratoria rítmica es producida en respuesta a la realimentación aferente. Algunos autores consideran al controlador ventilatorio como un controlador adaptativo y autoajustable que optimiza el patrón ventilatorio y la ventilación de acuerdo a medidas de eficiencia [28]. En la literatura han sido propuestos diversos modelos empíricos y funcionales que intentan describir diversos aspectos del sistema respiratorio. Las aproximaciones de cada uno de estos revelan por separado cada una de las leyes que rigen el controlador ventilatorio. No obstante, dichas leyes deben estar relacionadas entre sí debido a que forman parte de la misma red neuronal que en toda su extensión conforman dicho controlador. Debido a la variedad de leyes de modelado y control que estos poseen, algunos de estos modelos ya han sido abordados en investigaciones previas [30, 31].

En este trabajo se consideran tres modelos del sistema respiratorio y sus componentes básicos [32, 33, 27]. Dichos modelos han sido analizados y comparados considerando sólo sus respuestas en régimen permanente ante estímulos ventilatorios de ejercicio, hipercapnia e hipoxia en estudios anteriores [34–36]. A continuación se realiza una descripción generalizada de estos tres modelos

Modelo RS1

La figura 2.1 muestra el modelo del sistema respiratorio, RS1, descrito en [25]. Este modelo ha sido extensamente usado por muchos investigadores en el campo de la enseñanza y la investigación [29, 36–38]. También ha sido usado por sus autores para predecir los efectos de la configuración de un ventilador en los gases arteriales de pacientes ventilados mecánicamente [24] y ajustar los parámetros ventilatorios con el fin de optimizar dicho tratamiento tanto en pacientes adultos como pediátricos [8].

Dicho modelo incluye un controlador auto-adaptativo y discreto [39], que auto ajusta la ventilación y el patrón ventilatorio cada ciclo respiratorio a partir de señales capturadas por diferentes vías aferentes, tal como sucede fisiológicamente. Además, incorpora procesos periféricos complejos como: el intercambio de gases a nivel pulmonar, tisular y cerebral y los retardos en el transporte de tales gases debidos principalmente a la circulación sanguínea y a las relaciones de disociación sangre-gas.

Para ajustar la ventilación, el controlador recibe continuamente la información enviada por los quimiorreceptores centrales (P_{CCO_2}) y periféricos (retardada por el transporte a través del sistema circulatorio, P'_{aCO_2} y P'_{aO_2}), calcula el valor medio de las presiones parciales de

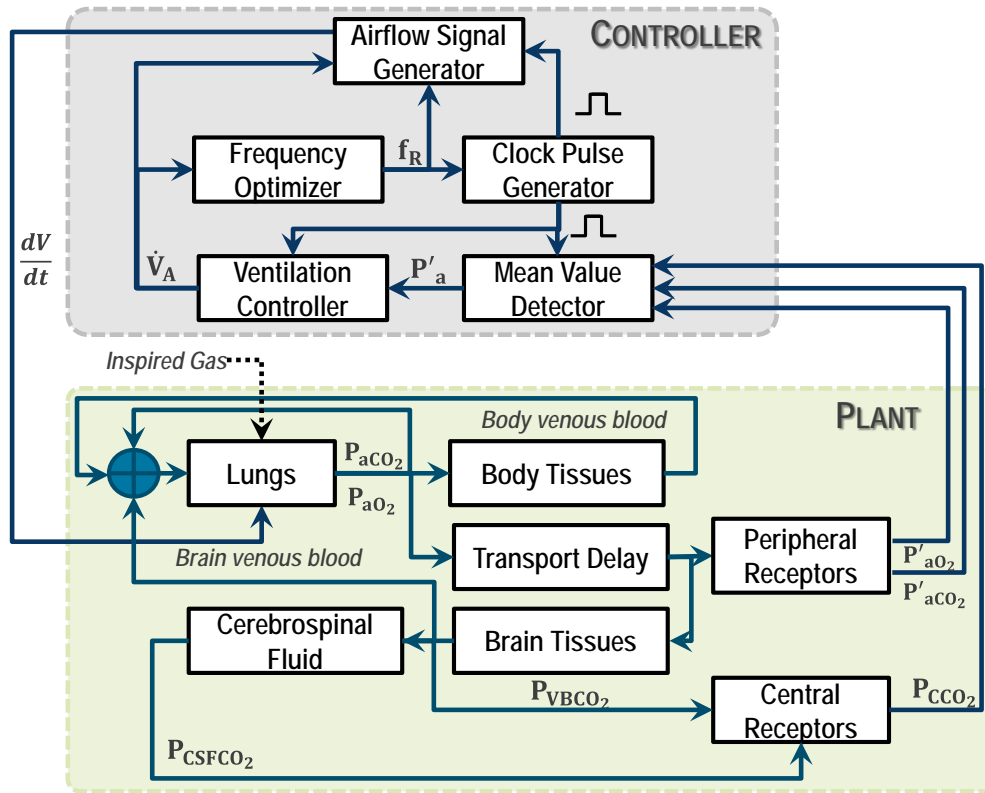


Figura 2.1. Diagrama de bloques del modelo descrito en [25]. El signo primo (') denota la versión retardada de las variables debido al transporte arterial.

O_2 y CO_2 durante cada ciclo respiratorio y envía dichas señales al controlador ventilatorio quien calcula la ventilación alveolar (\dot{V}_A) ciclo a ciclo mediante la siguiente expresión:

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{V}_{A_{basal}}} = 0,2332\bar{P}_{CCO_2} + 0,2025\bar{P}_{aCO_2} + G_3 + MRV + \beta \quad (2.1)$$

Donde,

$$G_3 = \begin{cases} 4,72 \times 10^{-9} (104 - \bar{P}_{aO_2})^9 & \text{for } \bar{P}_{aO_2} \leq 104 \text{ Torr} \\ 0 & \text{for } \bar{P}_{aO_2} \geq 104 \text{ Torr} \end{cases} \quad (2.2)$$

En este caso, la ventilación, \dot{V}_E , está definida por la suma de \dot{V}_A y la ventilación del espacio muerto (\dot{V}_D), donde el volumen V_D es a su vez una función de \dot{V}_A ($V_D = 0,1698\dot{V}_A + 0,1587$).

El primer término de la ecuación 2.1 representa la respuesta generada por los quimiorreceptores centrales; el segundo y el tercero la respuesta de los quimiorreceptores periféricos a las presiones arteriales de CO_2 y O_2 , respectivamente, el cuarto el control neural relacionado con el metabolismo o ejercicio y, el último término (β), es una constante del controlador igual a 17.4. $\dot{V}_{A_{basal}}$ es la ventilación alveolar basal para un adulto sano y es aproximadamente 0.0673 l/s.

MRV , el impulso neural derivado del metabolismo, representa en RS1 el mecanismo neurogenético del sistema de control central durante el ejercicio y está determinado por la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \tau_4 \frac{d(MRV)}{dt} &= (MRR - 1) - MRV \text{ for } MRR > 1 \\ MRV &= 0 \text{ for } MRR \leq 1 \end{aligned} \quad (2.3)$$

Donde MRR es el ratio de la tasa metabólica, definido a su vez por la relación entre las tasas metabólicas de los tejidos (MR_T) y del cerebro (MR_B) actuales y basales, tal como lo indica la siguiente ecuación:

$$MRR = \frac{MR_{actual}}{MR_{basal}} = \frac{MR_T(actual) + MR_B(actual)}{MR_T(basal) + MR_B(basal)} \quad (2.4)$$

En este caso, un incremento en el nivel de ejercicio puede ser simulado mediante un cambio en la entrada RTT representado por:

$$\tau_3 \frac{d(MR_T)}{dt} = RTT - MR_T \quad (2.5)$$

De esta manera, las ecuaciones 2.3, 2.4 y 2.5 permiten determinar la dinámica metabólica de los tejidos del cuerpo y cerebro así como la respuesta neural del sujeto durante el ejercicio. Dichas ecuaciones representan sistemas dinámicos de primer orden cuyas velocidades de respuesta están determinadas por las constantes de tiempo $\tau_4 = 50$ y $\tau_3 = 30$, respectivamente [25].

Existen condiciones importantes bajo las cuales la ecuación 2.1 es inválida. En condiciones de hipoxia aguda asociadas con niveles bajos en las presiones parciales de CO_2 , dicha ecuación puede producir un valor negativo de \dot{V}_A claramente inadmisibles. En este caso, ocurre la apnea e inmediatamente \dot{V}_A es igualada a cero.

Una vez \dot{V}_A es determinada, el patrón ventilatorio es ajustado regulando f_R con un criterio de optimización basado en la minimización del trabajo respiratorio [26], tal como se muestra en la siguiente ecuación:

$$f_{R_{Otis,etal.}} = \frac{-E_{rs}V_D + \sqrt{(E_{rs}V_D)^2 + 4E_{rs}R_{rs}\pi^2V_D\dot{V}_A}}{2\pi^2R_{rs}V_D} \quad (2.6)$$

donde, $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$ representan a la resistencia y elastancia del sistema respiratorio. Para ello, el controlador respiratorio genera una señal neural al comienzo de cada respiración tal que:

$$\frac{dv}{dt} = \pi \dot{V}_A \sin(2\pi t) \quad (2.7)$$

Mediante este controlador, se incluye el reflejo de Hering Breuer ya que permite al controlador modificar el ritmo y la amplitud de la respiración al final de cada ciclo respiratorio. No obstante, aunque el controlador del modelo de Fincham&Tehrani ajusta el patrón ventilatorio a partir de la minimización del trabajo respiratorio, este no ajusta la relación entre la fase inspiratoria y espiratoria ciclo a ciclo, sino que la mantiene constante y en proporción 1:1. A pesar de esto, ofrece ventajas en su planta química que facilitan la simulación de patologías respiratorias, cardíacas y estímulos ventilatorios. Además, permite obtener los transitorios de las respuestas lo que lo convierte aún más interesante para este proyecto.

Modelo RS2

La figura 2.2 muestra el modelo RS2 descrito en [33, 40], el cual es referido por sus autores como "PNEUMA". Este modelo es el resultado de la integración de modelos clave publicados de los sistemas cardiovascular y respiratorio y ha sido diseñado con el fin de simular la dinámica del control cardio-respiratorio durante la vigilia, diferentes fases del sueño y la aparición de trastornos como apneas, microdespertares y la respiración de Cheyne-Stokes. A pesar de su finalidad, es utilizado en este proyecto para evaluar su comportamiento cuando es sometido a estímulos ventilatorios.

Como se puede observar en la figura 2.2, el modelo ha sido desarrollado utilizando una estructura jerárquica de manera tal que el grado de complejidad asociado a cada nivel de organización es adaptado adecuadamente a la investigación de los procesos fisiológicos propios de cada nivel, lo que permite que todo el modelo pueda ser presentado de una manera compacta y eficiente. En su mayor grado de organización, RS2 está compuesto por cinco compartimentos principales interconectados en donde: el primero, representa el sistema respiratorio; el segundo, el sistema cardiovascular; el tercero, el sistema de control central; el cuarto, el mecanismo del sueño y, por último, el quinto, es un submodelo que permite la simulación del control metabólico de la dinámica glucosa-insulina y su interacción con el control autónomo en individuos obesos [40].

El subsistema respiratorio de este modelo permite la simulación tanto del proceso de intercambio de gases como de la mecánica ventilatoria. A diferencia del modelo de RS1, RS2

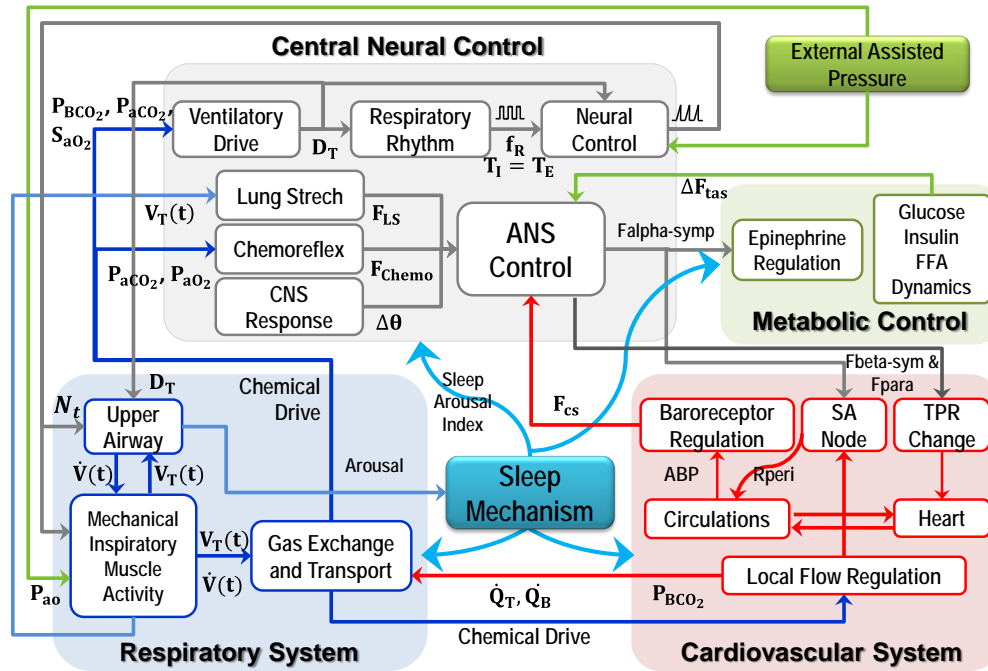


Figura 2.2. Diagrama de bloques del modelo RS2 [33, 40]

ofrece una descripción más detallada de los procesos químicos y físicos generados durante la respiración. Tiene en cuenta la caída progresiva de la presión inspirada de los gases (P_{ICO_2} y P_{IO_2}), debida a los diferentes sectores del espacio muerto anatómico, utilizando un sistema dinámico de primer orden para calcular las presiones parciales de los gases en su sector más próximo a los alvéolos [41], y considera también los fenómenos de convección y disociación de los gases respiratorios durante la mezcla cardiovascular, usando un sistema dinámico de segundo orden que relaciona las presiones arteriales con las alveolares [42]. En general, RS2 presenta expresiones más elaboradas para describir con mayor detalle los diferentes procesos que comprenden la respiración, así como su control e interacción con el sistema cardiovascular [33].

En cuanto al controlador ventilatorio, este incorpora la contribución de los quimiorreceptores centrales (D_c) y periféricos (D_p). En donde los quimiorreceptores centrales solo responden a variaciones en la presión parcial del CO_2 en el cerebro (P_{bCO_2}) mientras los quimiorreceptores periféricos son influenciados por las presiones arteriales de CO_2 y O_2 y su interacción multiplicativa [41]. En este caso, la demanda ventilatoria total (D_T) está definida por la suma de las respuestas de los quimiorreceptores centrales y periféricos (D_{vent}) y un índice de vigilia (D_{state}) tal como se describe en las siguientes ecuaciones:

$$D_T = D_{vent} + D_{state} \quad (2.8)$$

$$D_{vent} = D_c + D_p \quad (2.9)$$

$$D_c = \begin{cases} G_c (PbCO_2 - I_c) & \text{for } D_c \geq 0 \\ 0 & \text{for } D_c < 0 \end{cases} \quad (2.10)$$

$$D_p = \begin{cases} G_p (PaCO_2 - I_{pCO_2}) (I_{pO_2} - SAO_2) & \text{for } D_p \geq 0 \\ 0 & \text{for } D_p < 0 \end{cases} \quad (2.11)$$

Donde, I_c , I_{pCO_2} e I_{pO_2} representan los umbrales de activación de los quimiorreceptores centrales y periféricos y SAO_2 la saturación de oxígeno en la sangre.

Para ajustar el patrón ventilatorio, RS2 computa la frecuencia respiratoria en función de la demanda ventilatoria, utilizando las siguientes expresiones [43]:

$$\text{if } D_T < T_D \text{ then } F = F_b \quad (2.12a)$$

$$\text{if } T_D \leq D_T \leq T_p \text{ then } F = S_1 F (D_T - T_D) + F_b \quad (2.12b)$$

$$\text{if } D_T > T_p \text{ then } F = S_1 F (T_p - T_D) + S_2 F (D_T - T_p) + F_b \quad (2.12c)$$

Donde, F_b es la frecuencia basal y T_D y T_p son umbrales de D_T que determinan el comportamiento de la frecuencia respiratoria. En los dos últimos casos de la ecuación 2.12 la frecuencia respiratoria varía linealmente con respecto a D_T con una pendiente establecida por los factores de escala $S_1 F$ y $S_2 F$ quienes determinan indirectamente el patrón ventilatorio adoptado por el sujeto (frecuencia y profundidad) en función del nivel de ventilación.

La manera en como RS2 implementa estas expresiones no es clara, puesto que la demanda ventilatoria en [43] asume unidades de mL, mientras que en el modelo dicha variable tiene unidades de L/s. RS2 utiliza un factor de conversión de 7500 para obtener cantidades para D_T comparables con los umbrales de la ecuación 2.12, sin embargo esta conversión solo tendría sentido cuando los niveles de ventilación del sujeto están en el rango basal.

Una vez determinada f_R , el control neural derivado de los centros respiratorios establece la actividad muscular a partir de la integral de la demanda ventilatoria total modulada por una señal autorrítmica, cuadrada y de amplitud unitaria, que determina el ciclo respiratorio y la duración de los tiempos T_I y T_E , cuya proporción está siempre predefinida y es igual a 1.5:4, tal como se describe en la siguiente expresión:

$$N(t) = \begin{cases} \int_0^{T_I} D_{Total} & \text{for } 0 < t \leq 0 \\ 0 & \text{for } T_I < t \leq T_{TOT} \end{cases} \quad (2.13)$$

En el caso de la ventilación mecánica asistida, la actividad neural interna es disminuida y, dependiendo del tipo de asistencia ventilatoria, el periodo respiratorio estaría determinado por el ventilador, el sujeto o la interacción entre ambos.

El compartimento encargado de la mecánica ventilatoria recibe la señal de conducción neuromuscular ($N(t)$) y genera una señal de flujo basado en la transformación de la actividad neuronal en presión isométrica sobre los músculos respiratorios a una capacidad residual funcional según [44, 45]. No obstante, la ventilación generada a nivel pulmonar (\dot{V}_E) difiere de la ventilación demandada (D_T), especialmente a niveles altos de demanda ventilatoria.

A diferencia del modelo RS1, el control de la respiración en RS2 es realizado a través de un controlador proporcional que no tiene en cuenta el trabajo respiratorio realizado por el sujeto, sino que ajusta la ventilación en función de las presiones parciales de los gases tanto en el cerebro como en los tejidos del cuerpo y, de acuerdo al nivel de ventilación estimado, ajusta los valores de V_T y f_R de acuerdo a líneas rectas predeterminadas por el modelo de Duffin [43]. Además, RS2 no tiene en cuenta el control neural que realiza el centro de control central ante variaciones en las tasas metabólicas del sujeto, tal como sucede durante el ejercicio [46].

Como se mencionó al inicio de este apartado, RS2 es el modelo más complejo y 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 y aunque ha sido usado en estudios relacionados con estímulos ventilatorios de hipercapnia e hipoxia, no garantiza un comportamiento adecuado ante estímulos de ejercicio ya que no ha sido desarrollado para este fin. Uno de los retos de este proyecto, es adecuar el modelo RS2 de manera tal que permita la simulación de este tipo de estímulos.

RS2 ha sido implementado en SIMULINK®/MATLAB® (The Mathworks, Natick, MA). El código del modelo y el material de soporte son de libre acceso por lo que información detallada de la estructura e implementación pueden ser descargados del sitio web del Centro de Recursos para la Simulación Biomédica de la Universidad del Sur de California (USC): <http://bmsr.usc.edu/software/pneuma/>

Modelo RS3

El tercer modelo analizado en este trabajo fue propuesto por [27] para describir la respuesta en **régimen permanente** del sistema respiratorio bajo estímulos de hipercapnia y ejercicio. Este modelo presenta el concepto de control óptimo que ajusta \dot{V}_E en función del mínimo trabajo respiratorio y, a diferencia de los dos modelos descritos en las anteriores subsecciones, incluye elementos dinámicos que relacionan la actividad neural con la actividad mecánica ventilatoria [44]. El modelo discrimina entre el trabajo mecánico realizado durante

la inspiración y la espiración, por lo que no solo ajusta \dot{V}_E sino el conjunto de variables asociadas con el patrón ventilatorio. Además, tiene en cuenta variables importantes como la frecuencia respiratoria (f_R), el volumen circulante (V_T) y los intervalos de tiempo inspiratorio (T_I) y espiratorio (T_E).

El sistema respiratorio es modelado como un sistema de control en lazo cerrado compuesto por cinco subsistemas principales: 1) el sistema controlado (planta química), 2) las vías de realimentación químicas (quimiorreceptores) y 3) mecánicas (índice de la tasa de trabajo), 4) el controlador (médula oblongada) y 5) el actuador/efector (músculos respiratorios y nervios periféricos), tal como se muestra en la figura 2.3.

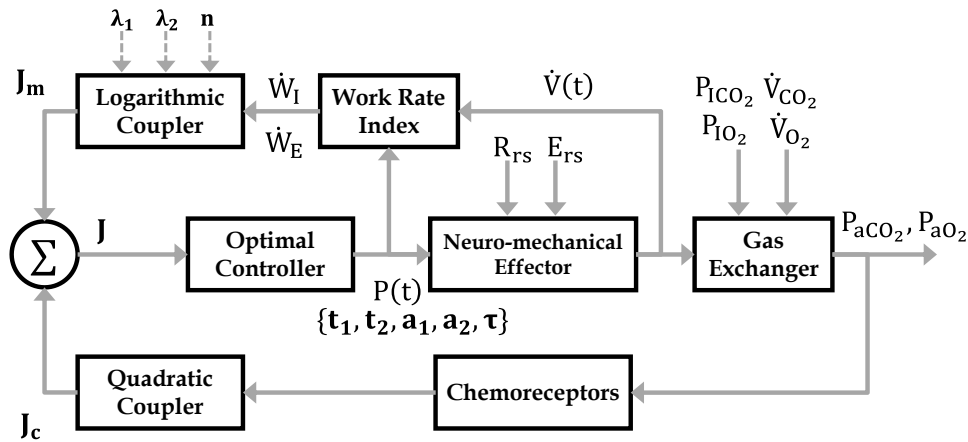


Figura 2.3. Diagrama de bloques del modelo de control respiratorio propuesto por [27].

Como se puede ver en la figura 2.3, la función de coste respiratorio (J) en este modelo tiene dos componentes:

$$J = J_c + J_m = \alpha^2 (P_{aCO_2} - \beta)^2 + \ln(\dot{W}_I + \lambda_2 \dot{W}_E) \quad (2.14)$$

La primera componente es el coste químico (J_c) donde α es la sensibilidad del quimiorreceptor y β el umbral de respuesta. A partir de la ecuación de balance de masas, que describe el intercambio de gases para el CO_2 , P_{aCO_2} es obtenida como sigue:

$$P_{aCO_2} = P_{ICO_2} - \frac{863 \dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_E (1 - V_D/V_T)} \quad (2.15)$$

donde \dot{V}_{CO_2} representa la tasa metabólica de CO_2 y V_D el volumen del espacio muerto que es calculado a partir de la capacidad vital (VC) y V_T a través de la siguiente expresión:

$$V_D = 0,037 \times VC (1 + V_T/8) \quad (2.16)$$

En este modelo, P_{aCO_2} se considera igual a la presión alveolar media de CO_2 , ya que la ecuación 2.15 describe el efecto de la ventilación en P_{aCO_2} en régimen permanente.

El segundo término de la ecuación 2.14 representa el coste mecánico (J_m). Este coste discrimina entre el trabajo realizado durante la inspiración (\dot{W}_I) y la espiración (\dot{W}_E) y pondera sus contribuciones mediante el parámetro λ_2 . En este modelo, \dot{W}_I y \dot{W}_E pueden ser determinados a partir del siguiente conjunto de ecuaciones [27]:

$$\dot{W}_I = \frac{1}{T_{TOT}} \int_0^{T_I} \frac{P(t)\dot{V}(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} dt \quad (2.17a)$$

$$\dot{W}_E = \frac{1}{T_{TOT}} \int_{T_I}^{T_{TOT}} P(t)\dot{V}(t) dt \quad (2.17b)$$

$$\dot{W}_I = \frac{1}{T_{TOT}} \int_0^{T_I} \left[\frac{P(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} + \lambda_1 \dot{V}(t)^2 \right] dt \quad (2.18a)$$

$$\dot{W}_E = \frac{1}{T_{TOT}} \int_{T_I}^{T_{TOT}} \dot{V}(t)^2 dt \quad (2.18b)$$

donde $P(t)$, $V(t)$, $\dot{V}(t)$ y $\ddot{V}(t)$ denotan la presión muscular, el volumen circulante, el flujo de aire en la vía aérea y la aceleración del volumen, respectivamente, y λ_1 es un factor de ponderación para el trabajo inspiratorio. $P(t)$ y $V(t)$ son medidos con respecto a la capacidad residual funcional (FRC). En las ecuaciones 2.17a y 2.18a, n representa la variación no lineal de la eficiencia de los músculos respiratorios y ξ_1 y ξ_2 son factores de la eficiencia mecánica definidos como:

$$\xi_1 = 1 - \frac{P(t)}{P_{max}} \quad \xi_2 = 1 - \frac{\dot{P}(t)}{\dot{P}_{max}} \quad (2.19)$$

Los conjuntos de ecuaciones 2.17 y 2.18 describen dos estimaciones para cuantificar el WOB. En este estudio, RS3a denota el modelo de control respiratorio comprendido por las ecuaciones 2.17 para el cálculo de W_I y W_E . Análogamente, RS3b denota el modelo definido por las ecuaciones 2.18. Aunque las ecuaciones para RS3a no miden exactamente el trabajo respiratorio, su minimización implica decrecimientos de $P(t)$ y $\ddot{V}(t)$ que están asociados con menores esfuerzos respiratorios de acuerdo con [47, 27].

En [27], $P(t)$ es definida como una función a tramos: una función cuadrática durante la inspiración y exponencial durante la espiración. Formalmente,

$$P(t) = a_0 + a_1 t + a_2 t^2 \quad \text{for } 0 \leq t \leq t_1 \quad (2.20a)$$

$$P(t) = P(t_1) e^{-(t-t_1)/\tau} \quad \text{for } t_1 < t \leq t_1 + t_2 \quad (2.20b)$$

donde t_1 y t_2 son los tiempos neurales inspiratorio y espiratorio. a_0 , a_1 y a_2 representan respectivamente la presión de impulso neta, su tasa al inicio de la fase neural inspiratoria y la forma de la onda de presión (concava cuando $a_2 < 0$ y convexa cuando $a_2 > 0$).

$P(t)$, $V(t)$ y $\dot{V}(t)$ están relacionados a través de la ecuación de movimiento, como sigue:

$$P(t) = R_{r,s} \dot{V}(t) + E_{r,s} V(t) \quad (2.21)$$

donde $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$ representan las componentes resistiva y elástica del sistema respiratorio, respectivamente. A partir de la ecuación 2.21 el volumen puede ser obtenido sustituyendo $P(t)$ y resolviendo para $V(t)$. Las siguientes ecuaciones muestran las expresiones resultantes para la inspiración y la espiración:

$$V(t) = \left[A_1 t + A_2 t^2 + A_3 \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{r,s}}} \right) \right] \frac{\tau_{r,s}}{R_{r,s}} + V_0 e^{-\frac{t}{\tau_{r,s}}} \quad \text{for } 0 \leq t \leq t_1 \quad (2.22a)$$

$$V(t) = \frac{P(t_1)}{R_{r,s} \left(\frac{1}{\tau_{r,s}} - \frac{1}{\tau} \right)} \left[e^{\frac{t_1-t}{\tau}} - e^{\frac{t_1-t}{\tau_{r,s}}} \right] + V(t_1) e^{\frac{t_1-t}{\tau_{r,s}}} \quad \text{for } t_1 < t \leq t_1 + t_2 \quad (2.22b)$$

donde V_0 representa el volumen al inicio de la inspiración y $\tau_{r,s}$ es la constante de tiempo del sistema mecánico respiratorio y está dada por $R_{r,s}/E_{r,s}$. Los términos simplificados de estas expresiones, considerando el término a_0 de la ecuación 2.20a igual a cero, son:

$$A_1 = a_1 - 2a_2\tau_{r,s} \quad A_2 = a_2 \quad A_3 = a_1\tau_{r,s} - 2a_2\tau_{r,s}^2 \quad (2.23)$$

La figura 2.4 muestra las curvas de presión, volumen y flujo para tres niveles de demanda ventilatoria. Se puede ver que $P(t)$, $V(t)$, $\dot{V}(t)$ y f_R incrementan con el nivel de estímulo, mientras T_I decrece.

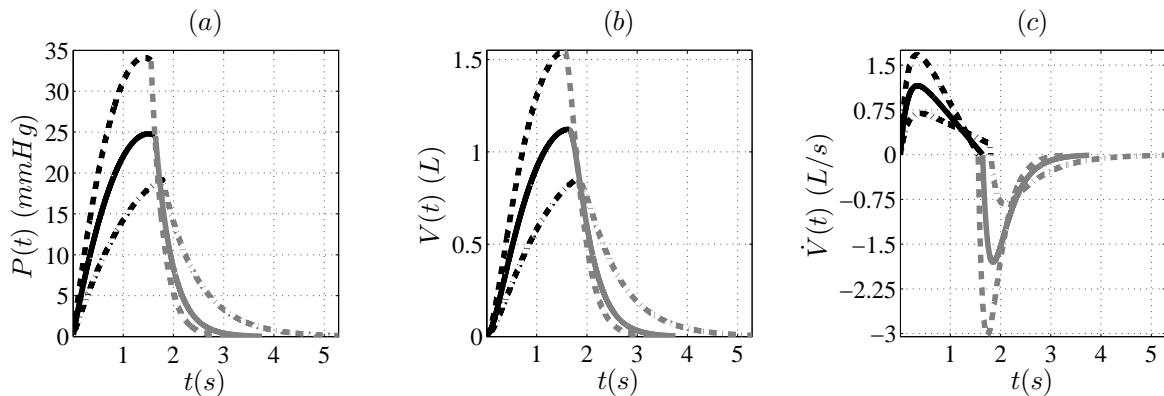


Figura 2.4. Curvas de presión (a) $P(t)$, (b) volumen $V(t)$ y (c) flujo $\dot{V}(t)$ durante un ciclo ventilatorio a diferentes niveles de estímulo. Las líneas negras representan a la fase inspiratoria y las grises a la espiratoria.

Con el fin de simular el modelo, los valores de los parámetros α , β , R_{rs} , E_{rs} y \dot{P}_{max} fueron tomados de [27] para sujetos sanos. P_{max} fue establecida en 50 cmH_2O debido a que se encontró que mayores presiones pueden incrementar el riesgo de barotrauma en sujetos sanos y patológicos [67, 68]. La tabla 2.1 muestra los valores configurados para cada parámetro.

Tabla 2.1. Valores configurados para los parámetros de las ecuaciones 2.14, 2.19, 2.21, 2.22 y 2.23

Parameter	Value	Units
α	0.0934	-
β	37.78	mmHg
R_{rs}	3.02	$cmH_2O \cdot l^{-1}s$
E_{rs}	21.9	$cmH_2O \cdot l^{-1}$
\dot{P}_{max}	1000	cmH_2O/s
P_{max}	50	cmH_2O

Es importante anotar que si bien el modelo incluye una planta química bastante sencilla y permite solo predecir la respuesta estática del sistema respiratorio bajo estímulos ventilatorios, su controlador ofrece una descripción más detallada y precisa de la respuesta neural, pues a diferencia de los modelos RS1 y RS2, incorpora un concepto de control óptimo que minimiza el WOB y discrimina entre el trabajo inspiratorio y espiratorio ajustando no sólo la ventilación sino el conjunto de variables asociadas con el patrón ventilatorio, como lo son V_T , f_R , T_I y T_E . Esta característica lo vuelve atractivo para su uso en modelos con plantas químicas más complejas que permitan la simulación de respuestas dinámicas, como los modelos RS1 y RS2.

Adicionalmente, este modelo [27] propone dos estimaciones diferentes para medir el coste mecánico respiratorio. Por lo tanto, nuestro propósito es analizar este modelo con el fin de determinar cuál de las dos estimaciones propuestas es la más apropiada para simular esfuerzos ventilatorios incrementales y ajustar los parámetros del modelo a datos experimentales. Este análisis requiere de dos optimizaciones anidadas o acopladas: primero, el ajuste del patrón ventilatorio a través de la minimización del WOB y, segundo, la minimización de las diferencias entre las respuestas simuladas y los datos experimentales. Finalmente, ambos procesos requieren el uso de algoritmos de optimización cuya selección puede afectar la estimación de los parámetros y, con ello, el cálculo del WOB. Debido a esto, diferentes técnicas son evaluadas en función de las soluciones encontradas.

Por otra parte, un conocimiento profundo sobre el patrón ventilatorio durante el aumento de las necesidades ventilatorias y su relación con el WOB es un tema de interés en ventilación mecánica y terapias de trastornos respiratorios [6, 69, 70]. En estas situaciones, herramientas de predicción basadas en sistemas controlados computacionalmente y criterios adecuados

para cuantificar el WOB podrían ser aplicados con el fin de mejorar el tratamiento del paciente [71, 72].

2.3.2. Modelos de la mecánica ventilatoria

Tradicionalmente la mecánica ventilatoria del sistema respiratorio ha sido incluida en la mayoría de los modelos en su forma más simplificada: un modelo lineal comprendido por una resistencia (R), que representa las vías aéreas, y una cámara elástica (C), que representa los pulmones y las paredes del pecho (ver figura 2.5).

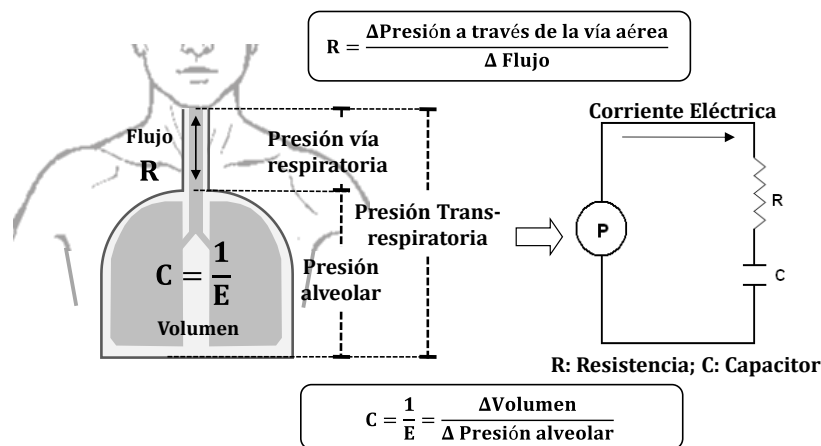


Figura 2.5. Modelo simplificado de la mecánica ventilatoria y su analogía con la teoría de circuitos eléctricos. La mecánica ventilatoria es frecuentemente modelada por una resistencia (R), que representa la resistencia de las vías aéreas, y un capacitor (C) que representa la capacidad elástica de los pulmones. Este modelo es útil en procesos de la práctica clínica que requieren la estimación de los parámetros de resistencia y elastancia, no obstante, es ineficiente para la simulación de patologías respiratorias.

En la práctica clínica tales modelos pueden ser utilizados para estimar los parámetros de resistencia y elastancia del sistema respiratorio y, con ellos, obtener una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad pulmonar, optimizar la configuración del ventilador o ajustar la terapia farmacológica. No obstante, la baja complejidad de estos modelos hace que sean ineficientes para simular patologías respiratorias [73]. Si bien, PNEUMA [74, 33] incluye un modelo de la mecánica ventilatoria complejo [44], el patrón ventilatorio es generado independientemente de los cambios que puedan ocurrir en los parámetros mecánicos, lo que hace que al simular tales patologías los resultados sean muy distantes a la realidad.

Para superar estas limitaciones, diversos modelos han sido propuestos utilizando lo que se ha denominado un *enfoque funcional* [75–80]. Estos modelos, que han sido usados para estudiar la limitación del flujo espiratorio presente en pacientes con EPOC ventilados artificialmente, permiten describir las propiedades viscoelásticas de la vía aérea traqueobronquial mediante relaciones no lineales y explican la turbulencia del flujo en la vía aérea extrapulmonar a partir

de la colapsibilidad de la vía aérea intrapulmonar. Específicamente, dividen la vía aérea en tres secciones: la vía aérea superior, descrita como una resistencia dependiente del flujo; la vía aérea central, descrita como una resistencia dependiente de la presión transmural; y la vía aérea inferior, descrita como una resistencia dependiente del volumen pulmonar. En estos modelos, los alvéolos están agrupados en un sólo compartimento compuesto por una única elastancia que puede ser constante [79] o dependiente del volumen pulmonar [80].

Modelo de la Mecánica Ventilatoria de Zhao

La figura 2.6 muestra una representación del modelo funcional de la mecánica pulmonar publicado por Zhao et. al. en [80]. Particularmente, este modelo es una modificación de [79] que incluye una función sigmoidea [81] para representar las propiedades no lineales de la vía aérea y del espacio alveolar, y un generador de presión para describir el trabajo respiratorio de los músculos. Gracias a estas características, permite simular además pacientes restrictivos (EPR) y la ventilación espontánea.

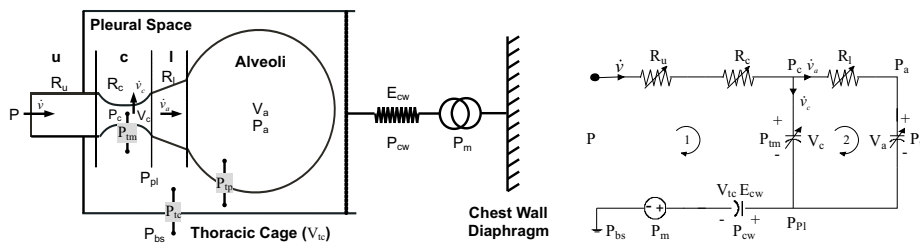


Figura 2.6. Modelo de la mecánica ventilatoria propuesto por [80], en el que se incluye las propiedades no lineales de la vía aérea y el espacio alveolar

En este modelo, la vía aérea superior es modelada a través de una resistencia no lineal determinada por la siguiente expresión:

$$R_u = K_1 + K_2 |\dot{V}| \tag{2.24}$$

Donde la constante K_1 representa las propiedades resistivas para el flujo laminar y la constante K_2 es una resistencia dependiente del flujo que se hace significativa cuando existe turbulencia, es decir, a flujos ventilatorios muy altos.

El segmento de la vía aérea intermedia es representado como un segmento de longitud fija en el que el radio y, por ende, el volumen (V_c) varían en función de la presión transmural (P_{tm}) de acuerdo con las características elásticas del sistema, tal como se indica a continuación:

$$V_c = \frac{V_{cmax}}{1 + e^{-a(P_{tm}-b)}} \tag{2.25}$$

Donde V_{cmax} es el máximo volumen que puede almacenar esta sección de la vía aérea y a y b son constantes. Según la ecuación 2.25 la vía aérea central (intermedia) es considerada como un segmento que se puede colapsar y, por lo tanto, tiene propiedades resistivas y elásticas. Las propiedades de resistencia al flujo son modeladas mediante la resistencia R_c y las propiedades elásticas mediante la elastancia de la vía aérea E_{aw} . La resistencia depende de la compresión de las vías aéreas y aumenta cuando disminuye V_c :

$$R_c = K_3 \left(\frac{V_{cmax}}{V_c} \right)^2 \quad (2.26)$$

donde la constante K_3 es el valor de R_c cuando las vías aéreas alcanzan su máximo valor admisible.

La elastancia E_{aw} se obtiene diferenciando P_{tm} con respecto a V_c en 2.25:

$$E_{aw} = \left(\frac{V_{cmax}}{aV_c} \right) \left(\frac{1}{V_{cmax} - V_c} \right) \quad (2.27)$$

En particular, E_{aw} es mínima cuando V_c es igual a $V_{cmax}/2$, en donde $P_{tm} = b$; mientras tiende a infinito cuando $V_c = 0$ ó $V_c = V_{cmax}$.

Con respecto a la vía aérea inferior, esta es modelada por una resistencia (R_l) que disminuye cuando se incrementa el volumen alveolar (V_A) según la siguiente expresión:

$$R_l = \frac{K_4}{V_A} \quad (2.28)$$

Donde K_4 es una constante positiva y el volumen del espacio alveolar es determinado mediante una relación no lineal, en la que se relacionan la presión transpulmonar (P_{tp}) (la diferencia de presión entre los alvéolos y el espacio pleural) y el volumen alveolar (V_A) a través de la siguiente relación sigmoidea [81] (ver figura 2.7):

$$V_A = a_v + \frac{b_v}{\left[1 + e^{-(P_{tp}-c_v)/d_v} \right]} \quad (2.29)$$

En esta última expresión, a_v , b_v , c_v y d_v son parámetros a ajustar y cada uno de ellos tiene una correlación fisiológica. El parámetro a_v tiene unidades de volumen (L) y corresponde a la asíntota inferior del volumen, que es aproximadamente el volumen residual (volumen que queda en los pulmones y la vía respiratoria tras una espiración forzada). El parámetro b_v , también en unidades de volumen (L), corresponde a la capacidad vital (cantidad máxima de aire que una persona puede expulsar de los pulmones tras una inhalación máxima) o a la diferencia entre las asíntotas superior e inferior. El parámetro c_v es la presión en el punto de inflexión de la curva sigmoidea (cuando la curvatura cambia de signo). Finalmente, el

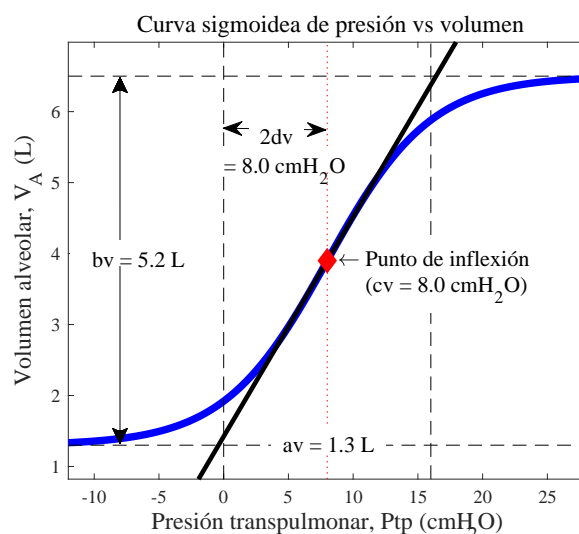


Figura 2.7. Curva característica de presión transpulmonar vs. volumen alveolar para un sujeto sano

parámetro d_v es proporcional al rango de presión dentro del cual el mayor cambio de volumen tiene lugar y está comprendido entre $(c - 2d)$ y $(c + 2d)$.

2.4. Optimizaciones en aplicaciones biomédicas

La minimización del WOB ha sido extensamente considerada como un criterio de control para ajustar el patrón ventilatorio [26, 47–52]. Usando este enfoque, diversos modelos han sido propuestos usando la ventilación minuto como variable controlada. Las primeras formulaciones estuvieron basadas en patrones de flujo sinusoidal en los cuales la frecuencia era ajustada en función de criterios de minimización de la tasa de trabajo [53, 26] y de la media de la presión de conducción (*driving pressure*) [54, 55]. Diversos criterios de optimización fueron también desarrollados para predecir patrones de flujo en la vía aérea. Uno de estos usa la integral del cuadrado de la aceleración del volumen como función de coste para ambas fases ventilatorias (inspiración y espiración) con intervalos inspiratorios y espiratorios constantes [56].

Modelos del control global del patrón ventilatorio usando un problema de optimización a dos niveles han sido presentado en [57, 58, 27]. Particularmente, Poon et al. [27] proponen un modelo matemático del sistema de control respiratorio basado en la minimización del WOB que incluye un coste mecánico y un coste químico de la respiración y permite ajustar simultáneamente la ventilación y el patrón ventilatorio de un sujeto para una determinada demanda ventilatoria (información detallada es presentada en la sección 2.3.1). Este modelo ha sido usado en estudios relacionados con el modelado respiratorio no solo por el mismo autor [51, 59, 60] sino también por otros autores [61–63]. Recientemente,

diversas investigaciones han usado sus funciones de coste para determinar el patrón ventilatorio en sujetos bajo ventilación mecánica [62, 64–66]. En este caso, el WOB depende de parámetros del modelo cuyos valores no han sido proporcionados en ninguna publicación anterior [27, 51, 59–66], lo que sugiere que el modelado del sistema de control respiratorio basado en criterios de optimización requiere de más esfuerzos experimentales y computacionales.

Los procedimientos de optimización han generado un gran interés en la comunidad científica, ya que muchos problemas derivados de diversos campos del conocimiento pueden plantearse y resolverse mediante técnicas de programación matemática. Inicialmente, métodos de optimización local basados en técnicas de gradiente se desarrollaron bajo la asunción de convexidad para resolver problemas no lineales. El método de Programación Cuádrlica Secuencial (SQP por su nombre en inglés *Sequential Quadratic Programming*) es el método de optimización local más exitoso para resolver problemas de optimización restringidos de manera no lineal [84]. Este método se utiliza con frecuencia en el ámbito biomédico, sin embargo, su uso se restringe a problemas convexos ya que es menos eficiente en problemas que muestran múltiples óptimos locales (la mayoría de ellos). Para superar esta desventaja, algoritmos de optimización global se han desarrollado utilizando tanto aproximaciones deterministas y como estocásticas. Durante las últimas décadas, el interés en el uso de tales técnicas ha ido en aumento, lo que fomenta el análisis de su desempeño en la resolución de problemas complejos en aplicaciones biomédicas.

Las técnicas de optimización implican la selección del mejor elemento de un conjunto de alternativas disponibles con respecto a algunos criterios. En este sentido, los algoritmos de optimización son herramientas que intentan minimizar (a veces maximizar) una función de coste o error al elegir sistemáticamente parámetros de entrada dentro de un espacio de búsqueda predefinido. Estos parámetros de entrada implican variables que a menudo están restringidas. No hay un algoritmo de optimización universal, por lo que la elección de un algoritmo apropiado para un problema real específico es importante para obtener soluciones viables [85].

Los algoritmos de optimización pueden clasificarse en función de las características que se quieran comparar. En este sentido, ellos pueden clasificarse como:

- a) *métodos basados en gradiente* (basados en derivadas) y *libres de gradiente* (libres de derivada);
- b) *métodos de optimización local o global*, donde los primeros son generalmente algoritmos basados en gradiente que convergen típicamente en mínimos locales

que no necesariamente representan al mínimo global (no tienen la capacidad de escapar de un mínimo local), y

- c) *métodos de optimización deterministas y estocásticos*, donde los primeros trabajan con un procedimiento determinista mecánico sin ninguna naturaleza aleatoria, por lo que siempre alcanzan la misma solución final si han comenzado con el mismo punto inicial. Los segundos, en cambio, tienen un comportamiento aleatorio, por lo que siempre alcanzan una solución diferente cada vez que se ejecutan y corresponden, por lo general, a métodos de optimización global [85].

Los algoritmos de búsqueda directa son una clase de método libre de gradiente y determinista. A diferencia de los métodos de optimización más tradicionales, que usan información de la derivada para la búsqueda del valor óptimo, un algoritmo de búsqueda directa busca un conjunto de puntos alrededor del punto actual e identifica el punto en el que el valor de la función objetivo es inferior al valor del punto en el que se encuentra.

Los algoritmos evolutivos (EA) son algoritmos de optimización estocásticos que incluyen una codificación real (*real-coding*) inspirada en procesos naturales, tales como la reproducción, mutación, recombinación y selección [86]. Trabajan con una población de individuos o un conjunto de soluciones candidatas, donde cada individuo incluye un genotipo representado como un vector de entradas de codificación real (*real-coded inputs*), y también un valor de *fitness* que se obtiene aplicando la función de coste (o error) a estas entradas. La población se actualiza iterativamente (mediante reproducción) en cada evaluación o generación a través de la aplicación de operadores de selección, cruce y/o mutación que son controlados por parámetros del algoritmo. Cada método implementa su propia estrategia para optimizar evitando una convergencia prematura a óptimos locales.

Las estrategias de evolución (ES, *Evolution Strategies*) son EAs basados en ideas de adaptación y evolución. Se caracterizan por una selección elitista que hace que los individuos más aptos sean seleccionados para reproducirse [86]. Las ES implican procedimientos iterativos (generacionales), donde en cada generación se crean nuevos individuos (descendientes) a partir de individuos existentes (padres). Las notaciones $(\mu/\rho, \lambda) - ES$ o $(\mu/\rho + \lambda) - ES$ se usan comúnmente para describir algunos aspectos de esta interacción. En estas expresiones, μ , ρ y λ son enteros positivos que representan la población de padres, el tamaño de la población utilizada para la recombinación ($\rho \leq \mu$) y el número de descendientes generados en cada iteración, respectivamente. La coma(",) denota que los padres son escogidos entre el conjunto múltiple de padres y descendientes (la edad no se tiene en cuenta), mientras que el "más" (+) denota que los padres son elegidos sólo a partir de conjuntos de descendientes.

En los últimos años, el uso de algoritmos estocásticos para la optimización global, tales como el *Genetic Algorithm* (GA), el *Particle Swarm Optimization* (PSO), el *Differential Evolution* (DE), el *Real-coded CHC*, el *Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy* (CMA-ES), entre otros, han sido aplicados en una gran variedad de estudios relacionados con el campo biomédico. Por ejemplo:

- Lambrou et al. [87] desarrollaron una predicción conformal basada en GAs y aplicaron su método a dos problemas de diagnóstico médico. Los resultados del estudio mostraron la eficiencia del método en ambos problemas en términos de precisión. Ghosh et al. [88] implementaron un modelo autorregresivo no-lineal del metabolismo de la glucosa en la sangre utilizando GAs para representar la dinámica de la utilización de la glucosa después de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. En este estudio, el modelo no necesitó una parametrización inicial y la convergencia siempre estuvo garantizada.
- Selvan et al. [89] presentaron una nueva aproximación basada en PSO y programación evolutiva (EP, *Evolutionary Programming*) para estimar con precisión el conjunto de parámetros de un modelo de mamografía estocástica. Los resultados del experimento mostraron ventajas relevantes con respecto al algoritmo convencional.
- Ghosh [90] usó el algoritmo DE para la determinación de la sensibilidad a la insulina a partir de un modelo "mínimo" usando datos de pruebas clínicas. El proceso de estimación se formuló como un problema de optimización en donde se minimizaba el error entre los datos experimentales y la salida del modelo.
- Cerdón et al. [91] introdujeron el uso del CHC para hacer frente al problema de registro de imágenes 3D basado en características y concluyeron que las soluciones de CHC superaban a aquellas obtenidas por otros métodos cuando se utilizaban escenarios tanto ruidosos como libres de ruido. Por otra parte, Lee y Nelson [92] usaron el CHC para encontrar pesos óptimos de características de una técnica de reconocimiento de patrones para la predicción de la apariencia de contraste mejorado en tumores cerebrales a partir de imágenes de resonancia magnética multivariada y espectroscopia.
- Moscardó et al. [93] usaron el algoritmo de optimización global CMA-ES para la estimación de los parámetros de un modelo de secreción de adrenalina durante la predicción de hipoglicemia en diabetes tipo I. Aler et al. [94] usaron el mismo método para el preprocesamiento de señales electroencefalográficas (EEG) para una interfaz cerebro-computadora.

Adicionalmente, métodos deterministas de optimización global, como el *Generalized Pattern Search* (GPS) y el *Mesh Adaptive Direct Search* (MADS), son usados generalmente junto con algoritmos de optimización estocásticos. Combinaciones de ambos tipos de optimización (determinista y estocástica) son usualmente implementadas. Por ejemplo, Das et al. [95] usaron MADS y un GA para calcular el ajuste óptimo de los parámetros de un ventilador mecánico a través de la minimización de dos funciones objetivo. Por otra parte, Zhang et al. [96] implementaron un algoritmo de optimización híbrido basado en GPS y GA para la clasificación de imágenes cerebrales. El modelo híbrido mejoró la robustez del GPS y la velocidad de convergencia del GA. Yang et al. [97] usaron un método de optimización libre de derivada (SMF, *Surrogate Management Framework*) con el MADS para la conformación de un diseño quirúrgico desarrollado para el procedimiento de Fontan.

Algunos estudios donde el desempeño de diversas técnicas de optimización es evaluado en función de la robustez y la velocidad de convergencia de los algoritmos han sido recientemente publicados en [98–100]. Ros et al. [98] presentaron una comparativa entre algoritmos estocásticos para la estimación de parámetros de modelos cinéticos bioquímicos. En tal estudio, los algoritmos *Artificial Bee Colony* (ABC), DE, PSO and *Simulated Annealing* (SA) fueron comparados. Los resultados indicaron que el DE proporciona mejores soluciones que los otros algoritmos analizados. Por otro lado, Ahirwal et al. [99] analizaron los efectos de diferentes algoritmos de optimización en la anulación de ruido adaptativo (ANC, *Adaptive Noise Cancellation*) para el filtrado en señales EEG de potenciales relacionados con eventos. Métodos de gradiente como mínimos cuadrados medios (LMS, *Least Mean Square*), mínimos cuadrados medios normalizados (NLMS, *Normalized Least Mean Square*) y mínimos cuadrados recursivos (RLS, *Recursive Least Square*) y algoritmos evolutivos como el PSO, GA, entre otros, fueron utilizados. Los resultados mostraron características ventajosas claves del ANC basado en PSO y otras técnicas evolutivas en el procesamiento de señales biomédicas. Zimmer and Sahle [100] compararon dos aproximaciones para la estimación de parámetros en modelos estocásticos: métodos de mínimos cuadrados (LSQ, *Least Squared approaches*) y métodos de múltiples disparos para sistemas estocásticos (MSS, *Multiple Shooting for Stochastic systems*). En este estudio, los métodos MSS mostraron un mejor rendimiento con respecto a los LSQ porque fueron capaces de capturar las características más importantes del modelo analizado.

2.5. Objetivos de la tesis

El objetivo principal de esta tesis doctoral es el

desarrollo y evaluación de nuevos simuladores computacionales que permitan predecir apropiadamente la respuesta dinámica respiratoria de sujetos sanos y enfermos respiratorios ante demandas ventilatorias y ventilación mecánica asistida..

Para alcanzar el objetivo general se definen los siguientes objetivos específicos:

- (1) Formulación e implementación de un modelo del sistema ventilatorio, concretamente la planta respiratoria de intercambio y sensado de gases en diferentes zonas corporales, a partir de un estudio comparativo de la respuesta en régimen transitorio y permanente de modelos previamente propuestos y que permita simular más adecuadamente el sistema respiratorio de un sujeto sano ante incrementos de demanda ventilatoria (capítulo 3).
- (2) Evaluación y selección de algoritmos de optimización más apropiados para la simulación del sistema de control respiratorio incluyendo tanto los algoritmos deterministas como los algoritmos evolutivos (capítulo 4).
- (3) Análisis de las respuestas de los modelos basados en control óptimo y, si fuera necesario, proponer una nueva minimización del trabajo mecánico respiratorio con un mayor sentido desde el punto de vista fisiológico y que permita ajustarse mejor a la respuesta de un sujeto sano ante diferentes demandas ventilatorias (capítulo 5).
- (4) Implementación y evaluación de una planta mecánica respiratoria completa mediante un modelo suficientemente detallado que permita simular enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas (capítulo 6).
- (5) Diseño e implementación de un simulador computacional con una interfaz amigable para su utilización en el entorno clínico y que integre los modelos y controlador previamente propuestos para predecir la respuesta de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica asistida (capítulo 7).

2.6. Descripción de la población bajo estudio

El eje central de esta tesis doctoral es la predicción de la respuesta del sistema respiratorio ante estímulos ventilatorios, patologías respiratorias y bajo ventilación mecánica mediante modelos matemáticos. Para esto es fundamental definir el proceso 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 técnicas descritas.

Para la validación del modelo se cuenta con una base de datos compuesta por cuatro grupos de sujetos con características diferentes. El primer grupo está formado por sujetos

jóvenes sanos bajo estímulo de hipercapnia, inducida mediante inhalación de dióxido de carbono. Los tres grupos restantes están conformados por adultos sanos, pacientes con EPOC y pacientes con EPR estudiados bajo el estímulo de ejercicio. Esta base de datos fue construida en proyectos anteriores del grupo de investigación. La tabla 2.2 da una descripción generalizada de los datos antropométricos de los grupos de sujetos.

Tabla 2.2. 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 bajo hipercapnia	8	31.9 ± 7.7	74.4 ± 7.2	175.7 ± 4.3
Sanos bajo Ejercicio	10	57.8 ± 4.7	78.6 ± 11.2	170.6 ± 2.3
P. EPOC bajo Ejercicio	10	71.2 ± 4.0	72.7 ± 11.0	166.0 ± 6.9
P. EPR bajo Ejercicio	8	54.0 ± 13.1	73.0 ± 14.1	137.9 ± 8.3

2.6.1. Población bajo estímulo de hipercapnia

La base de datos de sujetos bajo hipercapnia estuvo conformada por ocho voluntarios sanos masculinos (ver primera fila de la tabla 2.2). La prueba de Mann-Whitney con un nivel de significancia del 5% , aplicada a todas las variables antropométricas, no mostró ninguna diferencia estadística significativa entre los sujetos. Ningún sujeto padecía de alguna enfermedad cardiovascular o respiratoria conocida o deterioro de la movilidad muscular o esquelética. Ninguno tomaba medicación regularmente. Las señales de flujo fueron registradas con un pneumotacómetro (Validyne-CD257) y un filtro paso-bajo con una frecuencia de corte de 10 Hz. Las presiones exhaladas de CO_2 fueron constantemente monitorizadas por un capnógrafo (Hewlett Packard-47210A), mientras las señales de flujo en la vía aérea y las fracciones espiradas de O_2 (P_{ETO_2}) y CO_2 (P_{ETCO_2}) fueron grabadas con una frecuencia de muestreo de 100 Hz.

Con el fin de producir estimulación hipercápnic, cada sujeto respiró a través de una pieza bucal una mezcla de gases con diferentes concentraciones de CO_2 . Los sujetos estuvieron sentados en una posición cómoda con un clip en la nariz y respiraron a través de una boquilla conectada a una válvula unidireccional de baja resistencia. El puerto inspiratorio de la válvula estuvo conectado a la fuente externa de CO_2 .

El protocolo comenzó con una mezcla libre de CO_2 , luego la concentración de CO_2 en el aire inhalado fue incrementada cuatro veces cada tres minutos. Como resultado, cinco niveles de hipercapnia (incluyendo la mezcla libre de CO_2) fueron obtenidos. Para cada nivel, la señal de flujo fue procesada para detectar los inicios de las fases inspiratoria y espiratoria

de cada ciclo ventilatorio y, seguidamente, mediciones de V_T , f_R , T_I y T_E fueron realizadas a partir de los 20 ciclos ventilatorios más representativos. Estas mediciones fueron hechas después del primer minuto ya que se consideró un intervalo de adaptación en cada nivel de hipercapnia.

2.6.2. Población bajo estímulo de ejercicio

La base de datos de sujetos bajo ejercicio estuvo conformada por 10 sujetos masculinos sanos, 10 pacientes con diagnóstico EPOC y 8 pacientes con diagnóstico EPR (ver tres últimas filas de la tabla 2.2). Estos sujetos llevaron a cabo la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) en un cicloergómetro (CardiO2 cycle medical graphics corporation). La carga fue incrementada cada 3 minutos hasta que el sujeto no lograba mantener una tasa de pedaleo constante. Señales de flujo ($\dot{V}(t)$), ventilación minuto (\dot{V}_E), volumen circulante (V_T), tiempo inspiratorio (T_I), tiempo espiratorio (T_E), carga de ejercicio (W), ventilación de O_2 (\dot{V}_{O_2}) y de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}), fracciones expiradas de O_2 (P_{etO_2}) y de CO_2 (P_{etCO_2}) y frecuencia cardiaca (HR) fueron registradas cada 15 segundos.

Los valores de P_{etO_2} y de P_{etCO_2} fueron relacionados con P_{aO_2} y P_{aCO_2} a través de las siguientes expresiones [29]:

$$P_{aCO_2} = P_{etCO_2} + 3,6 \quad (2.30)$$

$$P_{aO_2} = P_{etO_2} - 4,0 \quad (2.31)$$

2.7. Metodología

En esta sección se describe en líneas generales la metodología empleada en esta tesis, basada en las herramientas, técnicas y medios disponibles para la ejecución de este estudio. Como se ha indicado en las subsecciones anteriores se cuenta con una base de datos de sujetos sanos y patológicos, con EPOC y EPR, bajo estímulos ventilatorios y con tres modelos del sistema respiratorio y uno de la mecánica ventilatoria:

- El modelo de Fincham&Tehrani [25] (**RS1**). Un modelo dinámico del sistema respiratorio que permite analizar los efectos provocados por cambios en el gasto cardiaco, el flujo sanguíneo cerebral y la mecánica ventilatoria de un sujeto. Incluye un controlador adaptativo y autoajustable que ajusta la ventilación y el patrón ventilatorio cada ciclo respiratorio a partir de señales registradas por diferentes vías aferentes utilizando un criterio de optimización basado en la minimización del trabajo respiratorio. Este modelo no discrimina entre el trabajo realizado durante la inspiración y la espiración,

pues considera al flujo igual a una señal sinusoidal cuya amplitud y periodo se ajusta en función de la demanda ventilatoria, por lo que $T_I = T_E$.

- El modelo Pneuma [74, 33] (**RS2**). Un modelo resultante de la integración de modelos publicados de los sistemas respiratorio y cardiovascular que ha sido diseñado con el fin de simular la dinámica del control cardiorrespiratorio durante la vigilia y el sueño, por lo que, aunque se ha usado en estudios de hipercapnia e hipoxia, no garantiza un buen funcionamiento durante estímulos de ejercicio. El control de la respiración es realizado a través de un controlador proporcional que no tiene en cuenta el trabajo respiratorio realizado por el sujeto, sino que ajusta la ventilación en función de las presiones parciales de los gases arteriales tanto en el cerebro como en los tejidos del cuerpo y modula los valores de V_T y f_R de acuerdo a líneas rectas predeterminadas [43]. No obstante, en cuanto a la implementación de elementos dinámicos es el modelo más completo de todos los analizados.
- El modelo de Poon et al. [27] (**RS3**). Un modelo que permite la simulación en régimen permanente del sistema respiratorio bajo estímulos ventilatorios y presenta un controlador óptimo que ajusta la ventilación y el patrón ventilatorio en función de la minimización del coste respiratorio. Discrimina entre el trabajo realizado durante la inspiración y la espiración por lo que no solo ajusta la ventilación sino también el conjunto de variables asociadas con el patrón ventilatorio. Tiene en cuenta variables importantes como la frecuencia respiratoria (f_R), el volumen circulante (V_T) y los intervalos de tiempo inspiratorio (T_I) y espiratorio (T_E).
- El modelo de Zhao et al. [80]. Un modelo funcional de la mecánica ventilatoria que permite la simulación de inspiraciones y espiraciones forzadas y espontáneas de sujetos sanos, pacientes obstructivos y pacientes restrictivos.

Teniendo en cuenta lo anterior y los objetivos planteados en esta tesis doctoral, se propuso el siguiente plan de trabajo:

- Para el primer objetivo específico, un análisis dinámico de la respuesta de los modelos RS1 [25] y RS2 [74, 33] bajo demanda ventilatoria incremental y la formulación de un modelo alternativo, basado en las características más relevantes de los dos modelos analizados, que permita obtener respuestas dinámicas con mejor sentido fisiológico y ajuste a los datos experimentales bajo estudio.
- Para el segundo objetivo específico, un análisis y evaluación de las dos estimaciones de trabajo respiratorio (WOB) propuestas en el modelo RS3 [27] y evaluación de la

influencia de diferentes técnicas de optimización en el ajuste de los parámetros del modelo.

- Para el tercer objetivo específico, la formulación e implementación de una nueva estimación basada en RS3 [27], que pueda ser incorporada en el modelo previamente formulado, que permita mejorar la capacidad de predicción del modelo y el significado fisiológico de los parámetros implicados.
- Para el cuarto objetivo específico, la incorporación y validación del modelo simplificado de la mecánica ventilatoria de Zhao en el modelo propuesto del sistema respiratorio para la simulación de pacientes obstructivos y restrictivos y validación el modelo mediante datos experimentales. Con el fin de mejorar la capacidad de predicción del modelo y teniendo en cuenta la dispersión de los datos experimentales, se planteo al igual que en [83] definir varios niveles de severidad para cada tipo de enfermedad.
- Para el quinto y último objetivo específico, el desarrollo de una herramienta interactiva, basada en Simulink y en los modelos previamente desarrollados, que permita simular situaciones reales de pacientes respiratorios bajo ventilación mecánica asistida así como la elaboración de la documentación necesaria: manual de usuario, guía de las sesiones de laboratorio, aportes, encuestas, etc. Con esta herramienta se busca proporcionar medios para el entrenamiento de médicos y estudiantes de medicina en la configuración de ventiladores mecánicos y ayudar al entendimiento de la interacción de pacientes con IRA sometidos a ventilación mecánica.

Aunque en los capítulos posteriores se realiza una descripción más detallada de cada procedimiento, en esta sección se mencionan los métodos y los aspectos más relevantes con el fin de dar una visión general del trabajo presentado en esta memoria de tesis doctoral.

2.7.1. Validación de los modelos mediante el uso de datos experimentales

Dado que el objetivo principal de esta tesis doctoral es el diseño y evaluación de nuevas herramientas que permitan simular y predecir apropiadamente la respuesta dinámica de sujetos sanos y con patologías respiratorias, a continuación, se define el método de validación a seguir para el estudio comparativo de los modelos descritos, teniendo en cuenta los datos experimentales y el rango de trabajo en el cual son aplicables tales modelos.

La mayoría de este tipo de estudios definen el rango de trabajo en función del estímulo utilizado o de la variable directamente afectada por el estímulo. En este sentido y para este

estudio, en la predicción de la respuesta a la hipercapnia se utiliza como referencia el nivel de inhalación de CO_2 (P_{ICO_2}) y en la predicción de la respuesta al ejercicio cardiopulmonar se utiliza el ratio metabólico compuesto por la producción de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) y el consumo de O_2 (\dot{V}_{O_2}). Además, teniendo en cuenta que los sujetos estimulados con ejercicio pueden superar el umbral anaeróbico (AT), después del cual el patrón ventilatorio puede variar significativamente y la ecuación que describe el intercambio de gases no es válida (pues la ventilación interna no depende exclusivamente del oxígeno inhalado), se define un rango de \dot{V}_E entre 10 L/min y 30 L/min que garantiza la no superación del umbral AT [83].

Si bien en esta tesis doctoral se estudian simultáneamente datos provenientes de dos experimentos en los que se utilizaron estímulos respiratorios diferentes (hipercapnia y ejercicio), el análisis de los estímulos ventilatorios no es el objetivo de este estudio, sino que estos son utilizados para generar situaciones con diferentes niveles de demanda ventilatoria tanto en sujetos sanos como en sujetos patológicos en concordancia con la IRA. Además, teniendo en cuenta que el interés es validar la respuesta dinámica de los modelos, el análisis de la respuesta transitoria y estacionaria es realizado de manera independiente, tal como se describe a continuación.

Análisis de la respuesta en régimen transitorio

La respuesta transitoria de los modelos es analizada considerando las siguientes variables:

- T_I , f_R , V_T y \dot{V}_E que proporcionan información relacionada con la estrategia ventilatoria usada por cada modelo para ajustar el patrón ventilatorio.
- HR que proporciona información de la actividad cardiaca y
- P_{aCO_2} y P_{aO_2} que permiten evaluar la regulación del CO_2 y O_2 , respectivamente.

Tales variables son evaluadas en función de su velocidad de respuesta, tiempo de establecimiento, tiempo de pico y sobrepico porcentual.

Análisis de la respuesta en régimen permanente

Dado que la función principal del sistema respiratorio es ajustar la ventilación para mantener los niveles de P_{aCO_2} y P_{aO_2} dentro de los valores normales [51, 50, 49], se escoge como variable independiente la ventilación (\dot{V}_E). Esta variable, expresada en L/min, es calculada a partir del producto de la frecuencia respiratoria (f_R) en resp/min y el volumen circulante (V_T) en L:

$$\dot{V}_E = V_T \times f_R = \frac{V_T}{T_{TOT}} \times 60 \text{ l/min} \quad (2.32)$$

En donde T_{TOT} es la duración del ciclo respiratorio en segundos y puede ser obtenida, a su vez, a partir de la suma de la fase inspiratoria y espiratoria, T_I y T_E respectivamente. La relación matemática entre \dot{V}_E , V_T , T_I y T_E indica que sólo tres de ellas son suficientes para representar las características temporales del flujo, por lo tanto, V_T y T_I son seleccionadas como variables dependientes. La ventaja de utilizar a \dot{V}_E como variable independiente es que al evaluar cualquiera de las otras variables ventilatorias, se obtiene información directa de la estrategia ventilatoria utilizada por el controlador para ajustar ese nivel de ventilación demandado.

Las figuras 2.8 y 2.9 muestran los valores experimentales de T_I y V_T en función de \dot{V}_E para los grupos de sujetos analizados en este estudio. Se puede notar que en todos los casos, tanto la hipercapnia como el ejercicio producen cambios en \dot{V}_E que son ajustados incrementando ya sea V_T o f_R o ambas variables y decreciendo T_I . Estas observaciones son acordes a lo reportado en diversas publicaciones [101–103].

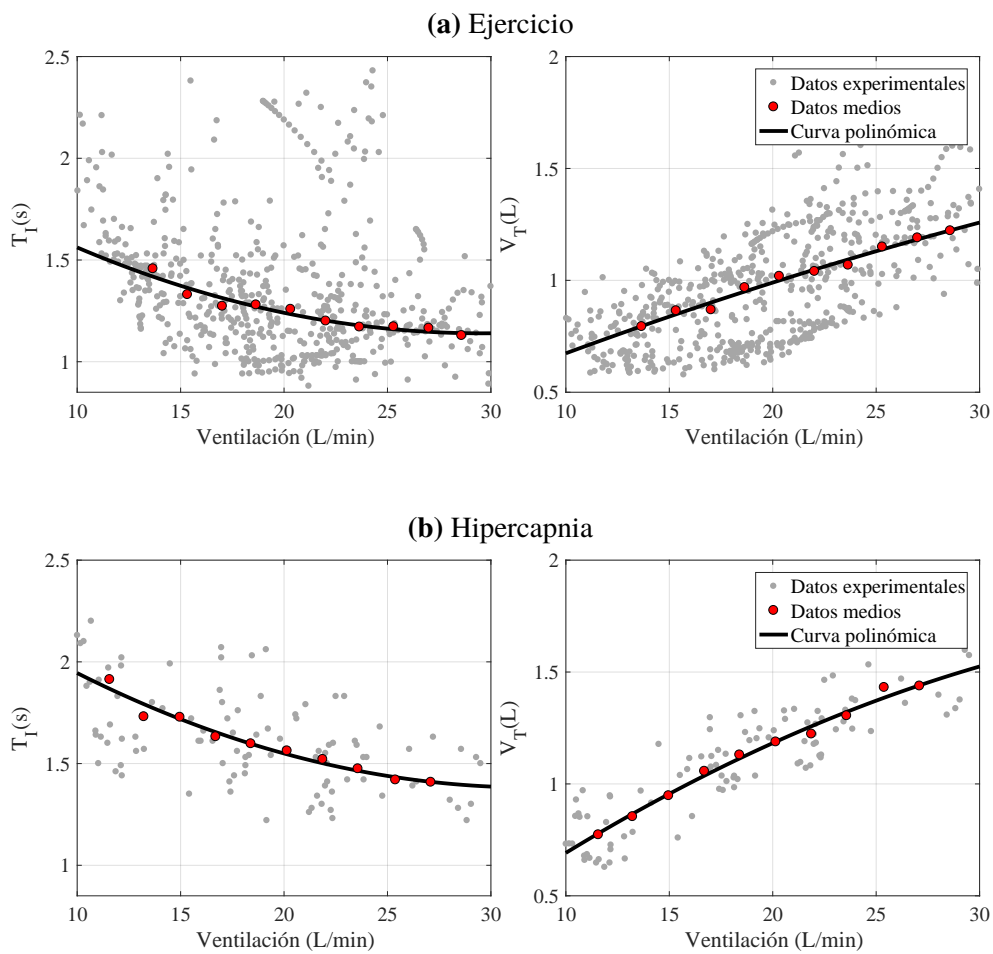


Figura 2.8. Valores experimentales de T_I (izquierda) y V_T (derecha) en función de \dot{V}_E de la base de datos de **sujetos sanos** bajo el estímulo de ejercicio (a) e hipercapnia (b). Valores medios de cada variable y curvas polinómicas medias de la tendencia central de los datos son también presentados

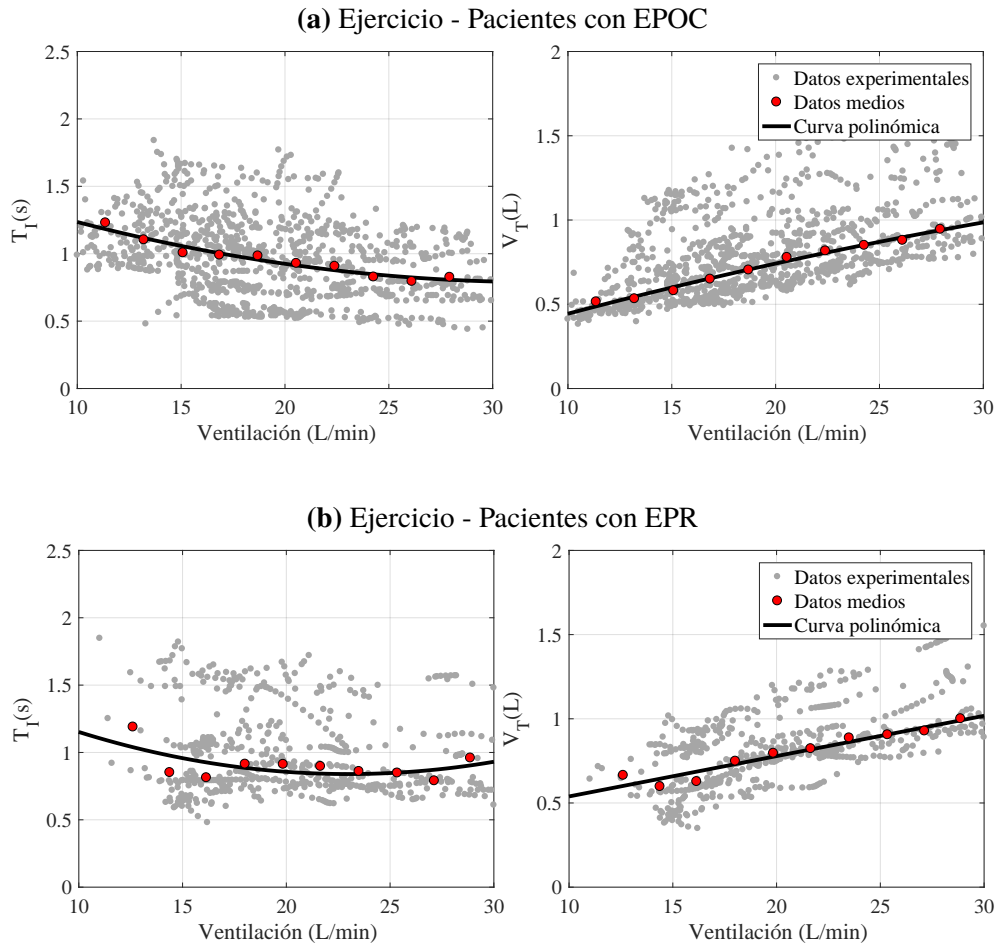


Figura 2.9. Valores experimentales de T_I (izquierda) y V_T (derecha) en función de \dot{V}_E de la base de datos de **sujetos patológicos** con EPOC (a) y EPR (b) bajo el estímulo de ejercicio. Valores medios de cada variable y curvas polinómicas medias de la tendencia central de los datos son también presentados

2.7.2. Capacidad de predicción de los modelos

Para medir la bondad de ajuste y comparar los modelos analizados en esta tesis doctoral, la capacidad de predicción de cada uno de ellos es cuantificada a través de la siguiente expresión:

$$\%EP = \frac{1}{2k} \sum_{var=T_I, V_T} \sum_{i=1}^k \left| \frac{var_{EXP}(i) - var_{SIM}(i)}{var_{EXP}(i)} \right| \times 100\% \quad (2.33)$$

donde var_{EXP} y var_{SIM} representan las variables experimentales y simuladas respectivamente y k el número de valores de \dot{V}_E . El error de predicción global es calculado a partir del promedio de los errores de predicción obtenidos para las diferentes variables de interés. En este caso, el parámetro EP expresado en porcentaje permite cuantificar la

exactitud de cada modelo en la predicción del patrón ventilatorio real. No obstante, para valorar la bondad del error obtenido se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. El modelo no puede predecir la respuesta ventilatoria mejor que la dispersión o variabilidad del patrón experimental del sujeto (variabilidad intra-sujeto).
2. Las poblaciones bajo estudio también tienen una dispersión en sus datos (variabilidad inter-sujeto), pues no todos los sujetos tienen el mismo patrón respiratorio, por lo tanto, el modelo no puede ajustarse a los datos más que la propia dispersión de estos.

Para cada grupo, la dispersión de los datos experimentales fue medida con respecto a polinomios de grado cuatro que relacionaban los valores medios de los datos experimentales de T_I y V_T con \dot{V}_E usando la siguiente expresión:

$$D(\%)_{var=\{T_I, V_T\}} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left| \frac{var_{exp}(i) - var_{pol}(i)}{var_{exp}(i)} \right| \times 100 \% \quad (2.34)$$

Donde k representa al número de muestras en cada grupo. Con el fin de garantizar una distribución uniforme, los datos experimentales fueron interpolados con respecto a \dot{V}_E .

En este estudio, la dispersión fue tenida en cuenta para evaluar la capacidad de predicción de cada uno de los modelos bajo estudio cuando se analizaban sus respuestas en régimen permanente. La dispersión total de los datos experimentales representó el límite menor para la predicción de cada modelo. Las figuras 2.10 y 2.11 muestran las dispersiones obtenidas en cada uno de los grupos analizados en función de la ventilación para las variables de interés T_I y V_T . El promedio por niveles también es presentado. La tabla 2.3 resume las dispersiones halladas en cada grupo.

Tabla 2.3. Dispersiones calculadas a partir de la ecuación 2.34 para los grupos de datos experimentales analizados en este estudio.

POBLACIÓN	Dispersión(%)		
	T_I	V_T	Promedio
Sanos bajo hipercapnia	8.24 ± 1.40	8.36 ± 2.49	8.30 ± 2.98
Sanos bajo Ejercicio	12.82 ± 3.19	14.68 ± 2.89	13.75 ± 1.49
P. EPOC bajo Ejercicio	21.92 ± 4.28	22.38 ± 4.00	22.15 ± 3.49
P. EPR bajo Ejercicio	25.18 ± 2.65	15.47 ± 3.22	20.33 ± 2.31

Particularmente, los datos experimentales de los pacientes con EPOC y EPR presentan una dispersión superior a la encontrada en sujetos sanos bajo el mismo tipo de estímulo ventilatorio, ejercicio. En este caso, los diferentes patrones ventilatorios hallados son debidos

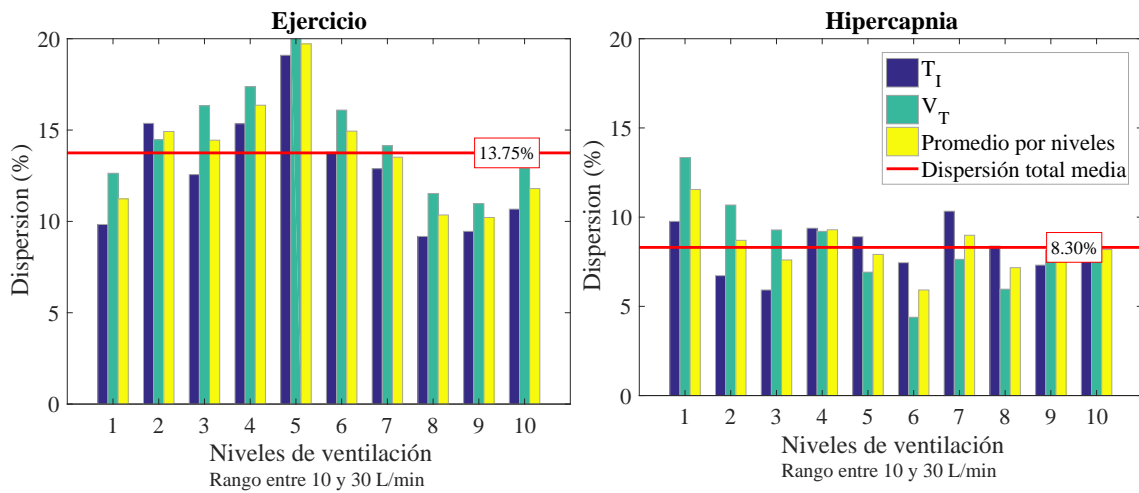


Figura 2.10. Medidas de la dispersión de los datos experimentales obtenidas a partir de la ecuación 2.34 para la base de sujetos sanos bajo el estímulo de ejercicio (izquierda) y el estímulo de hipercapnia (derecha)

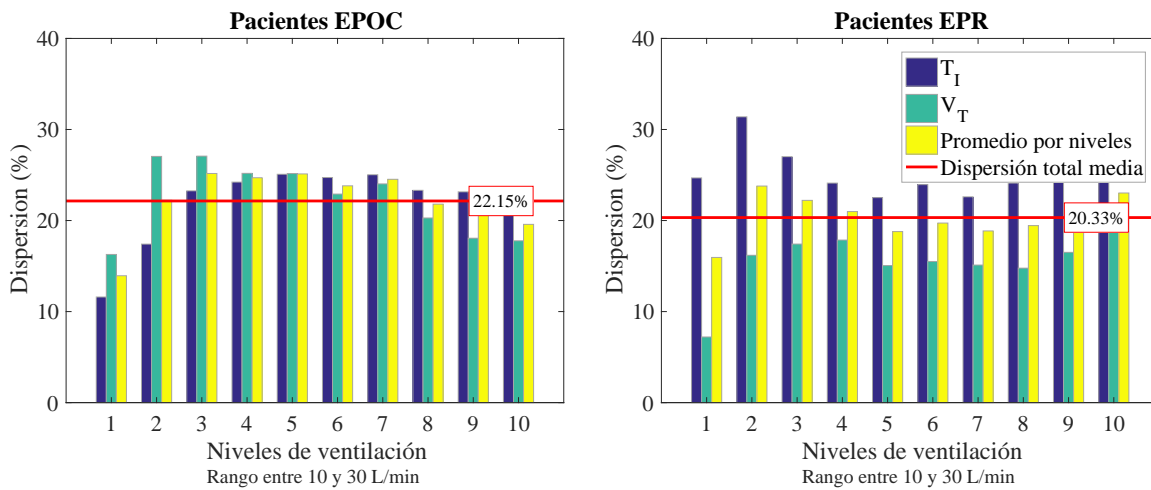


Figura 2.11. Medidas de la dispersión de los datos experimentales obtenidas a partir de la ecuación 2.34 para la base de pacientes con EPOC (izquierda) y pacientes con EPR (derecha) bajo el estímulo de ejercicio

a que cada paciente padece un nivel diferente de enfermedad y ajusta su patrón ventilatorio a las condiciones de su patología.

Adicionalmente, con el fin de cuantificar las diferencias entre los datos experimentales y los resultados de cada estimación, además del EP , el error cuadrático medio relativo (ECM) fue también calculado usando la siguiente expresión:

$$ECM = \frac{1}{2k} \sum_{var=T_I, V_T} \sum_{i=1}^k \left(\frac{var_{EXP}(i) - var_{SIM}(i)}{var_{EXP}(i)} \right)^2 \times 100\% \quad (2.35)$$

2.7.3. Algoritmos de optimización

Dado que uno de los objetivos específicos de esta tesis doctoral es el análisis y evaluación de modelos del sistema de control respiratorio a través del uso de técnicas de optimización, algoritmos evolutivos y de búsqueda directa que han sido utilizados con éxito en problemas de optimización del campo biomédico [87–100] fueron seleccionados para su comparación. Las optimizaciones se llevaron a cabo fijando como criterio de parada el número máximo de evaluaciones de las funciones de coste analizadas. En particular, se comparó el rendimiento de los siguientes algoritmos utilizando los ajustes sugeridos por sus autores:

- *Sequential Quadratic Programming (SQP)* [104]. Algoritmo de programación cuadrática secuencial. Un algoritmo basado en gradiente y determinista. Es un método interactivo para la optimización no lineal y se utiliza en problemas donde la función objetivo y las restricciones son continuamente diferenciables.
- *Generalized Pattern Search (GPS)* [105, 106]. Algoritmo de búsqueda de patrón generalizada. Es un algoritmo determinista y de búsqueda global implementado para la optimización libre de gradiente no restringida o con restricciones lineales en funciones continuamente diferenciables. El GPS busca un conjunto de valores alrededor de un punto inicial usando un conjunto finito de vectores de dirección fija, llamado patrón, y selecciona el punto con el valor más bajo. Entonces, el punto pseudo-óptimo se usa como el nuevo punto inicial alrededor del cual el nuevo patrón es construido de nuevo. Este proceso se repite iterativamente hasta que se cumple uno de los criterios de convergencia. Debido a su comportamiento GPS también se conoce como un método de búsqueda directa [107].
- *Mesh Adaptive Search (MADS)* [108]. Algoritmo de búsqueda de malla adaptativa. Extiende el algoritmo GPS permitiendo la exploración local, llamada *polling*, en un conjunto asintóticamente denso de direcciones en el espacio de las variables de la optimización. Una ventaja clave de MADS sobre GPS, tanto para la optimización no restringida como para la restringida linealmente, es que la exploración local del espacio de variables no está restringida a un número finito de direcciones. El proceso de búsqueda es como en GPS pero usando selecciones aleatorias de vectores en vez de vectores de dirección fija.
- *Real-coded CHC* [109] (Cross-generational elitist selection, Heterogeneous recombination, and Cataclysmic mutation), es un EA con codificación binaria que intenta evitar una convergencia prematura a través de un equilibrio adecuado entre la

capacidad de explorar el espacio de búsqueda para la diversidad y la capacidad de explotar las propiedades locales de la búsqueda para una selección apropiada [110]. Combina un operador de recombinación altamente disruptivo con un operador de selección elitista y un mecanismo de prevención del incesto para una buena velocidad de convergencia. En este estudio, $BLX - \alpha$ se usó como operador de cruce.

- *Macroevolutionary (MA-ES)* [111], es una variante del CHC ($\mu/2 + \lambda$) que usa un modelo de una red de ecosistema donde la dinámica está basada solo en la relación entre especies. Esta relación es usada para determinar el nuevo estado (vivo o extinto) de cada serie en cada generación.
- *Differential Evolution (DE)* [112], es un EA propuesto para resolver problemas de optimización principalmente en espacios de búsqueda continuos. Este realiza mutaciones basadas en las soluciones de la población actual, busca direcciones y posibles tamaños de paso en función de la ubicación de los individuos seleccionado para calcular los valores de mutación [113]. En este estudio la variante DE/rand/1/bin fue usada.
- *Particle Swarm Optimization (PSO)* [114], es un EA que usa un método inspirado en enjambres colectivos o "flocking" de animales sociables. En este algoritmo, los individuos son partículas que se mueven en el espacio de búsqueda según la posición y la velocidad. El movimiento de cada partícula es influenciado por su mejor posición local con respecto a su posición pseudo-óptima y la mejor posición encontrada para todas las partículas del enjambre o del "flocking". Algunos ejemplos de aplicaciones prácticas se pueden encontrar en [115].
- *Evolution strategy with Covariance Matrix Adaptation (CMA-ES)* [116]. Es un $(\mu/\mu, \lambda)$ -ES que emplea una técnica donde la matriz de covarianza de la distribución es actualizada (incrementalmente) de manera tal que la probabilidad de los pasos de búsqueda previamente exitosos se incrementa. En consecuencia, el CMA-ES lleva a cabo un análisis de componentes principales iterativo de pasos de búsqueda exitosos en lugar de los puntos de solución satisfactorios. En este trabajo, CMA-ES es usado en conjunción con el *increasing population-size restart policy* (IPOP-CMA-ES) propuesto por [117], el cual ha mostrado un buen desempeño en funciones múltiples y ruidosas con $\mu = \lambda/2$ donde λ es el tamaño de la población.

Todos estos algoritmos fueron ejecutados en MATLAB versión 7.12. SQP, GPS y MADS usando la librería para optimizaciones globales (*global optimization toolbox*); DE, PSO y

CMA-ES usando los códigos fuente disponibles en [118–120], respectivamente; y CHC y MA-ES usando el código fuente disponible en [121].

2.7.4. Técnicas estadísticas

Para el análisis de los datos experimentales así como del comportamiento de los modelos se utilizan diferentes técnicas estadísticas:

- *Pruebas no paramétricas*: Para identificar diferencias estadísticamente significativas entre poblaciones y los resultados obtenidos durante el ajuste de los de los parámetros de los modelos a los datos experimentales.
- *Regresión simple y múltiple*: Son utilizadas con el fin de parametrizar la evolución de las variables respiratorias de interés ante un incremento de la demanda ventilatoria y para garantizar que los datos estén uniformemente distribuidos con respecto a \dot{V}_E .
- *Análisis de covarianza*: Para eliminar la heterogeneidad causada en el ajuste de los parámetros del controlador por la influencia de las edades de los sujetos bajo estímulo de hipercapnia y ejercicio.
- *Leaving one out*: Para validar los valores de los parámetros obtenidos en cada modelo tras su ajuste a los datos experimentales. Esta técnica se utiliza cuando la población de sujetos es pequeña, como en este caso, y no es conveniente reducirla más dividiéndola en dos subgrupos para el entrenamiento o modelado y validación.

2.8. Marco de la tesis

Esta tesis doctoral se ha realizado en el marco de los siguientes proyectos de investigación:

- Proyectos de investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) del grupo de investigación BIOART (Biosignal Analysis for Rehabilitation and Therapy):
 - “Sistema multicanal de análisis y sensorización no invasiva para la rehabilitación y monitorización clínica” (Ref: DPI2011-22680). Enero 2015 - Diciembre 2017.
 - "Design of methods for assessing processes of neurological and neuromuscular decline associated with aging"(Ref. DPI2014-59049-R). Enero 2012 - Diciembre 2015.
- Proyectos de investigación subvencionados por el Fondo Nacional del Sistema General Regalías de Colombia (Corporación RUTA N Medellín):

- "Desarrollo de herramientas tecnológicas para la formación especializada en el área de la salud", enmarcado en el macroproyecto "Desarrollo de soluciones en ciencia, tecnología e innovación –CTI para el sector salud en Antioquia". (Ref:). Febrero 2013 - Diciembre 2015
- "Fortalecimiento de plataforma tecnológica para la formación especializada en el área de la salud y el desarrollo de tecnología biomédica" (Ref:). Octubre 2014 - Junio 2017

Un estudio inicial en el marco de ésta investigación fue realizado por el PhD. Mauricio Hernández durante el desarrollo de su tesis doctoral [83]. Dicho estudio se enfocó en el desarrollo de herramientas que permitieran simular y predecir apropiadamente la respuesta en régimen permanente del sistema respiratorio cuando es sometido a diversos estímulos ventilatorios y es afectado por patologías respiratorias.

Con la finalidad de darle continuidad a dicho trabajo, para este proyecto de investigación se propuso el desarrollo e implementación de un modelo dinámico del sistema respiratorio que permita predecir el patrón cardio-respiratorio de un sujeto con una patología respiratoria bajo ventilación mecánica y, de esta manera, valorar su respuesta ante diferentes formas del tratamiento. Además, a partir de dicho modelo se plantea el diseño e implementación de una herramienta computacional para la enseñanza y el entrenamiento en el uso de la ventilación mecánica asistida.

Bibliografía

- [1] C. D. Mathers and D. Loncar, "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030." *PLoS medicine*, vol. 3, no. 11, p. e442, Nov. 2006.
- [2] J. L. Izquierdo, C. Barcina, J. Jiménez, M. Muñoz, and M. Leal, "Study of the burden on patients with chronic obstructive pulmonary disease," *International journal of clinical practice*, vol. 63, no. 1, pp. 87–97, 2009.
- [3] A. Wang, M. Mahfouf, G. H. Mills, G. Panoutsos, D. A. Linkens, K. Goode, H.-F. Kwok, and M. Denai, "Intelligent model-based advisory system for the management of ventilated intensive care patients. Part II: Advisory system design and evaluation," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 99, no. 2, pp. 208–217, 2010.
- [4] R. L. Chatburn and E. Mireles-cabodevila, "Closed-Loop Control of Mechanical Ventilation : Description and Classification of Targeting Schemes," *Respiratory care*, vol. 56, no. 1, pp. 85–102, 2011.
- [5] A. Tzavaras and P. R. Weller, "Classical approaches and intelligent systems in Ventilation Management: A Survey," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 38,

- no. 2, pp. 157–188, 2010.
- [6] F. Lellouche and L. Brochard, “Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare),” *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 23, no. 1, pp. 81–93, 2009.
- [7] F. T. Tehrani, “Automatic control of mechanical ventilation. Part 2: The existing techniques and future trends,” *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 22, no. 6, pp. 417–424, 2008.
- [8] F. Tehrani and S. Abbasi, “A model-based decision support system for critiquing mechanical ventilation treatments,” *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 26, no. 3, pp. 207–215, 2012.
- [9] C. Putensen and H. Wrigge, *Patient–Ventilator Interaction and Weaning*, ser. Clinical Critical Care Medicine (First Edition). Philadelphia: Mosby, 2006, pp. 149–159.
- [10] D. M. Goodenberger, *Respiratory Complications in Neuromuscular Disorders*, ser. Neuromuscular Disorders: Treatment and Management. Saint Louis: W.B. Saunders, 2011, pp. 21–32.
- [11] R. Rudowski, C. Frostell, and H. Gill, “A knowledge-based support system for mechanical ventilation of the lungs. the kusivar concept and prototype,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 30, no. 1, pp. 59–70, 1989, cited By (since 1996)15.
- [12] D. Sittig, N. Pace, R. Gardner, E. Beck, and A. Morris, “Implementation of a computerized patient advice system using the help clinical information system,” *Computers and Biomedical Research*, vol. 22, no. 5, pp. 474–487, 1989, cited By (since 1996)21.
- [13] D. Sittig, R. Gardner, A. Morris, and C. Wallace, “Clinical evaluation of computer-based respiratory care algorithms,” *International Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 7, no. 3, pp. 177–185, 1990, cited By (since 1996)9.
- [14] D. Tong, “Weaning patients from mechanical ventilation. a knowledge-based system approach,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 35, no. 4, pp. 267–278, 1991, cited By (since 1996)17.
- [15] M. Dojat, L. Brochard, F. Lemaire, and A. Harf, “A knowledge-based system for assisted ventilation of patients in intensive care units,” *International Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 9, no. 4, pp. 239–250, 1992, cited By (since 1996)67.
- [16] T. East, S. Bohm, C. Wallace, T. Clemmer, L. Weaver, J. Orme Jr., and A. Morris, “A successful computerized protocol for clinical management of pressure control inverse ratio ventilation in ards patients,” *Chest*, vol. 101, no. 3, pp. 697–710, 1992, cited By (since 1996)60.
- [17] N. Shahsavar, U. Ludwigs, H. Blomqvist, H. Gill, O. Wigertz, and G. Matell, “Evaluation of a knowledge-based decision-support system for ventilator therapy management,” *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 7, no. 1, pp. 37–52, 1995, cited By (since 1996)9.
- [18] T. East, L. Heermann, R. Bradshaw, A. Lugo, R. Sailors, L. Ershler, C. Wallace, A. Morris, B. McKinley, A. Marquez, A. Tonnesen, L. Parmley, W. Shoemaker, P. Meade, P. Thaut, T. Hill, M. Young, J. Baughman, M. Olterman, V. Gooder, B. Quinn, W. Summer, V. Valentine, J. Carlson, and K. Steinberg, “Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation: results of a prospective multi-center randomized trial.” *Proceedings / AMIA ... Annual Symposium. AMIA Symposium*, pp. 251–255, 1999, cited By (since 1996)60.
- [19] T. Nemoto, G. Hatzakis, C. Thorpe, R. Olivenstein, S. Dial, and J. Bates, “Automatic control of pressure support mechanical ventilation using fuzzy logic,” *American Journal of Respiratory and Critical*

- Care Medicine*, vol. 160, no. 2, pp. 550–556, 1999, cited By (since 1996)43.
- [20] B. McKinley, F. Moore, R. Sailors, C. Cocanour, A. Marquez, R. Wright, A. Tonnesen, C. Wallace, A. Morris, and T. East, “Computerized decision support for mechanical ventilation of trauma induced ards: Results of a randomized clinical trial,” *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, vol. 50, no. 3, pp. 415–425, 2001, cited By (since 1996)55.
- [21] S. Rees, C. Allerød, D. Murley, Y. Zhao, B. Smith, S. Kjærgaard, P. Thorgaard, and S. Andreassen, “Using physiological models and decision theory for selecting appropriate ventilator settings,” *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 20, no. 6, pp. 421–429, 2006, cited By (since 1996)28.
- [22] F. Tehrani and J. Roum, “Flex: A new computerized system for mechanical ventilation,” *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 22, no. 2, pp. 121–130, 2008.
- [23] —, “Intelligent decision support systems for mechanical ventilation,” *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 44, no. 3, pp. 171–182, 2008.
- [24] F. T. Tehrani, “Critiquing treatment and setting ventilatory parameters by using physiological modeling,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, 2009, pp. 286–288.
- [25] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, “A mathematical model of the human respiratory system,” *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, no. 2, pp. 125–133, 1983.
- [26] A. B. Otis, W. O. Fenn, and H. Rahn, “Mechanics of Breathing in Man,” *J Appl Physiol*, vol. 2, no. 11, pp. 592–607, jan 1950.
- [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, jan 1992.
- [28] C. S. Poon, “Respiratory Models and Controls,” in *Biomedical Engineering Handbook*, J. D. Bronzino, Ed. CRC Press., 1995, vol. 3, pp. 2404–2421.
- [29] J. J. Batzel, F. Kappel, D. Schneditz, and H. T. Tran, *Cardiovascular and respiratory systems: modeling, analysis, and control*. Society for Industrial Mathematics, 2007.
- [30] M. A. Mañanas, S. Romero, P. Caminal, and M. A. Mañanas, “A comparative study of respiratory models in control of ventilation,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2000. Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE*, vol. 3, 2000, pp. 1601–1604.
- [31] M. A. Mañanas, C. Navarro, S. Romero, R. Griñó, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, “Control system response of different respiratory models under ventilatory stimuli and pathologies,” in *Proc. 15th IFAC World Congress on Automatic Control*, 2002, pp. 2317–2322.
- [32] W. Fincham and F. T. Tehrani, “On the regulation of cardiac output and cerebral blood flow,” *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, no. 1, pp. 73–75, 1983.
- [33] L. Cheng, O. Ivanova, H.-H. Fan, and M. C. K. Khoo, “An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing,” *Central Cardiorespiratory Regulation: Physiology and Pathology*, vol. 174, no. 1-2, pp. 4–28, 2010.
- [34] A. M. Hernandez, M. A. Mañanas, and R. Costa-Castelló, “Respilab : A virtual laboratory for the analysis of human respiratory control system,” in *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)*, vol. 7, no. PART 1, 2006, pp. 452–457.
- [35] 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 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, vol. 26 VI, 2004, pp. 3913–3916.
- [36] M. A. Mañanas, A. M. Hernandez, 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*, vol. 3. IEEE, 2003, pp. 2754–2757.
- [37] F. T. Tehrani and M. Rogers, “A Dual Closed-Loop Control System for Mechanical Ventilation,” *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 18, pp. 111–129, 2004.
- [38] A. M. Hernandez, M. A. Mañanas, and R. Costa-castelló, “Learning Respiratory System Function in BME Studies by Means of a Virtual Laboratory: RespiLab,” *IEEE Transactions on Education*, vol. 51, no. 1, pp. 24–34, 2008.
- [39] I. Priban and W. Fincham, “Self-adaptive control and respiratory system.” *Nature*, vol. 208, no. 5008, pp. 339–343, oct 1965.
- [40] L. Cheng and M. C. K. Khoo, “Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study,” *Frontiers in Physiology*, vol. 2, no. January, pp. 1–20, 2012.
- [41] 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.
- [42] J. L. Spencer, E. Firouztale, and R. B. Mellins, “Computational expressions for blood oxygen and carbon dioxide concentrations,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 7, no. 1, pp. 59–66, 1979.
- [43] J. Duffin, R. M. Mohan, P. Vasiliou, R. Stephenson, and S. Mahamed, “A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement.” *Respiration physiology*, vol. 120, no. 1, pp. 13–26, mar 2000.
- [44] 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. 963–78, Jan. 1981.
- [45] W. Riddle and M. Younes, “A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. ii. methods,” *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology*, vol. 51, no. 4, pp. 979–89, 1981.
- [46] A. C. Guyton, “Respiration: regulation of respiration,” in *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13th ed., J. E. Hall, Ed., Philadelphia, PA, 2015, ch. Chapter 42, pp. 539–546.
- [47] R. P. Hamalainen and A. Sipila, “Optimal control of inspiratory airflow in breathing,” *Optimal Control Applications and Methods*, vol. 5, no. 2, pp. 177–191, 1984.
- [48] C. S. Poon, “Ventilatory control in hypercapnia and exercise: optimization hypothesis,” *Journal of applied physiology*, vol. 62, no. 6, pp. 2447–2459, jan 1987.
- [49] F. T. Tehrani, “Optimal control of respiration in exercise,” *Engineering In Medicine And Biology*, vol. 20, no. 6, pp. 6–9, 1998.
- [50] ———, “Function of brainstem neurons in optimal control of respiratory mechanics,” *Biological cybernetics*, vol. 89, no. 3, pp. 163–169, 2003.
- [51] C. S. Poon, C. Tin, and Y. Yu, “Homeostasis of exercise hyperpnea and optimal sensorimotor integration: the internal model paradigm,” *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 159, no. 1, pp. 1–13, Oct. 2007.
- [52] H. Li and W. M. Haddad, “Optimal determination of respiratory airflow patterns using a nonlinear multi-compartment model for a lung-rib-cage system,” in *American Control Conference (ACC), 2011*, 2011, pp. 3524–3529.

- [53] F. Rohrer, "Physiologie der atembewegung," in *Handbuch der normalen u. pathol. Physiologie Bd. II*, S. Springer, 1925, pp. 70–127.
- [54] J. Mead, "Control of respiratory frequency," *J Appl Physiol*, vol. 15, no. 3, pp. 325–336, jan 1960.
- [55] J. G. Widdicombe and J. A. Nadel, "Airway volume, airway resistance, and work and force of breathing: theory," *Journal of Applied Physiology*, vol. 18, no. 5, pp. 863–868, jan 1963.
- [56] S. M. Yamashiro and F. S. Grodins, "Optimal regulation of respiratory airflow," *Journal of Applied Physiology*, vol. 30, no. 5, pp. 597–602, 1971.
- [57] R. P. Hamalainen and A. A. Viljanen, "A hierarchical goal seeking model of the control of breathing. Part I: Model Description," *Biological cybernetics*, vol. 29, no. 3, pp. 151–158, 1978.
- [58] —, "A hierarchical goal seeking model of the control of breathing. Part II. Model performance," *Biological cybernetics*, vol. 29, no. 3, pp. 159–166, 1978.
- [59] C.-S. S. Poon, "Optimal interaction of respiratory and thermal regulation at rest and during exercise: role of a serotonin-gated spinoparabrachial thermoafferent pathway," *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 169, no. 3, pp. 234–42, dec 2009.
- [60] —, "Evolving paradigms in H+ control of breathing: from homeostatic regulation to homeostatic competition," *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 179, no. 2-3, pp. 122–6, dec 2011.
- [61] T. Harada, H. Kubo, T. Mori, and T. Sato, "Pulmonary and cardiovascular integrated model controlled with oxygen consumption," in *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, vol. 7 VOLS, 2005, pp. 304–307.
- [62] S.-L. Lin and N.-R. Guo, "Simulation and comparative studies of dead space loading for human respiratory control under exercise and co inhalation," in *Proceedings of the IASTED International Conference on Modelling, Identification, and Control, MIC*, 2012, pp. 279–285.
- [63] R. Kinkead and R. Gulemetova, "Neonatal maternal separation and neuroendocrine programming of the respiratory control system in rats," *Biological psychology*, vol. 84, no. 1, pp. 26–38, apr 2010.
- [64] B. G. Lindsey, I. A. Rybak, and J. C. Smith, "Computational models and emergent properties of respiratory neural networks," *Comprehensive Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 1619–1670, 2012.
- [65] S.-L. S.-l. Lin and H.-W. H.-w. Shia, "Comparative Studies of the Optimal Airflows and Ventilation Settings under Continuous Resistive and Elastic Loadings," *Journal of Computational Information Systems*, vol. 13, no. 7, pp. 4594–4601, 2011.
- [66] L. Y. Serna, A. M. Hernandez, and M. A. Mañanas, "Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients," in *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, 2010, pp. 569–572.
- [67] A. Anzueto, F. Frutos-Vivar, A. Esteban, I. Alía, L. Brochard, T. Stewart, S. Benito, M. J. Tobin, J. Elizalde, F. Palizas, C. M. David, J. Pimentel, M. González, L. Soto, G. D'Empaire, and P. Pelosi, "Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients," *Intensive care medicine*, vol. 30, no. 4, pp. 612–9, apr 2004.
- [68] M. Boussarsar, G. Thierry, S. Jaber, F. Roudot-Thoraval, F. Lemaire, and L. Brochard, "Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory

- distress syndrome.” *Intensive care medicine*, vol. 28, no. 4, pp. 406–13, Apr. 2002.
- [69] M. Karcz, A. Vitkus, P. J. Papadacos, D. Schwaiberger, and B. Lachmann, “State of the Art Mechanical Ventilation,” *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, vol. 26, no. 3, pp. 486–506, may 2011.
- [70] F. T. Tehrani, “A control system for mechanical ventilation of passive and active subjects.” *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 110, no. 3, pp. 511–8, jun 2013.
- [71] M. Wysocki and J. X. Brunner, “Closed-loop ventilation: an emerging standard of care?” *Critical care clinics*, vol. 23, no. 2, pp. 223–240, 2007.
- [72] F. Lellouche, J. Mancebo, P. Jolliet, J. Roeseler, F. Schortgen, M. Dojat, B. Cabello, L. Bouadma, P. Rodriguez, S. Maggiore, M. Reynaert, S. Mersmann, and L. Brochard, “A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 174, no. 8, pp. 894–900, 2006.
- [73] J. M. Rousselot, R. Peslin, and C. Duvivier, “Evaluation of the multiple linear regression method to monitor respiratory mechanics in ventilated neonates and young children.” *Pediatric pulmonology*, vol. 13, no. 3, pp. 161–168, 1992.
- [74] L. Cheng and M. C. K. Khoo, “Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study,” *Frontiers in Physiology*, vol. 2, 2011.
- [75] B. N. Feinberg and E. H. Chester, “A dynamic model of pulmonary mechanics to simulate a panting maneuver [Modèle dynamique de la mécanique pulmonaire pour simuler une manoeuvre de haletement.]” *Bulletin de physio-pathologie respiratoire*, vol. 8, no. 2, pp. 305–322, 1972.
- [76] J. F. Golden, J. W. Clark, P. M. Stevens, and J. W. Clark Jr, “Mathematical modeling of pulmonary airway dynamics,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 20, no. 6, pp. 397–404, 1973.
- [77] A. F. M. Verbraak, J. M. Bogaard, J. E. W. Beneken, E. Hoorn, and A. Versprille, “Serial lung model for simulation and parameter estimation in body plethysmography,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 29, no. 3, pp. 309–317, 1991.
- [78] 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,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 29, no. 7, pp. 575–586, 2001.
- [79] 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, 2003.
- [80] 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. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the IEEE*, 2006, pp. 6128–6131.
- [81] J. G. Venegas, R. S. Harris, and B. a. Simon, “A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve.” *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, vol. 84, no. 1, pp. 389–95, Jan. 1998.
- [82] C. Pereira, J. Bohé, S. Rosselli, E. Combourieu, C. Pommier, J.-P. J.-P. Perdrix, J.-C. J.-C. Richard, M. Badet, S. Gaillard, F. Philit, C. Guérin, J. Bohe, 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, Jan. 2003.
- [83] A. M. Hernández, “Análisis del Sistema de Control Respiratorio ante Estímulos y Patologías Ventilatorias,” Ph.D. dissertation, Universidad Politécnica de Catalunya, 2007. [Online]. Available: <https://bioart.upc.edu/theses/imatges/tesi-mauricio>
- [84] P. T. Boggs and J. W. Tolle, “Sequential quadratic programming,” *Acta numerica*, vol. 4, no. 1, pp. 1–51, 1995.
- [85] S. Koziel and X.-S. Yang, *Computational optimization, methods and algorithms*. Springer, 2011, vol. 356.
- [86] H. G. Beyer and H. P. Schwefel, “Evolution strategies: A comprehensive introduction,” *Natural computing*, vol. 1, no. 1, pp. 3–52, 2002.
- [87] A. Lambrou, H. Papadopoulos, and A. Gammerman, “Reliable Confidence Measures for Medical Diagnosis With Evolutionary Algorithms,” *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, vol. 15, no. 1, pp. 93–99, 2011.
- [88] S. Ghosh and S. Maka, “Genetic algorithm based {NARX} model identification for evaluation of insulin sensitivity,” *Applied Soft Computing*, vol. 11, no. 1, pp. 221–226, 2011.
- [89] S. E. Selvan, C. C. Xavier, N. Karssemeijer, J. Sequeira, R. A. Cherian, and B. Y. Dhala, “Parameter Estimation in Stochastic Mammogram Model by Heuristic Optimization Techniques,” *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, vol. 10, no. 4, pp. 685–695, 2006.
- [90] S. Ghosh, “A differential evolution based approach for estimating minimal model parameters from IVGTT data,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 46, pp. 51–60, mar 2014.
- [91] S. Damas, J. Santamarí, O. Cordón, and J. Santamaría, “Feature-based image registration by means of the CHC evolutionary algorithm,” *Image and Vision Computing*, vol. 24, no. 5, pp. 525–533, 2006.
- [92] M. C. Lee and S. J. Nelson, “Supervised pattern recognition for the prediction of contrast-enhancement appearance in brain tumors from multivariate magnetic resonance imaging and spectroscopy,” *Artificial intelligence in medicine*, vol. 43, no. 1, pp. 61–74, may 2008.
- [93] V. Moscardó, P. Rossetti, F. J. Ampudia-Blasco, and J. Bondia, “Modelling adrenaline secretion during counterregulatory response in Type 1 Diabetes for improved hypoglycaemia prediction,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 48, no. 20, pp. 213–218, 2015.
- [94] R. Aler, I. M. Galván, and J. M. Valls, “Applying evolution strategies to preprocessing EEG signals for brain–computer interfaces,” *Information Sciences*, vol. 215, pp. 53–66, dec 2012.
- [95] A. Das, Z. Gao, P. Menon, J. Hardman, and D. Bates, “Optimization of Mechanical Ventilator Settings,” in *th 18th IFAC World Congress*, vol. 18, no. 1, 2011, pp. 14 259–14 264.
- [96] Y. D. Zhang, S. H. Wang, G. L. Ji, and Z. C. Dong, “Genetic Pattern Search and Its Application to Brain Image Classification,” *Mathematical Problems in Engineering*, vol. 2013, 2013.
- [97] W. Yang, J. a. Feinstein, and A. L. Marsden, “Constrained optimization of an idealized Y-shaped baffle for the Fontan surgery at rest and exercise,” *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 199, no. 33–36, pp. 2135–2149, jul 2010.
- [98] S. D. Ros, G. Colusso, T. A. Weschenfelder, L. de Marsillac Terra, F. de Castilhos, M. L. Corazza, and M. Schwaab, “A comparison among stochastic optimization algorithms for parameter estimation of biochemical kinetic models,” *Applied Soft Computing*, vol. 13, no. 5,

- pp. 2205–2214, 2013.
- [99] M. K. Ahirwal, A. Kumar, and G. K. Singh, “Adaptive filtering of EEG/ERP through noise cancellers using an improved PSO algorithm,” *Swarm and Evolutionary Computation*, vol. 14, pp. 76–91, feb 2014.
- [100] C. Zimmer and S. Sahle, “Comparison of approaches for parameter estimation on stochastic models: Generic least squares versus specialized approaches,” *Computational Biology and Chemistry*, vol. 61, pp. 75–85, 2016.
- [101] C. Tin, G. Song, and C.-S. Poon, “Hypercapnia attenuates inspiratory amplitude and expiratory time responsiveness to hypoxia in vagotomized and vagal-intact rats,” *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 181, no. 1, pp. 79–87, 2012.
- [102] A. Albanese, N. W. Chbat, and M. Ursino, “Transient respiratory response to hypercapnia: Analysis via a cardiopulmonary simulation model,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2011, pp. 2395–2398.
- [103] W. J. Reynolds, H. T. Milhorn, and G. H. Holloman, “Transient ventilatory response to graded hypercapnia in man,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 33, no. 1, pp. 47–54, 1972.
- [104] 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, no. 3, pp. 282–298, 1984.
- [105] V. Torczon and Others, “On the convergence of pattern search algorithms,” *SIAM Journal on optimization*, vol. 7, no. 1, pp. 1–25, 1997.
- [106] R. M. Lewis and V. Torczon, “Pattern search algorithms for bound constrained minimization,” *SIAM Journal on Optimization*, vol. 9, no. 4, pp. 1082–1099, 1999.
- [107] R. M. Lewis, V. Torczon, and M. W. Trosset, “Direct search methods: then and now,” *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 124, no. 1-2, pp. 191–207, dec 2000.
- [108] J. E. Dennis and C. Audet, “Mesh adaptive direct search algorithms for constrained optimization,” *SIAM Journal on optimization*, vol. 17, no. 1, pp. 188–217, 2006.
- [109] L. Eshelman, “The CHC adaptive search algorithm,” in *Foundations of Genetic Algorithms*, G. Rawlins, Ed. Morgan Kaufmann, 1990, pp. 265–283.
- [110] G. A. Jayalakshmi, S. Sowmyalakshmi, and R. Rajaram, “A Hybrid CHC Genetic Algorithm for Macro Cell Global Routing,” *Advances in soft computing: engineering design and manufacturing*, p. 343, 2003.
- [111] R. V. Sol, J. Marin, and R. V. Sole, “Macroevolutionary algorithms: A new optimization method on fitness landscapes,” *Evolutionary Computation, IEEE Transactions on*, vol. 3, no. 4, pp. 272–286, 1999.
- [112] R. Storn and K. Price, “Differential Evolution – A Simple and Efficient Heuristic for Global Optimization over Continuous Spaces,” *J. of Global Optimization*, vol. 11, no. 4, pp. 341–359, 1997.
- [113] E. Mezura-Montes, J. Velázquez-Reyes, and C. A. Coello Coello, “A comparative study of differential evolution variants for global optimization,” in *Proceedings of the 8th annual conference on Genetic and evolutionary computation*, ser. GECCO '06. ACM, 2006, pp. 485–492.
- [114] J. Kennedy and R. Eberhart, “Particle swarm optimization,” *Neural Networks, 1995. Proceedings. IEEE International Conference on*, vol. 4, pp. 1942–1948, 1995.
- [115] A. M. Sutton, D. Whitley, M. Lunacek, and A. Howe, “PSO and multi-funnel landscapes: how cooperation might limit exploration,” in

- Proceedings of the 8th annual conference on Genetic and evolutionary computation*, ser. GECCO '06. ACM, 2006, pp. 75–82.
- [116] N. Hansen and A. Ostermeier, “Completely Derandomized Self-Adaptation in Evolution Strategies,” *Evol. Comput.*, vol. 9, no. 2, pp. 159–195, 2001.
- [117] A. Auger and N. Hansen, “A restart CMA evolution strategy with increasing population size,” in *Evolutionary Computation, 2005. The 2005 IEEE Congress on*, vol. 2. IEEE, 2005, pp. 1769–1776 Vol. 2.
- [118] K. Price and R. Storn, “Differential Evolution Source Code,” 2012. [Online]. Available: <http://www.icsi.berkeley.edu/~storn/code.html>
- [119] B. Donckels, “Optimization Algorithms,” 2012. [Online]. Available: <http://biomath.ugent.be/~brecht/downloads.html>
- [120] N. Hansen, “CMA Evolution Strategy Source Code,” apr 2012. [Online]. Available: <http://www.lri.fr/~hansen/cmaesintro.html>
- [121] J. Marín Sánchez. (2012) CHC and MA-ES Source Codes. [Online]. Available: <http://sci2s.ugr.es/eamhco>

Capítulo 3

Modelo dinámico del sistema respiratorio en sujetos sanos ante incrementos de demanda ventilatoria

3.1. Introducción

En el presente capítulo se presenta el desarrollo del primer objetivo de la tesis:

Formulación e implementación de un modelo del sistema ventilatorio, concretamente la planta respiratoria de intercambio y sensado de gases en diferentes zonas corporales, a partir de un estudio comparativo de la respuesta en régimen transitorio y permanente de modelos previamente propuestos y que permita simular más adecuadamente el sistema respiratorio de un sujeto sano ante incrementos de demanda ventilatoria,

que incluye:

- a) un análisis de la respuesta dinámica y de la capacidad de predicción de los modelos RS1 y RS2, descritos en las sesiones 2.3.1 y 2.3.1, de sujetos sanos ante incrementos de la demanda ventilatoria, provocada por el estímulo de ejercicio y
- b) la formulación de un modelo alternativo que, basado en los previamente analizados, permita reproducir transitorios más realistas con un mejor ajuste a los datos experimentales en estudio.

La comparación de los modelos fue realizada por simulación y usando datos experimentales de sujetos sanos que llevaron a cabo la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP), descrita en la sección 2.6.2. La primera comparación permitió analizar diferencias entre los modelos así como evaluar su capacidad para regular el CO_2 y el O_2 y, la segunda, permitió evaluar la capacidad de predicción de cada uno de ellos utilizando la ecuación 2.33. Debido a las complejas estructuras y mecanismos que pueden estar involucrados durante el ejercicio, este estudio se enfocó en el análisis de la respuesta dinámica de tales modelos bajo ejercicio moderado, es decir, antes del umbral anaeróbico. Todos los modelos fueron implementados en SIMULINK/MATLAB®.

Durante el ejercicio ligero y moderado, la tasa metabólica y el intercambio pulmonar incrementan como resultado del aumento de la actividad muscular, tal incremento produce rápidamente una ventilación mayor que busca prevenir la hipercapnia, debida al aumento en la producción de CO_2 , y la hipoxia, debida al incremento en el consumo de oxígeno [1–3]. Debido a que \dot{V}_E aumenta casi inmediatamente al inicio del ejercicio, los niveles de CO_2 y O_2 permanecen prácticamente inalterados respecto a sus niveles en reposo, por lo que, para este caso, el control de la respiración no se puede explicar a partir de la medición de una señal de error transportada en la sangre [4], es decir, la dinámica de las presiones parciales de CO_2 y O_2 en la sangre arterial no son suficientes para explicar el funcionamiento del controlador ventilatorio.

En las últimas décadas, diversas investigaciones clínicas y experimentales han sido llevadas a cabo para determinar los mecanismos de control responsables de ajustar la ventilación durante el ejercicio, pues un aspecto desafiante de este estímulo ventilatorio es que \dot{V}_E incrementa mientras las presiones arteriales y cerebrales de CO_2 y O_2 permanecen casi inalteradas. Una teoría generalmente aceptada es la denominada teoría neurohumoral [2, 5, 6, 1], que está basada en gran parte en la dinámica de la respuesta ventilatoria ante una entrada escalonada de carga de trabajo o ejercicio. En dicha teoría, la respuesta dinámica respiratoria desde el reposo o ejercicio ligero al ejercicio moderado es caracterizada por tres fases: la primera, determinada por un aumento abrupto de \dot{V}_E , la segunda, por un aumento gradual y exponencial de tal variable y, la tercera, dada por su valor en régimen permanente. El *abrupto* aumento de \dot{V}_E es usualmente atribuido a mecanismos neurogenéticos, pues es considerado demasiado rápido para ser explicado por agentes humorales, como los quimiorreceptores centrales y periféricos, debido al retardo en el transporte. No obstante, tales mecanismos no son aún bien comprendidos, ya que se ha evidenciado que pueden incluir sistemas de control anticipativos (*feed-forward*) y procedimientos aprendidos [7].

Algunos estudios establecen que el comportamiento de la respuesta ventilatoria durante el ejercicio moderado está relacionado con la frecuencia del movimiento de las extremidades y la fuerza que ejercen los músculos ejercitados [8], mientras que otros establecen que dicha respuesta se basa principalmente en factores relacionados con el intercambio gaseoso más que con factores relacionados con la actividad motora [3]. Una amplia revisión de los mecanismos actualmente implicados en el control de la respiración en el inicio del ejercicio, desde una perspectiva integrada, puede encontrarse en [8, 7].

Muchos modelos empíricos y funcionales han sido propuestos en la literatura para describir numerosos aspectos del sistema respiratorio [9–14]. Debido a que el objetivo principal de este sistema es regular el CO_2 y O_2 en el cerebro y los tejidos corporales, estímulos ventilatorios como el ejercicio, la hipoxia y la hipercapnia son frecuentemente utilizados para evaluar el rendimiento de este tipo de modelos. Particularmente, el ejercicio ha sido uno de los estímulos ventilatorios más utilizados para validar este tipo de modelos y sus mecanismos de control [15, 16]. Nuestro grupo ha analizado y desarrollado previamente varios modelos y herramientas en el marco de esta investigación [17–19]. No obstante, aunque la respuesta en estado estacionario de tales modelos ha sido evaluada a fondo [20, 18], el comportamiento transitorio no ha sido suficientemente estudiado. Particularmente, en [18] se presenta un análisis de la respuesta transitoria de P_{a_2} bajo el estímulo de ejercicio para tres modelos del sistema respiratorio [9, 21, 22], no obstante, si bien la respuesta al estímulo parece ser relativamente rápida, la morfología de la respuesta no es la más apropiada pues no se presenta el pico inicial de P_{aCO_2} al inicio de este tipo de estímulos debido al aumento abrupto de la ventilación [1].

Por otra parte, diversas herramientas computacionales para el soporte a médicos intensivistas en la selección del soporte ventilatorio adecuado para sus pacientes han sido desarrolladas en los últimos años. Algunas de ellas están basadas en modelos matemáticos del sistema respiratorio [23–25, 19] y permiten: a) valorar las diferentes opciones de tratamiento, b) predecir la respuesta del paciente ante diferentes configuraciones y c) proporcionar asesoramiento al personal clínico [24]. Debido a esto, es importante que tales herramientas sean capaces de simular adecuadamente la respuesta dinámica de un sujeto bajo estímulos ventilatorios y proporcionen modelos cuyas variables cardio-respiratorias correspondan fielmente a una respuesta fisiológica real.

3.2. Modelo respiratorio propuesto

Teniendo en cuenta las ventajas encontradas en los modelos RS1 y RS2, descritos en las secciones 2.3.1 y 2.3.1, un tercer modelo, **RS-pro**, basado en RS2, ha sido propuesto en este estudio. Dicho modelo fue formulado con el fin de obtener un modelo más completo y detallado del sistema respiratorio que permita obtener respuestas dinámicas más apropiadas para la simulación de demandas ventilatorias incrementales, especialmente durante el ejercicio cardiopulmonar. Este modelo, basado en RS2, incluye dos características clave de RS1:

- La estimación de la demanda ventilatoria en función de P_{BCO_2} , P_{aCO_2} , P_{aO_2} y MRV (ver ecuación. 2.1)
- El ajuste del patrón ventilatorio a través del uso del criterio de optimización propuesto por Otis et. al. en [26] (ver ecuación 2.6)

Un diagrama esquemático de **RS-pro** es mostrado en la figura 3.1. Los principales cambios, resaltados en naranja, están asociados con la sustitución de los bloques respiratory drivez respiratory rythm-(ver figura 2.2) por un reloj generador de pulsos, similar a RS1, que permite determinar el inicio y el final de cada ciclo respiratorio tal como se indica a continuación:

- el bloque "mean value detector" determina los valores medios de P_{BCO_2} , P_{aCO_2} y P_{aO_2}
- el bloque "ventilation controller" usa los valores medios previos y MRV para calcular \dot{V}_A y, finalmente,
- el bloque "frequency optimizer" computa f_R usando la ecuación de Otis 2.6.

Adicionalmente y con el fin de obtener una descripción más detallada del mecanismo de intercambio de gases a nivel pulmonar, tres cambios significativos, también resaltados en naranja en la figura 3.1, fueron adicionados al subsistema de intercambio de gases usando ecuaciones provenientes de RS1 [9]:

- La producción de CO_2 y el consumo de O_2 en los tejidos cerebrales fueron incluidos en las ecuaciones del balance de masa a nivel pulmonar, debido a que constituyen aproximadamente el 20% de la tasa metabólica a nivel basal.

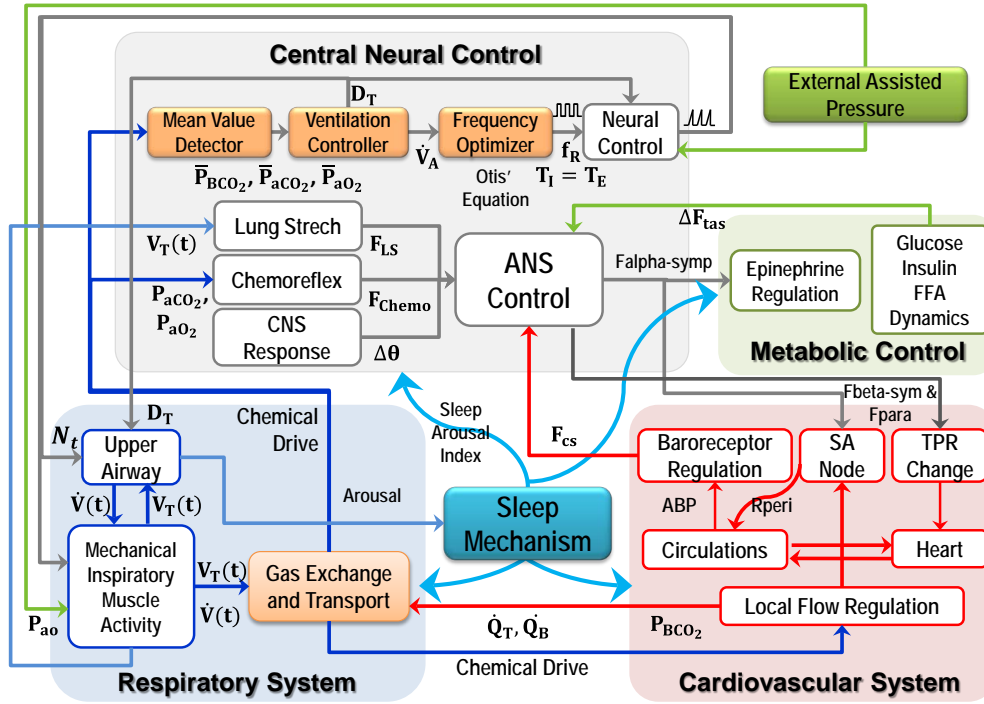


Figura 3.1. Diagrama esquemático del modelo propuesto **RS-pro** basado en RS2 [10, 11]. Los cambios introducidos han sido resaltados en naranja.

Durante la inspiración,

$$(V_{LCO_2} + V_T)\dot{P}_{ACO_2} = \dot{V}_T (P_{d(5)CO_2} - P_{ACO_2}) + 863 (\dot{Q}_T (C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{Q}_B (C_{BCO_2} - C_{aCO_2})) \quad (3.1a)$$

$$(V_{LO_2} + V_T)\dot{P}_{AO_2} = \dot{V}_T (P_{d(5)O_2} - P_{AO_2}) + 863 (\dot{Q}_T (C_{vO_2} - C_{aO_2}) + \dot{Q}_B (C_{BO_2} - C_{aO_2})) \quad (3.1b)$$

Durante la espiración,

$$(V_{LCO_2} + V_T)\dot{P}_{ACO_2} = 863 (\dot{Q}_T (C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{Q}_B (C_{BCO_2} - C_{aCO_2})) \quad (3.2a)$$

$$(V_{LO_2} + V_T)\dot{P}_{AO_2} = 863 (\dot{Q}_T (C_{vO_2} - C_{aO_2}) + \dot{Q}_B (C_{BO_2} - C_{aO_2})) \quad (3.2b)$$

donde V_{LCO_2} y V_{LO_2} denotan el volumen almacenado de CO_2 y O_2 en los pulmones. Análogamente, \dot{P}_{ACO_2} y \dot{P}_{AO_2} representan las presiones parciales alveolares; C_{aCO_2} , C_{aO_2} , C_{vCO_2} y C_{vO_2} simbolizan las concentraciones arteriales (a) y venosas (v) en los tejidos corporales; C_{BCO_2} y C_{BO_2} denotan las concentraciones cerebrales y Q_T y Q_B la tasa de flujo sanguíneo en los tejidos corporales y cerebrales, respectivamente.

- El intercambio de gases en el cerebro como se describe en la siguiente expresión:

$$(V_{BCO_2} + V_T)\dot{C}_{BCO_2} = \dot{Q}_B (C_{aCO_2} - C_{BCO_2}) + MR_{BCO_2} \quad (3.3a)$$

$$(V_{BO_2} + V_T)\dot{C}_{BO_2} = \dot{Q}_B (C_{aO_2} - C_{BO_2}) + MR_{BO_2} \quad (3.3b)$$

donde V_{BCO_2} y V_{BO_2} denotan el volumen almacenado de CO_2 and O_2 en el cerebro.

- El cálculo de V_D a partir de \dot{V}_A ($V_D = 0,1698\dot{V}_A + 0,1587$)

Además, con el fin de garantizar que los niveles de ventilación generados por la planta mecánica fueran iguales a los niveles demandados, la señal neural del modelo PNEUMA fue ajustada través de la siguiente expresión:

$$N(t) = \begin{cases} K \int_0^{T_I} D_{Total} & \text{for } 0 < t \leq 0 \\ 0 & \text{for } T_I < t \leq T_{TOT} \end{cases} \quad (3.4)$$

donde,

$$K = \left(\frac{\dot{V}(T_I) + b^{V(T_I)}}{b^{V(T_I)} - 0,25\dot{V}(T_I)} \right) \left(\frac{RC}{D_T T_I} \right) (E_{rs} V(T_I) + R_{rs} \dot{V}(T_I)) e^{V(T_I)/0,28VC} \quad (3.5)$$

3.3. Validación

La comparación de los modelos fue realizada, primero, mediante simulación y, segundo, usando datos experimentales. Para el primer caso, las respuestas y características de los tres modelos fueron evaluadas considerando diferentes niveles de ejercicio. Además, teniendo en cuenta que durante este estímulo el consumo de O_2 y la producción de CO_2 incrementan significativamente y que tal incremento está directamente relacionado con los valores ventilados de CO_2 y de O_2 , se consideró:

- **Para el análisis de la respuesta transitoria** una entrada escalonada de \dot{V}_{CO_2} y \dot{V}_{O_2} de 0.20 y 0.25 L/min, para el reposo, a 1.20 y 1.50 L/min, para el ejercicio moderado, bajo condiciones de normoxia.
- **Para el análisis de la respuesta estacionaria**, diez entradas escalonadas de diferentes niveles de ejercicio moderado que partían desde el reposo, desde 0.20 L/min hasta 1.20 L/min para \dot{V}_{CO_2} .

Para el segundo caso, valores experimentales de \dot{V}_{CO_2} y \dot{V}_{O_2} fueron considerados. Las salidas de las respuestas cardiorrespiratorias predichas por cada uno de los modelos fueron comparadas con las obtenidas experimentalmente usando la ecuación 2.33.

Tal como se indicó en la sección 2.7.1 se analizan y comparan las variables T_I , f_R , V_T y \dot{V}_E , que proporcionan información relacionada con la estrategia ventilatoria usada por cada modelo para ajustar el patrón ventilatorio, la variable HR que proporciona información de la actividad cardíaca y las variables P_{aCO_2} y P_{aO_2} que permiten evaluar la regulación del CO_2 y O_2 realizada por cada modelo, respectivamente.

Las pruebas no paramétricas de Friedman y de rangos con signos de Wilcoxon, con un nivel de significancia $\rho=0.05$, fueron usadas para identificar diferencias estadísticas significativas entre los errores encontrados los modelos. Específicamente, la prueba de Friedman fue utilizada para identificar si habían diferencias entre los errores de los modelos y la prueba de Wilcoxon para determinar si el modelo que presentaba el mejor ajuste a los datos experimentales (menor EP) era significativo con respecto a los otros dos.

3.4. Resultados

3.4.1. Simulación

Respuesta transitoria

Las figuras 3.2, 3.3 y 3.4 muestran las respuestas transitorias obtenidas cuando un escalón de ejercicio ($\dot{V}_{CO_2} = 1,25$ L/min y $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min) fue utilizado para simular cada modelo. Un intervalo adicional, luego del estímulo, fue también considerado para simular la fase de recuperación. Los valores de cada una de las variables son mostrados con respecto a sus valores basales o en reposo. La tabla 3.1 muestra las constantes de tiempo obtenidas en cada una de las variables de cada modelo.

Particularmente, la figura 3.2 muestra las respuestas de las variables relacionadas directamente con el patrón ventilatorio adoptado por cada modelo para ajustar la demanda ventilatoria generada tras la aplicación del estímulo. Para RS1 y RS2 se puede observar que, tanto en ejercicio como en recuperación, la respuesta de cada variable evolucionó de manera exponencial hacia su valor en régimen permanente, siendo RS1 más rápido que RS2. Por el contrario, para **RS-pro** se puede apreciar que durante el ejercicio la respuesta de cada variable estuvo caracterizada por dos fases: una fase inicial definida por un aumento instantáneo de casi un 100% de \dot{V}_E y una segunda fase determinada por un aumento gradual de \dot{V}_E hacia su valor en régimen permanente; durante la recuperación, \dot{V}_E y V_T presentaron un comportamiento similar y opuesto al obtenido durante el ejercicio mientras que la respuesta de f_R y, por lo tanto, de T_I estuvieron dadas por la dinámica definida en la ecuación 2.6.

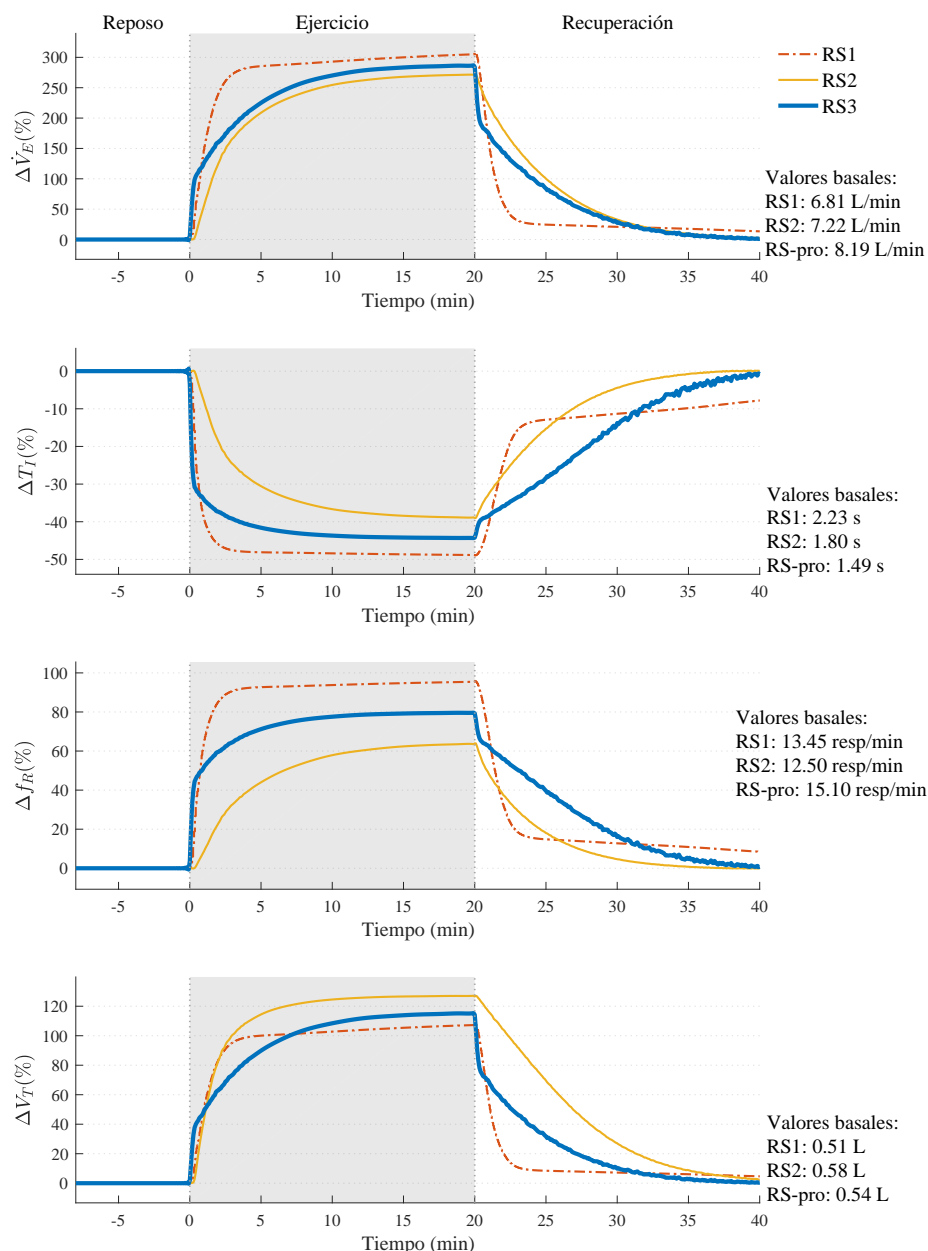


Figura 3.2. Respuestas transitorias de las variables ventilación (\dot{V}_E), tiempo inspiratorio (T_I), frecuencia respiratoria (f_R) y volumen circulante (V_T) – todas ellas relacionadas con el patrón ventilatorio – cuando un escalón de ejercicio ($\dot{V}_{CO_2} = 1,20$ L/min y $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min) fue usado durante la simulación de los modelos RS1, RS2 y **RS-pro**, ver texto. Los valores de las variables son mostrados con respecto a sus valores basales en cada uno de los modelos.

Por otra parte, la figura 3.3 muestra las respuestas obtenidas para las variables P_{aCO_2} y P_{aO_2} . Durante el ejercicio, en RS1, P_{aCO_2} presentó inicialmente un leve sobrepico seguido por un decrecimiento y posterior evolución exponencial hacia un valor cercano a su nivel basal, mientras que P_{aO_2} exhibió primero un ligero decrecimiento que fue seguido por un sobrepico de aproximadamente el 10% y una evolución exponencial que, al igual que P_{aCO_2} , convergió a un valor cercano al de reposo. Este mismo comportamiento ha sido evidenciado

por los mismos autores en [9]. Por el contrario, en RS2, P_{aCO_2} aumentó exponencialmente hasta superar en un 40% su valor basal (≈ 55 mmHg), mientras P_{aO_2} descendió rápidamente hasta un 50% su valor en reposo (≈ 50 mmHg), alcanzando valores cercanos a condiciones clínicas hipoxémicas ($P_{aCO_2} < 70$ mmHg) [27], para luego evolucionar exponencialmente a un valor en régimen permanente de 80 mmHg. Con respecto a **RS-pro**, P_{aCO_2} estuvo caracterizada por un descenso inicial de aproximadamente un 15% su valor basal y posterior crecimiento exponencial a un valor del 10% de su nivel basal (≈ 44 mmHg) en tanto que P_{aO_2} presentó primero un sobrepico que tras, aproximadamente 1 min, fue seguido por un descenso y posterior evolución exponencial hacia un valor muy cercano a su nivel basal. **Durante la recuperación**, tanto P_{aCO_2} como P_{aO_2} , presentaron comportamientos similares y opuestos en todos los modelos, aunque la evolución de P_{aO_2} fue un poco más lenta, especialmente para RS2 y **RS-pro** (ver tabla 3.1), debido posiblemente a la mayor capacidad de almacenamiento disponible para el CO_2 ($V_{TCO_2} = 15L$) en comparación con el O_2 ($V_{TO_2} = 6L$). Un comportamiento similar ha sido reportado en [5].

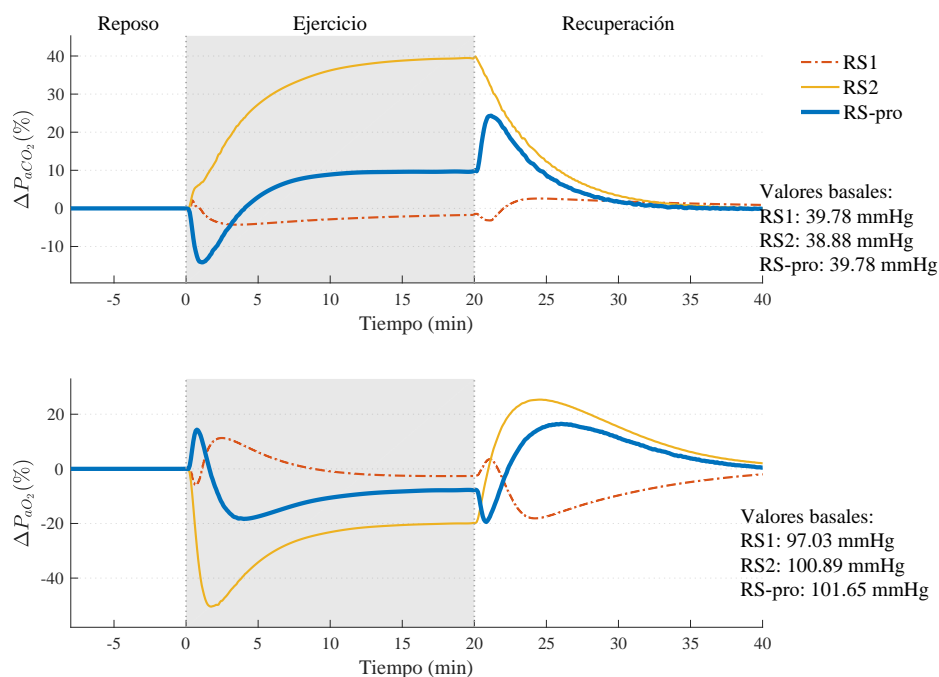


Figura 3.3. Respuestas transitorias de la presión parcial de CO_2 (P_{aCO_2}) y de O_2 (P_{aO_2}) en sangre obtenidas cuando un escalón de ejercicio ($\dot{V}_{CO_2} = 1,20$ L/min y $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min) fue usado durante la simulación de los modelos RS1, RS2 y **RS-pro**, ver texto. Los valores de las variables son mostrados con respecto a sus valores basales en cada uno de los modelos.

Finalmente, la figura 3.4 muestra la respuesta obtenida para la frecuencia cardiaca, HR. Para todos los modelos, dicha variable evolucionó con diferentes velocidades y de una manera casi exponencial hacia su valor final. Particularmente para RS1, la velocidad de respuesta de dicha variable fue superior a la obtenida en los otros modelos y su incremento con respecto a

su valor basal fue bastante mayor (≈ 170 ppm) a la esperada para ejercicio moderado (95-130 ppm).

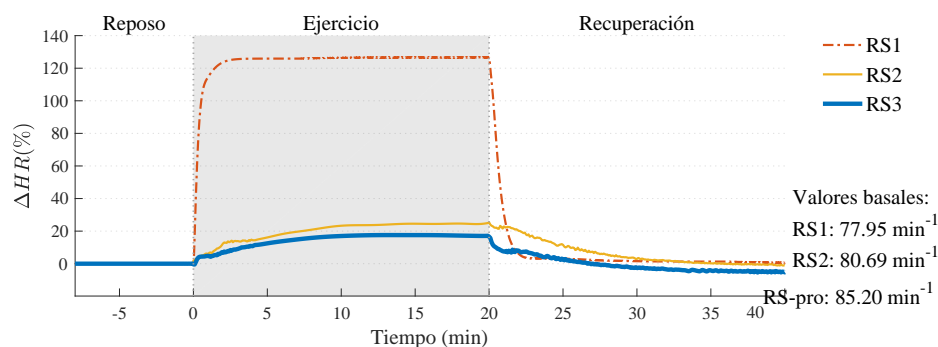


Figura 3.4. Respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca (HR) obtenida cuando un escalón de ejercicio ($\dot{V}_{CO_2} = 1,20$ L/min y $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min) fue usado durante la simulación de los modelos RS1, RS2 y **RS-pro**, ver texto. Los valores de la variable son mostrados con respecto a su valor basal en cada uno de ellos.

Tabla 3.1. Rise time (τ) of dynamic response of RS, RS2 and **RS-pro** when a step exercise stimulus of $\dot{V}_{CO_2} = 1,20$ L/min and $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min is used to simulate the models.

Variable	τ (mm:ss)		
	RS1	RS2	RS-pro
T_I	00:38	03:00	00:45
f_R	00:52	04:15	01:15
V_T	01:24	01:55	02:45
\dot{V}_E	01:22	03:15	02:40
P_{aCO_2}	00:57	04:20	03:30
P_{aO_2}	00:44	00:55	01:20
HR	00:21	04:55	03:25

Análisis del mecanismos de control modelo RS-pro

Para el modelo propuesto, **RS-pro**, un análisis de sensibilidad ha sido realizado con el fin de evaluar el rol individual de los mecanismos neurogenético y humoral (esto es, el mediado por los quimiorreceptores centrales y periféricos) implementados para la simulación de ejercicio. Los resultados son reportados en la figura 3.5. Los correspondientes patrones de ventilación y presiones arteriales de CO_2 y O_2 son mostrados en dos condiciones diferentes: primero, con todos los mecanismos operativos y, segundo, sin el mecanismo neurogenético MRV. Los resultados son comparados con los obtenidos en el modelo RS2.

La eliminación selectiva del mecanismo neurogenético genera un aumento más lento de la ventilación durante el ejercicio, con una consecuente e importante caída de la presión arterial de O_2 de hasta 50 mmHg al inicio del ejercicio y un aumento exponencial de la

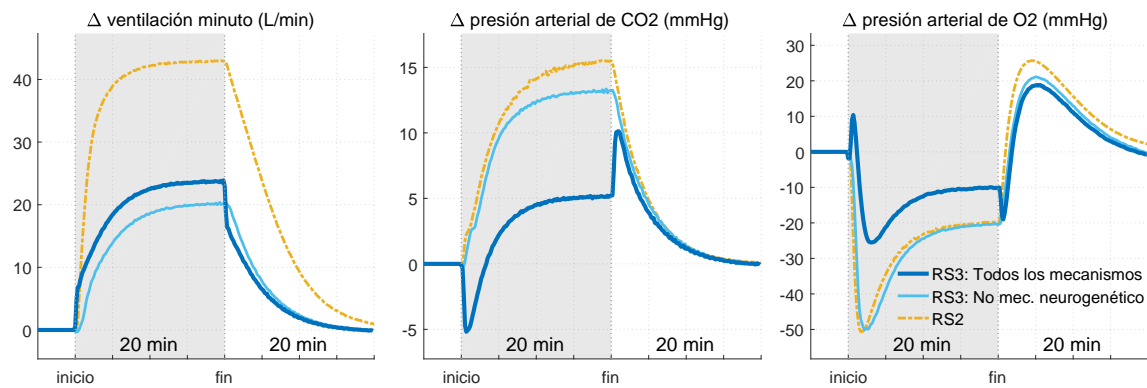


Figura 3.5. Respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca (HR) obtenida cuando un escalón de ejercicio ($\dot{V}_{CO_2} = 1,20$ L/min y $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min) fue usado durante la simulación de los modelos RS1, RS2 y **RS-pro**, ver texto. Los valores de la variable son mostrados con respecto a su valor basal en cada uno de ellos.

presión arterial de CO_2 de hasta 12 mmHg con respecto a su nivel basal. No obstante, el valor final de ventilación difiere solo en 5 L/min con respecto al valor alcanzado cuando son considerados todos los mecanismos, caso en el cual las presiones arteriales de O_2 y CO_2 difieren ligeramente de sus valores en reposo. En este caso, la ausencia de un mecanismo neurogenético es compensado por los quimiorreceptores centrales y periféricos, que son estimulados en gran medida por la gran descompensación de las presiones arteriales, especialmente del CO_2 . Por otra parte, la acción del mecanismo humoral de RS2 generó una ventilación inferior a la obtenida con **RS-pro**, hecho que contribuyó a un mayor aumento de la presión arterial del CO_2 para el mismo nivel de estímulo.

La figura 3.6 muestra la contribución de cada una de las componentes del controlador de **RS-pro** con respecto a sus niveles basales. En este caso, se puede apreciar que la presencia del mecanismo neurogenético genera, durante el ejercicio, un cambio en la ventilación de hasta 16 L/min (67%) mientras los quimiorreceptores centrales y periféricos contribuyen solo con 8 L/min (33%) en la ventilación total. Para estos últimos, dicha contribución es generada especialmente por los cambios dados en las presiones parciales de CO_2 .

Respuesta en régimen permanente

La figura 3.7 muestra los valores finales de las variables analizadas en función de diferentes niveles de ejercicio. A excepción de P_{aCO_2} , las variables de todos los modelos siguieron tendencias similares: T_I y P_{aO_2} decrecieron mientras f_R , V_T y \dot{V}_E aumentaron con el nivel de estímulo. El desempeño estático en RS1 y **RS-pro** de las variables T_I , f_R , V_T y \dot{V}_E fue bastante similar, pues ambos modelos usaron el mismo control ventilatorio neural para calcular \dot{V}_E , optimizar f_R y, por lo tanto, ajustar T_I y V_T . Las ligeras diferencias encontradas entre las

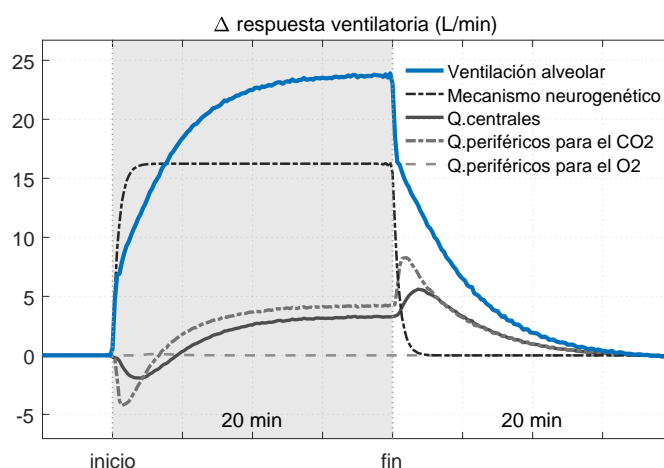


Figura 3.6. Respuesta transitoria de la frecuencia cardiaca (HR) obtenida cuando un escalón de ejercicio ($\dot{V}_{CO_2} = 1,20$ L/min y $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min) fue usado durante la simulación de los modelos RS1, RS2 y **RS-pro**, ver texto. Los valores de la variable son mostrados con respecto a su valor basal en cada uno de ellos.

respuestas de los modelos fueron debidas principalmente a: a) los valores basales de cada uno de ellos, b) las diferencias existentes entre las plantas de gases y c) los sistemas de regulación implementados en cada modelo.

Los valores en estado estacionario de P_{aCO_2} y P_{aO_2} evidenciaron aún más estas diferencias. RS1 y **RS-pro** lograron regular adecuadamente P_{aCO_2} y P_{aO_2} , mientras que RS2 convergió a valores muy diferentes a los esperados durante el ejercicio moderado ($P_{aCO_2} \approx 40$ mmHg and $P_{aO_2} \approx 104$ mmHg [28]). En el caso de los modelos RS1 y **RS-pro**, la regulación apropiada de tales gases pudo ser debida a que \dot{V}_E fue ajustada de manera que coincidiera con la demanda ventilatoria generada por el ejercicio.

En el caso del HR y tal como se evidenció en la figura 3.4, para los modelos RS1 y **RS-pro** dicha variable aumentó ligera y linealmente con el nivel de estímulo, alcanzando aproximadamente un incremento del 20% en el estímulo final. Por el contrario, en el modelo RS1, HR aumentó de manera considerable (hasta un 130%), alejándose del rango esperado para este tipo de estímulo.

3.4.2. Datos experimentales

Dada la naturaleza de los estímulos usados para simular los modelos a partir de los datos experimentales utilizados en este estudio (no estandarizados, contrario a la función escalón), sólo las respuestas de los modelos en régimen transitorio fueron analizadas. La figura 3.8 muestra los resultados de la simulación en mediana y distancia intercuartil. En este caso, tanto para los datos experimentales como para los modelos, las respuestas de las variables \dot{V}_E , f_R y

V_T incrementaron con el aumento en el nivel de estímulo, mientras T_I decreció ligeramente. Con respecto a P_{aCO_2} y P_{aO_2} , RS1 y **RS-pro** siguieron mejor que RS2 la tendencia de los datos experimentales, regulando apropiadamente tales gases arteriales. Por otra parte, HR fue mejor ajustada por los modelos RS2 y **RS-pro**, mientras para el modelo RS1 tomó valores muy lejanos de los datos experimentales.

La figura 3.9 muestra la mediana y distancia intercuartil del error de predicción calculado a partir de la ecuación 2.33. La prueba de Friedman mostró diferencias estadísticas significativas entre los errores hallados en todas las variables excepto en f_R y V_T , donde el ρ -valor fue 0.149 y 0.122 respectivamente.

RS-pro fue el modelo con el mejor ajuste, alcanzando el menor EP global (13.76% versus 20.92% para RS1 y 16.57% para RS2). Para este caso, la prueba de Wilcoxon mostró

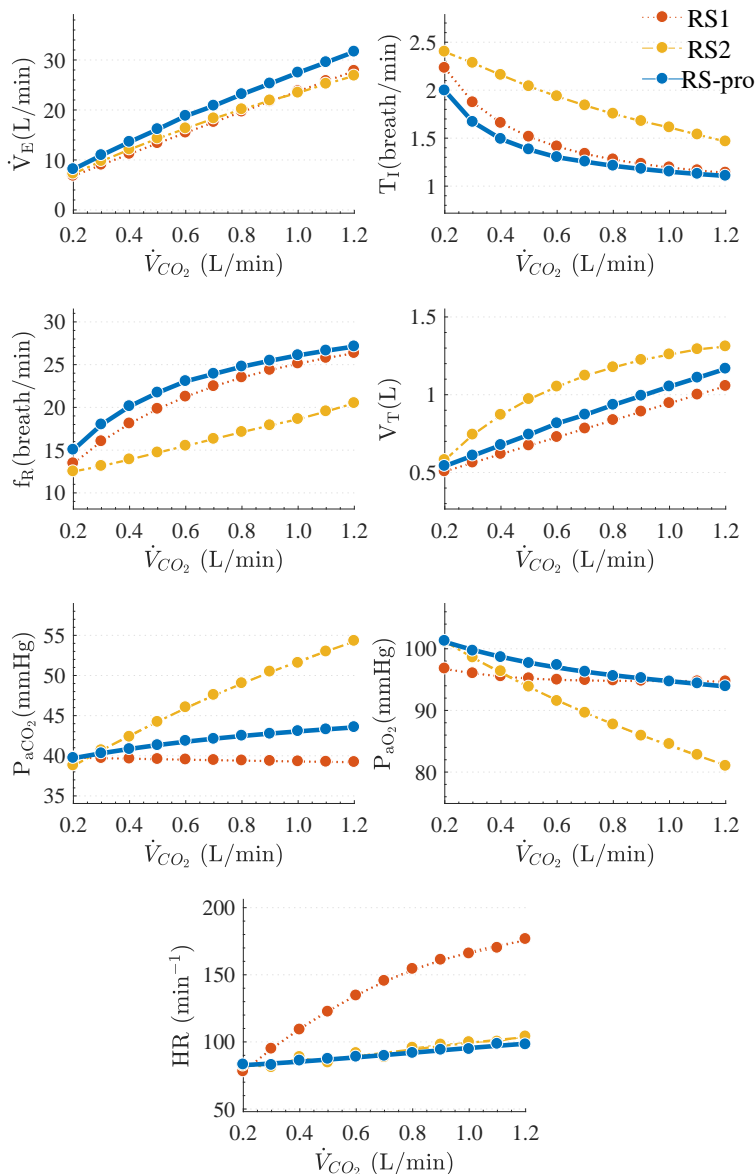


Figura 3.7. Valores en régimen permanente obtenidos cuando un escalón de ejercicio ($\dot{V}_{CO_2} = 1,20$ L/min y $\dot{V}_{O_2} = 1,50$ L/min) fue usado durante la simulación de los modelos RS1, RS2 y **RS-pro**, ver texto.

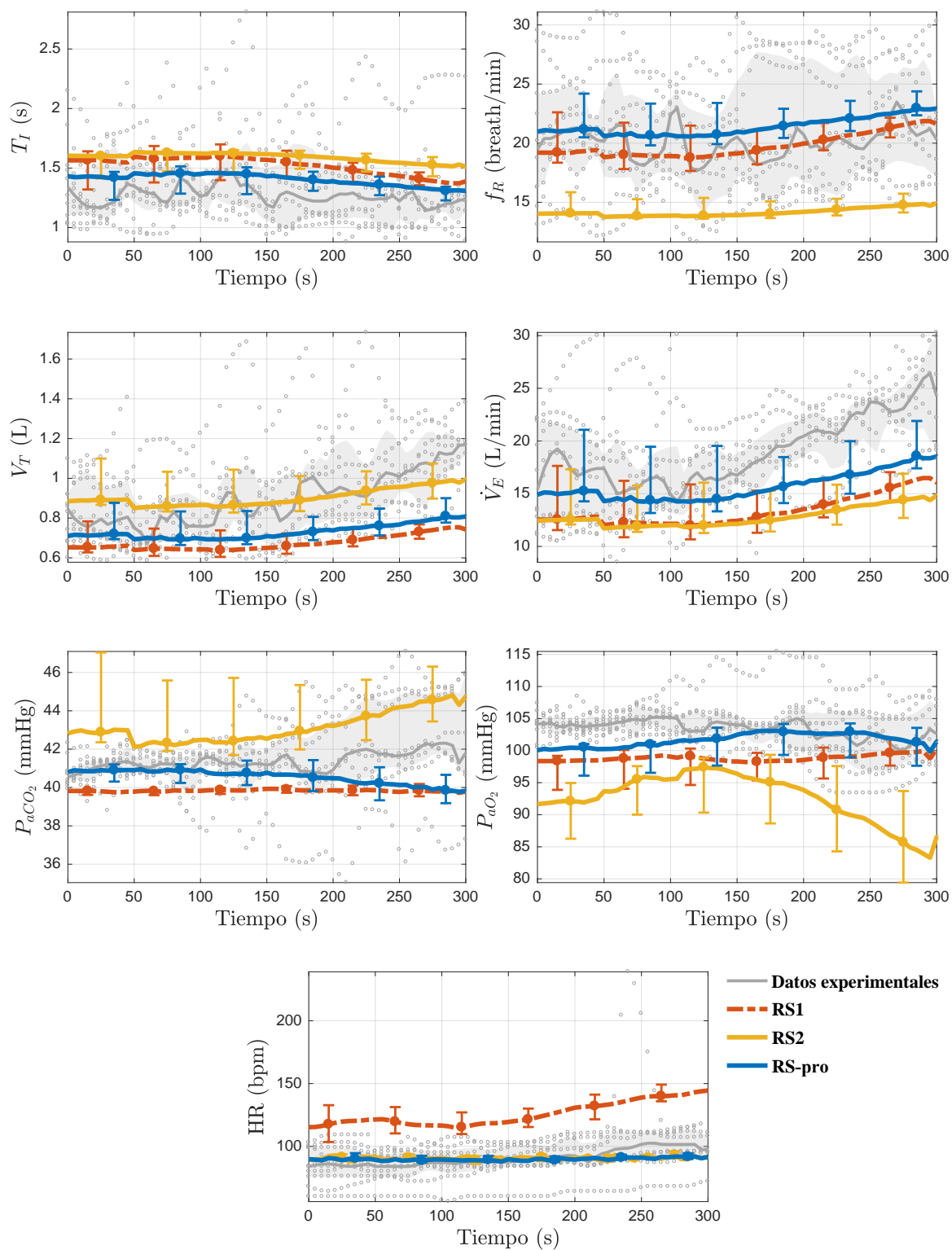


Figura 3.8. Respuestas transitorias de los modelos en estudio. \dot{V}_{CO_2} y \dot{V}_{O_2} experimentales han sido usados para la simulación. La mediana y distancia intercuartil es mostrada para los datos experimentales y de la simulación son presentados para cada variable. Las sombras grises muestran la distancia intercuartil (IQR) experimentales.

diferencias estadísticas significativas entre **RS-pro** y los otros dos modelos (ρ -valores < 0,01), mientras que entre RS1 y RS2 no encontró ninguna diferencia (ρ -value = 0,432).

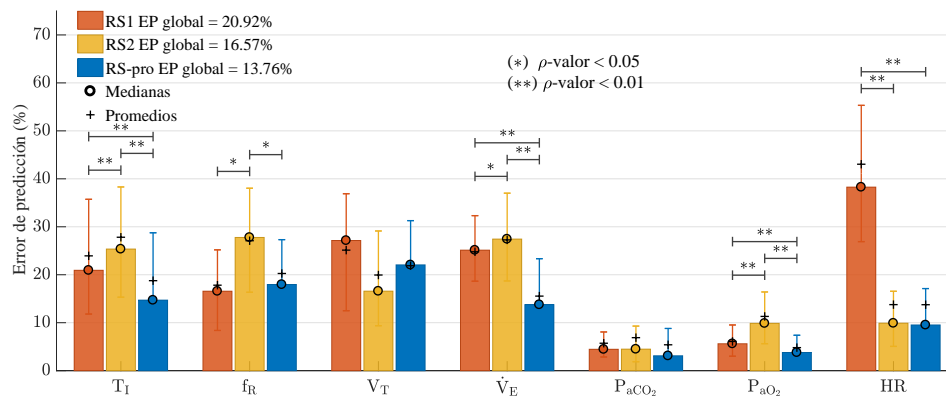


Figura 3.9. Errores de predicción (EP) obtenidos para cada modelo analizado. Las barras muestran los valores medianos y las líneas la distancia intercuartil. La prueba de rangos de Wilcoxon fue usada para encontrar diferencias estadísticamente significativas. (*) para ρ -value < 0,05 y (**) para ρ -value < 0,01.

Con respecto a cada variable, **RS-pro** presentó el mejor ajuste para \dot{V}_E , T_I , P_{aO_2} , P_{aCO_2} y HR con p -valores < 0,01 sólo para las primeras tres variables. RS1 y RS2 presentaron el mejor ajuste para f_R y V_T , respectivamente, pero sin ninguna diferencia estadística significativa con respecto **RS-pro** (ver figura 3.9).

3.5. Discusión

La respuesta dinámica de tres modelos del sistema respiratorio bajo el estímulo de ejercicio ha sido analizada en este estudio. El desempeño de cada modelo fue evaluado: primero, mediante simulación para valorar el realismo de la dinámica de sus respuestas y, segundo, usando datos experimentales para evaluar la bondad de ajuste de cada uno de ellos.

La respuesta transitoria de los modelos fue evaluada utilizando una entrada escalonada de ejercicio moderado. RS1 presentó una respuesta relativamente rápida al inicio del ejercicio (ver tabla 3.1), con una respuesta exponencial para \dot{V}_E y una apropiada regulación para P_{aCO_2} y P_{aO_2} al final de la respuesta. RS2 presentó un crecimiento exponencial en \dot{V}_E que no fue suficiente para regular los gases arteriales, pues P_{aO_2} decreció dramáticamente, durante la fase transitoria, alcanzando valores hipoxémicos ($P_{aO_2} \approx 50$ mmHg), mientras P_{aCO_2} aumentó hasta un 40% su valor basal, alcanzando valores hipercápnicos ($P_{aCO_2} \approx 50$ mmHg). Este hecho invalida su uso para la simulación de este tipo de estímulos. No obstante, esto es entendible si se tiene en cuenta que dicho modelo ha sido inicialmente propuesto para simular la dinámica del sistema de control cardiorrespiratorio durante la vigilia y el sueño. **RS-pro**

presentó, inicialmente, un abrupto aumento de \dot{V}_E que fue seguido por una fase intermedia caracterizada por un crecimiento exponencial y una fase final definida por su valor estático. El abrupto aumento de \dot{V}_E hizo que P_{aCO_2} disminuyera ligeramente y que P_{aO_2} obtuviera un sobrepico al inicio del estímulo. Luego en la fase intermedia, P_{aO_2} descendió mientras P_{aCO_2} aumentó como resultado del aumento en el consumo de O_2 y la producción de CO_2 , respectivamente, y su disociación con \dot{V}_E [29]. En la fase final, P_{aCO_2} y P_{aO_2} tomaron valores próximos a sus niveles basales. El abrupto aumento de \dot{V}_E en **RS-pro** al inicio del estímulo, fue dado principalmente por la componente incorporada en el controlador, MRV, para la simulación del mecanismo neurogenético de la ventilación durante el ejercicio (ver figuras 3.5 y 3.6). Resultados similares a los obtenidos en **RS-pro** han sido reportados en la literatura científica [28, 5, 1, 2, 7, 30, 31]. Particularmente y a diferencia de RS1 y RS2, las respuestas encontradas para P_{aCO_2} y P_{aO_2} en **RS-pro** han sido bastante consistentes con las reportadas en [1, 2, 28, 5], en las cuales se establece el mismo comportamiento observado en tal modelo.

Con respecto a las variables implicadas en el patrón ventilatorio (T_I , f_R y V_T), se encontró que, a excepción de **RS-pro** en el inicio del estímulo, todas evolucionaron de manera similar y exponencialmente hacia sus valores en régimen permanente. Las diferencias entre ellas estuvieron dadas principalmente por el controlador ventilatorio de cada modelo y por los valores de \dot{V}_E a ajustar. Por otra parte, HR evolucionó de manera similar tanto en RS2 como en **RS-pro**, mientras en RS1 tomó valores alejados a aquellos esperados para un nivel de ejercicio moderado (<130ppm).

La respuesta estacionaria de los modelos fue evaluada considerando una secuencia de estímulos escalonados que partían desde el reposo a un nivel de ejercicio moderado. En todos los modelos, los valores de \dot{V}_E en régimen permanente aumentaron linealmente con el nivel de estímulo (ver figura 3.7). Con respecto a f_R , en RS2 dicha variable creció linealmente, según la ecuación 2.12, mientras en RS1 y **RS-pro** fue ajustada utilizando la ecuación 2.6, que garantiza el mínimo trabajo mecánico respiratorio. Tales ajustes influyeron en el comportamiento de las variables T_I y V_T debido a su relación con \dot{V}_E y f_R ($\dot{V}_E = f_R \times V_T = V_T / (T_I + T_E)$). Con respecto a las variables P_{aCO_2} y P_{aO_2} , RS1 y **RS-pro** lograron regular apropiadamente tales gases arteriales. Particularmente, para **RS-pro** los valores finales para P_{aCO_2} y P_{aO_2} aumentaron hasta un 10% y disminuyeron hasta un 7%, respectivamente, con respecto a sus valores basales, tal como ha sido reportado en diversas publicaciones [15, 32]. RS2 no mostró una buena regulación de los gases arteriales, P_{aCO_2} incrementó hasta obtener valores hipercápnicos ($P_{aCO_2} \approx 54$ mmHg) mientras P_{aO_2} decreció hasta obtener valores hipoxémicos ($P_{aO_2} \approx 80$ mmHg), menores a los esperados.

Con respecto a la bondad de ajuste de cada modelo, **RS-pro** presentó el mejor ajuste a los datos experimentales con un menor error de predicción (EP global = 13.51 %, ver figura 3.9). Con respecto a cada variable, presentó el mejor ajuste para T_I , \dot{V}_E , P_{aCO_2} , P_{aO_2} y HR con diferencias estadísticas significativas para las tres primeras.

3.6. Conclusiones

Tres modelos del sistema respiratorio han sido analizados en este capítulo. Dos publicados en [9–11], denominados RS1 y RS2, respectivamente, y otro propuesto en este estudio, denominado **RS-pro**.

- **El primer modelo analizado, RS1** [9], es un modelo complejo que ajusta \dot{V}_E y el patrón ventilatorio minimizando el trabajo respiratorio a través de la regulación de f_R (ver ecuación 2.6) [26]. Integra diversos procesos periféricos y auto ajusta la ventilación y el patrón ventilatorio al final de cada respiración a partir de señales capturadas por vías aferentes humorales y neurogenéticas. No obstante, aunque el controlador de RS1 ajusta el patrón ventilatorio a partir de la minimización del trabajo respiratorio, este no ajusta la relación entre la fase inspiratoria y espiratoria ciclo a ciclo, sino que la mantiene constante y en proporción 1:1. A pesar de esto, la simulación de este modelo, bajo el estímulo de ejercicio, mostró un buen ajuste de \dot{V}_E y una adecuada regulación de los gases arteriales (P_{aCO_2} y P_{aO_2}), gracias principalmente a su controlador. Esta fue la característica clave que motivó el uso del controlador de RS1 en **RS-pro**.
- **El segundo modelo analizado, RS2** [10, 11], es un modelo más completo que integra la interacción de los sistemas respiratorio y cardiovascular y permite simular la dinámica del control cardiorrespiratorio durante la vigilia y el sueño. A diferencia del modelo anterior, el control de la respiración en RS2 es realizado a través de un controlador proporcional que no tiene en cuenta el trabajo respiratorio realizado por el sujeto, sino que ajusta la ventilación en función de las presiones parciales de los gases tanto en el cerebro como en los tejidos del cuerpo y, de acuerdo al nivel de ventilación estimado, ajusta los valores de V_T y f_R de acuerdo a líneas rectas predeterminadas en [33]. Además, no tiene en cuenta el control neural que realiza el centro de control central ante variaciones en las tasas metabólicas del sujeto, tal como sucede durante el ejercicio [28]. La simulación de este modelo, bajo el estímulo de ejercicio, no mostró una buena regulación de los gases arteriales, ni en la fase transitoria ni en la fase estacionaria. Esto es entendible si se tiene en cuenta que RS2 es un modelo implementado para la simulación de los sistemas respiratorio y cardiovascular durante

fases de sueño y vigilia y que, aunque ha sido usado en estudios relacionados con estímulos ventilatorios como hipercapnia e hipoxia, no garantiza un comportamiento adecuado durante el ejercicio, ya que no ha sido desarrollado para este fin. Uno de los retos de este proyecto era adecuar el modelo RS2 de manera tal que permitiera la simulación de este tipo de estímulos.

- **El tercer modelo analizado, RS-pro**, propuesto en este estudio con el fin de aprovechar la versatilidad de RS2 y las propiedades del controlador de RS1, integra características claves de RS1 en RS2. En este sentido, el modelo propuesto, **RS-pro**, dotó a RS2 de la capacidad de ajustar la ventilación en función de: a) las presiones parciales cerebral y arterial de CO_2 y arterial de O_2 y b) la demanda metabólica tisular. Todo ello para mantener tales gases dentro de niveles fisiológicos normales incluso durante estímulos ventilatorios como el ejercicio. Adicionalmente, este modelo también proporcionó a RS2 la capacidad de ajustar el patrón ventilatorio considerando un criterio de eficiencia basado en la minimización del trabajo respiratorio a través de la regulación de f_R , ver ecuación 2.6. Estas características le permitieron a **RS-pro** lograr respuestas transitorias y estacionarias apropiadas durante el estímulo de ejercicio con una mayor velocidad de respuesta que RS2 y un mejor ajuste a datos experimentales. Por otra parte y a diferencia de RS1, la dinámica encontrada en las P_{aO_2} y P_{aCO_2} de **RS-pro** fue acorde a resultados publicados en diversos estudios [5, 28, 30, 31].
- Si bien **RS-pro** mostró una buena regulación de la ventilación y de las presiones parciales de los gases sanguíneos tanto en la respuesta transitoria como en estado estacionario y, a diferencia de RS1, proporciona información más detallada y precisa de la actividad cardíaca (como, por ejemplo, la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco), reproducir la respuesta real bajo este tipo de estímulo sigue siendo un tema abierto debido a la complejidad del estímulo. Dos de las desventajas encontradas están relacionadas con muchas teorías que se han desarrollado hasta ahora para describir el mecanismo que controla la respiración durante el ejercicio. Además, los estudios publicados incluyen muchas variables que influyen en la respuesta del sujeto: modo de ejercicio (caminar, pedalear), postura, condiciones iniciales, estado del sujeto (entrenado, inexperto, incómodo, ansioso, anticipado, distraído, cansado, etc.), entre otros [8, 7]. Por otro lado, debido a la variación individual significativa de las respuestas ventilatorias reportadas en la literatura, una mejor predicción de los patrones respiratorios reales sólo puede lograrse mediante procedimientos de ajuste, es decir, mediante la estimación de los parámetros individuales.

- Finalmente, el modelo propuesto, **RS-pro**, necesitará una validación en una muestra de sujetos sanos controlados bajo diferentes condiciones de ejercicio para profundizar en el mecanismo de control del sistema respiratorio durante este estímulo. Además, podría utilizarse en simulaciones que impliquen patologías ventilatorias y terapias respiratorias como la ventilación mecánica e incluirse en el simulador MV-Trainer, una herramienta computacional desarrollada para simular la interacción entre un paciente y un ventilador mecánico [19].

Bibliografía

- [1] D L Turner, K B Bach, P a Martin, E B Olsen, M Brownfield, K T Foley, and G S Mitchell. Modulation of ventilatory control during exercise. *Resp Physiol*, 110(2-3):277–85, 1997.
- [2] B J Whipp and S a Ward. Determinants and control of breathing during muscular exercise. *Brit J Sport Med*, 32(3):199–211, sep 1998.
- [3] Philippe Haouzi. Theories on the nature of the coupling between ventilation and gas exchange during exercise. *Resp Physiol Neurobi*, 151(2-3):267–79, apr 2006.
- [4] James Duffin. Neural drives to breathing during exercise. *Can J Appl Physiol*, 19(3):289–304, 1994.
- [5] Jason H Mateika and James Duffin. A review of the control of breathing during exercise. *Eur J Appl Physiol O*, 71(1):1–27, 1995.
- [6] D L Turner. Cardiovascular and respiratory control mechanisms during exercise: an integrated view. *The Journal of experimental biology*, 160:309–40, oct 1991.
- [7] Harold J Bell. Respiratory control at exercise onset: an integrated systems perspective. *Resp Physiol Neurobi*, 152(1):1–15, may 2006.
- [8] James Duffin. The fast exercise drive to breathe. *J Physiol*, 592(Pt 3):445–51, 2014.
- [9] W F Fincham and F T Tehrani. A mathematical model of the human respiratory system. *Journal of Biomedical Engineering*, 5(2):125–133, 1983.
- [10] Limei Cheng, Olga Ivanova, Hsing-Hua Fan, and Michael C K Khoo. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Resp Physiol Neurobi*, 174(1-2):4–28, 2010.
- [11] Limei Cheng and Michael C K Khoo. Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study. *Front Physiol*, 2(January):1–20, 2012.
- [12] Leidy Yanet Serna, MA Mañanas, AM Hernández, Jesús M Sánchez, and Salvador Benito. Novel Modeling of Work of Breathing for Its Optimization During Increased Respiratory Efforts. *IEEE Syst J*, (99):1–11, 2014.
- [13] Leidy Yanet Serna, Jesús Marín, A. Mauricio Hernández, and Miguel Ángel Mañanas. Optimization Techniques Applied to Parameter Estimation in Respiratory Control System Models. *Appl Soft Comput*, 48:431–443, 2016.
- [14] Nan Chyuan Tsai and Rong M. Lee. Interaction between cardiovascular system and respiration. *Appl Math Model*, 35(11):5460–5469, 2011.
- [15] E Magosso and M Ursino. A theoretical study of the transient and steady-state cardiorespiratory response to exercise. In E Ursino, M and Brebbia, CA and Pontrelli, G and Magosso, editor, *Modelling in Medicine and Biology VI*, volume 8 of *WIT TRANSACTIONS ON BIOMEDICINE AND HEALTH*, pages 17–26. WIT Transact

- Biomed & Hlth; Wessex Inst Technol, Dept Elect, Comp Sci & Syst, 2005.
- [16] Eric Hermand, Francois J Lhuissier, Nicolas Voituron, and Jean Paul Richalet. Ventilatory oscillations at exercise in hypoxia: A mathematical model. *Journal of theoretical biology*, 411:92–101, 2016.
- [17] Alher Mauricio Hernandez, Miguel Angel Mañanas, and Ramon Costa-castelló. Learning Respiratory System Function in BME Studies by Means of a Virtual Laboratory: RespiLab. *IEEE Trans Edu*, 51(1):24–34, 2008.
- [18] M A Mananas, A M Hernandez, 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*, volume 3, pages 2754–2757. IEEE, 2003.
- [19] Leidy Yanet Serna, Alher M Hernandez, and Miguel a Mananas. Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 2010:569–72, jan 2010.
- [20] 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 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, volume 26 VI, pages 3913–3916, 2004.
- [21] M C K Khoo, A Gottschalk, and A I Pack. Sleep-induced periodic breathing and apnea: a theoretical study. *J Appl Physiol*, 70(5):2014–2024, jan 1991.
- [22] Hsing-Hua Fan and Michael 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*, volume 2, pages 1533–1534. IEEE, 2002.
- [23] Fleur T Tehrani. Critiquing treatment and setting ventilatory parameters by using physiological modeling. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, volume 2009, pages 286–288, 2009.
- [24] Fleur T Tehrani and Soraya Abbasi. A model-based decision support system for critiquing mechanical ventilation treatments. *J Clin Monit Comput*, 26(3):207–215, 2012.
- [25] S E Rees, C Allerød, D Murley, Y Zhao, B W Smith, S Kjærgaard, P Thorgaard, S Andreassen, and S Kjaergaard. Using physiological models and decision theory for selecting appropriate ventilator settings. *J Clin Monit Comput*, 20(6):421–9, dec 2006.
- [26] Arthur B Otis, Wallace O Fenn, and Hermann Rahn. Mechanics of Breathing in Man. *J Appl Physiol*, 2(11):592–607, 1950.
- [27] C Roussos and A Koutsoukou. Respiratory failure. *Eur Respir J*, 22(47 suppl):3s–14s, 2003.
- [28] Arthur C. Guyton. Respiration: regulation of respiration. In John E. Hall, editor, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, chapter Chapter 42, pages 539–546. Philadelphia, PA, 13 edition, 2015.
- [29] Susan A Whipp, Brian J; Ward. The coupling of ventilation to pulmonary gas exchange during exercise. In *Pulmonary physiology and pathophysiology of exercise*, pages 271–307. Marcel Dekker, Inc., New York, NY, USA, 1991.
- [30] Richard Wasserman, Karlman and Whipp, Brian J. and Casaburi. Respiratory Control During Exercise. In *Compr Physiol*, pages 595–619. John Wiley & Sons, Inc., 2011.

-
- [31] B J Whipp, S A Ward, N Lamarra, J A Davis, and K Wasserman. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol*, 52(6):1506–1513, 1982.
- [32] DH Pearce and HT Milhorn. Dynamic and steady-state respiratory responses to bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 42(6):959–967, 1977.
- [33] J Duffin, R M Mohan, P Vasiliou, R Stephenson, and S Mahamed. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Resp Physiol*, 120(1):13–26, mar 2000.

Capítulo 4

Algoritmos de optimización para el modelado del sistema de control respiratorio

Serna LY, Marín J, Hernández AM, Mañanas MÁ. **Optimization Techniques Applied to Parameter Estimation in Respiratory Control System Models.** *Appl Soft Comput.* 2016; 48:431–43. DOI: [10.1016/J.ASOC.2016.07.033](https://doi.org/10.1016/J.ASOC.2016.07.033)

4.1. Introducción

En el presente capítulo se presenta el desarrollo del segundo objetivo de la tesis:

Evaluación y selección de algoritmos de optimización más apropiados para la simulación del sistema de control respiratorio incluyendo tanto los algoritmos deterministas como los algoritmos evolutivos,

El alcance de dicho objetivo incluye:

- a) El análisis y evaluación de dos estimaciones del trabajo mecánico respiratorio (WOB) del modelo del sistema de control respiratorio descrito en la subsección 2.3.1 que, basado en la minimización del WOB, ajusta el patrón ventilatorio para una demanda ventilatoria determinada.
- b) evaluar la influencia de diferentes técnicas de optimización utilizadas en el ámbito biomédico [10–19] en el ajuste del patrón ventilatorio (por el controlador) y de los parámetros del modelo (en el proceso de identificación).

Como se había mencionado en la sección 2.3.1, Poon et al. [9] proponen dos estimaciones diferentes para medir el coste mecánico respiratorio. Por lo tanto, nuestro propósito es analizar este modelo con el fin de determinar cuál de las dos estimaciones propuestas es la más apropiada para simular esfuerzos ventilatorios incrementales y ajustar los parámetros del modelo a datos experimentales. Dos optimizaciones anidadas fueron llevadas a cabo para este propósito: la primera, en el controlador, que minimiza el WOB mediante el uso de una de las dos estimaciones propuestas en [9] para el cálculo del coste mecánico y, la segunda, en la búsqueda de los valores de los parámetros del modelo asociados con la respuesta que mejor se ajusta a los datos experimentales. Los datos experimentales fueron obtenidos a partir del grupo de sujetos sanos bajo diferentes niveles de ventilación (\dot{V}_E) producidos por estimulación hipercápnica¹, descrito en la sección 2.6.1. En este caso, la hipercapnia fue producida incrementando la presión parcial inspirada de CO_2 (P_{ICO_2}).

Diferentes algoritmos de optimización evolutivos y de búsqueda directa fueron utilizados con el fin de identificar la mejor opción para el problema de optimización planteado y garantizar que los parámetros del modelo con las estimaciones propuestas permitieron reproducir situaciones reales con sentido fisiológico. El rendimiento de estos algoritmos fue evaluado en función de su bondad de ajuste a los datos experimentales, la tasa de convergencia y la dispersión de las soluciones encontradas.

Una descripción paso a paso de cómo el estudio fue llevado a cabo es presentada en la figura 4.1. Este capítulo está organizado de la siguiente manera: la sección 4.2 presenta el problema de optimización a ser resuelto: los datos experimentales para el ajuste del modelo, las dos optimizaciones anidadas a solucionar en el problema que se plantea, las técnicas estadísticas empleadas y el proceso de validación implementado para seleccionar el algoritmo con mejor desempeño. La sección 4.3 presenta los resultados asociados con ambas optimizaciones. Por último, la sección 4.4 discute y concluye los resultados encontrados en este estudio y proporciona una interpretación del modelo de control respiratorio desde un punto de vista fisiológico.

4.2. Problema de optimización

La respuesta de un modelo [9] a estímulos ventilatorios debe garantizar tanto la minimización del coste respiratorio J (ecuación 2.14) como un buen ajuste a la población en

¹La hipercapnia es un estímulo ventilatorio caracterizado por aumentos en la presión parcial de CO_2 en la sangre arterial (P_{aCO_2}) por encima de su valor normal ($\approx 40mmHg$) que hacen que el centro de control neural responda ajustando \dot{V}_E y, por lo tanto, el patrón ventilatorio del sujeto con el fin de mantener la P_{aCO_2} cercana a los valores fisiológicos ver cap. 1.

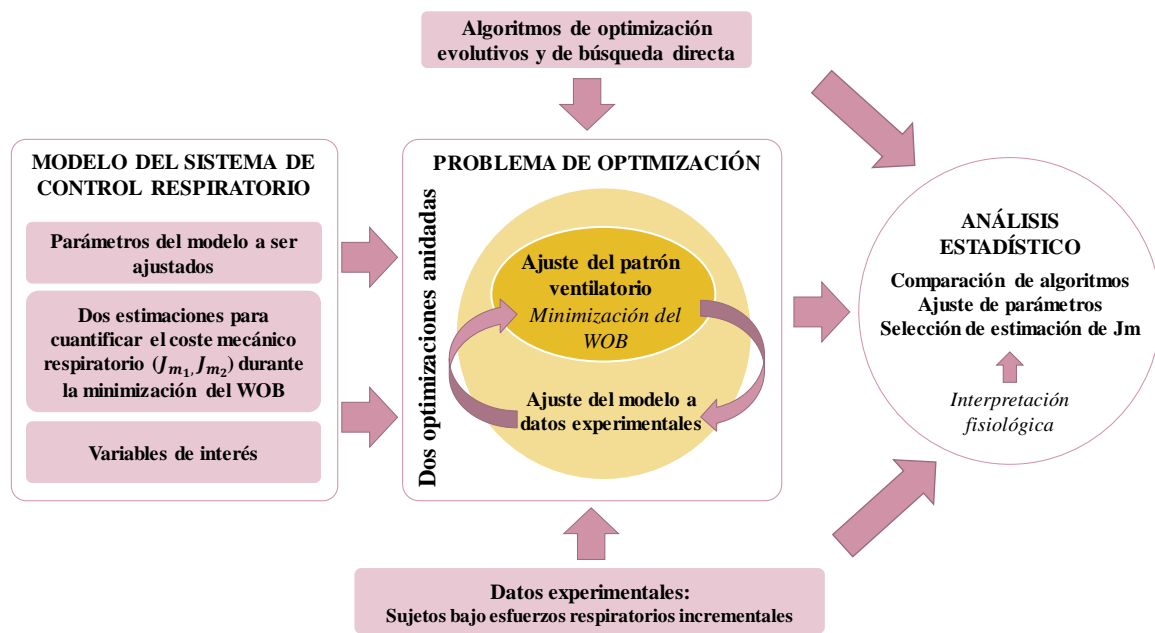


Figura 4.1. Descripción general de la metodología utilizada

estudio. Debido a esto, la implementación del modelo analizado en este estudio implicó dos procesos de optimización anidados:

- La optimización del patrón ventilatorio mediante la minimización de J en función de $[t_1, t_2, a_1, a_2, \tau]$ (parámetros que determinan el patrón ventilatorio).
- El ajuste de la respuesta del modelo a los datos experimentales minimizando las diferencias entre estos y los valores simulados por el modelo a través del ajuste de los parámetros $[\lambda_1, \lambda_2, n]$.

Una descripción de los datos experimentales y el protocolo realizado ha sido dado en la sección 2.6.1. Una explicación de cómo los dos procesos de optimización fueron abordados en este estudio es dada en las siguientes subsecciones.

4.2.1. Ajuste del patrón ventilatorio

La optimización del patrón ventilatorio fue realizada minimizando J (ecuación 2.14) en función de los 5 parámetros incluidos en las expresiones matemáticas de las variables respiratorias $x = [t_1, t_2, a_1, a_2, \tau]$ (ecuaciones 2.20 y 2.22). Con el fin de buscar una solución con sentido fisiológico, J se definió como una función no lineal sujeta a restricciones no lineales y límites fijos. En este sentido, el problema de optimización fue formulado a través de la siguiente expresión:

$$\text{mín}\{J(x) : c_i(x) \leq 0, i \in I; \quad c_j(x) = 0, j \in v\} \quad (4.1)$$

En dicha ecuación cada c_i y c_j es evaluado en el espacio R^n definido por x ($n = 5$). I y v denotan las restricciones formadas por desigualdades e igualdades, respectivamente. En este caso, las restricciones de desigualdad tiene la forma $c(x) \leq 0$, donde c es un vector de restricciones representado por las siguientes condiciones límite o de contorno:

$$c_1(x) = -x + c_1 \quad (4.2a)$$

$$c_2(x) = x + c_2 \quad (4.2b)$$

$$c_3(x) = -J(x) \quad (4.2c)$$

En las expresiones 4.2 $c_1 = [0,5, 0,5, 3,0, -20, 0,15]$ y $c_2 = [6, 6, 80, 0,5, 1,20]$ denotan los límites superior e inferior, respectivamente. Las restricciones de desigualdad fueron llevadas a cabo cuando cada $c_i(x)$ era menor o igual que cero ($c_i(x) \leq 0$). Adicionalmente, las soluciones encontradas después de la optimización fueron evaluadas con el fin de garantizar que estuvieran localizadas dentro del espacio de búsqueda y no sobre los límites. La restricción c_3 fue formulada con el fin de asegurar que $J(x)$ fuera siempre un valor positivo y, por ende, con interpretación fisiológica.

Las restricciones de igualdad fueron representadas a través de las siguientes expresiones:

$$c_4(x) = V(t_1 + t_2) - V(0) \quad (4.3a)$$

$$c_5(x) = \dot{V}(T_I) \quad (4.3b)$$

$$c_6(x) = \dot{V}(t_1 + t_2) \quad (4.3c)$$

donde la primera igualdad ($c_4(x)$) establece que el volumen circulante inspirado y espirado deben de ser iguales, mientras que los otros elementos (c_5 y c_6) buscan que el flujo al final de la inspiración y de la espiración sea cero, respectivamente.

La figura 4.2 describe el algoritmo desarrollado para encontrar el vector óptimo x (x_{opt}) que minimiza J . En este caso, con el fin de facilitar la evaluación de los algoritmos de optimización los parámetros λ_1 , λ_2 y n fueron igualados a 1.

Debido a que en las señales ventilatorias T_I puede ser mayor que t_1 , T_I fue determinada como el tiempo en un ciclo en el cual el flujo cambia de positivo a negativo y T_E fue calculada a partir de la diferencia entre el periodo del ciclo respiratorio ($T_{TOT} = t_1 + t_2$) y T_I . El volumen circulante, V_T , fue determinado por el valor del volumen en el instante T_I ($V(T_I)$).

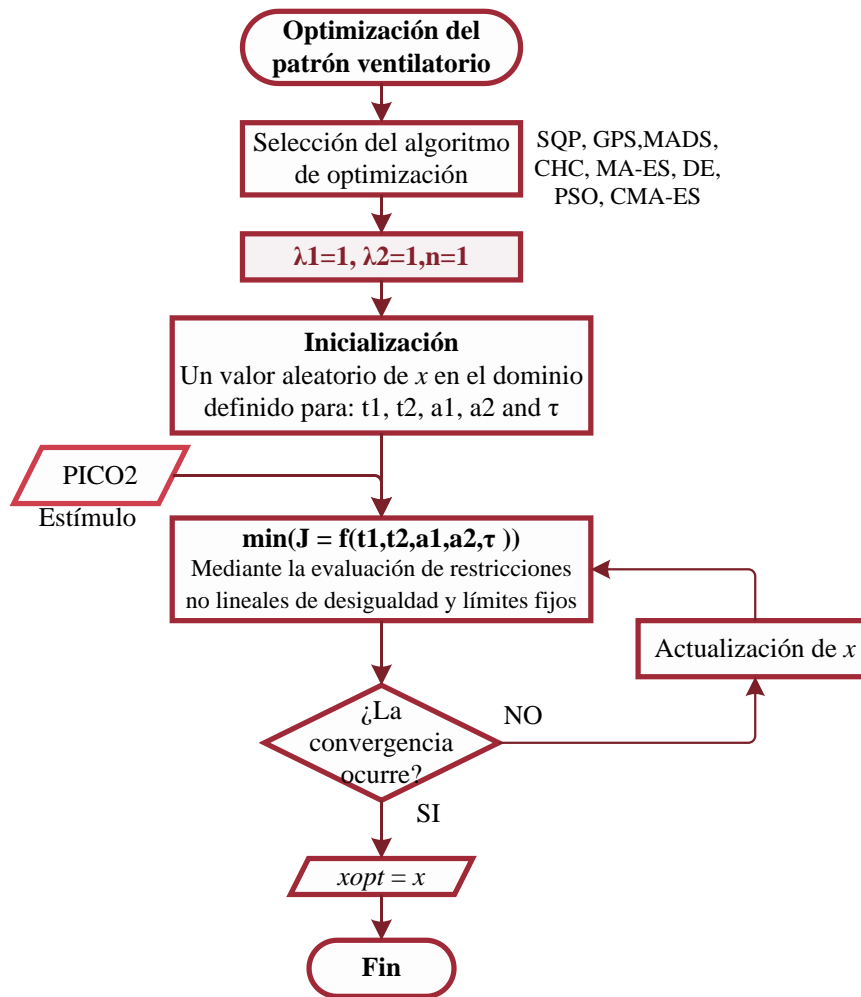


Figura 4.2. Diagrama de flujo del algoritmo desarrollada para la obtención del vector de parámetros x que minimiza el coste respiratorio (J).

Finalmente, la solución de x fue obtenida minimizando la función de coste J con las dos estimaciones propuestas en [9] para el cálculo del WOB (ver ecuaciones 2.17 y 2.18). Los resultados obtenidos fueron comparados con datos experimentales con el fin de determinar cuál estimación era más apropiada para el modelado del sistema de control respiratorio.

4.2.2. Ajuste del modelo a datos experimentales

El ajuste del modelo a datos experimentales fue realizado buscando el vector de parámetros $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, n]$ que minimizaba las diferencias entre tales datos experimentales y los simulados por el modelo usando cada una de las estimaciones planteadas para el cálculo del WOB (RSM1 y RSM2). En este caso, λ_1 y λ_2 son parámetros de ponderación para el trabajo inspiratorio y espiratorio, respectivamente, y n es un parámetro de eficiencia de la planta mecánica (ver ecuaciones 2.17a y 2.18a). En este punto, es importante anotar que la optimización de θ

involucra la optimización simultánea del patrón ventilatorio mediante la minimización de J (ecuación 2.14), tal como se presentó en la subsección anterior.

En este sentido, el valor óptimo de θ fue obtenido minimizando el error de predicción (EP) entre la respuesta del modelo y los datos experimentales, según la ecuación 2.33. El problema de optimización fue formulado con la siguiente expresión:

$$\text{mín}\{EP(\theta) : epc_i(k) \leq 0, k \in I\} \quad (4.4)$$

donde epc representa las restricciones del error de predicción y cada epc_k es evaluado en el espacio de parámetros R^n definidos por θ ($n = 3$). I denota restricciones formadas por desigualdades. El espacio de búsqueda de este problema de optimización fue construido usando las siguientes restricciones de desigualdad:

$$epc_1(x) = -x + epc_1 \quad (4.5)$$

$$epc_2(x) = +x + epc_2 \quad (4.6)$$

donde $epc_1 = [0, 0, 0]$ y $epc_2 = [5, 0, 1, 5, 0]$ denotan los límites inferior y superior de θ . Análogamente a la optimización del patrón ventilatorio, las restricciones de desigualdad fueron alcanzadas cuando cada $epc_k(x)$ era menor o igual que cero ($epc_k(x) \leq 0$). Además, soluciones encontradas después de la optimización fueron evaluadas para garantizar que estaban localizadas dentro del espacio de búsqueda establecido y no en sus límites. El algoritmo desarrollado para encontrar el valor óptimo de θ (θ_{opt}) puede ser descrito a través de las siguientes pautas (ver figura 4.3):

1. Selección de un algoritmo de optimización para ajustar los parámetros del modelo a los datos experimentales e inicialización aleatoria de θ dentro del dominio definido para $[\lambda_1, \lambda_2, n]$.
2. Lectura de datos experimentales. En este paso, diez valores de $\dot{V}_{E(EXP)}$ entre 10 y 30 L/min fueron considerados. Luego, con el fin de obtener datos uniformemente distribuidos en todos los sujetos, los datos experimentales de T_I ($T_{I(EXP)}$) y V_T ($V_{T(EXP)}$) fueron interpolados en función de $\dot{V}_{E(EXP)}$.
3. Optimización del patrón ventilatorio mediante el ajuste de los cinco parámetros del modelo que minimizan $J(t_1, t_2, a_1, a_2, \tau)$ (ver figura 4.2). Niveles de P_{ICO_2} asociados con los $\dot{V}_{E(EXP)}$ considerados en el paso anterior fueron usados para la simulación del modelo. Como resultado, valores simulados de T_I ($T_{I(SIM)}$) y V_T ($V_{T(SIM)}$) fueron obtenidos.

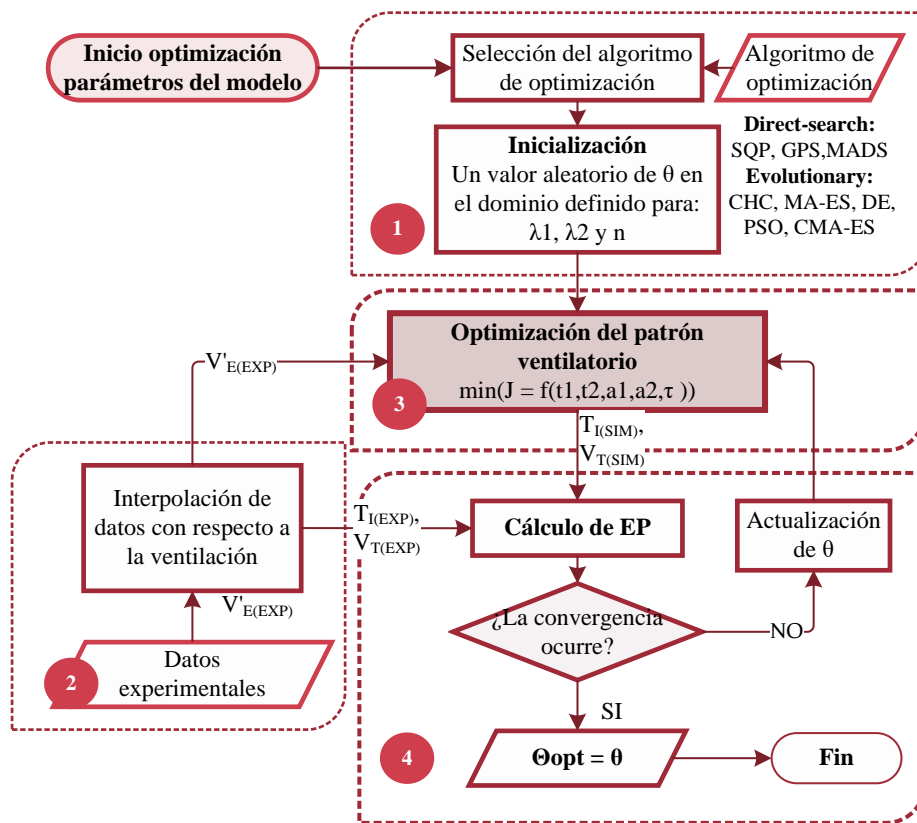


Figura 4.3. Diagrama de flujo del algoritmo implementado para la identificación de los valores óptimos del vector de parámetros θ_{opt} que mejor ajusta la respuesta del modelo a los datos experimentales. El proceso de implementación fue realizado en cuatro pasos (ver texto)

- Optimización del vector θ a través de la minimización del EP (ecuación 4.4) que es calculado a partir de los datos experimentales y simulados para T_I y V_T . θ fue interactivamente actualizado de acuerdo al proceso de búsqueda del algoritmo de optimización seleccionado en el paso 1. El proceso interactivo finalizó cuando el número máximo de evaluaciones de la función fue alcanzado ($N=400$ evals).

4.2.3. Análisis estadístico

La prueba Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW), un test estadístico no paramétrico para muestras independientes, fue usada para identificar diferencias estadísticas entre los errores encontrados por cada estimación con un nivel de significancia $\alpha = 0,05$.

La validación de los valores del vector de parámetros θ fue realizada usando la técnica de validación cruzada *Leaving-One-Out* (LOO). En este caso, el vector θ fue ajustado ocho veces (número de sujetos) dejando un sujeto de la población bajo estudio fuera en cada iteración y usándolo, una vez los valores del vector θ eran identificados, para calcular EP . Como resultado, ocho vectores de θ y ocho valores de EP fueron obtenidos para cada estimación de

WOB. Diferencias entre los resultados alcanzados por cada una de ellas fueron evaluadas usando el test de Friedman. En este caso, ninguna diferencia significativa indicaría que las soluciones encontradas son estadísticamente similares y, por lo tanto, que no hay dependencia del sujeto dejado afuera durante el ajuste del modelo a los datos experimentales.

Adicionalmente, con el fin de cuantificar las diferencias entre los datos experimentales y los resultados de cada estimación, además del EP , el error cuadrático medio relativo (ECM) fue calculado usando la ecuación 2.35.

4.3. Resultados

4.3.1. Ajuste del patrón ventilatorio

Los valores resultantes de J obtenidos a partir de la simulación de RS3a y RS3b con los ocho algoritmos de optimización analizados y en función del número de evaluaciones (N) son mostrados en la figura 4.4. Se puede observar que el menor valor de J y su correspondiente valor de N fue obtenido con el SQP en ambas estimaciones. Diferencias estadísticas significativas fueron encontradas entre el SQP y los otros algoritmos de optimización analizados usando WMW ($p - value < 0,001$), por lo que SQP resultó ser significativamente más apropiado para la optimización del patrón ventilatorio. Debido a esto, el SQP fue seleccionado para ajustar el patrón ventilatorio del modelo durante su ajuste a datos experimentales.

4.3.2. Ajuste del modelo a datos experimentales

La figura 4.5 muestra los errores EP (ver ecuación 2.33) obtenidos durante el ajuste de RS3a y RS3b a los datos experimentales con los ocho algoritmos de optimización bajo estudio y en función del número de evaluaciones N . La tabla 4.1 presenta los valores finales para EP (cuando se alcanzaba el número máximo de evaluaciones en ambas estimaciones) en media y desviación estándar.

En este caso, el mejor rendimiento asociado con el menor EP y desviación estándar fue obtenido por el algoritmo CMA-ES tanto para RS3a como para RS3b. Diferencias estadísticas significativas fueron identificadas entre el CMA-ES y los otros algoritmos ($p - value < 0,0001$). La figura 4.6 muestra los valores simulados y experimentales de T_I y V_T en función de \dot{V}_E . Se puede observar que RS3b tiene un mejor ajuste a los valores medios de los datos experimentales que RS3a.

Con el fin de validar los resultados obtenidos, los parámetros λ_1 , λ_2 y n de las estimaciones RS3a y RS3b fueron ajustados iterativamente usando la técnica de optimización cruzada

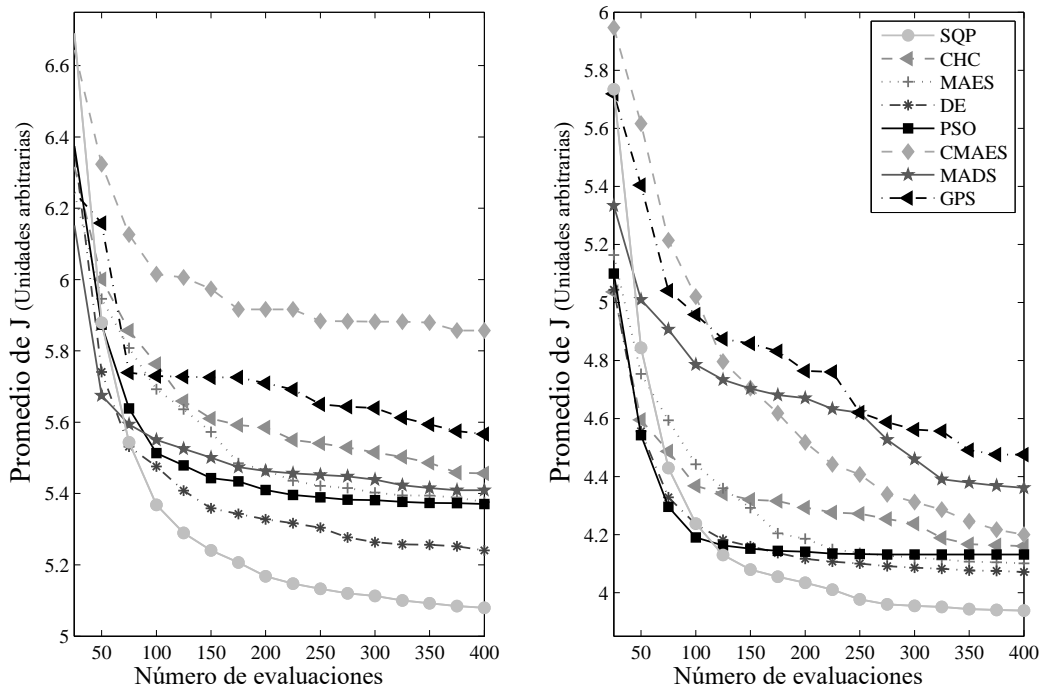


Figura 4.4. Valores del coste respiratorio (J) en función del número de evaluaciones, obtenidos tras la simulación hipercánica del modelo [9] con las estimaciones RS3a (izquierda) y RS3b (derecha) para los ocho algoritmos de optimización analizados (ver texto). Los valores medios de J fueron calculados a partir de las 25 ejecuciones llevadas a cabo en cada algoritmo.

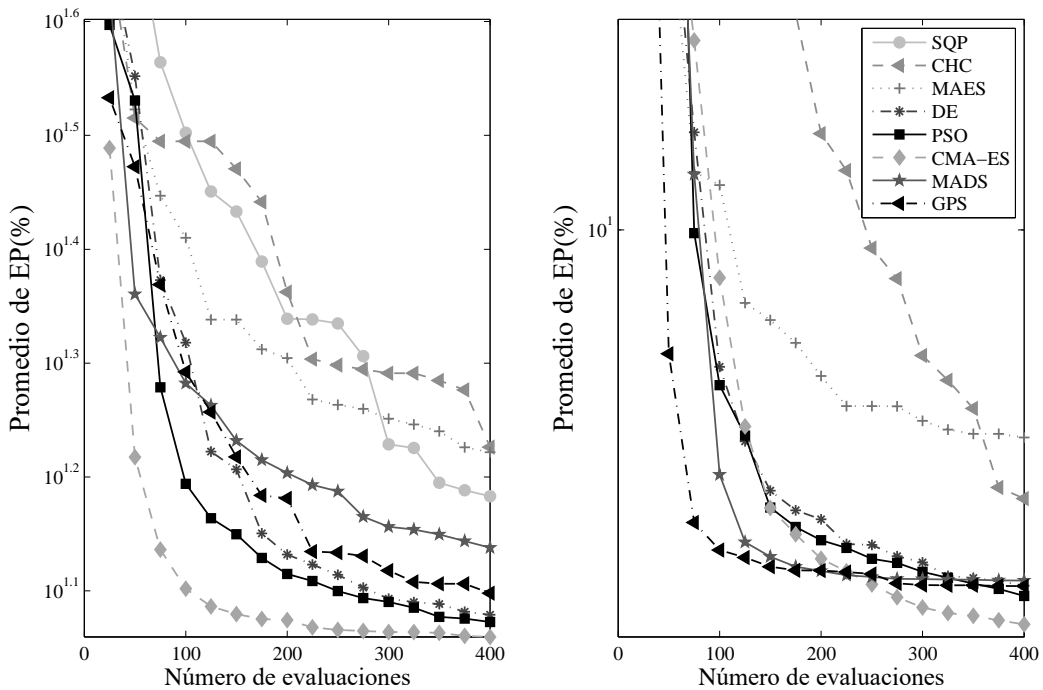


Figura 4.5. Valores del error de predicción ($\%EP$) en función del número de evaluaciones obtenidos, tras el ajuste del modelo [9] con las estimaciones RS3a (izquierda) y RS3b (derecha), por los ocho algoritmos de optimización analizados (ver texto).

Tabla 4.1. Error de predicción (%EP) en media y desviación estándar obtenidos mediante el uso de los ocho algoritmos durante el proceso de optimización. Cada algoritmo de optimización fue ejecutado 25 veces

Modelo	Algoritmo	%EP(media \pm σ)
RS3a	SQP	15.589 \pm 4.512
	CHC	16.718 \pm 4.797
	MAES	16.792 \pm 3.469
	DE	11.998 \pm 0.378
	PSO	11.958 \pm 0.619
	CMA-ES	11.443 \pm 0.239
	MADS	13.730 \pm 2.331
	GPS	12.530 \pm 1.014
RS3b	SQP	12.792 \pm 3.333
	CHC	9.384 \pm 0.157
	MAES	9.484 \pm 0.365
	DE	9.212 \pm 0.031
	PSO	9.183 \pm 0.063
	CMA-ES	9.121 \pm 0.021
	MADS	9.234 \pm 0.121
	GPS	9.185 \pm 0.131

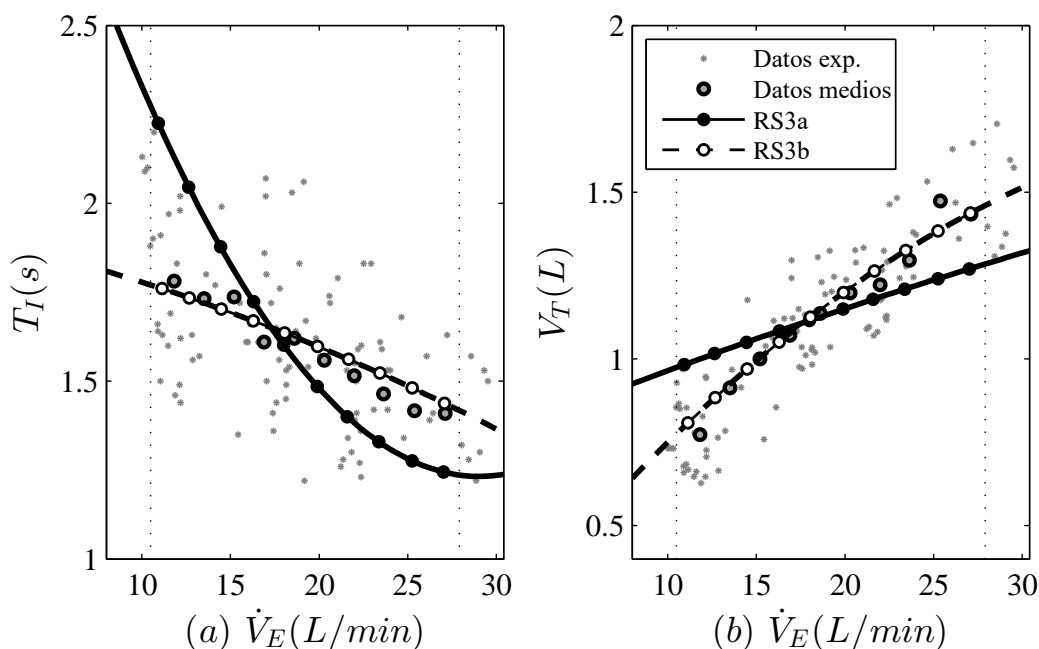


Figura 4.6. Valores experimentales y simulados de (a) el tiempo inspiratorio (T_I) y (b) el volumen circulante (V_T) en función de la ventilación (\dot{V}_E). Datos medios de los valores experimentales y de las simulaciones de RS3a y RS3b son presentados.

LOO y el algoritmo de optimización con mejor rendimiento, CMA-ES. La tabla 4.2 muestra los valores de los resultados en media y desviación estándar. Para cada estimación, el test de Friedman no identificó diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en cada uno de los parámetros (p -value= *n.s.*).

Tabla 4.2. Parámetros óptimos obtenidos tras la validación de las estimaciones RSM1 y RSM2 usando el algoritmo de optimización CMA-ES y la técnica de validación cruzada *Leaving One Out*. Los resultados son presentados en media y desviación estándar.

Modelo	Parámetros óptimos		
	λ_1	λ_2	n
RS3a	-	0.86 ± 0.02	0.00 ± 0.00
RS3b	4.90 ± 0.13	0.74 ± 0.07	1.27 ± 0.07

Adicionalmente, los valores de %EP y de %ECM para T_I y V_T son presentados en la tabla 4.3. Se puede observar que la estimación RS3b mostró un mejor ajuste a los datos experimentales, con una mejora del 32.4% y 72.4% en relación a RS3a (p -value < 0,04 y p -value < 0,03, respectivamente).

Tabla 4.3. Errores de predicción (%EP) y cuadrático medio relativo (ECM) obtenidos tras la validación de las estimaciones RS3a y RS3b usando el algoritmo CMA-ES y la técnica de validación cruzada *Leaving One Out*. Los resultados son presentados en media y desviación estándar.

Error	Model	T_I	V_T	Average
EP(%)	RS3a	14.36 ± 5.44	13.53 ± 4.20	13.94 ± 4.62
	RS3b	9.75 ± 3.44	9.09 ± 3.59	9.42 ± 3.42
ECM	RS3a	2.15 ± 1.30	1.91 ± 1.32	2.03 ± 1.16
	RS3b	0.44 ± 0.33	0.69 ± 0.53	0.56 ± 0.36

4.4. Discusiones y conclusiones

4.4.1. Problema de optimización

Dos estimaciones para el modelado del sistema de control respiratorio basadas en la optimización simultánea de la ventilación y el patrón ventilatorio [9], denominadas RS3a y RS3b, han sido analizadas en este capítulo. Dicha optimización fue implementada minimizando la función de coste respiratorio (J) que refleja el balance químico (J_c) y mecánico (J_m) del trabajo respiratorio. Las diferencias entre ambas estimaciones estuvieron

determinadas por las ecuaciones propuestas en [9] para cuantificar J_m durante la inspiración y la espiración (ecuaciones 2.17a, 2.18a, 2.17b y 2.18b, respectivamente), las cuales a su vez representan estimaciones del trabajo mecánico respiratorio (WOB).

Aunque en el modelo analizado dos conjuntos de ecuaciones fueron propuestas para cuantificar J_m , aquellas utilizadas para definir RS3b (ecuaciones 2.17b y 2.18b) fueron descartadas previamente en [9] debido a que estas siempre conducían a un perfil impulsivo para la presión inspiratoria con un ciclo de dureza extremadamente pequeño, este comportamiento había sido también reportado por otros investigadores [83, 75]. No obstante, en este estudio el uso de técnicas de optimización, que permitían la incorporación de restricciones de igualdad y desigualdad, posibilitaron el ajuste de los parámetros del modelo con respuestas con comportamientos realistas (ver figuras 2.4 y 4.6)

El ajuste del modelo involucró dos optimizaciones anidadas: 1) la optimización del patrón ventilatorio mediante el ajuste de los parámetros $x = [t_1, t_2, a_1, a_2, \tau]$ que minimizaban J y 2) el ajuste de la respuesta del modelo a datos experimentales mediante la búsqueda de los valores del vector $\theta = [\lambda_1, \lambda_2, n]$ que minimizaban el error del modelo (EP).

Para la primera optimización, SQP mostró el mejor rendimiento: el menor coste respiratorio J y la mayor tasa de convergencia. Además, permitió implementar múltiples restricciones no lineales, a través de expresiones matemáticas, más fácilmente que los algoritmos evolutivos (los cuales requirieron la definición de un espacio de búsqueda complejo de acuerdo a las restricciones del modelo). Debido a que esta optimización es realizada cada ciclo ventilatorio, el uso de un algoritmo de optimización con una velocidad de convergencia alta es decisivo para mejorar el funcionamiento del modelo.

Para la segunda optimización, CMA-ES mostró el mejor rendimiento con el menor EP tanto en RMS1 como en RMS2, mientras SQP fue el algoritmo con el peor desempeño (ver figura 4.5). Representaciones gráficas de EP(%) vs. $[\lambda_2, n]$ para RS3a (ver figura 4.7) y EP(%) vs. $[\lambda_1, \lambda_2, n]$ para RS3b (ver figura 4.8) permiten visualizar la complejidad de ambas estimaciones y encontrar las razones de las diferencias encontradas entre los algoritmos analizados. En ambos casos, las superficies fueron creadas considerando toda la base de datos.

La superficie de EP para RS3a (ver figura 4.7) presentó rugosidad alrededor del valor óptimo. Este hecho favorece a los algoritmos con mayor robustez al ruido, como los algoritmos evolutivos, debido a que su principal estrategia de búsqueda no hace ninguna suposición sobre el entorno subyacente. Por esta razón, CMA-ES, PSO y DE mostraron mejor rendimiento y relación solución/tiempo que los algoritmos de búsqueda directa (ver gráfico izquierdo de la figura 4.5). Por el contrario, la superficie EP para RS3b mostró más suavidad alrededor

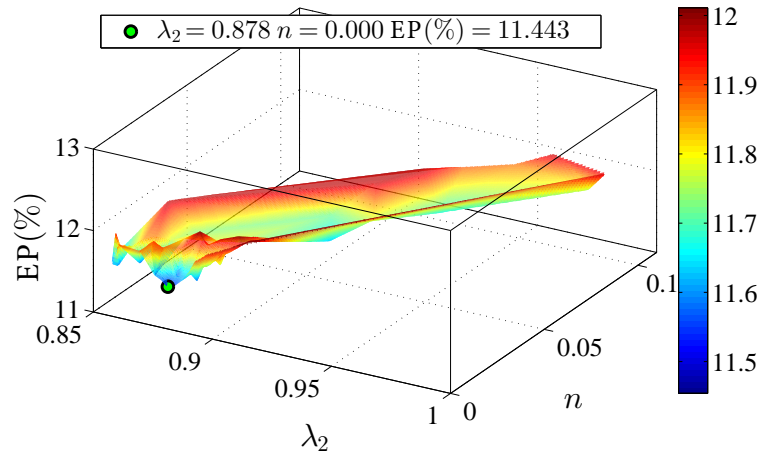


Figura 4.7. Topología de la función de coste para el error de predicción ($EP(\%)$) de RS3a en función de los parámetros del modelo, λ_2 and n

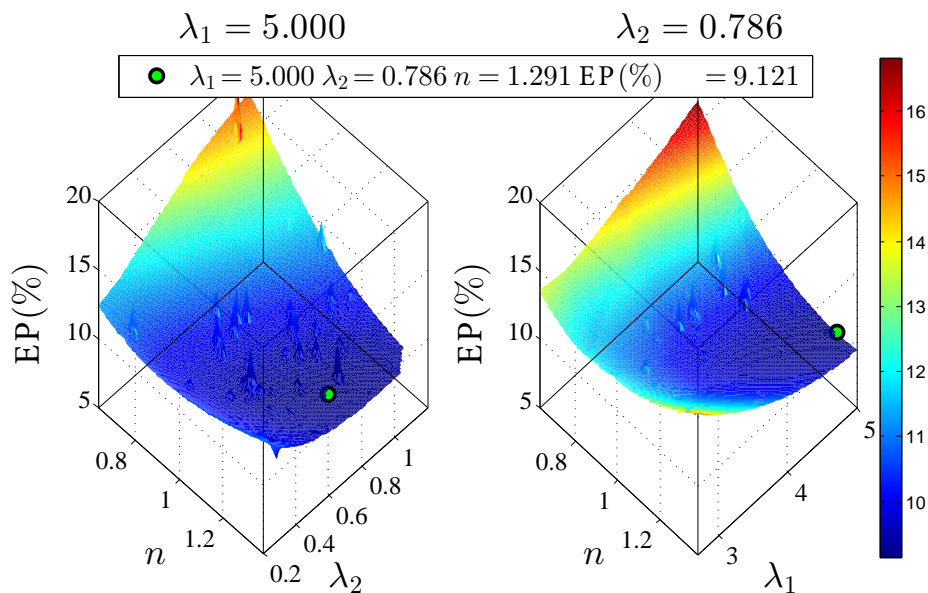


Figura 4.8. Topología de la función de coste para el error de predicción ($EP(\%)$) de RS3b en función de los parámetros del modelo: n y λ_2 (izquierda) y n y λ_1 (derecha)

del valor óptimo (ver figura 4.8), por lo que estrategias de búsquedas como las del GPS y MADS fueron más rápidas en encontrar el valor mínimo (ver gráfico derecho de la figura 4.5), no obstante, no pudieron superar la calidad de la solución proporcionada por CMA-ES que obtuvo un EP menor.

El rendimiento encontrado en todos los algoritmos de optimización puede ser explicado si se consideran sus principales propiedades de búsqueda. Por un lado, una característica de los métodos de búsqueda directa (o deterministas) es que ellos son capaces de capturar la dirección correcta al óptimo más cercano, independientemente de si son algoritmos de búsqueda local o global. No obstante, luego de localizar el área alrededor del óptimo, éste puede oscilar hasta que se cumplan todas las restricciones y, en este caso, una infracción

pequeña de la restricción a veces ralentiza la velocidad de convergencia del método. Por otro lado, los algoritmos evolutivos avanzan con una velocidad más lenta, debido a su búsqueda aleatoria. Sin embargo, la ausencia de una regla matemática estricta que gobierne la tasa de convergencia, hace que el algoritmo evolutivo sea menos vulnerable a óptimos locales y hace más probable la convergencia a óptimos globales en problemas de optimización no convexos [84, 16].

Finalmente, con respecto a la calidad de la solución del θ_{opt} , CMA-ES tuvo el mejor rendimiento en el ajuste de los parámetros. Este algoritmo permitió encontrar parámetros del modelo, estadísticamente significativos, con el menor EP y desviación estándar en ambas estimaciones. Este resultado fue obtenido debido, probablemente, a que CMA-ES es un algoritmo evolutivo que es capaz de optimizar funciones sin hacer fuertes suposiciones o consideraciones sobre ellas. Tiene también otras ventajas, entre las cuales están que no requiere para su puesta a punto de una configuración extensiva de parámetros y que los valores estándar de sus parámetros han mostrado trabajar bien en diferentes contextos [57].

4.4.2. Interpretación fisiológica

El significado fisiológico de la estructura del modelo y sus parámetros ha sido gran relevancia en este estudio. RS3a y RS3b fueron formulados con base en la minimización del WOB y la prevención de daños en la planta mecánica, todo esto, con el fin de tomar ventajas de ellos en el uso dispositivos y el desarrollo de nuevas terapias.

En cuanto a RS3a, las ecuaciones 2.17a y 2.17b presentan una medida clásica de la tasa de trabajo mecánico para la inspiración y la espiración: una integral del producto de la presión de conducción $P(t)$ y el flujo de aire $\dot{V}(t)$. En este caso, se puede notar que la polaridad de J_m durante la espiración es negativa porque $\dot{V}(t) < 0$ y $P(t) > 0$. Aunque hay buenas razones para suponer que durante la fase inspiratoria el consumo de oxígeno en los músculos es aproximadamente proporcional al producto entre $P(t)$ y $\dot{V}(t)$ (como en la ecuación 2.17a), este enfoque puede no ser razonable para la espiración porque al comienzo de una espiración normal los músculos inspiratorios continúan su acción oponiéndose a ella y realizando un trabajo inverso con un consumo de oxígeno que, aunque podría ser menor que el trabajo inspiratorio [85], implica un gasto de energía que no es descrito por la ecuación 2.17b.

Por otro lado, RS3b establece a J_m durante la inspiración como una suma ponderada por el parámetro λ_1 de la integral de la presión inspiratoria $P(t)$ y la magnitud cuadrada media de la aceleración de volumen $\ddot{V}(t)$ (ver ecuación 2.18a). En esta ecuación, el primer término representa una medida del coste de oxígeno de la respiración durante una contracción isométrica y el segundo penaliza cambios rápidos en la tasa de flujo inspiratorio. Durante la

espiración, J_m también depende de la uniformidad del flujo (ecuación 2.18b), por lo que a diferencia de RS3a, J_m es siempre positivo y su significado fisiológico puede ser más adecuado. El término $\ddot{V}(t)$ en ambas fases respiratorias (inspiración y espiración) evita disminuciones en la eficiencia, debidas a la alta aceleración y altas velocidades de acortamiento, durante una contracción muscular y, por lo tanto, efectos nocivos [24].

En ambas estimaciones, ξ_1 y ξ_2 cuantifican la eficiencia mecánica de los músculos respiratorios y el parámetro n representa el efecto no lineal de aquellas eficiencias en el WOB (ver ecuaciones 2.17a y 2.18a). En este sentido, mientras que en RS3a n es igual a 0 (eficiencia máxima), en RS3b el valor obtenido para n fue 1.26. El valor nulo de n en RS3a implicó la exclusión de los factores de eficiencia de la ecuaciones 2.17a y 2.19.

En cuanto a los valores del parámetro λ_2 , éstos fueron bastante similares e inferiores a la unidad en ambos modelos (véase tabla 4.2), sin embargo la polaridad de J_m en RS3b tiene más sentido para describir el coste mecánico durante la espiración [6]. Además, el valor obtenido para λ_1 en RS3b (ver ecuación 2.18a) resalta la importancia de tener en cuenta la aceleración de volumen en el J_m inspiratorio cuando sujetos con mayor demanda ventilatoria son simulados.

En [9], $\lambda_2 = 1$ y $n = 3$ fueron usados como valores nominales y valores mayores de n fueron relacionados con cargas resistivas inspiratorias (IRL, *inspiratory resistive loads*), donde los factores de eficiencia ξ_1 y ξ_2 son más significativos. λ_2 fue convenientemente seleccionado de manera tal que t_2 y $P(t_1)$ fueran comparables con datos experimentales normalmente observados en sujetos sanos. Por otra parte, n se ajustó a datos experimentales de respuestas ventilatorias hipercápnicas de sujetos bajo IRL. Estos valores no se usaron en este estudio debido a la naturaleza de los datos experimentales utilizados y al objetivo principal de este estudio: validar el modelo mediante el uso de sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia. Por otra parte, aunque este modelo ha sido usado en varias investigaciones publicadas [43, 38–40], ninguna de ellas ha proporcionado información sobre los valores empleados para los parámetros del modelo en sus simulaciones.

Por otra parte, los valores de EP obtenidos para RS3a y RS3b fueron de 13.94% y 9.42%, respectivamente. Teniendo en cuenta la dispersión de datos experimentales (8,99%), se puede concluir un muy buen ajuste de RS3b a dichos datos. Por último, aunque RS3a ha sido más utilizado en la literatura que RS3b [38–40], debido a su capacidad de predicción y también su significado fisiológico, este último se ha encontrado más adecuado para simular la respuesta del sistema de control respiratorio bajo estímulos ventilatorios como la hipercapnia. Por lo tanto, RMS2 es más adecuado para ser utilizado en simulaciones adicionales de patologías respiratorias o ventilación asistida.

Una posible limitación del presente estudio está relacionada con el tamaño de la muestra. Por esta razón, se espera extender los resultados a más sujetos en futuros estudios y así, primero, confirmar que el grupo analizado es suficientemente representativo y, segundo, corroborar los resultados y conclusiones actuales. No obstante, las diferencias obtenidas entre las estimaciones RS3a y RS3b mediante el uso de los algoritmos de optimización analizados fueron estadísticamente significativas. Además, el efecto estadístico del tamaño de la muestra fue tenido en cuenta y el tamaño de la población fue el mismo que el utilizado en estudios relacionados con el análisis/modelado de sistemas fisiológicos, entre ellos el sistema respiratorio [86–88]. Por estas razones podemos concluir que estos resultados son prometedores para proporcionar una estimación realista y, por tanto, pueden ser relevantes y de interés.

Finalmente, cubrir las necesidades ventilatorias y tratar de minimizar el WOB es una situación común en estímulos ventilatorios o en trastornos ventilatorios. En este sentido y trabajando bajo la suposición de que el sistema de control respiratorio ajusta la ventilación siguiendo un principio de minimización del WOB, independientemente del origen del estímulo, y que dicha ventilación es determinada a partir de mecanismos neurogénicos y humorales que indican el nivel de demanda ventilatoria adecuada para regular los gases arteriales y mantenerlos dentro de sus límites normales, tales resultados se consideran concluyentes ya que pueden ser extrapolados a otro tipo de estímulos ventilatorios como, por ejemplo, el ejercicio cardiopulmonar.

Bibliografía

- [1] Limei Cheng, Olga Ivanova, Hsing-Hua Fan, and Michael C K Khoo. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Central Cardiorespiratory Regulation: Physiology and Pathology*, 174(1-2):4–28, 2010.
- [2] Steven Ganzert, Josef Guttmann, Daniel Steinmann, and Stefan Kramer. Equation Discovery for Model Identification in Ventilated Human Lung. *Discovery*, pages 296–310, 2010.
- [3] Zbigniew L Topor, Mariusz Pawlicki, and John E Remmers. A computational model of the human respiratory control system: responses to hypoxia and hypercapnia. *Annals of biomedical engineering*, 32(11):1530–1545, nov 2004.
- [4] Fleur T Tehrani. Mathematical analysis and computer simulation of the respiratory system in the newborn infant. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 40(5):475–481, 1993.
- [5] J J Marini and P S Crooke. A general mathematical model for respiratory dynamics relevant to the clinical setting. *American Review of Respiratory Disease*, 147(1):14–24, 1993.
- [6] C Roussos and E J M Campbell. Respiratory muscle energetics. *Handbook of Physiology, Sect.3, Vol.3: Respiration*, 3(PART 2):481–509, 1986.

- [7] W Fincham and Fleur T Tehrani. On the regulation of cardiac output and cerebral blood flow. *Journal of Biomedical Engineering*, 5(1):73–75, 1983.
- [8] Jerry J Batzel, F Kappel, D Schneditz, and H T Tran. *Cardiovascular and respiratory systems : modeling, analysis, and control*. Society for Industrial Mathematics, Philadelphia, PA, 2007.
- [9] C S Poon, S L Lin, and O B Knudson. Optimization character of inspiratory neural drive. *J Appl Physiol*, 72(5):2005–2017, jan 1992.
- [10] P E Gill, W Murray, and M H Wright. *Practical optimization*, volume 1. Academic press, 1981.
- [11] 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)*, 10(3):282–298, 1984.
- [12] V Torczon and Others. On the convergence of pattern search algorithms. *SIAM Journal on optimization*, 7(1):1–25, 1997.
- [13] Robert Michael Lewis and Virginia Torczon. Pattern search algorithms for bound constrained minimization. *SIAM Journal on Optimization*, 9(4):1082–1099, 1999.
- [14] J E Dennis and C Audet. Mesh adaptive direct search algorithms for constrained optimization. *SIAM Journal on optimization*, 17(1):188–217, 2006.
- [15] L Eshelman. The CHC adaptive search algorithm. In G Rawlins, editor, *Foundations of Genetic Algorithms*, pages 265–283. Morgan Kaufmann, 1990.
- [16] Ricard V Sol, J Marin, and R V Sole. Macroevolutionary algorithms: A new optimization method on fitness landscapes. *Evolutionary Computation, IEEE Transactions on*, 3(4):272–286, 1999.
- [17] Rainer Storn and Kenneth Price. Differential Evolution – A Simple and Efficient Heuristic for Global Optimization over Continuous Spaces. *J. of Global Optimization*, 11(4):341–359, 1997.
- [18] J Kennedy and R. Eberhart. Particle swarm optimization. *Neural Networks, 1995. Proceedings. IEEE International Conference on*, 4:1942–1948, 1995.
- [19] Nikolaus Hansen and Andreas Ostermeier. Completely Derandomized Self-Adaptation in Evolution Strategies. *Evol. Comput.*, 9(2):159–195, 2001.
- [20] C S Poon. Respiratory models and control. *Biomedical Engineering Handbook*, 3:2404–2421, 1995.
- [21] J Duffin, R M Mohan, P Vasiliou, R Stephenson, and S Mahamed. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respiration physiology*, 120(1):13–26, mar 2000.
- [22] James Duffin. The role of the central chemoreceptors: a modeling perspective. *Respiratory physiology & neurobiology*, 173(3):230–43, oct 2010.
- [23] Arthur B Otis, Wallace O Fenn, and Hermann Rahn. Mechanics of Breathing in Man. *J Appl Physiol*, 2(11):592–607, jan 1950.
- [24] R P Hamalainen and A Sipila. Optimal control of inspiratory airflow in breathing. *Optimal Control Applications and Methods*, 5(2):177–191, 1984.
- [25] C S Poon. Ventilatory control in hypercapnia and exercise: optimization hypothesis. *Journal of applied physiology*, 62(6):2447–2459, jan 1987.
- [26] Fleur T Tehrani. Optimal control of respiration in exercise. *Engineering In Medicine And Biology*, 20(6):6–9, 1998.
- [27] Fleur T Tehrani. Function of brainstem neurons in optimal control of respiratory mechanics. *Biological cybernetics*, 89(3):163–169, 2003.
- [28] C.-S. S Poon, Chung Tin, and Yunguo Yu. Homeostasis of exercise hyperpnea and optimal sensorimotor integration: the internal model paradigm. *Respiratory physiology & neurobiology*, 159(1):1–13, oct 2007.

- [29] Hanco Li and W M Haddad. Optimal determination of respiratory airflow patterns using a nonlinear multi-compartment model for a lung-rib-cage system. In *American Control Conference (ACC), 2011*, pages 3524–3529, 2011.
- [30] Fritz Rohrer. Physiologie der atembewegung. In *Handbuch der normalen u. pathol. Physiologie Bd. II, S*, pages 70–127. Springer, 1925.
- [31] J Mead. Control of respiratory frequency. *J Appl Physiol*, 15(3):325–336, jan 1960.
- [32] J G Widdicombe and Jay A Nadel. Airway volume, airway resistance, and work and force of breathing: theory. *Journal of Applied Physiology*, 18(5):863–868, jan 1963.
- [33] S M Yamashiro and F S Grodins. Optimal regulation of respiratory airflow. *Journal of Applied Physiology*, 30(5):597–602, 1971.
- [34] R P Hamalainen and A A Viljanen. A hierarchical goal seeking model of the control of breathing. Part I: Model Description. *Biological cybernetics*, 29(3):151–158, 1978.
- [35] R P Hamalainen and A A Viljanen. A hierarchical goal seeking model of the control of breathing. Part II. Model performance. *Biological cybernetics*, 29(3):159–166, 1978.
- [36] C.-S. S Poon. Optimal interaction of respiratory and thermal regulation at rest and during exercise: role of a serotonin-gated spinoparabrachial thermoafferent pathway. *Respiratory physiology & neurobiology*, 169(3):234–42, dec 2009.
- [37] C.-S. S Poon. Evolving paradigms in H⁺ control of breathing: from homeostatic regulation to homeostatic competition. *Respiratory physiology & neurobiology*, 179(2-3):122–6, dec 2011.
- [38] T Harada, H Kubo, T Mori, and T Sato. Pulmonary and cardiovascular integrated model controlled with oxygen consumption. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, volume 7 VOLS, pages 304–307, 2005.
- [39] S.-L. Lin and N.-R. Guo. Simulation and comparative studies of dead space loading for human respiratory control under exercise and co inhalation. In *Proceedings of the IASTED International Conference on Modelling, Identification, and Control, MIC*, pages 279–285, 2012.
- [40] Richard Kinkead and Roumiana Gulemetova. Neonatal maternal separation and neuroendocrine programming of the respiratory control system in rats. *Biological psychology*, 84(1):26–38, apr 2010.
- [41] B G Lindsey, I A Rybak, and J C Smith. Computational models and emergent properties of respiratory neural networks. *Comprehensive Physiology*, 2(3):1619–1670, 2012.
- [42] S.-L. Shyan-lung Lin and H.-W. Hung-wei Shia. Comparative Studies of the Optimal Airflows and Ventilation Settings under Continuous Resistive and Elastic Loadings. *Journal of Computational Information Systems*, 13(7):4594–4601, 2011.
- [43] L Y Serna, A M Hernandez, and M A Mañanas. Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, pages 569–572, 2010.
- [44] Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare). *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 23(1):81–93, 2009.
- [45] Marcin Karcz, Alisa Vitkus, Peter J Papadacos, David Schwaiberger, and Burkhard Lachmann. State of the Art Mechanical Ventilation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 26(3):486–506, may 2011.
- [46] Fleur T Tehrani. A control system for mechanical ventilation of passive and active subjects. *Computer methods and programs in*

- biomedicine*, 110(3):511–8, jun 2013.
- [47] Marc Wysocki and Josef X Brunner. Closed-loop ventilation: an emerging standard of care? *Critical care clinics*, 23(2):223–240, 2007.
- [48] F Lellouche, J Mancebo, P Jolliet, J Roeseler, F Schortgen, M Dojat, B Cabello, L Bouadma, P Rodriguez, S Maggiore, M Reynaert, S Mersmann, and L Brochard. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(8):894–900, 2006.
- [49] Paul T Boggs and Jon W Tolle. Sequential quadratic programming. *Acta numerica*, 4(1):1–51, 1995.
- [50] A Lambrou, H Papadopoulos, and A Gammerman. Reliable Confidence Measures for Medical Diagnosis With Evolutionary Algorithms. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 15(1):93–99, 2011.
- [51] S. Ghosh and S. Maka. Genetic algorithm based {NARX} model identification for evaluation of insulin sensitivity. *Applied Soft Computing*, 11(1):221–226, 2011.
- [52] S E Selvan, C C Xavier, N Karssemeijer, J Sequeira, R A Cherian, and B Y Dhala. Parameter Estimation in Stochastic Mammogram Model by Heuristic Optimization Techniques. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 10(4):685–695, 2006.
- [53] Subhojit Ghosh. A differential evolution based approach for estimating minimal model parameters from IVGTT data. *Computers in Biology and Medicine*, 46:51–60, mar 2014.
- [54] S Damas, J Santamarı, O Cordón, and J Santamaría. Feature-based image registration by means of the CHC evolutionary algorithm. *Image and Vision Computing*, 24(5):525–533, 2006.
- [55] Michael C Lee and Sarah J Nelson. Supervised pattern recognition for the prediction of contrast-enhancement appearance in brain tumors from multivariate magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Artificial intelligence in medicine*, 43(1):61–74, may 2008.
- [56] Vanessa Moscardó, Paolo Rossetti, F. Javier Ampudia-Blasco, and Jorge Bondia. Modelling adrenaline secretion during counterregulatory response in Type 1 Diabetes for improved hypoglycaemia prediction. *IFAC-PapersOnLine*, 48(20):213–218, 2015.
- [57] Ricardo Aler, Inés M. Galván, and José M. Valls. Applying evolution strategies to preprocessing EEG signals for brain–computer interfaces. *Information Sciences*, 215:53–66, dec 2012.
- [58] A. Das, Z. Gao, P.P. Menon, J Hardman, and D.G. Bates. Optimization of Mechanical Ventilator Settings. In *th 18th IFAC World Congress*, volume 18, pages 14259–14264, 2011.
- [59] Y. D. Zhang, S. H. Wang, G. L. Ji, and Z. C. Dong. Genetic Pattern Search and Its Application to Brain Image Classification. *Mathematical Problems in Engineering*, 2013, 2013.
- [60] Weiguang Yang, Jeffrey a. Feinstein, and Alison L. Marsden. Constrained optimization of an idealized Y-shaped baffle for the Fontan surgery at rest and exercise. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 199(33-36):2135–2149, jul 2010.
- [61] Simonı Da Ros, Gabriel Colusso, Thiago A Weschenfelder, Lisiane de Marsillac Terra, Fernanda de Castilhos, Marcos L Corazza, and Marcio Schwaab. A comparison among stochastic optimization algorithms for parameter estimation of biochemical kinetic models. *Applied Soft Computing*, 13(5):2205–2214, 2013.
- [62] Mitul Kumar Ahirwal, Anil Kumar, and Girish Kumar Singh. Adaptive filtering of EEG/ERP through noise cancellers using

- an improved PSO algorithm. *Swarm and Evolutionary Computation*, 14:76–91, feb 2014.
- [63] Christoph Zimmer and Sven Sahle. Comparison of approaches for parameter estimation on stochastic models: Generic least squares versus specialized approaches. *Computational Biology and Chemistry*, 61:75–85, 2016.
- [64] Slawomir Koziel and Xin-She Yang. *Computational optimization, methods and algorithms*, volume 356. Springer, 2011.
- [65] H G Beyer and H P Schwefel. Evolution strategies: A comprehensive introduction. *Natural computing*, 1(1):3–52, 2002.
- [66] Robert Michael Lewis, Virginia Torczon, and Michael W. Trosset. Direct search methods: then and now. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 124(1-2):191–207, dec 2000.
- [67] G A Jayalakshmi, S Sowmyalakshmi, and R Rajaram. A Hybrid CHC Genetic Algorithm for Macro Cell Global Routing. *Advances in soft computing: engineering design and manufacturing*, page 343, 2003.
- [68] Efrén Mezura-Montes, Jesús Velázquez-Reyes, and Carlos A Coello Coello. A comparative study of differential evolution variants for global optimization. In *Proceedings of the 8th annual conference on Genetic and evolutionary computation*, GECCO '06, pages 485–492. ACM, 2006.
- [69] Andrew M Sutton, Darrell Whitley, Monte Lunacek, and Adele Howe. PSO and multi-funnel landscapes: how cooperation might limit exploration. In *Proceedings of the 8th annual conference on Genetic and evolutionary computation*, GECCO '06, pages 75–82. ACM, 2006.
- [70] A Auger and N Hansen. A restart CMA evolution strategy with increasing population size. In *Evolutionary Computation, 2005. The 2005 IEEE Congress on*, volume 2, pages 1769–1776 Vol. 2. IEEE, 2005.
- [71] Kenneth Price and Rainer Storn. Differential Evolution Source Code, 2012.
- [72] Brecht Donckels. Optimization Algorithms, 2012.
- [73] Nikolaus Hansen. CMA Evolution Strategy Source Code, apr 2012.
- [74] Jesús Marín Sánchez. CHC and MA-ES Source Codes, 2012.
- [75] M Younes and W Riddle. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. I. Theory. *J Appl Physiol*, 51(4):963–978, jan 1981.
- [76] Antonio Anzueto, Fernando Frutos-Vivar, Andres Esteban, Inmaculada Alía, Laurent Brochard, Thomas Stewart, Salvador Benito, Martin J Tobin, Jose Elizalde, Fernando Palizas, Cide M David, Jorge Pimentel, Marco González, Luis Soto, Gabriel D’Empaire, and Paolo Pelosi. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine*, 30(4):612–9, apr 2004.
- [77] Mohamed Boussarsar, Guillaume Thierry, Samir Jaber, Françoise Roudot-Thoraval, François Lemaire, and Laurent Brochard. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 28(4):406–13, apr 2002.
- [78] C S Poon. Optimality Principle in Respiratory Control. In *Proceedings of the 1983 American Control Conference.*, volume 1, pages 36–40. IEEE, 1983.
- [79] 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 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, volume 26 VI, pages 3913–3916, 2004.
- [80] Chung Tin, Gang Song, and Chi-Sang Poon. Hypercapnia attenuates inspiratory amplitude

- and expiratory time responsiveness to hypoxia in vagotomized and vagal-intact rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 181(1):79–87, 2012.
- [81] A Albanese, N W Chbat, and M Ursino. Transient respiratory response to hypercapnia: Analysis via a cardiopulmonary simulation model. In *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, pages 2395–2398. IEEE, 2011.
- [82] W J Reynolds, H T Milhorn, and G H Holloman. Transient ventilatory response to graded hypercapnia in man. *Journal of Applied Physiology*, 33(1):47–54, 1972.
- [83] Urs E Ruttimann and William S Yamamoto. Respiratory airflow patterns that satisfy power and force criteria of optimality. *Annals of biomedical engineering*, 1(2):146–159, 1972.
- [84] Anand Srivastav C. Patvardhan, Sulabh Bansal. Solution of "Hard"Knapsack Instances Using Quantum Inspired Evolutionary Algorithm. In *Research Methods: Concepts, Methodologies, Tools and Applications*, page 1075. 2015.
- [85] E J M Campbell, E Agostoni, and J Newsom-Davis. The respiratory muscles mechanics and neural control. 2. *Auflage, Lloyd-Luke LTD, London*, 1970.
- [86] Robert L. Vender, Manuel F. Betancourt, Erik B. Lehman, Christopher Harrell, Dan Galvan, and David C. Frankenfield. Prediction equation to estimate dead space to tidal volume fraction correlates with mortality in critically ill patients. *Journal of critical care*, 29(2):317.e1–3, feb 2014.
- [87] Marie-Noëlle Fiamma, Christian Straus, Sylvain Thibault, Marc Wysocki, Pierre Baconnier, and Thomas Similowski. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(5):R1985–R1993, 2007.
- [88] Felipe B Tancredi, Isabelle Lajoie, and Richard D Hoge. Test-retest reliability of cerebral blood flow and blood oxygenation level-dependent responses to hypercapnia and hyperoxia using dual-echo pseudo-continuous arterial spin labeling and step changes in the fractional composition of inspired gases. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, pages 1–14, 2015.

Capítulo 5

Estimación del trabajo mecánico respiratorio en sujetos sanos y ante incrementos de demanda ventilatoria

Serna LY, Mañanas MA, Hernández AM, Sánchez JM, Benito S. **Novel Modeling of Work of Breathing for Its Optimization During Increased Respiratory Efforts.** *IEEE System Journal.* 2016; 10:1003-13.

DOI: [10.1109/JSYST.2014.2323114](https://doi.org/10.1109/JSYST.2014.2323114)

5.1. Introducción

En el presente capítulo se presenta el desarrollo del cuarto objetivo de la tesis:

Análisis de las respuestas de los modelos basados en control óptimo y, si fuera necesario, proponer una nueva minimización del trabajo mecánico respiratorio con un mayor sentido desde el punto de vista fisiológico y que permita ajustarse mejor a la respuesta de un sujeto sano ante diferentes demandas ventilatorias,

que incluye:

- a) Evaluar las dos estimaciones propuestas en [1] para el cálculo del WOB, considerando sólo la componente mecánica de dicho modelo (MWOB).
- b) Formular e implementar una nueva estimación del trabajo mecánico respiratorio que permita predecir, con mejor ajuste y significado fisiológico, el patrón ventilatorio de un sujeto sano ante diferentes demandas ventilatorias.

Dos estimaciones para el cálculo del trabajo respiratorio (WOB, *work of breathing*) y el modelado del sistema de control respiratorio basadas en el ajuste simultáneo de la ventilación y del patrón ventilatorio han sido presentadas y analizadas en el capítulo 4. Tales estimaciones fueron formuladas a partir del modelo propuesto en [1] y descrito en la sección 2.3.1 para la predicción de la respuesta del sistema de control respiratorio bajo estímulos ventilatorios,

Dicho modelo fue construido bajo la hipótesis de que todas las respuestas ventilatorias, incluyendo la ventilación y el patrón ventilatorio, son una consecuencia directa de la optimización de la respuesta neural ventilatoria espontánea. Además el modelo sugiere que su respuesta, bajo estímulos ventilatorios y mecánicos, puede ser predicha a través de la minimización de una función de coste que involucra tanto un coste químico como un coste mecánico. Donde, este último, puede obtenerse a partir de funciones que estiman el trabajo mecánico respiratorio (MWOB, *mechanical work of breathing*) e incluyen factores de eficiencia y parámetros de ponderación que deben ser ajustados a datos experimentales. No obstante, debido a las consideraciones realizadas para la estimación del coste químico en [1] la predicción del modelo a estímulos ventilatorios está limitada solo a la respuesta en régimen permanente.

Cubrir las necesidades ventilatorias y tratar de minimizar el WOB es una situación común en estímulos ventilatorios o en trastornos ventilatorios. Por esta razón y trabajando bajo la suposición de que el sistema de control respiratorio ajusta la ventilación siguiendo un principio de minimización del WOB, independientemente del origen del estímulo, y que dicha ventilación es determinada a partir de mecanismos neurogénicos y humorales que indican el nivel de demanda ventilatoria adecuada para regular los gases arteriales y mantenerlos dentro de sus límites normales, se decide analizar dicho modelo considerando sólo su componente mecánica. La eliminación de la componente química, implica sustituir el estímulo por la demanda de \dot{V}_E , calculada por parte del control respiratorio y el lazo de realimentación, o como en este caso por el valor experimental medido en pacientes.

Como se había mencionado en la sección 2.3.1, Poon et al. [1] propuso dos estimaciones diferentes para medir el coste mecánico respiratorio. Por lo tanto, nuestro propósito es analizar este modelo con el fin de determinar cuál de las dos estimaciones propuestas es la más apropiada para simular esfuerzos ventilatorios incrementales y ajustar los parámetros del modelo a datos experimentales. Dos optimizaciones anidadas fueron llevadas a cabo para este propósito: la primera, en el controlador, que minimiza el WOB mediante el uso de una de las dos estimaciones propuestas en [1] para el cálculo del coste mecánico y, la segunda, en la búsqueda de los valores de los parámetros del modelo asociados con la respuesta que mejor se ajusta a los datos experimentales. Los datos experimentales fueron obtenidos a

partir del grupo de sujetos sanos bajo diferentes niveles de ventilación (\dot{V}_E) producidos por estimulación hipercápnic¹, descrito en la sección 2.6.1. En este caso, la hipercapnia fue producida incrementando la presión parcial inspirada de CO_2 (P_{ICO_2}).

En este sentido, el hecho de ajustar el patrón ventilatorio en función solo de la ventilación facilitará la incorporación de dicho controlador en modelos completos del sistema respiratorio [2–8]. Adicionalmente, estas estimaciones han sido seleccionadas porque ellas abarcan expresiones directas del cálculo del WOB que no solo permiten ajustar la ventilación, sino también los parámetros asociados al patrón ventilatorio (señales de presión, flujo y volumen).

5.2. Cálculo del trabajo mecánico respiratorio propuesto

Las estimaciones para el cálculo del MWOB usadas en este estudio fueron inicialmente propuestas en el modelo publicado en [1] para describir la respuesta estacionaria del sistema respiratorio bajo incrementos de demanda ventilatoria. Tal como se presentó en la sección 2.3.1, dicho modelo incorpora el concepto de control óptimo que ajusta la ventilación y el patrón ventilatorio en función de la minimización del WOB e incluye elementos dinámicos que relacionan la actividad neural con la mecánica ventilatoria. Tales estimaciones permiten al modelo distinguir entre el trabajo realizado durante la inspiración y la espiración.

Particularmente, los conjuntos de ecuaciones 2.17 y 2.18, que describen las dos estrategias de modelo [1] para cuantificar el MWOB durante la inspiración (ecuaciones 2.17a y 2.18a) y durante la espiración (ecuaciones 2.17b y 2.18b), son denotadas en este capítulo como \mathbf{Jm}_1 y \mathbf{Jm}_2 respectivamente para su análisis. Las razones fisiológicas que motivaron la formulación de las estimaciones \mathbf{Jm}_1 y \mathbf{Jm}_2 estuvieron principalmente relacionadas con el control de los músculos respiratorios: la minimización del consumo de oxígeno durante la ventilación y la prevención de algunos efectos dañinos (altas presiones inspiratorias, cambios bruscos en el flujo, etc).

Ambas expresiones matemáticas provienen de procesos de optimización diferentes en los que el patrón ventilatorio y los perfiles de flujo son ajustados [21–23]. En \mathbf{Jm}_1 , las ecuaciones 2.17a y 2.17b representan una medida clásica de la tasa de trabajo mecánico tanto en la inspiración como en la espiración: el producto entre la presión $P(t)$ y del flujo en la vía aérea, $\dot{V}(t)$. Por otra parte, en \mathbf{Jm}_2 , la ecuación 2.18a representa una suma ponderada de

¹La hipercapnia es un estímulo ventilatorio caracterizado por aumentos en la presión parcial de CO_2 en la sangre arterial (P_{aCO_2}) por encima de su valor normal ($\approx 40\text{mmHg}$) que hacen que el centro de control neural responda ajustando \dot{V}_E y, por lo tanto, el patrón ventilatorio del sujeto con el fin de mantener la P_{aCO_2} cercana a los valores fisiológicos ver cap. 1.

la integral de la presión inspiratoria, $P(t)$, y el cuadrado de la magnitud de la aceleración al cuadrado, $\ddot{V}(t)$. En esta ecuación, el primero término representa una medida del coste de oxígeno de la respiración durante una contracción isométrica y el segundo asegura que las rápidas aceleraciones y desaceleraciones sean siempre penalizadas para evitar efectos dañinos. Para la espiración, la ecuación 2.18b requiere que el volumen durante esta fase sea uniforme.

Tal como se evidenció en el capítulo 4, si se analiza la polaridad de las señales de presión muscular y flujo durante el ciclo respiratorio usando las ecuaciones 2.17a y 2.17b, se puede observar que el trabajo mecánico en la fase espiratoria es negativo, dado que $\dot{V}(t) < 0$ y $P(t) > 0$. Aunque existen buenas razones para asumir que durante la fase inspiratoria el oxígeno consumido por los músculos respiratorios está fuertemente relacionado con el trabajo generado por los músculos inspiratorios, esta aproximación no es muy razonable durante la fase espiratoria, porque al inicio de una espiración normal los músculos inspiratorios siguen realizando su acción oponiéndose a la espiración y realizando con respecto a esta un trabajo inverso con un consumo de oxígeno que, aunque es menor que el realizado durante la inspiración, implica un gasto de energía [26].

El hecho de que la fase espiratoria constituya un trabajo extra de energía y que, al igual que en la inspiración, puedan existir situaciones de discomfort hace que una expresión matemática en la que el trabajo mecánico sea negativo no resulta ser la más apropiada para cuantificar dicho trabajo durante ésta fase y, por lo tanto, no sería apropiada para simular estímulos incrementales, como hipercapnia y ejercicio, enfermedades respiratorias, como las obstructivas y restrictivas, y espiraciones forzadas.

Por otro lado, las ecuaciones 2.18a y 2.18b postulan que el trabajo durante la inspiración es una suma ponderada por el factor λ_1 de la integral de la presión inspiratoria y del cuadrado de la aceleración del volumen. La integral de la presión inspiratoria representa el coste de oxígeno durante una contracción isométrica [7] y el cuadrado de la aceleración del volumen penaliza los rápidos cambios del flujo de la vía aérea que pueden llegar a causar ciertos efectos perjudiciales. En este caso, la eficiencia de la contracción muscular decrece a altas aceleraciones y altas velocidades de acortamiento [26].

La ecuación 2.18b indica que el trabajo durante la espiración depende sólo de la uniformidad del flujo espiratorio. A diferencia de la ecuación 2.17b, el trabajo es siempre positivo por lo que resulta más adecuado desde el punto de vista fisiológico. No obstante, el cálculo del trabajo mecánico respiratorio durante la inspiración puede ser mejorado si también se considera la influencia del flujo. Tal consideración podría proporcionar información directa acerca de la energía necesaria para ajustar la demanda ventilatoria y, por lo tanto, permitiría optimizar el patrón ventilatorio basándose en medidas directamente relacionadas con la tasa

de trabajo inspiratorio [7, 27]. Además, la consideración del patrón de flujo involucraría simultáneamente la optimización de la forma de onda de esta señal. Este hecho resultaría de particular interés para identificar adecuadamente patrones de flujo que se aplicarán desde un ventilador mecánico a pacientes en cuidados críticos. Por lo tanto, una ecuación alternativa para calcular el trabajo mecánico de la respiración durante la inspiración se muestra en la ecuación 5.1a y es denominada **Jm₃** en este estudio. Las ecuaciones asociadas con **Jm₃** son las siguientes:

$$\dot{W}_I = \dot{W}_{I_1} + \dot{W}_{I_2} = \frac{1}{T_{TOT}} \int_0^{t_1} \left(\frac{P(t)\dot{V}(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} + \lambda_1 \ddot{V}(t)^2 \right) dt \quad (5.1a)$$

$$\dot{W}_E = \frac{1}{T_{TOT}} \int_{T_1}^{T_{TOT}} \ddot{V}(t)^2 dt \quad (5.1b)$$

Al igual que en **Jm₂**, **Jm₃** también tienen en cuenta los efectos de la aceleración del volumen en el trabajo inspiratorio y espiratorio (Eq. 5.1a y 2.18a respectivamente), lo que permite asegurar la minimización del consumo de energía por los músculos inspiratorios manteniendo movimientos tan suaves como sea posible. Pues, como ya se ha explicado, rápidos cambios podrían causar efectos indeseables como discomfort, pérdida de la eficiencia de la contracción muscular e inestabilidad debida a la dificultad de alcanzar un control muscular lo suficientemente preciso a altas aceleraciones [23]. De acuerdo con la ecuación 5.1a, el trabajo inspiratorio aumentará en caso de flujo de aire turbulento (alto flujo de aire y aceleración de volumen), tal como ocurre en enfermedades obstructivas en las que se necesitan altas frecuencias respiratorias para superar la resistencia aumentada de las vías respiratorias.

5.2.1. Problema de optimización

De acuerdo a la ley de control considerada en este estudio, las respuestas del modelo a los estímulos ventilatorios deben asegurar tanto la minimización del MWOB como un buen ajuste a la población estudiada. Por lo tanto, este proceso involucró dos optimizaciones anidadas (ver figura 5.1):

- La optimización del patrón ventilatorio mediante la minimización de J_m en función de los parámetros que definen el patrón ventilatorio $[t_1, t_2, a_1, a_2, \tau]$.
- El ajuste de la respuesta del modelo a los datos experimentales a través de la optimización de los índices de ponderación del trabajo inspiratorio (λ_1) y espiratorio (λ_2) y el coeficiente de eficiencia de la planta mecánica (n).

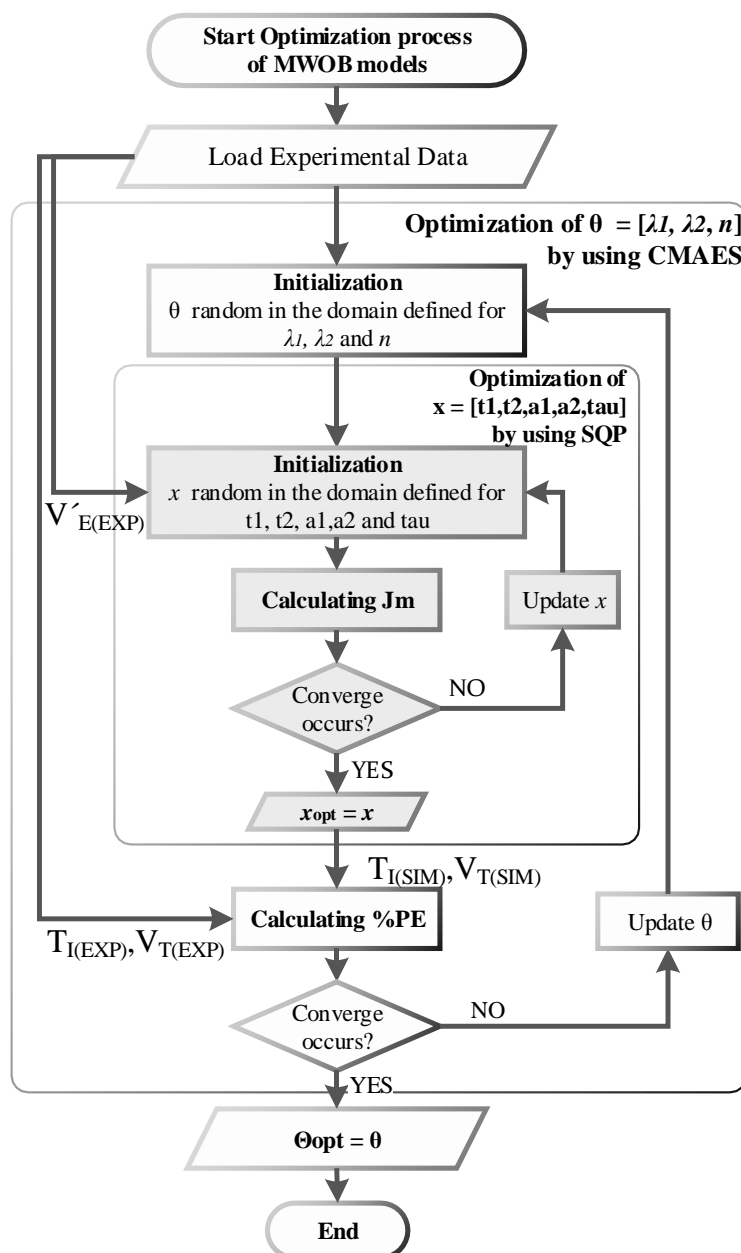


Figura 5.1. Diagrama de flujo de los dos procesos de optimización implementados para ajustar los parámetros de las estimaciones del trabajo mecánico respiratorio (J_{m1} , J_{m2} y J_{m3}) bajo estudio usando datos experimental

La optimización del patrón ventilatorio, considerando los parámetros de la tabla 2.1, fue realizada mediante la minimización del trabajo respiratorio en función de los cinco parámetros que definen la presión en la vía aérea (ecuación 2.20):

$$J_m = J_m(t_1, t_2, a_1, a_2, \tau) \quad (5.2)$$

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el capítulo 4, la implementación de este controlador fue llevada a cabo usando el algoritmo de programación cuadrática secuencial

(SQP) [28, 29] de la toolbox de optimización de Matlab. La minimización de la función J_m fue realizada dentro de la región definida por las restricciones de igualdad y desigualdad descritas en la sección 4.2.1, ecuaciones 4.2 y 4.3, respectivamente.

Para el ajuste del modelo a datos experimentales fueron utilizados los dos grupos de sujetos adultos sanos. El primer grupo ha sido estimulado mediante inhalación de CO_2 para inducir hipercapnia (ver subsección 2.6.1). El segundo grupo ha realizado la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) en la cual la carga de ejercicio aumentaba progresivamente para producir diferentes niveles de demanda ventilatoria (ver subsección 2.6.2). En ambos casos, los valores de \dot{V}_E generados por cada estímulo fueron utilizados para simular las estimaciones.

Adicionalmente, considerando la heterogeneidad encontrada entre la edad de los dos grupos de sujetos (31.9 ± 7.7 para hipercapnia vs. 57.8 ± 4.7 para ejercicio), el ajuste de los parámetros de cada estimación fue realizado de manera independiente para cada grupo. Tal como en el capítulo anterior, dicho ajuste fue llevado a cabo mediante la minimización de las diferencias entre los datos experimentales y los simulados usando la ecuación 2.33.

Con el fin de garantizar resultados con significado fisiológico, el espacio de búsqueda para $\{\lambda_1, \lambda_2, n\}$ fue definido dentro del espacio determinado por la siguiente expresión:

$$\langle 0 \leq \lambda_1 \leq 2 \rangle, \langle 0 \leq \lambda_2 \leq 2 \rangle, \langle 0 \leq n \leq 2 \rangle \quad (5.3)$$

En el capítulo anterior, el espacio de búsqueda de los parámetros óptimos $\{\lambda_1, \lambda_2, n\}$ fue identificado como un espacio de rugosidad con un número importante de mínimos locales, donde las técnicas de búsqueda directa no fueron adecuadas. Dado que la técnica Evolution Strategy with Covariance Matrix Adaptation (CMA-ES) [30] demostró el mejor desempeño para el problema de optimización abordado, esta técnica fue también utilizada para ajustar los parámetros de las estimaciones \mathbf{Jm}_1 , \mathbf{Jm}_2 y \mathbf{Jm}_3 . Además, con el propósito de asegurar la reproducibilidad y un buen ajuste en cada estimación, este proceso se ejecutó 25 veces.

Además, para determinar si el trabajo encontrado después de la minimización es un mínimo local o global dentro del rango fisiológico, la minimización se repitió considerando un rango extendido de valores de búsqueda. Las estimaciones resultantes de esta segunda optimizaciones se denominaron \mathbf{Jm}_1' , \mathbf{Jm}_2' y \mathbf{Jm}_3' , respectivamente.

$$\langle 0 \leq \lambda_1 \leq 10 \rangle, \langle 0 \leq \lambda_2 \leq 10 \rangle, \langle 0 \leq n \leq 10 \rangle \quad (5.4)$$

5.2.2. Análisis estadístico

Con el objetivo de evaluar la capacidad de predicción de cada estimación, dispersión óptima de parámetros y estructuras de modelo, la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW) se usó de diferentes maneras con un nivel significativo de $\rho = 0,05$.

Para validar los valores óptimos obtenidos para λ_1 , λ_2 y n en todas las estimaciones y para cada grupo de sujetos, se utilizó la técnica de validación cruzada *Leaving-one-out* (LOO). Con el fin de garantizar la reproducibilidad de los resultados, este proceso se llevó a cabo 25 veces en cada iteración. Los valores medios de los parámetros optimizados fueron considerados en cada caso y el %PE resultante fue calculado con respecto a los datos del sujeto dejado afuera en cada iteración.

Los siguientes índices fueron calculados para determinar el nivel de ajuste de cada estimación (ver ecuaciones 2.33 y 2.35):

- $\%EP_{T_I}$ and $\%EP_{V_T}$, que representan el error de predicción de T_I y V_T , respectivamente.
- ECM_{T_I} y ECM_{V_T} , que son la suma de los errores cuadrados de T_I y V_T , respectivamente.

Además, con el fin de determinar si había diferencias estadísticas significativas entre los valores λ_1 , λ_2 y n optimizados para cada estimación en ambos grupos de sujetos debido a la heterogeneidad hallada en las edades de los sujetos (31.9 ± 7.7 para hipercapnia vs. 57.8 ± 4.7 para ejercicio), la prueba de ANCOVA, utilizando como covariable la edad de los sujetos, fue aplicada a los resultados obtenidos.

5.3. Resultados

Dado que el ajuste de las estimaciones fue realizado utilizando datos experimentales de sujetos sanos bajo hipercapnia y ejercicio, a continuación los resultados son mostrados de manera independiente para cada grupo de sujetos. Para cada caso, se presentan los resultados obtenidos tras el ajuste de las estimaciones a los datos experimentales, así como los resultados relacionados con la optimización del patrón ventilatorio y con el trabajo mecánico respiratorio.

5.3.1. Hipercapnia

Ajuste a datos experimentales

La dispersión de los datos experimentales de los sujetos sanos bajo hipercapnia fue calculada con la ecuación 2.34. Los valores medios obtenidos para T_I (D_{T_I}), V_T (D_{V_T}) y ambas variables (D_{TOT}) fueron 8,24 %, 8,36 % y 8,30 %, respectivamente, tal como se mostró

en la figura 2.10. Como se mencionó en la sección 2.7.2, estas dispersiones representan el límite inferior de %PE para cada modelo, por lo tanto, ninguna estimación MWOB podrá proporcionar un error de predicción inferior a tales dispersiones.

La tabla 5.1 muestra los valores λ_1 , λ_2 y n obtenidos durante el proceso de validación con LOO para las estimaciones **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃**. El test de friedman no arrojó diferencias estadísticas significativas entre las soluciones encontradas para cada una de ellas (ρ -valores > 0.05), lo que indicó la no dependencia del proceso de ajuste respecto al sujeto dejado afuera.

Tabla 5.1. Parámetros óptimos resultantes de la validación de las estimaciones **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃** mediante la técnica Leaving-One-Out en sujetos sanos bajo estimulación hipercápnica. Los valores de los parámetros son mostrados en media y desviación estándar. El apóstrofo (') denota las soluciones obtenidas para un espacio de búsqueda mayor (ver ecuaciones 5.3 y 5.4)

Estimación	λ_1	λ_2	n
Jm₁	-	1.942 ± 0.023	0.353 ± 0.017
Jm₂	2.000 ± 0.000	0.481 ± 0.125	0.329 ± 0.040
Jm₃	1.397 ± 0.281	0.568 ± 0.114	0.796 ± 0.201
Jm₁'	-	1.941 ± 0.023	0.350 ± 0.014
Jm₂'	9.897 ± 0.248	2.171 ± 0.143	1.705 ± 0.048
Jm₃'	1.382 ± 0.259	0.562 ± 0.105	0.787 ± 0.187

Jm₁ y **Jm₃** proporcionaron valores óptimos muy similares en los dos espacios de búsqueda considerados. Por lo tanto, se puede inferir que tales optimizaciones dieron lugar a mínimos globales. Solo en **Jm₂**, la solución óptima cambió cuando el rango de valores del espacio fue extendido. La optimización de **Jm₂'** arrojó valores para λ_1 muy altos (9.897 ± 0.248) que enfatizaron excesivamente la contribución de la componente \dot{W}_{I_2} en el trabajo total. Esta es la razón por la cual la solución óptima para λ_1 en **Jm₂** (cuando $0 < \lambda_1 < 2$) alcanzó el límite superior.

La tabla 5.2 muestra los errores de predicción (EP) y errores cuadráticos medios (ECM), en media y desviación estándar, obtenidos tras la validación de cada una de las estimaciones. Se puede observar que, en todos los casos, los valores porcentuales de EP fueron mayores a las dispersiones calculadas en los datos experimentales. **Jm₃** presentó el mejor ajuste tanto para T_I como para V_T , con una mejora del 50.83 % con respecto a **Jm₁** y del 33.21 % con respecto a **Jm₂**.

Debido a que una de las finalidades de este estudio es evaluar tales estimaciones considerando tanto su capacidad de predicción como su significado fisiológico, el análisis

Tabla 5.2. Errores de predicción (EP) y errores cuadráticos medios (ECM) obtenidos tras la validación de las estimaciones **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃** mediante la técnica Leaving-One-Out en sujetos sanos bajo estimulación hipercápnica. Los valores de los parámetros son mostrados en media y desviación estándar. El apóstrofo (') denota las soluciones obtenidas para un espacio de búsqueda mayor (ver ecuaciones 5.3 y 5.4)

Error	Estimación	T_I	V_T	Promedio
EP(%)	Jm₁	21.893 ± 7.089	17.751 ± 3.626	19.822 ± 4.391
	Jm₂	15.064 ± 4.447	14.215 ± 2.687	14.640 ± 2.893
	Jm₃	9.749 ± 4.703	9.804 ± 3.364	9.776 ± 3.878
EP(%)	Jm₁'	21.362 ± 7.037	18.095 ± 3.624	19.729 ± 4.487
	Jm₂'	9.474 ± 3.859	9.098 ± 3.351	9.286 ± 3.484
	Jm₃'	9.688 ± 4.721	9.752 ± 3.382	9.720 ± 3.895
ECM	Jm₁	6.869 ± 3.735	4.255 ± 1.726	5.562 ± 2.059
	Jm₂	3.828 ± 2.252	2.887 ± 1.011	3.357 ± 1.436
	Jm₃	1.477 ± 1.160	1.359 ± 0.745	1.418 ± 0.923
ECM	Jm₁'	6.384 ± 3.542	4.429 ± 1.717	5.407 ± 2.059
	Jm₂'	1.369 ± 0.924	1.221 ± 0.684	1.295 ± 0.774
	Jm₃'	1.464 ± 1.162	1.346 ± 0.743	1.405 ± 0.924

realizado a continuación está principalmente enfocada en los resultados obtenidos con el espacio de búsqueda definido por la ecuación 5.3.

La prueba WMW se utilizó para identificar diferencias significativas entre los errores obtenidos en cada una de las estimaciones. La tabla 5.3 muestra los ρ -valores obtenidos entre estimaciones pareadas cuando el espacio de búsqueda de los parámetros a estimar era restringido a rangos fisiológicos (ver ecuación 5.3). En este caso, **Jm₃** arrojó los menores EP y ECM tanto en V_T como en T_I con diferencias estadísticas significativas con respecto a **Jm₁** y **Jm₂** (ρ -valores<0.05). Para **Jm₁** y **Jm₂** se identificó una tendencia estadística (ρ -value<0.1), con **Jm₂<Jm₁**.

Tabla 5.3. ρ -valores obtenidos por el test no paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney durante la comparación de los errores de predicción (EP) y los errores cuadráticos medios (ECM) entre estimaciones pareadas. Los resultados corresponden a los obtenidos con los datos experimentales de los sujetos sanos bajo estimulación hipercápnica.

Estimación	ρ -valores					
	EP_{T_I}	EP_{V_T}	EP_{global}	ECM_{T_I}	ECM_{V_T}	ECM_{global}
Jm₁ - Jm₂	0.08	0.08	0.08	0.38	0.04	0.08
Jm₂ - Jm₃	0.04	0.02	0.02	0.04	0.02	0.02
Jm₃ - Jm₁	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01

Adicionalmente, con el fin de evaluar la sensibilidad de los valores óptimos obtenidos en cada estimación, intervalos de λ_1 , λ_2 y n fueron determinados a partir de la identificación

de aquellos valores para los cuales el EP no superaba en más de un 5% su valor mínimo. La tabla 5.4 muestra los intervalos y rangos porcentuales obtenidos para cada parámetro. **Jm₃** presentó rangos porcentuales mayores a los obtenidos con las otras dos estimaciones, arrojando una menor sensibilidad alrededor de sus valores óptimos. Por lo tanto, las ecuaciones que definen a **Jm₃** no son tan dependientes de los valores de los parámetros $[\lambda_1, \lambda_2, n]$, ya que no solo funciona correctamente para valores específicos de estos parámetros (valores óptimos) sino también en los rangos mostrados en la tabla 5.4, cuyos valores poseen significado fisiológico.

Tabla 5.4. Rangos de λ_1 , λ_2 y n para una tolerancia del 5% por encima de los errores de predicción mínimos (PE) encontrados en **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃**, cuando la base de sujetos sanos bajo estimulación hipercapnica fue usada para ajustar los parámetros de las estimaciones. $\% \Delta \lambda_1$, $\% \Delta \lambda_2$ y $\% \Delta n$ muestran, con respecto al valor óptimo, los rangos porcentuales de cada parámetro, respectivamente.

Estimación	$\% \Delta EP$	$[\lambda_{1(\min)}, \lambda_{1(\max)}]$	$\% \Delta \lambda_1$	$[\lambda_{2(\min)}, \lambda_{2(\max)}]$	$\% \Delta \lambda_2$	$[n_{(\min)}, n_{(\max)}]$	$\% \Delta n$
Jm₁	5	-	-	[1.869, 1.949]	4.218	[0.297, 0.372]	24.007
Jm₂	5	[1.846, 2.000]	7.676	[0.418, 0.805]	57.696	[0.298, 0.568]	68.232
Jm₃	5	[1.371, 1.997]	42.703	[0.518, 0.866]	60.131	[0.790, 1.221]	50.530

Patrón ventilatorio

La figura 5.2 muestra los resultados de las variables T_I y V_T en función de \dot{V}_E . Tales resultados fueron obtenidos tras la simulación de cada estimación ante demandas ventilatorias incrementadas y usando los valores $[\lambda_1, \lambda_2, n]$ identificados en el proceso de ajuste de cada estimación a los datos experimentales de los sujetos sanos bajo estimulación hipercápica (ver tabla 5.1). Los resultados de las simulaciones son comparados con dichos datos experimentales. En este caso, se puede observar que **Jm₃** es la estimación que mejor se ajusta a la tendencia central de los datos experimentales, tanto en T_I como en V_T (curvas negras), mientras **Jm₁** no logra seguir la tendencia de los datos para V_T y **Jm₂** para T_I .

La figura 5.3 muestra los parámetros óptimos resultantes para J_m en función de \dot{V}_E . Se puede observar que para **Jm₁**, tanto la constante de tiempo espiratoria (τ), que está directamente relacionada con el intervalo espiratorio (t_2), como la variable P_{t_1} no incrementaron progresivamente con \dot{V}_E . Un comportamiento similar y opuesto fue obtenido para el parámetro a_2 . Tales resultados explican el comportamiento de la variable V_T en la figura 5.2. Para **Jm₂**, el parámetro t_1 presentó un ligero y casi progresivo aumento con respecto a \dot{V}_E , lo que explica los resultados obtenidos para T_I por esta estimación. Por otra parte, **Jm₂** y **Jm₃** mostraron tendencias casi lineales en el resto de parámetros, pero este último

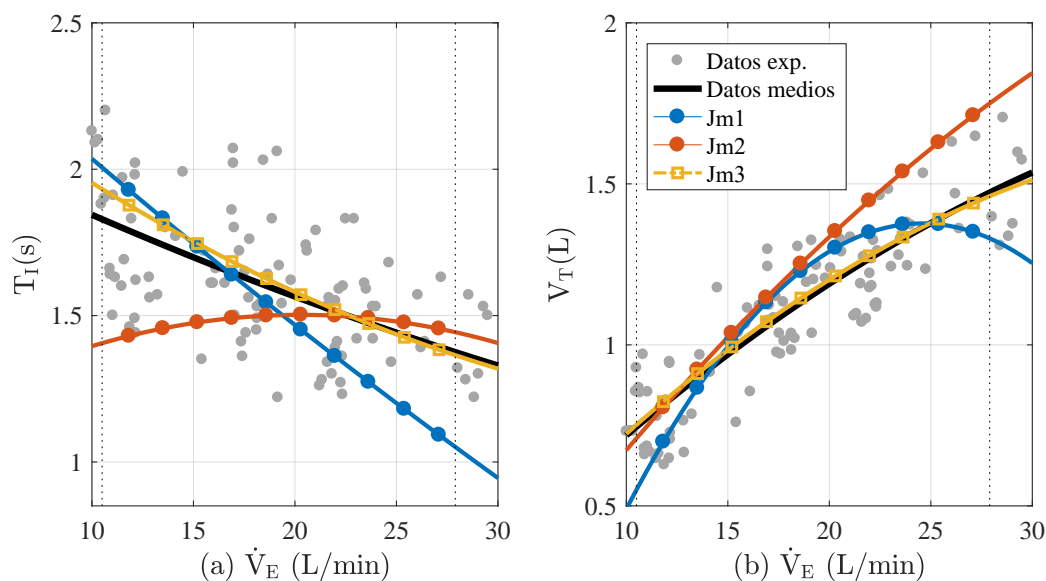


Figura 5.2. Comparación de datos experimentales de sujetos bajo hipercapnia y resultados de las simulaciones de **Jm₁**, **Jm₂** and **Jm₃**. T_I en (a) y V_T en (b) son mostrados en función de \dot{V}_E . Las curvas negras muestran la tendencia central de los datos experimentales.

presentó menores valores para a_1 y por lo tanto para P_{t_1} para todos los niveles de ventilación, convirtiéndolo en una mejor opción para simular demandas ventilatorias incrementales.

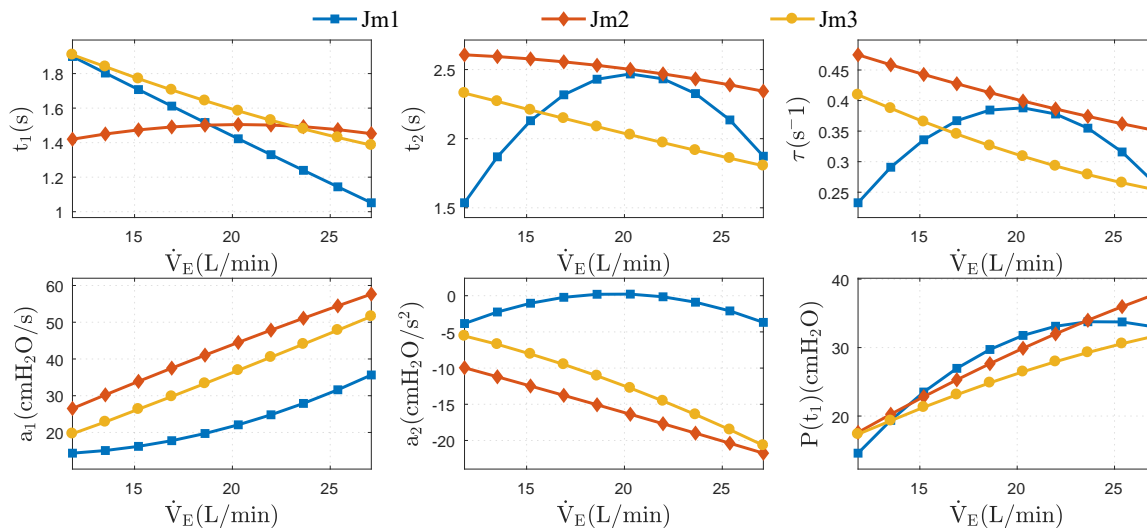


Figura 5.3. Parámetros óptimos asociados con las ondas respiratorias, obtenidos durante la minimización de WOB usando las estimaciones **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃**

La figura 5.4 muestra las curvas de presión, flujo y volumen predichas por las estimaciones **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃** para dos niveles de ventilación. Los perfiles de presión y flujo durante la fase inspiratoria presentaron, para **Jm₁**, un comportamiento lineal (rampa) y casi constante (rectangular), respectivamente, debido especialmente a que los valores obtenidos para el parámetro a_2 (que define la concavidad de la curva de presión durante la inspiración)

estuvieron muy cercanos a cero. Para \mathbf{Jm}_2 y \mathbf{Jm}_3 , tales perfiles presentaron una forma cóncava debido especialmente a los valores obtenidos para el parámetro a_2 .

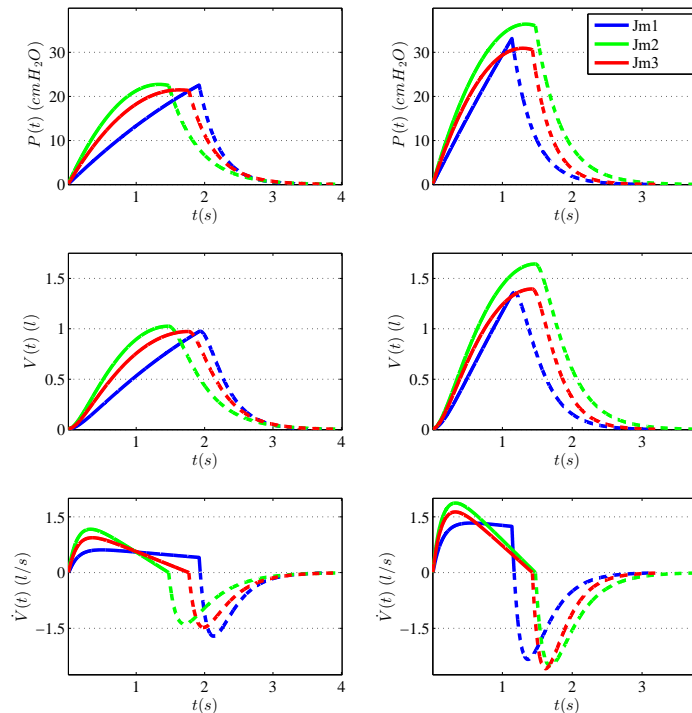


Figura 5.4. Presión ($P(t)$), volumen ($V(t)$) y flujo respiratorio ($\dot{V}(t)$) durante un ciclo respiratorio y a dos niveles de demanda ventilatoria (15 y 26 L/min, columna izquierda y derecha respectivamente)

Trabajo mecánico respiratorio

La figura 5.5 muestra los valores obtenidos para el coste mecánico (J_m) y las componentes del trabajo respiratorio mecánico (\dot{W}_E , \dot{W}_I , \dot{W}_{I_1} y \dot{W}_{I_2}) en función de la ventilación (\dot{V}_E), así como las contribuciones porcentuales de cada componente en el trabajo total (\dot{W}_T) y en el trabajo realizado durante la inspiración (\dot{W}_I). En todas las estimaciones se puede observar que la magnitud de cada componente y, por lo tanto, de J_m aumentó con \dot{V}_E , tal como se esperaba.

Respecto a \mathbf{Jm}_1 , en casi todos los niveles de \dot{V}_E , más del 50% de la energía utilizada durante la contracción de los músculos inspiratorios fue recuperada en la espiración (debido a $\dot{W}_E < 0$). En esta estimación \dot{W}_T fue menor que \dot{W}_I porque la contribución porcentual de \dot{W}_I en \dot{W}_T fue mayor que el 100%. Por el contrario, \dot{W}_E constituyó una ganancia adicional (menor trabajo) que incrementó \dot{V}_E .

Para \mathbf{Jm}_2 y \mathbf{Jm}_3 , las contribuciones de \dot{W}_E y \dot{W}_{I_2} en \dot{W}_T y \dot{W}_I respectivamente, aumentaron con incrementos de \dot{V}_E , por lo que el trabajo espiratorio se hizo más importante a mayores esfuerzos ventilatorios. En el caso de la componente \dot{W}_{I_2} , que está relacionada con la aceleración del volumen, se observó un ligero aumento en su contribución porcentual con

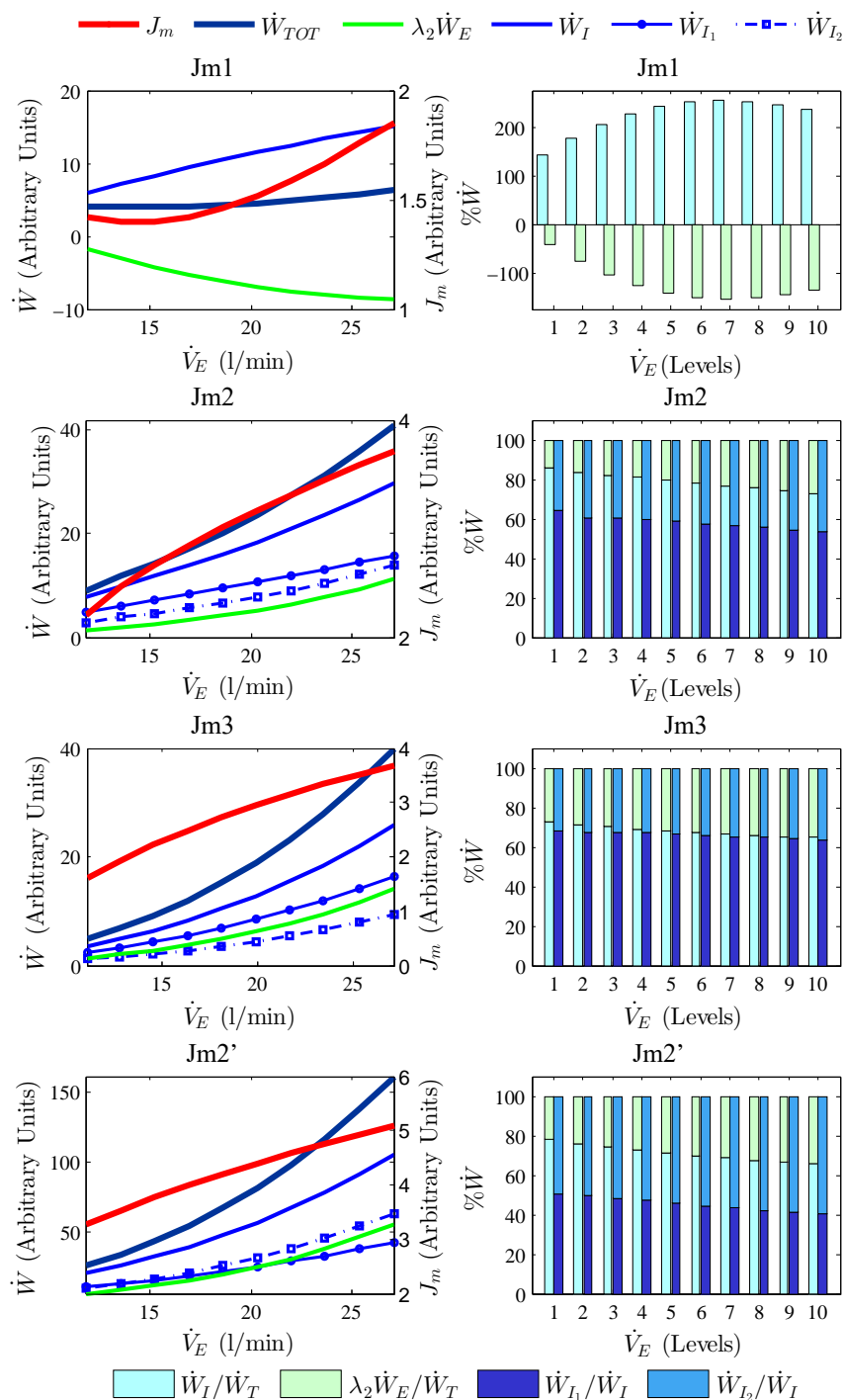


Figura 5.5. Izquierda: índices de trabajo mecánico ($\dot{W}_T, \dot{W}_E, \dot{W}_I, \dot{W}_{I_1}$ y \dot{W}_{I_2}) y coste mecánico (J_m) en función de \dot{V}_E obtenidos para cada estimación. Derecha: contribución de cada componente de trabajo inspiratorio (\dot{W}_{I_1} y \dot{W}_{I_2}) con respecto al trabajo inspiratorio total. Resultados obtenidos usando los parámetros óptimos [λ_1, λ_2, n] obtenidos tras el ajuste del modelo a datos experimentales de sujetos bajo estimulación hipercápnica.

el incremento de \dot{V}_E , probablemente debido a la pérdida de la eficiencia de la contracción muscular. En **Jm₂** esta contribución fue sólo ligeramente superior a **Jm₃** y muy alta en **Jm₂'**.

Por lo tanto, para \mathbf{Jm}_2' la contribución de \dot{W}_{I_2} sobre \dot{W}_T no es lógica si se considera que esta sólo asociada a turbulencias en la vía aérea, rápidos cambios del flujo o perturbaciones.

Se puede observar que las ecuaciones de \mathbf{Jm}_2' han alcanzado valores de parámetros lejos de los fisiológicos con el fin de obtener una predictibilidad del patrón ventilatorio similar a \mathbf{Jm}_3 . Además, el trabajo relacionado con la aceleración de volumen fue demasiado alto con respecto al trabajo inspiratorio total en \mathbf{Jm}_2' , por lo que esta estimación con estos valores de parámetros no es lógica desde el punto de vista fisiológico y no tiene sentido a pesar de su bajo error de predicción.

5.3.2. Ejercicio

Ajuste a datos experimentales

La dispersión de los datos experimentales de los sujetos sanos bajo ejercicio fue calculada con la ecuación 2.34. Los valores medios obtenidos para T_I (D_{T_I}), V_T (D_{V_T}) y ambas variables (D_{TOT}) fueron 12,81 %, 14,68 % y 13,75 %, respectivamente, tal como se mostró en la figura 2.10.

La tabla 5.5 muestra los valores λ_1 , λ_2 y n obtenidos durante el proceso de validación con LOO para las estimaciones \mathbf{Jm}_1 , \mathbf{Jm}_2 y \mathbf{Jm}_3 . Al igual que en los resultados obtenidos para los sujetos bajo ejercicio, el test de friedman no arrojó diferencias estadísticas significativas entre las soluciones encontradas para cada una de ellas (ρ -valores > 0.05), lo que indicó, nuevamente, la no dependencia del proceso de ajuste respecto al sujeto dejado afuera.

Tabla 5.5. Parámetros óptimos resultantes de la validación de las estimaciones \mathbf{Jm}_1 , \mathbf{Jm}_2 y \mathbf{Jm}_3 mediante la técnica Leaving-One-Out en sujetos sanos bajo ejercicio cardiopulmonar. Los valores de los parámetros son mostrados en media y desviación estándar. El apóstrofo (') denota las soluciones obtenidas para un espacio de búsqueda mayor (ver ecuaciones 5.3 y 5.4)

Estimación	λ_1	λ_2	n
\mathbf{Jm}_1	-	1.974 ± 0.011	0.520 ± 0.008
\mathbf{Jm}_2	1.999 ± 0.003	0.613 ± 0.056	1.109 ± 0.040
\mathbf{Jm}_3	0.860 ± 0.116	0.489 ± 0.073	1.101 ± 0.122
\mathbf{Jm}_1'	-	2.019 ± 0.004	0.492 ± 0.006
\mathbf{Jm}_2'	7.230 ± 1.085	2.230 ± 0.411	2.485 ± 0.177
\mathbf{Jm}_3'	0.889 ± 0.113	0.498 ± 0.073	1.135 ± 0.117

Análogamente al caso de hipercapnia, \mathbf{Jm}_1 y \mathbf{Jm}_3 proporcionaron valores óptimos muy similares en los dos espacios de búsqueda considerados. Solo en \mathbf{Jm}_2 , la solución óptima cambió cuando el rango de valores del espacio fue extendido. La optimización de \mathbf{Jm}_2' arrojó

valores para λ_1 también altos (6.989 ± 0.821) que enfatizaron nuevamente la contribución de la componente \dot{W}_{I_2} en el trabajo total.

No obstante, los parámetros óptimos obtenidos para este grupo de sujetos fueron diferentes a los hallados para el grupo de sujetos sanos bajo estimulación hipercápnica. La figura 5.6 muestra la distribución de los valores óptimos encontrados para cada grupo mediante la técnica LOO. La prueba U de Mann-Whitney, utilizada para identificar diferencias entre los valores óptimos obtenidos en cada estimación, arrojó diferencias estadísticas significativas para λ_1 y n (ρ -valores < 0.01). Con el fin de determinar si la heterogeneidad causada en los parámetros optimizados era generada por la influencia de la edad de los dos grupos de sujetos, un análisis de covarianza (ANCOVA), considerando como covariable la edad de los sujetos, fue llevado a cabo. Dicho análisis no mostró diferencias estadística entre los valores encontrados para λ_1 , λ_2 y n en ambos grupos de sujetos (ρ -valores de 0.921, 0.789 y 0.203), indicando, por lo tanto, que las diferencias inicialmente halladas eran debidas a la edad de los sujetos. Esto es entendible si se tiene en cuenta que la eficiencia del sistema respiratorio disminuye con la edad (lo que explica mayores valores de n). Por otra parte, los músculos y otros tejidos que están cerca de las vías respiratorias pueden perder su capacidad de mantener la vía aérea completamente abierta, haciendo que las vías respiratorias se cierren fácilmente (lo que explica menores valores de λ_1). Previo a éste análisis, la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov indicó el supuesto de normalidad en los datos analizados (estadísticos entre 0.108 y 0.200; gl 10 y 8; $\rho > 0.05$).

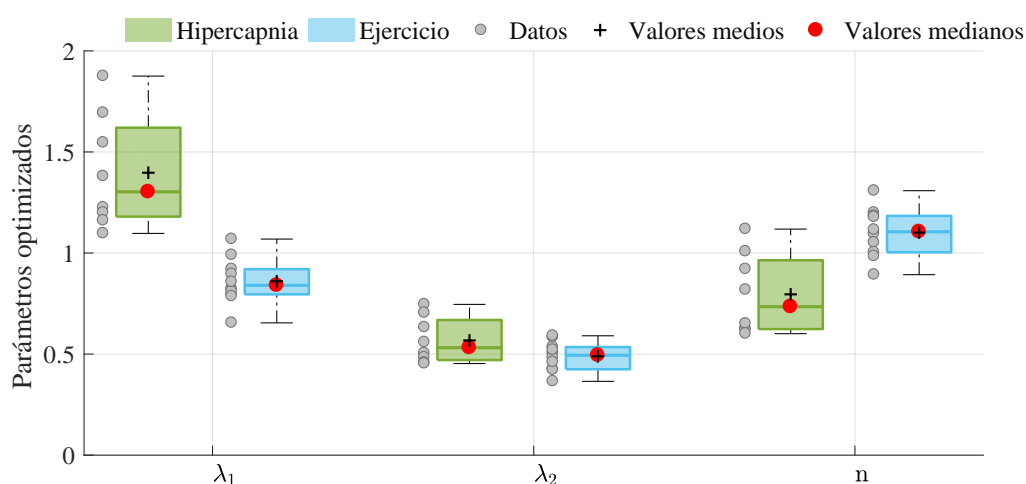


Figura 5.6. Distribución de los valores óptimos encontrados durante la validación de la estimación Jm_3 mediante la técnica Leaving-One-Out en sujetos sanos bajo estimulación hipercápnica y ejercicio cardiopulmonar.

La tabla 5.6 muestra los errores de predicción (EP) y errores cuadráticos medios (ECM), en media y desviación estándar, obtenidos tras la validación de cada una de las estimaciones.

Se puede observar que, en todos los casos, los valores porcentuales de EP fueron mayores a las dispersiones calculadas de los datos experimentales. Nuevamente **Jm₃** presentó los menores errores con un EP global muy cercano a la dispersión de los datos experimentales.

Tabla 5.6. Errores de predicción (EP) y errores cuadráticos medios (ECM) obtenidos tras la validación de las estimaciones **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃** mediante la técnica Leaving-One-Out en sujetos sanos bajo ejercicio cardiopulmonar. Los valores de los parámetros son mostrados en media y desviación estándar. El apóstrofo (') denota las soluciones obtenidas para un espacio de búsqueda mayor (ver ecuaciones 5.3 y 5.4)

Error	Estimación	T_I	V_T	Promedio
EP(%)	Jm₁	18.108 ± 8.723	17.703 ± 8.920	17.905 ± 7.349
	Jm₂	13.693 ± 12.238	16.502 ± 8.063	15.097 ± 6.803
	Jm₃	12.558 ± 11.716	15.053 ± 7.925	13.806 ± 7.612
EP(%)	Jm₁'	20.463 ± 9.152	20.589 ± 10.384	20.526 ± 8.516
	Jm₂'	12.572 ± 11.245	15.071 ± 8.480	13.821 ± 7.783
	Jm₃'	12.566 ± 11.758	15.002 ± 7.800	13.784 ± 7.605
ECM	Jm₁	5.451 ± 6.182	5.051 ± 4.245	5.251 ± 4.015
	Jm₂	4.281 ± 7.940	3.668 ± 2.881	3.974 ± 3.932
	Jm₃	3.676 ± 7.056	3.184 ± 2.565	3.430 ± 3.768
ECM	Jm₁'	6.960 ± 5.077	6.393 ± 5.451	6.676 ± 4.490
	Jm₂'	3.561 ± 6.486	3.252 ± 2.851	3.406 ± 3.577
	Jm₃'	3.689 ± 7.109	3.159 ± 2.489	3.424 ± 3.792

La tabla 5.7 muestra los ρ -valores obtenidos entre estimaciones pareadas cuando el espacio de búsqueda de los parámetros a estimar era restringido a rangos fisiológicos (ver ecuación 5.3). **Jm₃** arrojó diferencias estadísticas significativas con respecto a **Jm₁** (ρ -valores < 0.05) y con respecto a **Jm₂** sólo cuando eran considerados los errores globales (ρ -valores \leq 0.05).

La tabla 5.8 muestra los intervalos y rangos porcentuales obtenidos para los parámetros λ_1 , λ_2 y n dentro de una tolerancia del 5% del EP mínimo. **Jm₃** presentó rangos porcentuales muy superiores a los obtenidos con las otras dos estimaciones. El rango para λ_1 fue mucho mayor al obtenido, para esta misma estimación, con sujetos sanos bajo hipercapnia (debido al

Tabla 5.7. ρ -valores obtenidos por el test no paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney durante la comparación de los errores de predicción (EP) y los errores cuadráticos medios (ECM) entre estimaciones pareadas. Los resultados corresponden a los obtenidos con los datos experimentales de los sujetos sanos bajo ejercicio cardiopulmonar.

Estimaciones	ρ -valores					
	EP_{T_I}	EP_{V_T}	EP	ECM_{T_I}	ECM_{V_T}	ECM
Jm₁ - Jm₂	0.07	0.43	0.04	0.20	0.07	0.10
Jm₂ - Jm₃	0.20	0.20	0.02	0.36	0.10	0.02
Jm₃ - Jm₁	0.01	0.05	0.00	0.01	0.02	0.00

valor obtenido para el óptimo). No obstante, **Jm₃** demostró nuevamente no ser tan dependiente de los valores de los parámetros $[\lambda_1, \lambda_2, n]$.

Tabla 5.8. Rangos de λ_1 , λ_2 y n para una tolerancia del 5% por encima de los errores de predicción mínimos (PE) encontrados en **Jm₁**, **Jm₂** y **Jm₃**, cuando la base de sujetos sanos bajo ejercicio cardiopulmonar fue usada para ajustar los parámetros de las estimaciones. $\% \Delta \lambda_1$, $\% \Delta \lambda_2$ y $\% \Delta n$ muestran, con respecto al valor óptimo, los rangos porcentuales de cada parámetro, respectivamente.

Estimación	$\% \Delta EP$	$[\lambda_{1(\min)}, \lambda_{1(\max)}]$	$\% \Delta \lambda_1$	$[\lambda_{2(\min)}, \lambda_{2(\max)}]$	$\% \Delta \lambda_2$	$[n_{(\min)}, n_{(\max)}]$	$\% \Delta n$
Jm₁	5.0	-	-	[1.939, 1.988]	2.449	[0.490, 0.550]	11.367
Jm₂	5.0	[1.515, 2.000]	24.226	[0.391, 0.949]	86.047	[0.919, 1.364]	38.043
Jm₃	5.0	[0.440, 1.834]	211.692	[0.258, 0.957]	190.231	[0.591, 2.000]	156.909

Patrón ventilatorio

La figura 5.7 muestra los resultados de las variables T_I y V_T en función de \dot{V}_E . Tales resultados fueron obtenidos tras la simulación de cada estimación ante demandas ventilatorias incrementadas y usando los valores $[\lambda_1, \lambda_2, n]$ identificados en el proceso de ajuste de cada estimación a los datos experimentales de los sujetos sanos bajo ejercicio cardiopulmonar (ver tabla 5.5). Los resultados obtenidos en las simulaciones fueron comparados con dichos datos experimentales evidenciando grandes similitudes con los obtenidos en el grupo de sujetos bajo hipercapnia. **Jm₃** fue la estimación que mejor se ajustó a la tendencia central de los datos experimentales (curvas negras), mientras **Jm₁** no logró seguir la tendencia de los datos para V_T y **Jm₂** para T_I .

La figura 5.8 muestra los parámetros óptimos resultantes para J_m en función de \dot{V}_E . El comportamiento de las variables fue similar al encontrado en la anterior subsección.

Trabajo mecánico respiratorio

La figura 5.9 muestra los valores obtenidos para el coste mecánico (J_m) y las componentes del trabajo respiratorio mecánico (\dot{W}_E , \dot{W}_I , \dot{W}_{I_1} y \dot{W}_{I_2}) en función de la ventilación (\dot{V}_E), así como las contribuciones porcentuales de cada componente en el trabajo total (\dot{W}_T) y en el trabajo realizado durante la inspiración (\dot{W}_I). Al igual que en el ajuste del modelo a datos de hipercapnia, en todas las estimaciones se puede observar que la magnitud de cada componente y, por lo tanto, de J_m aumentó con \dot{V}_E . En general, el comportamiento observado fue muy similar al presentado en la subsección anterior, por lo que el análisis presentado en dicha sesión aplica también en este caso.

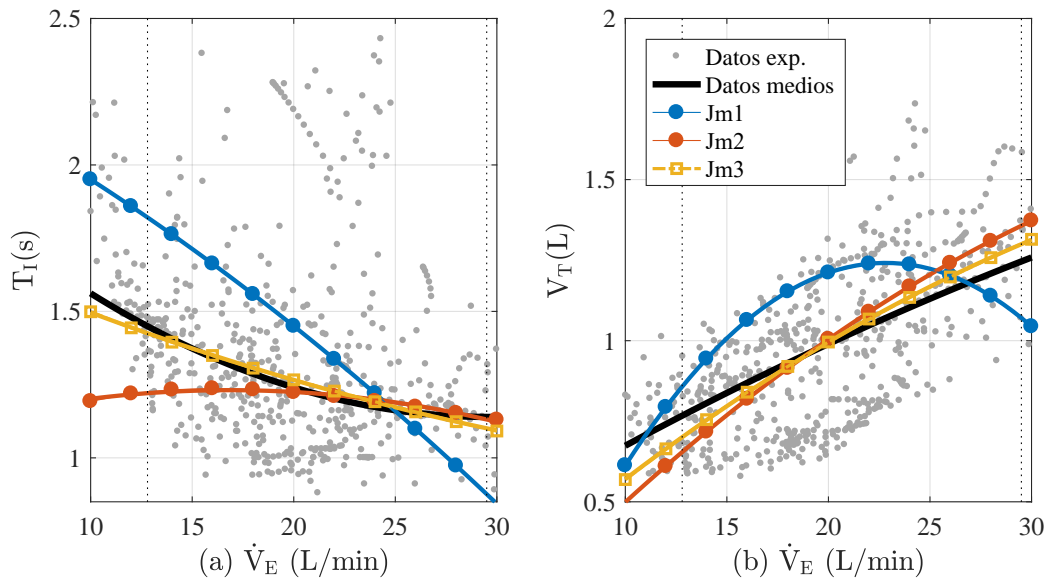


Figura 5.7. Comparación de datos experimentales de sujetos bajo ejercicio y resultados de las simulaciones de **Jm₁**, **Jm₂** and **Jm₃**. T_I en (a) y V_T en (b) son mostrados en función de \dot{V}_E . Las curvas negras muestran la tendencia central de los datos experimentales.

5.4. Discusiones y conclusiones

En este estudio se han presentado tres estimaciones diferentes para el cálculo del MWOB ante incrementos de demandas ventilatorias, dos de ellas reportadas en [1] (**Jm₁** y **Jm₂**) y una tercera propuesta en este estudio (**Jm₃**). Todas ellas estuvieron basadas en el principio de la optimización del patrón respiratorio y la minimización del coste mecánico respiratorio. La diferencia entre ellas estuvo dada por las ecuaciones propuestas para cuantificar el trabajo mecánico del músculo respiratorio durante la inspiración y la expiración (ecuaciones 2.17 para **Jm₁**, ecuaciones 2.18 para **Jm₂** y ecuaciones 5.1 para **Jm₃**).

Estas estimaciones involucraron dos optimizaciones anidadas: la optimización del patrón respiratorio y el ajuste de sus respuestas a los datos experimentales bajo estudio. El patrón respiratorio se optimizó ciclo a ciclo en función de los cinco parámetros que definen los perfiles de las variables ventilatorias (t_1 , t_2 , a_1 , a_2 y τ , ecuación 5.2) usando el algoritmo de optimización SQP. Por otra parte, sus respuestas fueron ajustadas a los datos experimentales mediante la optimización de los dos parámetros de ponderación del trabajo inspiratorio y expiratorio y el índice de eficiencia de la planta mecánica (λ_1 , λ_2 y n respectivamente, ecuación. 2.33) usando el algoritmo evolutivo CMA-ES.

Con respecto a los parámetros óptimos asociados con el patrón respiratorio (t_1 , t_2 , a_1 , a_2 , τ), es decir, con las formas de onda de las variables respiratorias, **Jm₂** y **Jm₃** mostraron tendencias casi lineales en función de \dot{V}_E . Sin embargo, **Jm₃** presentó presiones inspiratorias máximas inferiores (véase Fig. 5.3) y, por lo tanto, trabajos mecánicos respiratorios menores. Por

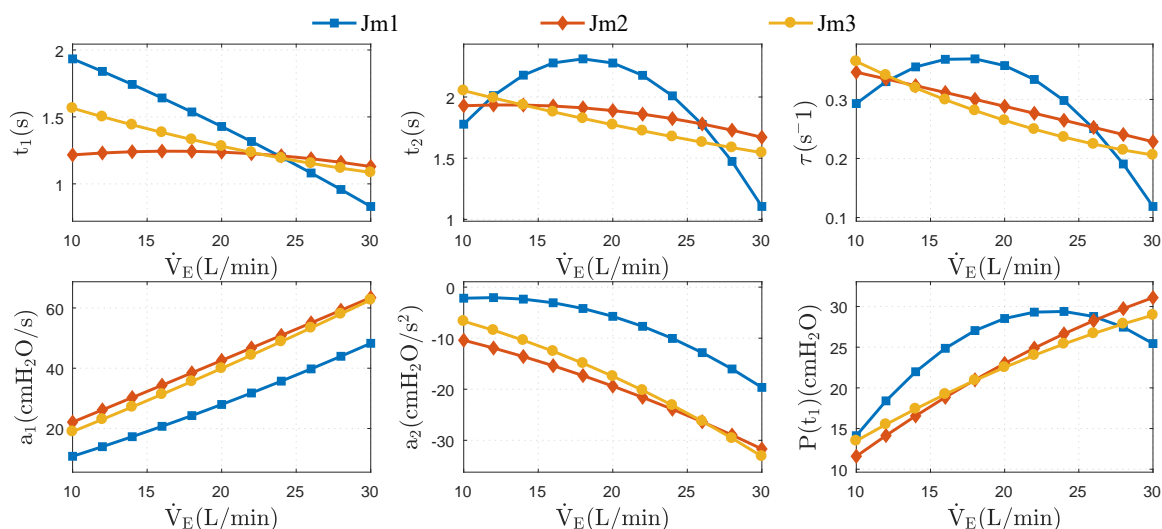


Figura 5.8. Optimal parameter associated with the respiratory waveforms and obtained during minimization of WOB using **Jm₁**, **Jm₂** and **Jm₃**

otra parte, debido a que el parámetro a_2 , que indica la concavidad de la curva de presión durante la inspiración, fue más negativo en **Jm₂** y **Jm₃**, lo que hizo que las curvas de flujo inspiratorio para estos dos modelos se aproximaran mucho a un patrón de flujo desacelerante, contrario a lo obtenido en el modelo **Jm₁**, donde el flujo inspiratorio tendió a adoptar un patrón rectangular (ver figura 5.4). En este sentido, los resultados de optimización de este estudio han demostrado que las formas de onda obtenidas en **Jm₂** y **Jm₃** son más económicas en términos del coste respiratorio.

Si bien se ha publicado que las formas de onda de flujo más económicas son las rectangulares [31], patrones de flujo inspiratorio desacelerado han sido observados en sujetos sanos [32]. Incluso los resultados reportados en [33] muestran formas de onda similares a las encontradas en nuestro estudio. Adicionalmente, se encontró que las formas de onda desaceleradas eran el patrón de flujo más favorable y cómodo para pacientes ventilados con COPD [34]. De esta forma, los resultados y conclusiones de [32–34] se alinearon con los obtenidos en este estudio.

Los valores fisiológicos de los parámetros λ_1 , λ_2 y n encontrados para cada estimación, permitieron obtener una buena predicción del patrón respiratorio durante los esfuerzos respiratorios incrementados con errores menores al 20%, muy cercanos a los valores de dispersión encontrados en los datos experimentales (ver tablas 2.3, 5.2 y 5.6). Sin embargo, la predictibilidad del patrón de respiración para **Jm₃** fue estadísticamente significativa mejor que **Jm₁** y **Jm₂** en ambos tipos de estímulo. La estimación propuesta, **Jm₃**, alcanzó su respuesta a los datos experimentales con errores de predicción bajos ($EP = 9,776\%$ en hipercapnia y

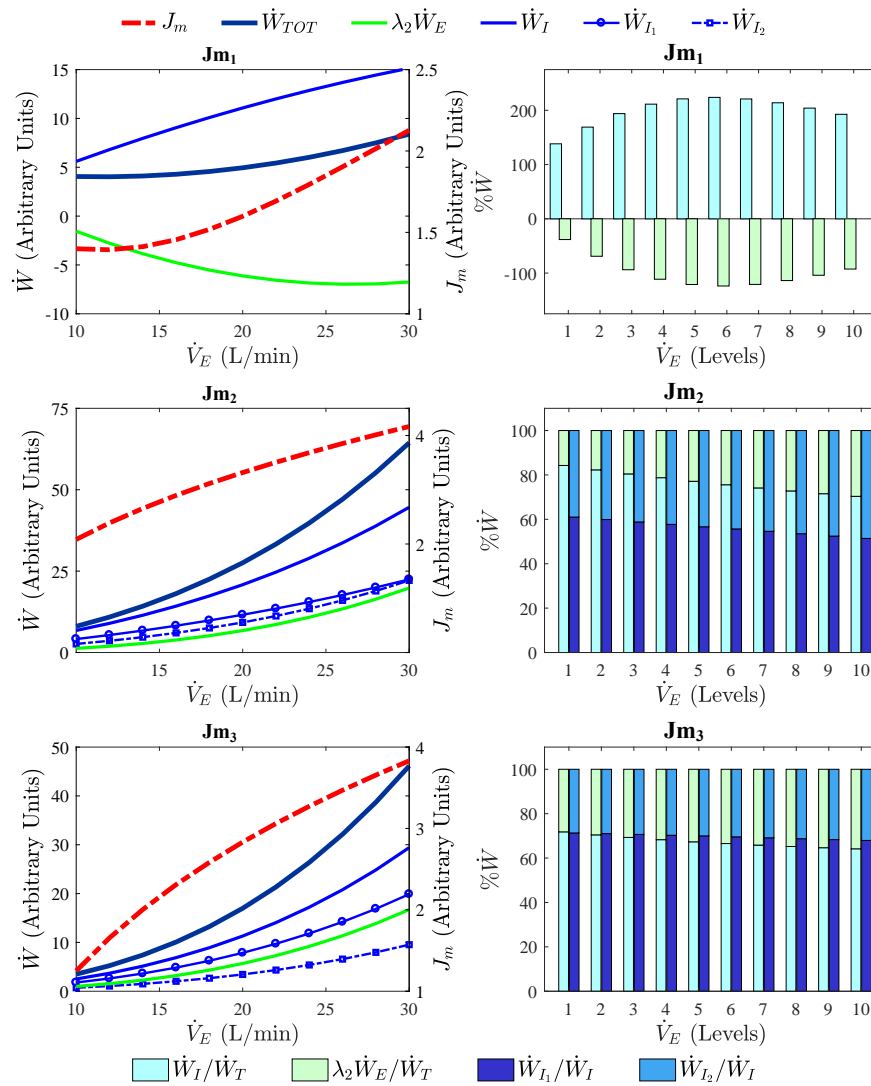


Figura 5.9. Izquierda: índices de trabajo mecánico ($\dot{W}_T, \dot{W}_E, \dot{W}_I, \dot{W}_{I_1}$ y \dot{W}_{I_2}) y coste mecánico (J_m) en función de \dot{V}_E obtenidos para cada estimación. Derecha: contribución de cada componente de trabajo inspiratorio (\dot{W}_{I_1} y \dot{W}_{I_2}) con respecto al trabajo inspiratorio total. Resultados obtenidos usando los parámetros óptimos $[\lambda_1, \lambda_2, n]$ obtenidos tras el ajuste del modelo a datos experimentales de sujetos bajo ejercicio cardiopulmonar.

$EP = 13,806\%$ en ejercicio), que fueron solo ligeramente superior a la dispersión de los datos experimentales utilizados ($D_T = 8,30\%$ para hipercapnia y $D_T = 13,75\%$ para ejercicio).

Ninguno de los estudios en los que estas ecuaciones han sido usadas para estimar el MWOB, excepto [1] proporcionaron información sobre los valores utilizados para los parámetros λ_1 , λ_2 y n [13–16]. En [1], λ_2 fue seleccionado de manera tal que los valores de t_2 y $P(t_1)$ fueran comparables a los valores experimentales normalmente vistos en sujetos humanos y n fue seleccionado de acuerdo con datos experimentales de sujetos bajo hipercapnia sometidos a cargas resistivas inspiratorias (IRL). Los autores en [1] usaron $\lambda_2 = 1$ y $n = 3$ como valores nominales y señalaron que valores mayores de n podrían estar relacionados con mayores

IRL, donde la eficiencia de los factores ξ_1 y ξ_2 podría ser muy significativa. En este sentido, los datos experimentales utilizados en nuestro estudio correspondieron a sujetos sanos bajo estímulos hipercápnicos sin IRL. Por lo tanto, el espacio de los valores de búsqueda durante la optimización (de 0 a 2) y los valores óptimos encontrados en nuestro estudio estaban en el mismo rango que los propuestos por [1].

Con respecto al parámetro λ_2 , el valor encontrado para **Jm₁** en ambos tipos de estímulo proporcionó una contribución negativa de la componente de trabajo espiratorio superior al 50% del trabajo inspiratorio para casi todos los niveles ventilatorios analizados. Esto significa que más del 50% del trabajo utilizado durante la fase inspiratoria se recuperó durante la espiración. Por otro lado, los valores de λ_2 obtenidos para **Jm₂** y **Jm₃** (<1.00) denotaban que la contribución del trabajo espiratorio fue positiva (aditiva) y aproximadamente [15%, 30%] y [25%, 35%] del trabajo total, respectivamente, para todos los niveles ventilatorios. Estos resultados, a diferencia de **Jm₁**, pueden considerarse fisiológicamente más lógicos porque los músculos inspiratorios continúan su acción oponiéndose a la espiración al comienzo de una inspiración normal y realizando un trabajo inverso con un consumo de oxígeno que, aunque es menor que el trabajo inspiratorio, constituye un trabajo adicional de acuerdo con [7]. Por lo tanto, los valores óptimos para λ_2 menores a la unidad, tales como los encontrados en **Jm₂** y **Jm₃**, resultan ser más lógicos desde el punto de vista fisiológico.

Por otro lado, el término \dot{W}_L en las ecuaciones 2.18a and 5.1a permite considerar el hecho de que el trabajo mecánico realizado por los músculos inspiratorios no siempre es una aproximación satisfactoria del costo de oxígeno del trabajo muscular [35, 27, 36, 37]. Además, este término podría estar también relacionado con la energía necesaria para estabilizar el abdomen o distorsionar la pared torácica durante los altos niveles ventilatorios, donde dicha energía podría representar el 25% del trabajo total [27, 38]. Desde este punto de vista, **Jm₂** y **Jm₃** permitieron predecir este fenómeno, ya que las contribuciones de esta componente \dot{W}_L sobre el trabajo total (\dot{W}_T) fueron aproximadamente [35%, 45%] para **Jm₂** y [25%, 35%] para **Jm₃** en todos los niveles ventilatorios (ver figuras 5.5 y 5.9). En cuanto a **Jm₂**, debido al valor mayor de λ_1 encontrado, esta contribución fue [50%, 60%] y es excesiva según [27, 38]. Por lo tanto, podemos concluir que las ecuaciones de **Jm₂** con este valor de parámetro no son lógicas desde el punto de vista fisiológico y no tienen sentido a pesar de sus bajos errores de predicción.

Jm₃, además de tener la mejor predictibilidad e interpretación fisiológica, también fue la estimación con menor sensibilidad de los parámetros (λ_1 , λ_2 , n) alrededor de su valor óptimo, es decir, el error de predicción es casi mínimo en un rango de valores, con significado fisiológico, más amplio (ver tablas 5.4 y 5.8). Por lo tanto, **Jm₃** funciona correctamente no

sólo para que valores específicos de $(\lambda_1, \lambda_2, n)$, lo que hace que el modelo sea más robusto. Este comportamiento puede explicar la variabilidad que existe en el patrón de respiración entre los sujetos en términos de V_T , T_I y \dot{V}_E .

Finalmente, se puede concluir que la optimización de la estimación propuesta, **Jm3**, cuyos valores de parámetros están dentro de un rango fisiológico, permite predecir adecuadamente el patrón de respiración durante esfuerzos respiratorios incrementados. Por lo tanto, este nuevo enfoque para cuantificar el trabajo mecánico es más apropiado para ser utilizado en el control neuronal central de cualquier modelo respiratorio a fin de simular respuestas dinámicas de estímulos ventilatorios como hipercapnia o ejercicio o incluso simular la interacción con dispositivos que modifican el patrón de flujo inspiratorio durante terapias ventilatorias. Por otra parte, esta nueva estimación con los mismos valores de los parámetros λ_1 , λ_2 y n podría utilizarse para predecir las respuestas ventilatorias de los pacientes obstructivos y restrictivos. Sólo los parámetros mecánicos de resistencia (R_{rs}) y la elastancia (E_{rs}) del sistema respiratorio deben cambiarse de acuerdo a las características de estas patologías.

Una posible limitación del presente estudio está relacionada con el tamaño de la muestra. Por esta razón, se espera ampliar estos resultados utilizando una base de datos que incluya más sujetos, en estudios posteriores, para confirmar que el grupo analizado es suficientemente representativo y también para confirmar los resultados y conclusiones hasta ahora encontradas. No obstante, las diferencias obtenidas entre las estimaciones MWOB fueron estadísticamente significativas y para su cálculo el efecto estadístico del tamaño de la muestra fue tenido en cuenta. Además, estudios a fines con un mismo tamaño de población han sido reportados en diversas publicaciones [39–41]. Por estas razones, podemos concluir que estos resultados pueden considerarse relevantes y de interés.

Sin duda, estamos lejos de un sistema experto que permita simular completamente la respuesta respiratoria, por ejemplo, en ventilación mecánica, donde parámetros más apropiados para cubrir los incrementos en la demanda ventilatoria podrían ser sugeridos para minimizar el trabajo respiratorio. No obstante, muy probablemente esta sea la forma de alcanzar en el futuro una herramienta computacional basada en modelos que permita mejorar el monitoreo de pacientes respiratorios en cuidado crítico.

Bibliografía

- [1] C S Poon, S L Lin, and O B Knudson. 1992. Optimization character of inspiratory neural drive. *J Appl Physiol*, 72(5):2005–2017, January
- [2] Limei Cheng, Olga Ivanova, Hsing-Hua Fan, and Michael C K Khoo. An integrative

- model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Central Cardiorespiratory Regulation: Physiology and Pathology*, 174(1-2):4–28, 2010.
- [3] Steven Ganzert, Josef Guttmann, Daniel Steinmann, and Stefan Kramer. Equation Discovery for Model Identification in Ventilated Human Lung. *Discovery*, pages 296–310, 2010.
- [4] Zbigniew L Topor, Mariusz Pawlicki, and John E Remmers. A computational model of the human respiratory control system: responses to hypoxia and hypercapnia. *Annals of biomedical engineering*, 32(11):1530–45, November 2004.
- [5] Fleur T Tehrani. Mathematical analysis and computer simulation of the respiratory system in the newborn infant. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 40(5):475–481, 1993.
- [6] J J Marini and P S Crooke. A general mathematical model for respiratory dynamics relevant to the clinical setting. *American Review of Respiratory Disease*, 147(1):14–24, 1993.
- [7] C Roussos and E J M Campbell. Respiratory muscle energetics. *Handbook of Physiology, Sect.3, Vol.3: Respiration*, 3(PART 2):481–509, 1986.
- [8] W Fincham and FT Tehrani. On the regulation of cardiac output and cerebral blood flow. *Journal of Biomedical Engineering*, 5(1):73–75, 1983.
- [9] A. Mauricio Hernández Valdivieso. *Análisis del sistema de control respiratorio ante estímulos ventilatorios y patologías ventilatorias*. Tesis doctoral, Universidad Politécnica de Cataluña, 2007.
- [10] Chung Tin, Gang Song, and Chi-Sang Poon. Hypercapnia attenuates inspiratory amplitude and expiratory time responsiveness to hypoxia in vagotomized and vagal-intact rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 181(1):79–87, 2012.
- [11] A Albanese, N W Chbat, and M Ursino. Transient respiratory response to hypercapnia: Analysis via a cardiopulmonary simulation model. In *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, pages 2395–2398. IEEE, 2011.
- [12] W J Reynolds, H T Milhorn, and G H Holloman. Transient ventilatory response to graded hypercapnia in man. *Journal of Applied Physiology*, 33(1):47–54, 1972.
- [13] C S Poon, Chung Tin, and Yunguo Yu. Homeostasis of exercise hyperpnea and optimal sensorimotor integration: the internal model paradigm. *Respiratory physiology & neurobiology*, 159(1):1–13, October 2007.
- [14] LY Serna, AM Hernández, and MA Mañanas. Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, pages 569–572, 2010.
- [15] Shyan-Lung Lin, Nai-Ren Guo, and Chuang-Chien Chiu. Modeling and Simulation of Respiratory Control with LabVIEW. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 32(1):51–60, 2012.
- [16] T Harada, H Kubo, T Mori, and T Sato. Screening parameters of pulmonary and cardiovascular integrated model with sensitivity analysis. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, pages 210–213, 2006.
- [17] 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 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, volume 26 VI, pages 3913–3916, 2004.
- [18] W Riddle and M Younes. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. II. Methods. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental*

- and Exercise Physiology*, 51(4):979–989, 1981.
- [19] M Younes and W Riddle. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. I. Theory. *J Appl Physiol*, 51(4):963–978, January 1981.
- [20] M Younes, W Riddle, and J Polacheck. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. III. Validation. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology*, 51(4):990–1001, 1981.
- [21] R P Hämäläinen and A A Viljanen. A hierarchical goal seeking model of the control of breathing. Part I: Model Description. *Biological cybernetics*, 29(3):151–158, 1978.
- [22] R P Hämäläinen and A A Viljanen. A hierarchical goal seeking model of the control of breathing. Part II. Model performance. *Biological cybernetics*, 29(3):159–166, 1978.
- [23] Raimo P Hämäläinen and Aarne Sipilä. Optimal control of inspiratory airflow in breathing. *Optimal Control Applications and Methods*, 5(2):177–191, 1984.
- [24] Antonio Anzueto, Fernando Frutos-Vivar, Andres Esteban, Inmaculada Alía, Laurent Brochard, Thomas Stewart, Salvador Benito, Martin J Tobin, Jose Elizalde, Fernando Palizas, Cide M David, Jorge Pimentel, Marco González, Luis Soto, Gabriel D’Empaire, and Paolo Pelosi. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine*, 30(4):612–9, April 2004.
- [25] Mohamed Boussarsar, Guillaume Thierry, Samir Jaber, Françoise Roudot-Thoraval, François Lemaire, and Laurent Brochard. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 28(4):406–13, April 2002.
- [26] E J M Campbell, E Agostoni, and J Newsom-Davis. The respiratory muscles mechanics and neural control. 2. *Auflage, Lloyd-Luke LTD, London*, 1970.
- [27] Paolo B Dominelli and A William Sheel. Experimental approaches to the study of the mechanics of breathing during exercise. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 180:147–161, 2012.
- [28] P E Gill, W Murray, and M H Wright. *Practical optimization*, volume 1. Academic press, 1981.
- [29] 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)*, 10(3):282–298, 1984.
- [30] Nikolaus Hansen and Andreas Ostermeier. Completely Derandomized Self-Adaptation in Evolution Strategies. *Evol. Comput.*, 9(2):159–195, 2001.
- [31] C L Lafortuna, A E Minetti, and P Mognoni. Inspiratory flow pattern in humans. *Journal of Applied Physiology*, 57(4):1111–1119, 1984.
- [32] G Benchetrit. Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respiration physiology*, 122(2-3):123–9, September 2000.
- [33] Daiki Hira, Tomoyuki Okuda, Daisuke Kito, Kazunori Ishizeki, Toyoko Okada, and Hirokazu Okamoto. Inhalation performance of physically mixed dry powders evaluated with a simple simulator for human inspiratory flow patterns. *Pharmaceutical research*, 27(10):2131–40, October 2010.
- [34] Shieh Ching Yang and Sze Piao Yang. Effects of inspiratory flow waveforms on lung mechanics, gas exchange, and respiratory metabolism in COPD patients during mechanical ventilation. *Chest*, 122(6):2096–104, December 2002.
- [35] Andrew William Sheel and Lee M Romer. Ventilation and respiratory mechanics. *Comprehensive Physiology*, (2):1093–1142, 2012.
- [36] G Natalini, M Marchesini, A Tessadrelli, A Rosano, A Candiani, and A Bernardini.

- Effect of breathing pattern on the pressure-time product calculation. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 48(5):642–647, 2004.
- [37] Maurice McGregor and Margaret R Becklake. The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force. *Journal of Clinical Investigation*, 40(6):971, 1961.
- [38] M D Goldman, G Grimby, and J Mead. Mechanical work of breathing derived from rib cage and abdominal V-P partitioning. *Journal of Applied Physiology*, 41(5):752–763, 1976.
- [39] Robert L Vender, Manuel F Betancourt, Erik B Lehman, Christopher Harrell, Dan Galvan, and David C Frankenfield. Prediction equation to estimate dead space to tidal volume fraction correlates with mortality in critically ill patients. *Journal of critical care*, 29(2):317.e1–3, February 2014.
- [40] Marie-Noëlle Fiamma, Christian Straus, Sylvain Thibault, Marc Wysocki, Pierre Baconnier, and Thomas Similowski. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(5):R1985–R1993, 2007.
- [41] C a Harms, T J Wetter, S R McClaran, D F Pegelow, G a Nickele, W B Nelson, P Hanson, and J a Dempsey. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 85(2):609–18, August 1998.

Predicción del patrón ventilatorio en pacientes obstructivos y restrictivos

6.1. Introducción

En el presente capítulo se presenta el desarrollo del cuarto objetivo de esta tesis doctoral:

Implementación y evaluación de una planta mecánica respiratoria completa mediante un modelo suficientemente detallado que permita simular enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas,

que incluye:

- a) Adaptar la nueva estimación del trabajo mecánico respiratorio, propuesta en el capítulo anterior, para la simulación de patologías obstructivas y restrictivas.
- b) Ajustar los parámetros implicados en cada patología de manera tal que, a través de un clasificador basado en diferentes estados de la enfermedad, puedan ser simuladas diferentes situaciones clínicas.
- c) Validar el modelo mediante datos experimentales.

Una estimación del trabajo mecánico respiratorio, denominada **Jm₃**, para la predicción del patrón ventilatorio de un sujeto sano bajo diferentes demandas ventilatorias fue presentada en el capítulo 5. Dicha estimación permitió cuantificar el trabajo mecánico respiratorio con sentido físico, por lo que resultó ser más adecuada para ser utilizada en el control neural de un modelo respiratorio como, por ejemplo, el modelo **RS-prop**, propuesto en el

capítulo 3. Asumiendo que el centro de control respiratorio permanece inalterado para el tipo de patologías aquí abordadas, esta nueva estimación con los mismos valores optimizados para los parámetros λ_1 , λ_2 y n (relacionados con los índices de ponderación del trabajo inspiratorio y espiratorio y la eficiencia mecánica de los músculos respiratorios), es utilizada en este capítulo para predecir la respuesta de pacientes obstructivos y restrictivos. Teniendo en cuenta que dichas enfermedades están directamente relacionadas con variaciones en los parámetros de resistencia (R_{rs}) y elastancia (E_{rs}) de la planta mecánica ventilatoria, dichos parámetros son modificados de acuerdo a las características de estas patologías.

Dado que modelos simples de la mecánica ventilatoria, como los ya incorporados en los modelos abordados, pueden resultar ineficientes para simular patologías respiratorias [1 de Zhao], en este capítulo se propone la incorporación de un modelo funcional de la mecánica ventilatoria [1] que permite representar las propiedades no lineales de la vía aérea y del espacio alveolar, por lo que, a diferencia de otros modelos más sencillos, resulta más adecuado para simular patologías obstructivas y restrictivas. Para facilitar su incorporación en el modelo **RS-prop**, es utilizada su versión simplificada, según [2].

La validación del modelo fue llevada a cabo utilizando los datos experimentales de los sujetos patológicos que llevaron a cabo la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP), los cuales están descritos en la subsección 2.6.2.

En la primera sección de este capítulo se realiza un análisis del modelo de la mecánica ventilatoria abordado en esta tesis. Seguidamente se plantea la realización de una aproximación cuadrática del modelo a superficies de los parámetros mecánicos equivalentes en función de la frecuencia respiratoria (f_R) y el volumen alojado en los pulmones (V_L). Luego, se presenta la integración en los modelos previamente desarrollados y se describe el proceso de ajuste de los parámetros de dicho modelo mediante optimización. Posteriormente, se definen 3 submodelos para cada patología a fin de mejorar la capacidad de predicción del modelo. Finalmente, se describe el proceso de validación de los modelos y se presentan los resultados obtenidos.

6.2. Planta mecánica

6.2.1. Modelos de la mecánica ventilatoria

Teniendo en cuenta que las patologías obstructivas y restrictivas están directamente relacionadas con los parámetros de la mecánica respiratoria, es decir, con cambios en la resistencia (R_{rs}) y la elastancia (E_{rs}) del sistema respiratorio, modelos lineales de primer y segundo orden de la mecánica ventilatoria pueden resultar inadecuados para la simulación de

este tipo de patologías, debido a que por su simplicidad no consideran sus características no lineales, tales como la dependencia que tienen la resistencia y la elastancia del volumen y de la frecuencia respiratoria [3].

Modelos funcionales más complejos, tal como el publicado en [1], permiten reproducir las propiedades no lineales de la mecánica ventilatoria por lo que pueden resultar más adecuados a la hora de predecir la mecánica ventilatoria y el patrón respiratorio de este tipo de pacientes. Este modelo ha sido utilizado para simular maniobras de inspiración y espiración forzada en tres casos: sujetos sanos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y pacientes con enfermedad restrictiva (EPR). Los valores de los parámetros se han configurado considerando que la enfermedad pulmonar obstructiva sólo afecta a la vía aérea y la enfermedad restrictiva al parénquima pulmonar. Es decir, los pacientes obstructivos fueron caracterizados por un incremento de la resistencia en la vía aérea, debida al engrosamiento, bloqueo parcial o estrechamiento de las vías aéreas; y los pacientes restrictivos fueron caracterizados mediante una reducción de la capacidad vital (VC) y aumentos en la elastancia pulmonar (E_L) debidos a alteraciones en el parénquima pulmonar, enfermedades de la pleura, de la caja torácica o del aparato neuromuscular.

En [1], los valores de los parámetros relacionados con la vía aérea fueron tomados de [3], mientras los parámetros relacionados con la elastancia pulmonar fueron tomados de [4]. En la tabla 6.1 se muestran los valores utilizados para la configuración de los parámetros del modelo. La elastancia de la caja torácica (E_{cw}) se considera igual a 10 cmH₂O/L para todos los casos.

Tabla 6.1. Parámetros utilizados por [1] en la simulación de inspiración y espiración forzada en sujetos sanos y pacientes obstructivos (EPOC) y restrictivos (EPR)

	K_1 (cmH ₂ O·s/L)	K_2 (cmH ₂ O·s ² /L ²)	K_3 (cmH ₂ O·s/L)	K_4 (cmH ₂ O·s)	a (cmH ₂ O ⁻¹)	b (cmH ₂ O)	V_{cmax} (L)	$V_c(0)$ (L)	a_v (L)	b_v (L)	c_v (cmH ₂ O)	d_v (cmH ₂ O)	FRC (L)
Normal	0.5	0.2	0.2	9.5	0.35	2.0	0.1	0.0748	1.3	5.2	8.0	4.0	3.0
EPOC	0.5	0.2	0.2	47.5	1.05	6.0	0.1	0.0689	1.3	5.2	8.0	4.0	3.5
EPR	0.5	0.2	0.2	9.5	0.35	2.0	0.1	0.0735	1.0	2.6	13.3	5.84	1.5

En este sentido, para la simulación de pacientes obstructivos, los parámetros de la elastancia pulmonar se consideran iguales a los de un sujeto normal, mientras que la resistencia de la vía aérea inferior y las características viscoelásticas de la vía aérea central son modificadas quintuplicando el parámetro K_4 , relacionado con la resistencia de la vía aérea inferior (ver ecuación 2.28), y triplicando los parámetros a y b , que definen la curva presión vs. volumen definida en la ecuación 2.25, respectivamente. En este último caso, el aumento del parámetro b hace que dicha curva se desplace hacia la derecha y que, consecuentemente,

para las mismas condiciones de presión transmural (P_{tm}) se obtengan volúmenes (V_c) más pequeños. Por otra parte, el aumento del parámetro a conduce a una reducción de la elastancia de la vía aérea central, según la ecuación 2.27. La evidencia experimental sugiere que E_{aw} puede ser menor en pacientes obstructivos debido a la pérdida de los anclajes que mantienen las vías aéreas dilatadas [5]. Los parámetros K_1 , K_2 y K_3 , relacionados con la vía aérea superior (ver ecuaciones 2.24 y 2.26), se mantienen iguales a los del sujeto normal, debido a que se considera que la resistencia de la vía aérea superior no cambia significativamente en pacientes con EPOC, aunque durante la ventilación mecánica estos parámetros pueden ser alterados. La capacidad residual funcional (FRC) es incrementada, pues los pacientes obstructivos se caracterizan por tener una FRC superior a la normal que aumenta con el incremento de la resistencia de la vía aérea y la respectiva hiperinflación dinámica [6, 7].

Por otra parte, para la simulación de pacientes restrictivos, los parámetros de la vía aérea se consideran iguales a los de un sujeto normal. En este caso sólo son modificados los parámetros relacionados con la elastancia pulmonar, es decir, los parámetros a_v , b_v , c_v y d_v y la FRC que en los sujetos restrictivos es menor que la normal [8, 9].

Con el fin de facilitar la integración del modelo de la mecánica ventilatoria [1] en modelos completos del sistema respiratorio y, de esta manera, dotar a tales modelos de la capacidad de predecir el patrón ventilatorio de pacientes obstructivos y restrictivos, en [2] se realizó un proceso de simplificación basado en la analogía de circuitos eléctricos, cuidando de conservar las características que guardan relación con las patologías respiratorias de interés. En dicho proceso de simplificación se calculó la impedancia equivalente del circuito de la figura 6.1. La impedancia encontrada estuvo compuesta por una parte real, que representa la resistencia del sistema respiratorio, y una parte imaginaria, asociada con la compliancia o elastancia total del sistema respiratorio.

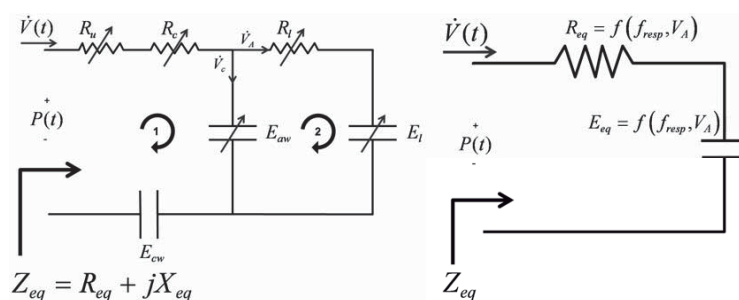


Figura 6.1. Analogía eléctrica del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria a la izquierda y modelo simplificado mediante el cálculo de la impedancia equivalente total a la derecha. Tomado de [1]

Las expresiones resultantes de este proceso fueron las siguientes:

$$R_{eq} = R_u + R_c + \frac{E_{aw}^2 R_L}{(E_{aw} + E_L)^2 + (R_L w)^2} \quad (6.1)$$

$$E_{eq} = E_{cw} + E_{aw} \frac{E_L^2 + E_{aw} E_L + R_L^2 w^2}{(E_{aw} + E_L)^2 + (R_L w)^2} \quad (6.2)$$

Donde w representa la frecuencia respiratoria en rad/s. R_u , R_c y R_L son las resistencias de la vía aérea superior, intermedia y pulmonar y E_{cw} , E_{aw} y E_L representan la elastancia de la caja torácica, de la vía aérea y de los pulmones, respectivamente. Teniendo en cuenta las dependencias que tienen cada una de estas variables con respecto a los parámetros del modelo, se puede deducir que tanto la resistencia como la elastancia equivalentes dependen de los parámetros $(k_1, k_2, k_3, k_4, a, b, V_{cmax}, a_v, b_v, c_v, d_v, E_{cw})$ y de las variables \dot{V} , P_{tp} y V_C .

6.2.2. Aproximación del modelo lineal y cuadrático

Un análisis realizado en [2] de las características no lineales de la resistencia del modelo de la mecánica ventilatoria publicado en [1] permitió inferir que para el rango de ventilación de interés:

1. La resistencia equivalente, R_{eq} , presenta poca dependencia con respecto al parámetro K_2 que pondera la influencia del flujo turbulento en el aumento de la resistencia de la vía aérea superior, R_u . Variaciones de K_2 modificaban ligeramente los valores de R_{eq} . Por esta razón, una simplificación importante del modelo, sin comprometer la utilidad de simular patologías respiratorias con demandas ventilatorias, fue despreciar el parámetro K_2 .
2. La elastancia pulmonar, E_L , se puede aproximar mediante un modelo lineal que depende solo del volumen pulmonar (V_L). Por lo tanto y con el fin de obtener expresiones aproximadas para E_L utilizando variables ventilatorias comunes en los tres casos, se planteó la realización de una regresión lineal en el rango ventilatorio de interés de cada grupo, es decir, entre las respectivas FRC y capacidad vital ($a_v + b_v$), a través de la siguiente expresión:

$$E_L = \beta_0 + \beta_1 \times V_L \quad (6.3)$$

Donde las constantes β_0 y β_1 denotan los parámetros encontrados en la linealización del modelo para cada caso.

La figura 6.2 muestra la relación entre el volumen alveolar y la elastancia pulmonar, según la ecuación 2.29 y la recta de regresión lineal, para el rango del volumen

experimental en pacientes con EPOC y EPR. Se evidencia que en los pacientes con EPR la elastancia pulmonar incrementa ligeramente a medida que aumenta el volumen pulmonar, mientras en los pacientes con EPOC permanece casi constante, siendo mayor el rango de V_L para estos últimos. Los R^2 obtenidos en cada caso demuestran un muy buen ajuste de la expresión lineal 6.3 a los valores de E_L obtenidos a partir de la ecuación 2.29.

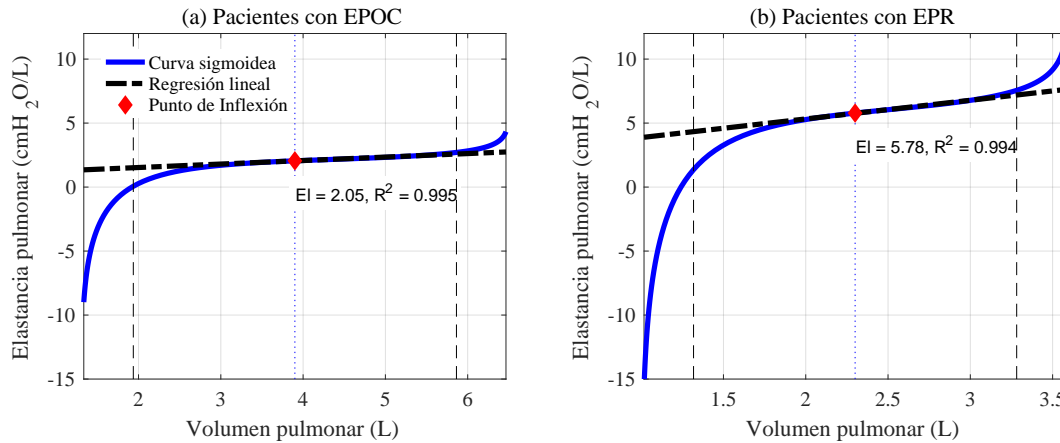


Figura 6.2. Elastancia pulmonar vs volumen pulmonar en pacientes con EPOC (a) y en pacientes con EPR (b). Curva sigmoidea obtenida a partir de la ecuación 2.29. Los rangos lineales son delimitados por las líneas negras discontinuas.

Una revisión de las ecuaciones 6.1, 6.2 y 6.3 en [2] sugirió que tanto la resistencia como la elastancia equivalentes eran parámetros de la mecánica ventilatoria que dependían primordialmente de los valores de la frecuencia respiratoria (f_R) y del volumen alojado en los pulmones (V_L , la suma de la capacidad residual funcional, FRC , y el volumen alveolar, V_A). En este sentido, se encontró que variaciones de f_R y V_L generaban cambios en R_{eq} y E_{eq} susceptibles de ser aproximados mediante planos linealmente dependientes, por lo que se plantearon las siguientes relaciones lineales:

$$R_{rs} = a_0 + a_1 f_R + a_2 V_L \quad (6.4)$$

$$E_{rs} = b_0 + b_1 f_R + b_2 V_L \quad (6.5)$$

Donde los coeficientes $[a_0, a_1, a_2]$ y $[b_0, b_1, b_2]$ fueron estimados por separado mediante técnicas numéricas. En cada caso se definió una función de coste a minimizar, consistente en la diferencia entre la superficie generada por el modelo y el plano aproximado:

$$f = \frac{1}{k} \sum_i^k \left(\frac{S_{Modelo(i)} - S_{Aprox(i)}}{S_{Modelo(i)}} \right)^2 \quad (6.6)$$

El error porcentual de cada superficie fue calculado a través de la siguiente expresión:

$$\mathbf{error}(\%) = 100 \times \frac{1}{k} \sum_i^k \left| \frac{S_{Modelo(i)} - S_{Aprox(i)}}{S_{Modelo(i)}} \right| \quad (6.7)$$

La tabla 6.2 muestra los coeficientes de ajuste de las funciones de aproximación a las superficies de variación E_{eq} y R_{eq} , así como el error de ajuste porcentual de cada plano, obtenidos para los pacientes con EPOC y EPR en [2]. En la figura 6.3 se presentan las superficies de variación de R_{eq} y E_{eq} en función de f_R y V_A para cada caso .

Tabla 6.2. Coeficientes de ajuste de las funciones de aproximación a las superficies de variación R_{eq} y E_{eq} y error porcentual de cada plano lineal obtenidos en [2] para pacientes con EPOC y pacientes con EPR.

Caso	R_{eq}			error (%) promedio	E_{eq}			error (%) promedio
	a_0	a_1	a_2		b_0	b_1	b_2	
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

Un análisis exploratorio de las superficies R_{rs} y E_{rs} en función de f_R y V_L , permitió determinar que tales superficies podrían llegar a tener una dependencia no lineal con respecto a estas últimas variables, especialmente para los pacientes con EPOC. Por lo tanto y con el fin de mejorar su ajuste, en lugar de 6.4 y 6.5, las siguientes funciones cuadráticas fueron utilizadas para la aproximación del modelo:

$$R_{rs} = a_0 + a_1 f_R + a_2 f_R^2 + a_3 V_L + a_4 V_L^2 \quad (6.8)$$

$$E_{rs} = b_0 + b_1 f_R + b_2 f_R^2 + b_3 V_L + b_4 V_L^2 \quad (6.9)$$

En donde $[a_0, a_1, a_2, a_3, a_4]$ y $[b_0, b_1, b_2, b_3, b_4]$ son coeficientes de ajuste a estimar, f_R la frecuencia respiratoria y V_L el volumen alojado en los pulmones en todo momento ($V_A + FRC$). La tabla 6.3 muestra los resultados obtenidos al aproximar las anteriores superficies a las definidas por las expresiones 6.8 y 6.9. En este caso, se observa una mejora del error medio significativa para ambas patologías. Especialmente, el ajuste de R_{rs} presentó una mejora del 40% para el caso EPOC y del 80% para el caso EPR.

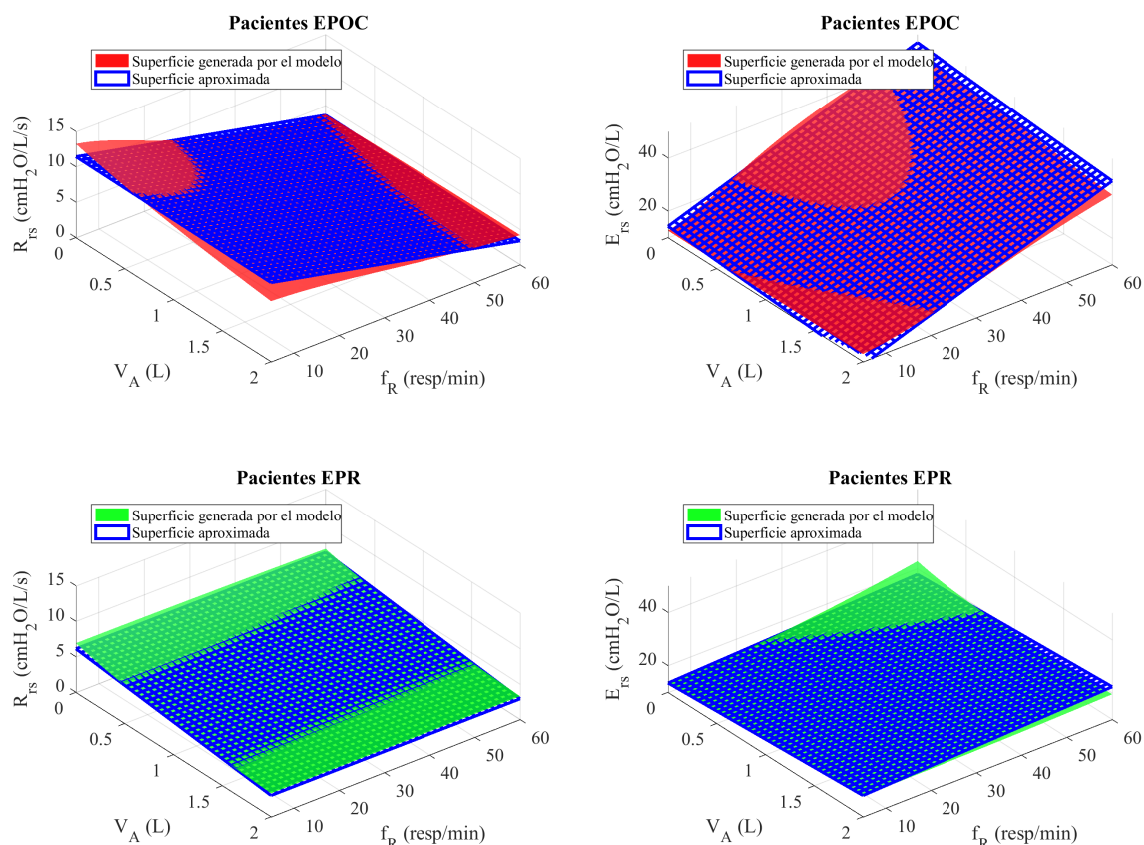


Figura 6.3. Superficies exactas y planos aproximados de R_{eq} en pacientes con EPOC (a) y con EPR y de E_{eq} en pacientes con EPOC (c) y con EPR (d)

Tabla 6.3. Coeficientes de ajuste de las funciones de aproximación 6.8 y 6.9 y error porcentual de cada superficie aproximada para pacientes con EPOC y pacientes con EPR según los parámetros establecidos en [1].

Caso	R_{rs}					error (%)	E_{rs}					error (%)
	a_0	a_1	a_2	a_3	a_4		b_0	b_1	b_2	b_3	b_4	
EPOC	8.882	-0.072	-0.002	1.097	-0.147	4.40	27.484	0.256	0.013	-5.139	0.319	3.47
EPR	12.029	0.000	0.000	-4.542	0.594	0.81	18.361	-0.001	0.001	-2.506	0.553	2.51

6.2.3. Integración de la planta en el modelo completo

La predicción del patrón ventilatorio de pacientes obstructivos y restrictivos fue realizada integrando el modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [1, 2] y los modelos **RS-pro** y **Jm₃** previamente implementados. Teniendo en cuenta las características antropométricas y el tipo de estímulo utilizado en la base de datos de sujetos patológicos (ver Tabla 2.2), se seleccionaron los valores de los parámetros optimizados para el grupo de sujetos sanos bajo el estímulo de ejercicio, es decir, $\lambda_1 = 0.860$, $\lambda_2 = 0.489$ y $n = 1.101$.

La integración de dicho modelo tiene el inconveniente de que el patrón ventilatorio y, por lo tanto, las variables f_R y V_T se determinan a partir de la minimización del trabajo mecánico respiratorio, el cual depende de los parámetros R_{rs} y E_{rs} que a su vez dependen de f_R y V_T . Este problema fue resuelto mediante cálculos iterativos. La figura 6.4 muestra el diagrama de flujo del algoritmo desarrollado. Para esto, se suponen inicialmente unos valores determinados (hipotéticos) $f_{(R-hip)}$ y $V_{(T-hip)}$ y R_{rs} y E_{rs} asociados. Luego se optimiza el patrón ventilatorio y se observa si los valores simulados $f_{(R-sim)}$ y $V_{(T-sim)}$ son aproximadamente iguales a los supuestos. Si no es así, se repite el proceso utilizando los valores f_R y V_T de la simulación previa. El proceso iterativo finaliza cuando cuando $f_{(R-sim)} \approx f_{(R-hip)}$ y $V_{(T-sim)} \approx V_{(T-hip)}$. Las tolerancias establecidas para cada variable fueron 1.0 resp/min y 0.05 L respectivamente.

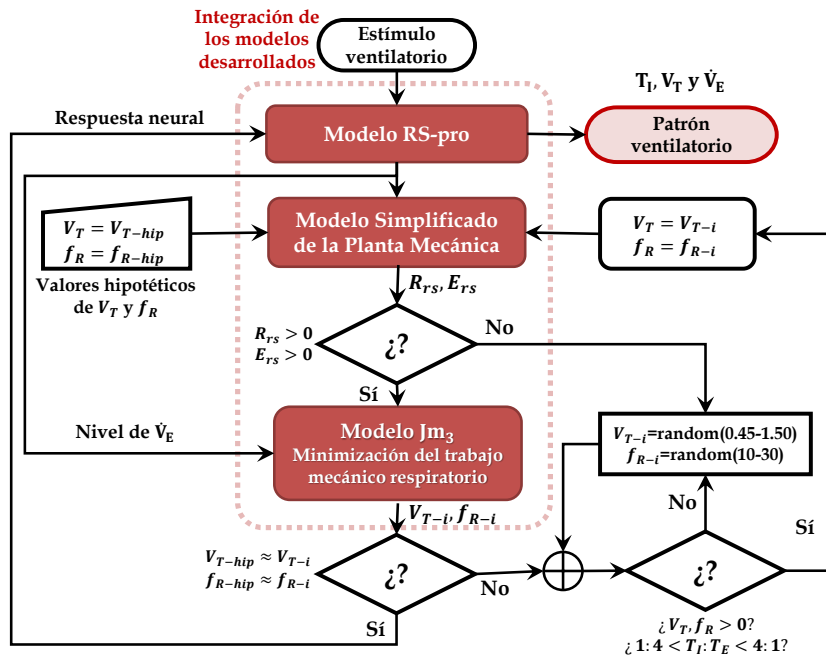


Figura 6.4. Integración del modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [1, 2] y los modelos **RS-pro** y **Jm₃** previamente implementados

Al igual que en [2], para garantizar la convergencia del controlador a una solución con sentido fisiológico las siguientes restricciones fueron consideradas en cada iteración:

$$[V_A, f_R, E_{rs}, R_{rs}] \geq 0 \quad (6.10)$$

$$1 : 4 \leq T_I : T_E \leq 4 : 1 \quad (6.11)$$

6.3. Submodelos

Teniendo en cuenta que la dispersión del patrón ventilatorio de la base de datos de pacientes con EPOC (22.15%) y EPR (20.33%) utilizadas para la predicción del patrón ventilatorio en pacientes obstructivos y restrictivos es superior a la obtenida para sujetos sanos (13.75%), debido a que cada paciente padece de una severidad diferente de la enfermedad, se definen tres submodelos que permiten abarcar las nubes de puntos de los datos experimentales y, con ello, mejorar la capacidad de predicción del modelo.

Para definir los submodelos de cada patología respiratoria, un análisis exploratorio de los datos experimentales fue realizado. En este sentido, si se analiza la variabilidad de los datos experimentales, se tiene que la dispersión de los patrones ventilatorios de cada sujeto viene dada, primero, por los diferentes valores de \dot{V}_E alcanzados para cada uno de los estímulos generados y, segundo, por los diferentes valores de T_I y V_T adoptados por cada sujeto para ajustar el nivel de ventilación demandado. Por esta razón y con la finalidad de que los diferentes niveles de enfermedad implementados para simular cada patología se distribuyan de manera uniforme en la nube de datos experimentales, un análisis de componentes principales fue realizado considerando a las variables T_I y V_T de cada grupo de sujetos. Previo al análisis las variables fueron estandarizadas. La figura muestra las varianzas explicadas por cada una de las componentes principales del análisis, en este caso la primera componente posee más del 80% de la variación de los datos para ambas patologías.

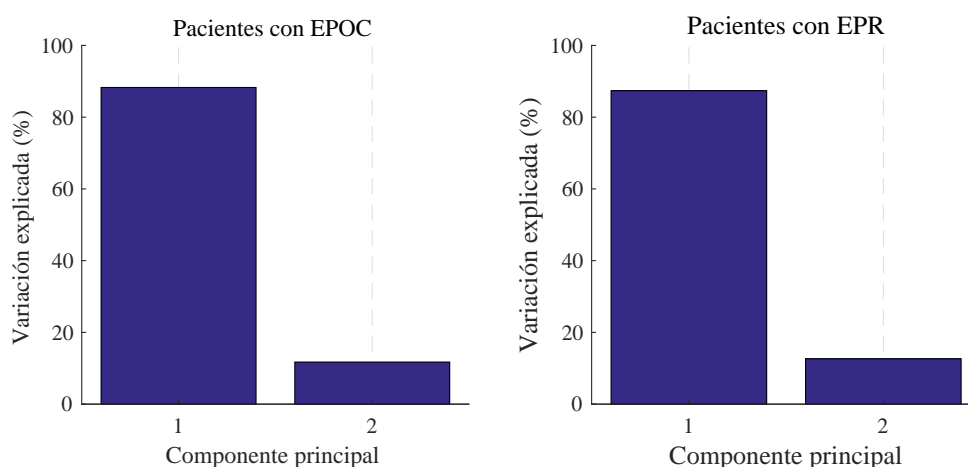


Figura 6.5. Componentes principales: porcentajes de las variaciones explicada

Dado que el objetivo del proceso de clasificación aquí presentado es establecer para un determinado valor de \dot{V}_E el patrón ventilatorio L_j más próximo en función de T_I y V_T , la primera componente del análisis fue utilizada para crear tres subconjuntos de datos a partir de los cuales fueron definidos los diferentes niveles de severidad. En este caso, el rango

de variación de dicha componente fue dividido en tres segmentos iguales y para cada uno de ellos fueron identificadas las correspondientes muestras de \dot{V}_E , T_I y V_T . La figura 6.6 muestra los resultados obtenidos para cada patología. En cada caso, se pueden apreciar tres subconjunto de datos claramente diferenciados en función de T_I y V_T .

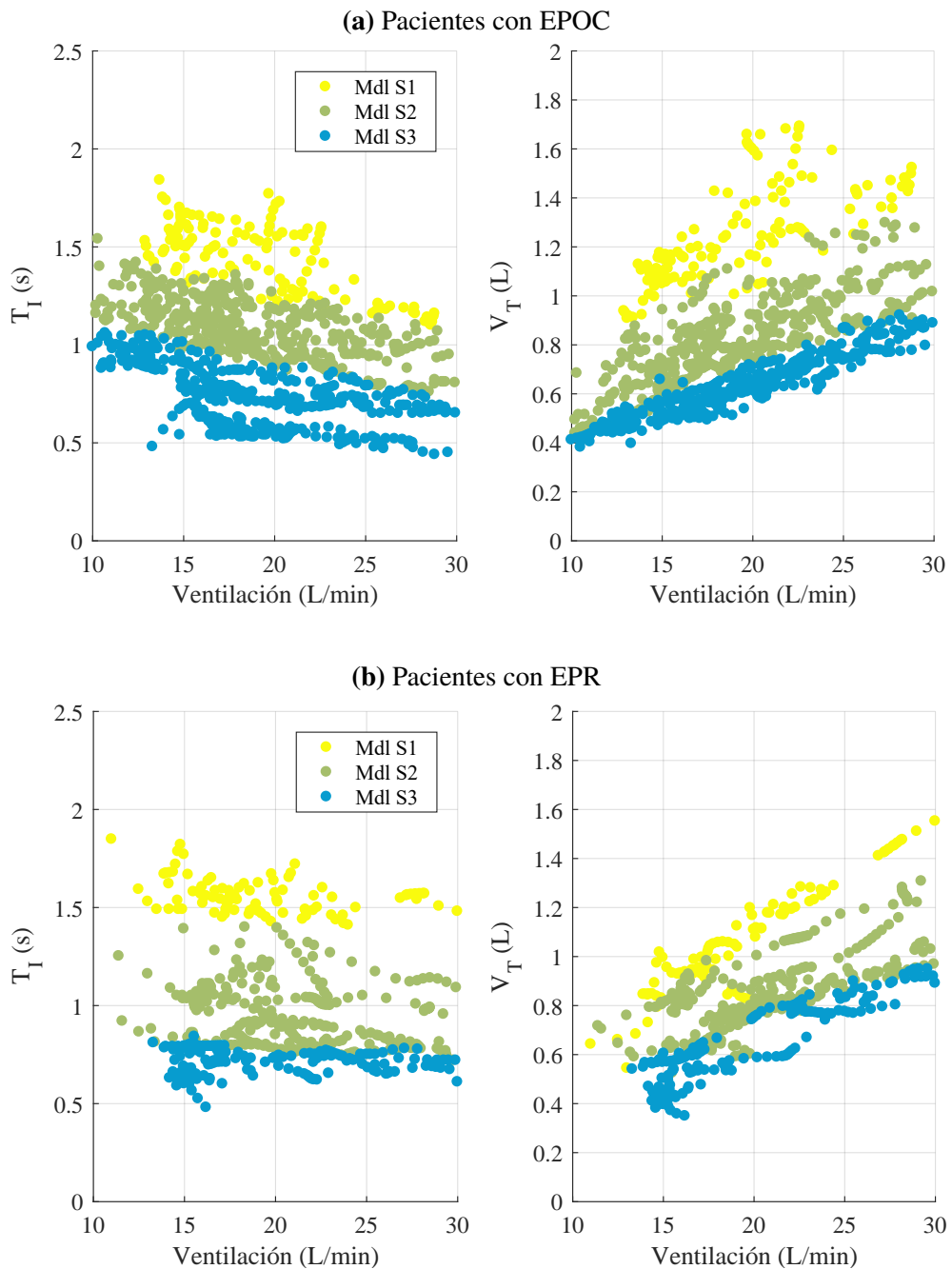


Figura 6.6. Subconjuntos de datos establecidos para la identificación de los diferentes niveles de enfermedad del clasificador implementado. Los subconjuntos de datos fueron establecidos a partir de un análisis de componentes principales

6.4. Ajuste de parámetros de la planta mecánica

Para simular los 3 submodelos de cada patología respiratoria, el modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [2] fue configurado variando los parámetros establecidos por Barbini, et al. [3] para simular patologías obstructivas y los establecidos en Zhao, et al. [1] para simular patologías restrictivas. El ajuste de cada submodelo fue realizado buscando el vector de parámetros x que minimizaba las diferencias entre la respuesta del modelo y los datos experimentales de cada uno de los subconjuntos identificados en la subsección anterior, tal como se indica a continuación:

$$\min\{\text{ECM}(x) : c(x) \leq 0\} \quad (6.12)$$

En dicha ecuación EP es el error de predicción calculado a partir de la ecuación 2.35 y c denota las restricciones, formadas por desigualdades, que definen el espacio de búsqueda de los valores de x . Estos han sido definidos según lo establecido en [1] de manera tal que para los pacientes obstructivos $K_4 > 9.5$, $a > 0.35$, $b > 2.0$ y $\text{FRC} > 3.00$ y para los pacientes restrictivos $a_v < 1.30$, $b_v < 5.2$, $c_v > 8.0$ y $d_v > 4.0$ (ver tabla 6.1). Dicho proceso de optimización fue llevado a cabo utilizando el algoritmo de optimización global CMA-ES [10].

La identificación de los parámetros de cada submodelo fue realizada de manera secuencial. Primero, se identificó el primer submodelo, luego, a partir de los parámetros obtenidos para el primero, se identificó el segundo y así sucesivamente para ambas patologías. Los parámetros fueron variados siguiendo las tendencias propuestas en [3, 1]. La figura 6.7 describe el algoritmo implementado. En este caso, la evaluación de cada set de parámetros x implicó a su vez el cálculo de las superficies de R_{rs} y de E_{rs} así como el ajuste de los parámetros de las expresiones 6.8 y 6.9, a fin de poder determinar a R_{rs} y E_{rs} en función de f_R y V_L .

Con el objetivo de disminuir el coste computacional de este proceso, 10 valores representativos de \dot{V}_E , T_I y V_T para cada subconjunto de datos fueron seleccionados y los valores FRC y V_c fueron fijados según cada caso. Adicionalmente, las siguientes tolerancias fueron establecidas para cada uno de los parámetros restantes:

- **Para pacientes con EPOC:** $\text{Tol}(K_4)=0.5$ y $\text{Tol}(a)=0.05$
- **Para pacientes con EPR:** $\text{Tol}(a_v)=0.05$, $\text{Tol}(b_v)=0.05$, $\text{Tol}(c_v)=0.5$ y $\text{Tol}(d_v)=0.05$.

Luego, la optimización del patrón ventilatorio fue realizada iterativamente, tal como se explicó en la subsección 6.2.3. La convergencia del algoritmo estuvo dada por el número máximo de evaluaciones ($N = 400$).

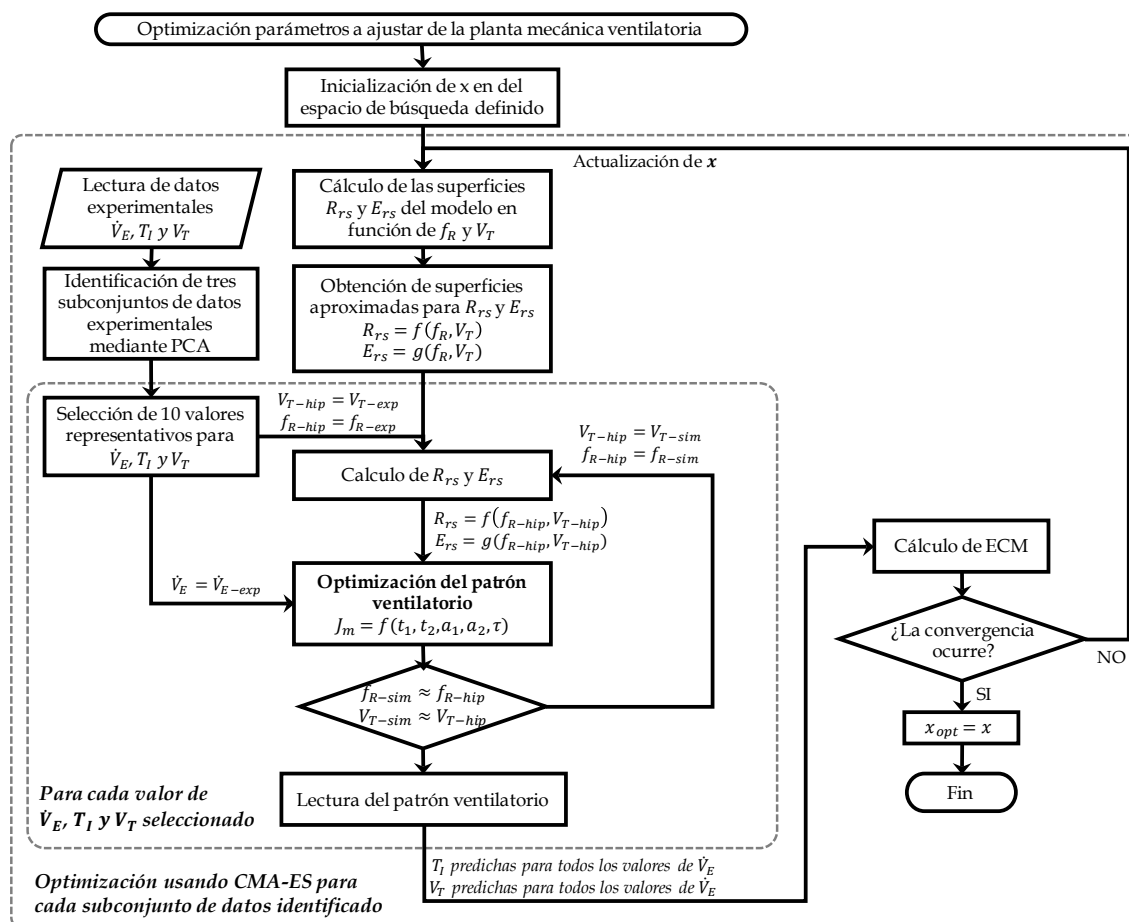


Figura 6.7. Diagrama de flujo del algoritmo implementado para ajustar los parámetros de la planta mecánica relacionados con cada una de las patologías bajo estudio.

6.4.1. Pacientes obstructivos

Análisis exploratorio

Tal como se mencionó anteriormente, en el caso del modelo funcional de la mecánica ventilatoria propuesto por Zhao et al. en [1] y simplificado por Hernández en [2] para su incorporación en modelos complejos del sistema respiratorio, tal como los abordados en esta tesis doctoral, la simulación de patologías obstructivas es lograda aumentando: 1) el parámetro K_4 , que representa la resistencia de la vía aérea inferior, 2) los parámetros a y b , relacionados con las características viscoelásticas de la vía aérea central, y 3) la capacidad residual funcional (FRC), a causa de la hiperinflación dinámica. Adicionalmente, debido a que el objetivo de la simplificación de este modelo en [2] y en esta tesis doctoral es la estimación de los parámetros R_{rs} y E_{rs} ciclo a ciclo, la dinámica de las diferentes variables del modelo en [1] dentro de cada ciclo respiratorio no es tenida en cuenta. Esta consideración

conlleva a igualar la variable V_c a un valor constante que representa el flujo medio en la vía aérea central durante un ciclo respiratorio y, por lo tanto, a la no dependencia del modelo del parámetro b . Dado que las patologías obstructivas se caracterizan por un estrechamiento de la vía aérea, para la simulación de este tipo de enfermedades el parámetro V_c es disminuido.

A fin de determinar cómo los parámetros previamente mencionados afectan la resistencia y elastancia globales del sistema respiratorio, fue realizado un análisis de sensibilidad variando de manera independiente los parámetros K_4 , a , FRC y V_c , tal como se indica a continuación:

- Primero, variando uno de los parámetros y considerando para el resto de parámetros los valores propuestos en [1] para la simulación de pacientes obstructivos. En este caso, se utilizaron 10 valores representativos de V_T y f_R de los datos experimentales de pacientes con EPOC a fin de determinar cómo los diferentes patrones ventilatorios experimentales (V_T y f_R) afectaban la estimación de los parámetros R_{rs} y E_{rs}
- Segundo, utilizando valores definidos dentro del espacio \mathfrak{R}^4 dado por los intervalos $[0, 200]$, $[0.05, 3]$, $[2.0, 5.0]$ y $[0, 0.1]$, respectivamente y partiendo de los valores considerados en [1] para la simulación de sujetos sanos. Para cada parámetro se consideraron 50 valores equidistantes.

La figura 6.8 muestra los resultados obtenidos para el primer análisis. Contrario a lo que se plantea en [1], incrementos en los parámetros K_4 , a y FRC no siempre conllevan a aumentos de R_{rs} y, por lo tanto, del grado de severidad de la enfermedad. Específicamente para este análisis, R_{rs} aumentó sólo para valores de K_4 inferiores a 65. Para el parámetro V_c , R_{rs} presentó curvas convexas con valores máximos en sus extremos (comportamiento esperado si se tiene en cuenta la dinámica de las variables R_c y E_{aw} , ver ecuaciones 2.26, 2.27 y 6.1).

Si bien la dinámica de R_{rs} y E_{rs} cambia con variaciones en los parámetros K_4 , a , FRC y V_c , los diferentes valores de V_T y f_R para cada caso no parecen variar sus comportamientos o tendencias. Solo desplazamientos de las curvas hacia arriba o hacia abajo en función de la ventilación fueron observados (en todos los casos, aumentos de \dot{V}_E conllevaron a decrementos de R_{rs} e incrementos de E_{rs}).

Teniendo en cuenta estos resultados y con el fin de evaluar cómo la variación simultánea de los parámetros implicados en la simulación de pacientes obstructivos afecta tanto a la resistencia como a la elastancia resultantes, el segundo análisis, considerando los valores propuestos en [1] para la simulación de sujetos sanos (ver Tabla 2.2) fue realizado. Para su simplificación, variaciones simultáneas de K_4 y a y de FRC y V_c fueron realizadas de manera

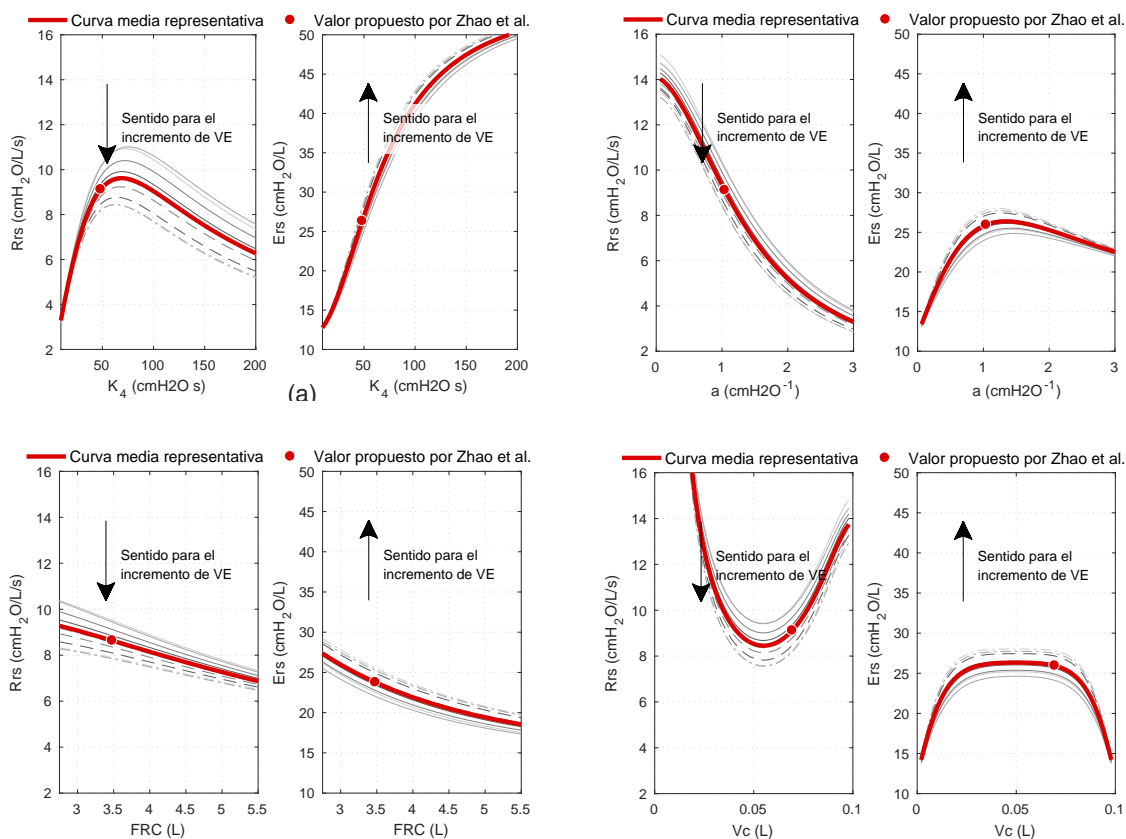


Figura 6.8. Algoritmo propuesto para la incorporación del modelo simplificado de Zhao en el controlador mecánico

independiente considerando un valor representativo de f_R y V_T de la base de datos de sujetos con EPOC.

Las figuras 6.9 y 6.10 muestran los resultados obtenidos. Tales resultados corroboran los ya adquiridos en el primer análisis: la resistencia equivalente R_{rs} disminuye con incrementos en los parámetros a , V_c y FRC . Con respecto a la variable K_4 , para valores de a inferiores a 0.35, la resistencia aumenta progresivamente con aumentos de K_4 , mientras que para el resto de valores la resistencia presenta un punto máximo a partir del cual empieza a descender. Este máximo es más pronunciado y se desplaza más hacia la izquierda y es cada vez menor a medida que incrementa el valor del parámetro a . Por otra parte, la elastancia equivalente presenta sus valores máximos en valores bajos de a y altos de K_4 y en valores medios de V_c y altos de FRC .

Dado que tanto la resistencia como la elastancia equivalentes fueron más sensibles a variaciones del parámetro K_4 cuando el parámetro a exhibía valores inferiores a 0.5 y que para la simulación de pacientes obstructivos es necesario considerar valores bajos de V_c ,

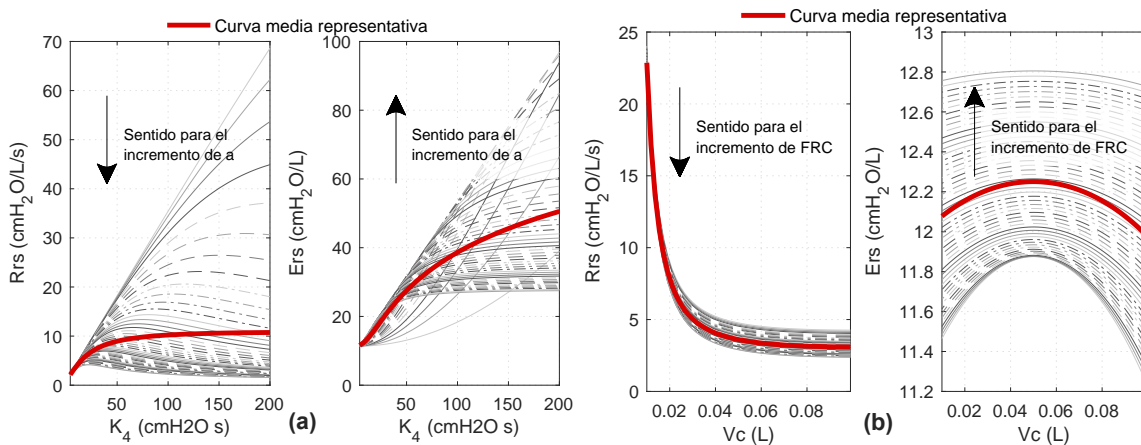


Figura 6.9. Variación de la resistencia y la elastancia equivalentes totales (R_{rs} y E_{rs} , respectivamente) en función de: (a) K_4 para valores de a entre 0.05 y 3 y (b) V_c para valores de FRC entre 2 y 5

para simular aumentos de la resistencia en la vía aérea central, y valores altos de FRC, para simular la hiperinflación generada por la obstrucción, se concluye lo siguiente:

- Para la simulación de niveles obstructivos cada vez más severos, será necesario considerar el compromiso existente entre los parámetros K_4 y a , es decir, resistencias y elastancias altas podrán ser logradas con aumentos de K_4 y a , siempre y cuando el valor seleccionado para K_4 no supere aquel valor para el cual la resistencia alcanza su punto máximo y, por lo tanto, empieza a disminuir.
- Los niveles más severos de la enfermedad solo podrán ser obtenidos con valores altos de K_4 y bajos de a

Optimización

Teniendo en cuenta los anteriores resultados y el algoritmo implementado para el ajuste de los parámetros del modelo simplificado de la mecánica ventilatoria (ver figura 6.7), el ajuste de la respuesta del modelo a cada uno de los subconjuntos de datos identificados previamente fue realizada fijando FRC y V_c , según cada caso, y buscando los valores del vector de parámetros $x = [K_4, FRC]$ que minimizaba el ECM. En la tabla 6.4 se muestran los resultados obtenidos.

En la figura 6.11 se presentan las superficies de variación de R_{rs} y E_{rs} obtenidas para pacientes con EPOC en función de f_R y V_A . Teniendo en cuenta las consideraciones realizadas en [2], la generación de dichas gráficas fue realizada despreciando el parámetro K_2 de la ecuación 2.24 y reemplazando la función sigmoidea de la ecuación 2.29 por la ecuación lineal 6.3. Para este último caso, se cuidó que los valores de volumen experimentales y

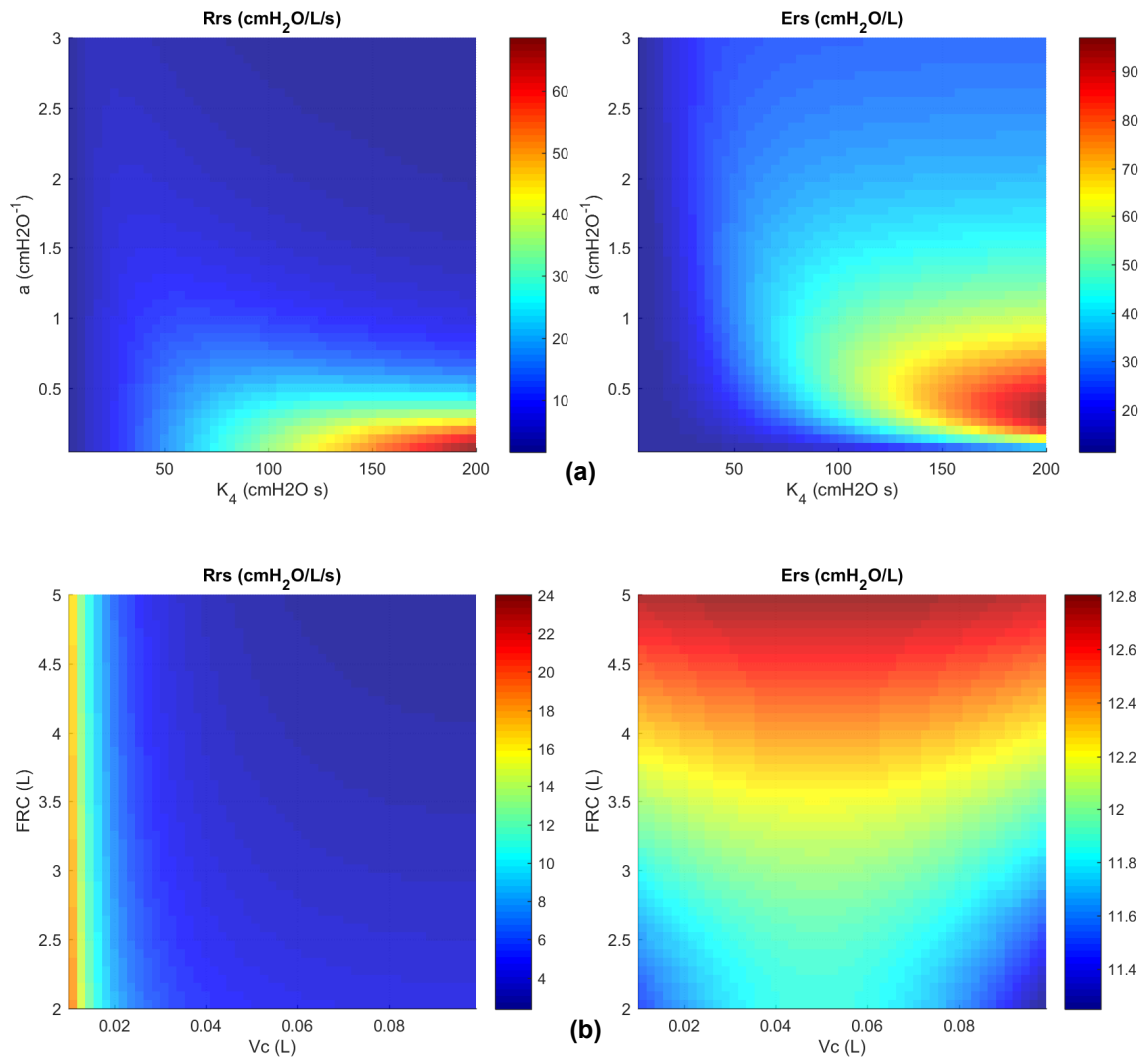


Figura 6.10. Variación de la resistencia y la elastancia equivalentes totales (Rrs y Ers, respectivamente) en función de: (a) K_4 y a y (b) V_c y FRC

Tabla 6.4. Valores asignados a los parámetros de la vía aérea del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria de Zhao para la simulación pacientes obstructivos. Se configuran diferentes niveles de EPOC.

Modelo EPOC	K_4 (cmH ₂ O · s)	V_c (L)	a (cmH ₂ O ⁻¹)	b (cmH ₂ O)	FRC (L)	error (%)
S ₁	69.00	0.069	1.750	6.000	3.50	8.73
S ₂	105.50	0.066	1.150	8.000	3.75	9.22
S ₃	156.00	0.063	0.750	9.000	4.00	13.03

simulados estuvieran dentro del rango de volumen pulmonar ($V_L = V_A + FRC$) determinado por [1] para el cual la elastancia puede ser caracterizada como una función lineal dependiente de V_L , es decir, $a_v \leq V_L \leq (a_v + b_v)$ con $a_v = 1.30$ L y $b_v = 5.2$ L. Si se tienen en cuenta

tanto el rango de V_T experimental como los valores de FRC considerados para simular cada submodelo, se puede deducir que todos los volúmenes quedan dentro de dicho rango.

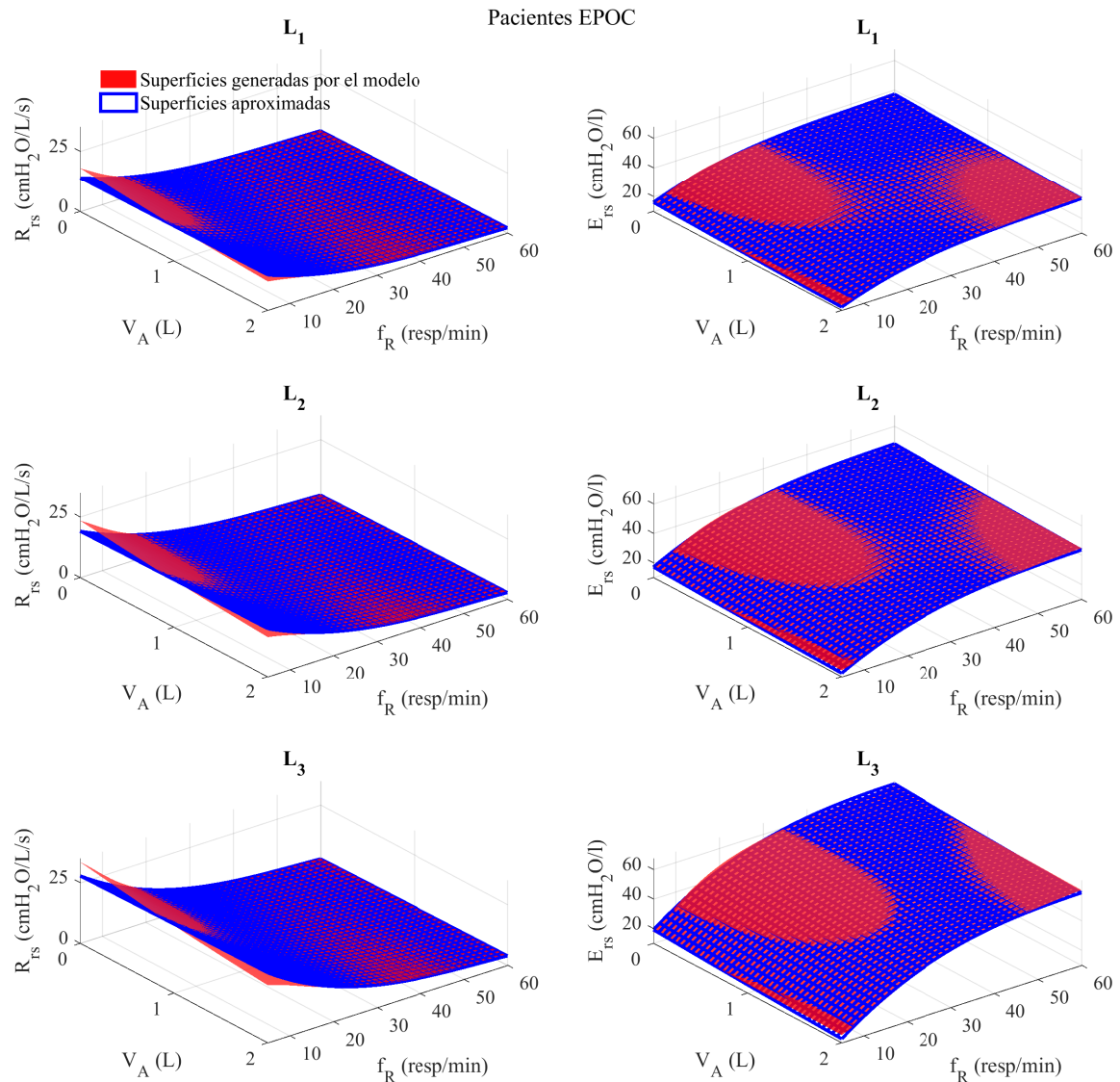


Figura 6.11. Superficies exactas y planos aproximados de R_{eq} y E_{eq} obtenidas para los tres submodelos establecidos para la predicción de la respuesta ventilatoria de pacientes con EPOC. Los valores de los volúmenes son mostrados con relación a la capacidad residual funcional (FRC) considerada en cada caso

La tabla 6.5 muestra los valores de los coeficientes de ajuste de las expresiones R_{rs} y E_{rs} obtenidos en cada uno de los submodelos establecidos para pacientes con EPOC, S_1 , S_2 y S_3 . En este caso, se puede observar que el error promedio cometido ($\leq 3,56\%$) es inferior al hallado en [2] en donde fueron utilizadas expresiones lineales para tales ajustes (error promedio 7.30%). Los valores obtenidos para cada parámetro en todos los casos fueron diferentes a cero, lo que indica la fuerte relación existente entre el factor lineal y cuadrático de V_L y f_R y los parámetros mecánicos R_{rs} y E_{rs} .

Tabla 6.5. Coeficientes de ajuste para R_{rs} y E_{rs} de los niveles establecidos para la simulación de pacientes con EPOC (ver ecuaciones 6.8 y 6.9).

Modelo EPOC	R_{rs}					error (%)	E_{rs}					error (%)
	a_0	a_1	a_2	a_3	a_4		b_0	b_1	b_2	b_3	b_4	
S ₁	16.244	-0.842	0.016	0.694	-0.053	2.839	18.217	1.425	-0.026	-3.432	0.186	1.385
S ₂	19.920	-1.073	0.019	1.587	-0.133	2.581	22.865	1.845	-0.030	-4.711	0.242	1.471
S ₃	30.913	-1.516	0.026	1.288	-0.082	2.362	29.394	2.593	-0.038	-7.018	0.367	1.744

La tabla 6.6 muestra en media y desviación estándar los valores de R_{rs} y E_{rs} obtenidos para submodelo de enfermedad. En este caso se puede observar que cada submodelo está caracterizado por aumentos tanto de la resistencia como de la elastancia del sistema respiratorio.

Tabla 6.6. Valores de resistencia (R_{rs}) y elastancia (E_{rs}) equivalentes, en media y desviación estándar, obtenidos para cada uno de los niveles de EPOC configurados.

Modelo EPOC	R_{rs} (cmH ₂ O · s · L ⁻¹)	E_{rs} (cmH ₂ O · L ⁻¹)
S ₁	5.307 ± 3.668	29.391 ± 6.081
S ₂	7.438 ± 5.004	36.788 ± 9.184
S ₃	10.722 ± 7.309	48.665 ± 13.867

En la figura 6.12 se presentan los datos experimentales de los 10 pacientes con EPOC bajo estudio durante ejercicio incremental y los resultados de la simulación realizada. El subconjunto de datos utilizado para el ajuste de cada submodelo es mostrado con un color diferente. Las curvas negras punteadas representan la tendencia central de los datos. Se puede observar que, a excepción de la variable V_T para el submodelo S₃, el ajuste de la respuesta del modelo a cada subconjunto de datos es relativamente bueno.

Análogamente, en la figura 6.13 se muestran los valores de trabajo respiratorio obtenidos para cada caso. Se puede apreciar que cada modelo está relacionado con trabajos mayores y, por lo tanto, podrían asociarse a niveles cada vez más severos de la patología.

6.4.2. Pacientes restrictivos

Análisis exploratorio

Para la simulación de pacientes restrictivos los parámetros de la vía aérea se consideran iguales a los de un sujeto normal. En este caso solo es modificada la elastancia pulmonar, es decir, los parámetros a_v , b_v , c_v y d_v que relacionan el volumen pulmonar con la presión

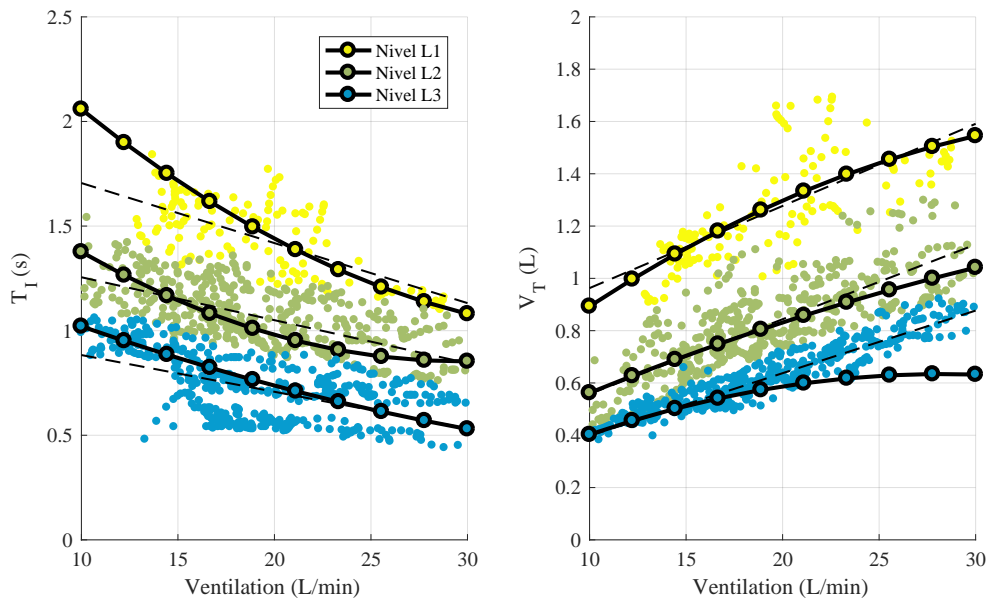


Figura 6.12. Comparación de las respuestas obtenidas para los 3 submodelos de enfermedad definidos para la simulación de pacientes con EOC. Los grupos de datos utilizados para realizar el ajuste de los parámetros de submodelo se muestran con colores diferentes.

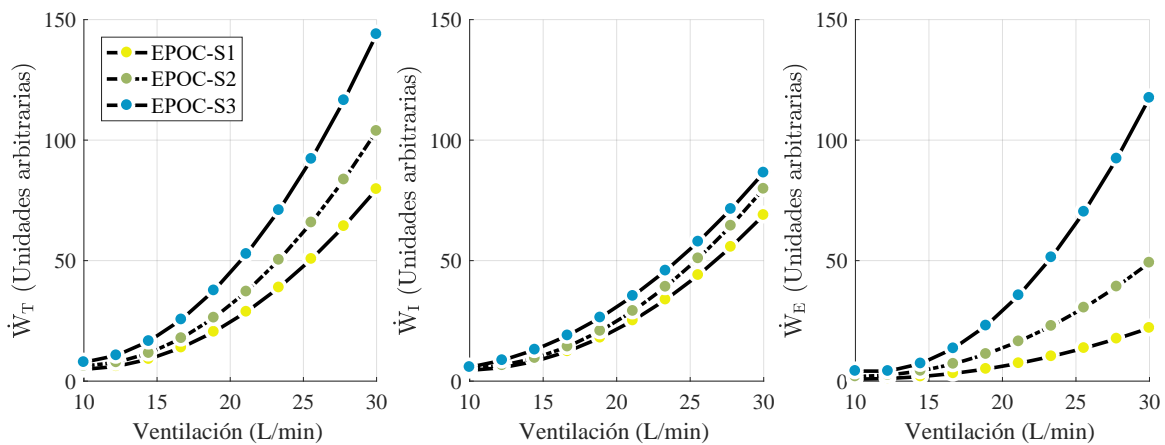


Figura 6.13. Valores de trabajo total (\dot{W}_T), trabajo inspiratorio (\dot{W}_I) y trabajo espiratorio (\dot{W}_E) en función de la ventilación obtenidos para los submodelos de EOC propuestos. Cada submodelo de EOC puede ser relacionado con un estado más severo de la enfermedad.

transpulmonar y permiten, por lo tanto, determinar la elastancia pulmonar, E_L (ver ecuaciones 2.29 y 6.3). La figura 2.7 describe la relación entre estas variables considerando los valores propuestos en [1] para la simulación de un sujeto sano. En este caso, el parámetro a_v representa la asíntota inferior de la curva sigmoidea de presión vs. volumen, b_v la diferencia entre las asíntotas superior e inferior, c_v el punto de inflexión de la curva sigmoidea entre ambas asíntotas y d_v el rango de presión en el que la elastancia tiene un comportamiento mayormente lineal o constante. Este rango está comprendido entre $(c - 2d)$ y $(c + 2d)$.

Dado que los pacientes restrictivos se caracterizan por una alta elastancia y volúmenes pulmonares bajos, la simulación de esta patología es lograda disminuyendo los parámetros

FRC, a_v y b_v , relacionados con el volumen pulmonar y aumentando los parámetros c_v y d_v , relacionados con la presión transpulmonar. En este sentido, aumentos en el parámetro c_v generan desplazamientos hacia la derecha de la curva sigmoidea, lo que implica que para mover una misma cantidad de volumen es necesaria una presión transpulmonar mayor. Por otra parte, incrementos en el parámetro d_v conllevan a aumentos en el intervalo lineal de la curva sigmoidea. Esto último sumado a la disminución de a_v y b_v hace que la pendiente del intervalo lineal de la curva sigmoidea disminuya, aumentando por lo tanto la elastancia pulmonar, E_L .

A fin de determinar cómo los parámetros previamente mencionados afectan a la resistencia y elastancia globales del sistema respiratorio, variaciones simultáneas de los parámetros $[a_v, b_v]$ y $[c_v, d_v]$ fueron realizadas. Dado que FRC es un parámetro común a ambas patologías, los resultados con pacientes EPOC fueron tenidos en cuenta en este análisis. Las figuras 6.14 y 6.15 muestran los resultados obtenidos. En este caso se puede observar, tal como se indica en [1], la elastancia total es mayor a valores bajos de a_v y b_v y aumenta con incrementos simultáneos tanto de c_v como de d_v . Aunque este análisis puede resultar simple, más aún teniendo en cuenta que la dinámica del modelo puede llegar a ser más compleja si se considera la variación simultánea de todos los parámetros, los resultados obtenidos aquí representan un buen indicio para inferir que aumentos simultáneos de los parámetros a_v , b_v , c_v y d_v conducen a elastancias cada vez mayores, según lo establecido por Zhao et al. [1]. En este caso, la variable $R_{r,s}$ aumenta alcanzando valores máximos alrededor de 4.15 cmH₂O/L/s.

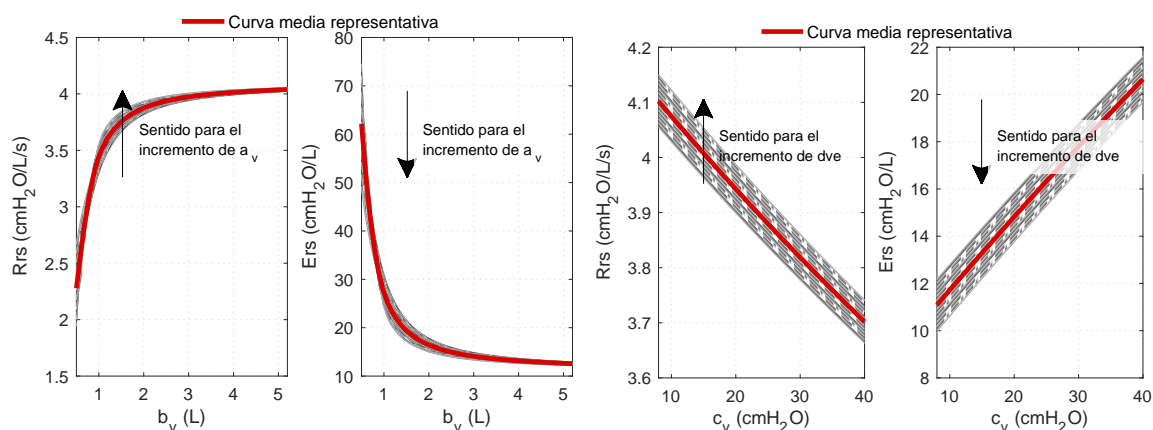


Figura 6.14. Variación de la resistencia y la elastancia equivalentes totales (R_{rs} y E_{rs} , respectivamente) en función de: (a) b_v , para valores de a_v entre 0.5 y 1.3 y (b) c_v , para valores de d_v entre 4 y 15

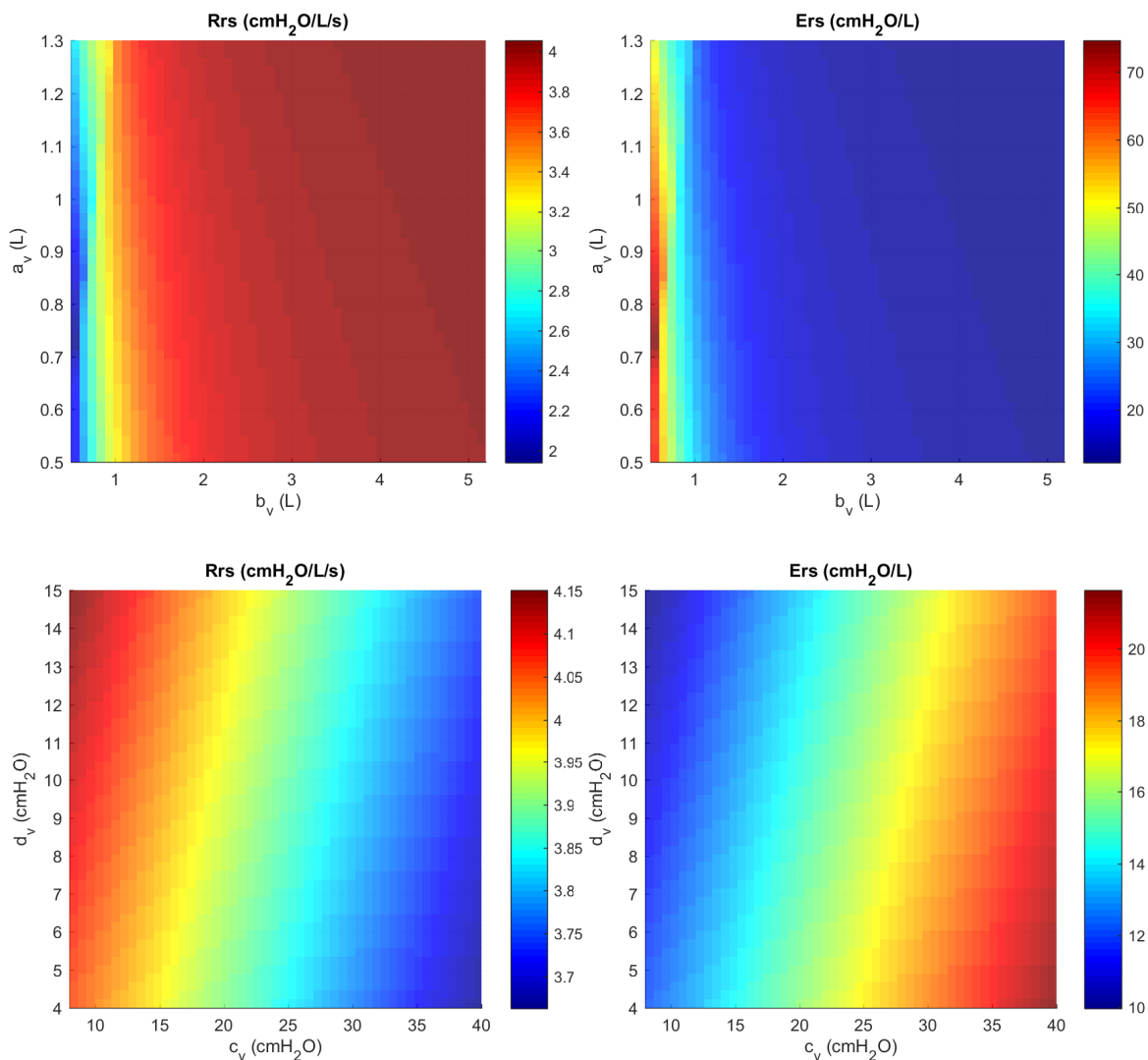


Figura 6.15. Variación de la resistencia y la elastancia equivalentes totales (Rrs y Ers , respectivamente) en función de: (a) a_v y b_v y (b) c_v y d_v

Optimización

Teniendo en cuenta los anteriores resultados y el algoritmo implementado para el ajuste de los parámetros del modelo simplificado de la mecánica ventilatoria (ver figura 6.7), el ajuste de la respuesta del modelo a cada uno de los subconjuntos de datos identificados previamente fue realizada fijando a FRC, según cada caso, y buscando los valores del vector de parámetros $x = [a_v, b_v, c_v, d_v]$ que minimizaba el ECM. En la tabla 6.7 se muestran los resultados obtenidos.

Al igual que en los pacientes con EPOC, se cuidó que los rangos de valores de V_T experimentales y simulados estuvieran siempre dentro del rango lineal definido por $a_v \leq V_L \leq (a_v + b_v)$ para E_L . La figura 6.16, muestra las curvas E_L vs. V_L obtenidas utilizando la

Tabla 6.7. Valores asignados a los parámetros de la elastancia pulmonar ($E_l = f(a_v, b_v, c_v, d_v)$) del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria de Zhao para la simulación pacientes restrictivos. Se configuran diferentes niveles de EPR.

Modelo EPR	a_v (L)	b_v (L)	c_v (cmH ₂ O)	d_v (cmH ₂ O)	FRC (L)	error (%)
S ₁	1.00	3.25	13.50	5.80	1.50	5.76
S ₂	0.75	2.25	28.50	8.50	1.25	17.55
S ₃	0.50	1.50	38.50	15.50	0.85	21.43

ecuación 2.29 y la ecuación del modelo linealizado 6.3 para cada uno de los submodelos establecidos. Las curvas son comparadas con las parejas de valores (V_L, E_L) utilizadas durante la simulación del modelo. Se puede observar que para todos los casos, los volúmenes simulados estuvieron dentro del rango lineal, lo que valida el uso de la expresión 6.3 en cada uno de los submodelos de enfermedad formulados.

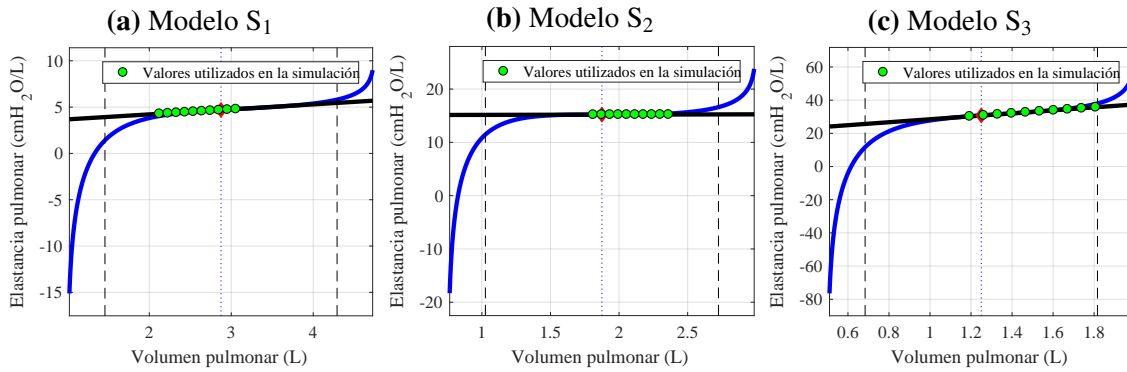


Figura 6.16. Curvas del volumen pulmonar vs. la elastancia pulmonar correspondientes a los parámetros a_v , b_v , c_v y d_v obtenidos para los tres submodelos establecidos para pacientes con EPR, según la ecuación 2.29 (curva azul) y la ecuación del modelo linealizado 6.3 (línea negra). Los puntos utilizados en la simulación del modelo son resaltados en verde.

En la figura 6.17 se presentan las superficies de variación de R_{r_s} y E_{r_s} obtenidas para pacientes con EPR en función de f_R y V_A . La tabla 6.8 muestra los valores de los coeficientes de ajuste de las expresiones R_{r_s} y E_{r_s} obtenidos en cada uno de los submodelos establecidos para los pacientes restrictivos o con EPR, S₁, S₂ y S₃. En este caso, se puede observar que el mayor error promedio cometido ($\leq 2,70\%$) fue inferior al hallado en [2] para este mismo tipo de patologías, el cual fue $\leq 4,24\%$. Los valores de los parámetros a_1 y a_2 fueron iguales a cero, lo que indica la no dependencia de R_{r_s} de la frecuencia respiratoria, f_R . Análogamente, los valores de los parámetros b_1 y b_2 fueron muy cercanos a cero, lo que indica también la poca dependencia de E_{r_s} de f_R . Esta tendencia puede ser observada en las superficies R_{r_s} y E_{r_s} generadas para la simulación de este tipo de pacientes en donde se evidencia que tanto

R_{rs} como E_{rs} tienden a permanecer constantes ante variaciones de f_R (ver figura 6.17). Por otra parte, los parámetros a_3 y a_4 y b_3 y b_4 reflejaron una fuerte dependencia tanto lineal como cuadrática entre R_{rs} y E_{rs} y el volumen pulmonar, V_L .

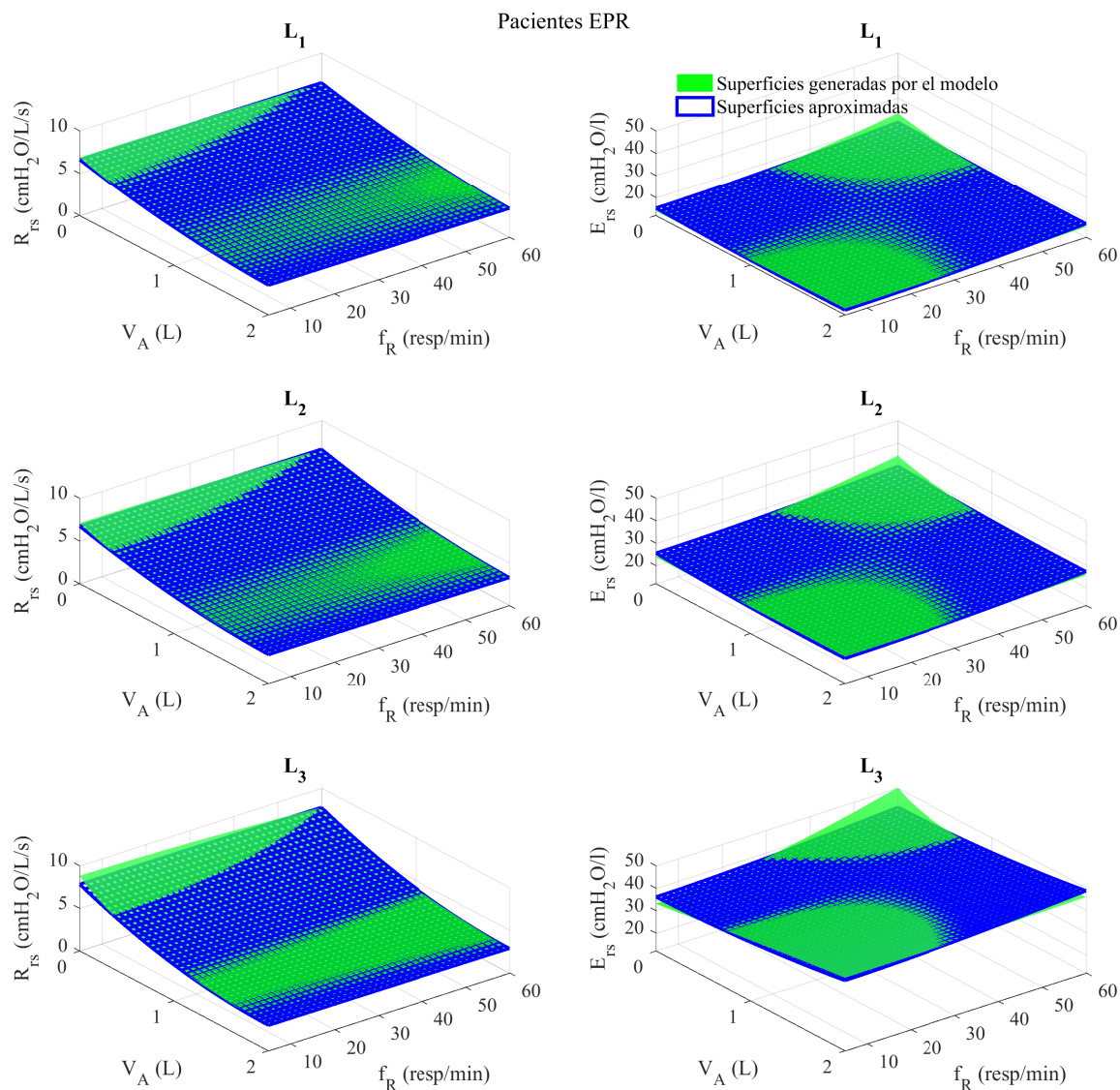


Figura 6.17. Superficies exactas y planos aproximados de R_{eq} y E_{eq} obtenidas para los tres submodelos establecidos para la predicción de la respuesta ventilatoria de pacientes con EPR. Los valores de los volúmenes son mostrados con relación a la capacidad residual funcional (FRC) considerada en cada submodelo.

La tabla 6.9 muestra en media y desviación estándar los valores de R_{rs} y E_{rs} obtenidos para cada submodelo. En este caso se puede observar que su simulación se caracteriza especialmente por aumentos de la elastancia del sistema respiratorio.

En la figura 6.18 se grafican los datos experimentales de los 8 pacientes con EPR durante ejercicio incremental y los resultados de la simulación realizada. El subconjunto de datos de cada submodelo fue visualizado con un color diferente con el fin de visualizar el ajuste del

Tabla 6.8. Coeficientes de ajuste para R_{rs} y E_{rs} de los niveles establecidos para la simulación de pacientes con EPR (ver ecuaciones 6.8 y 6.9).

Nivel de EPR	R_{rs}					error (%)	E_{rs}					error (%)
	a_0	a_1	a_2	a_3	a_4		b_0	b_1	b_2	b_3	b_4	
S ₁	12.033	0.000	0.000	-4.501	0.588	0.791	18.964	-0.001	0.001	-3.297	0.546	2.688
S ₂	11.684	0.000	0.000	-4.836	0.700	1.054	30.357	-0.001	0.001	-4.816	0.789	1.972
S ₃	12.767	0.000	0.000	-6.826	1.189	2.170	36.647	-0.001	0.002	-2.012	1.511	2.212

Tabla 6.9. Valores de resistencia (R_{rs}) y elastancia (E_{rs}) equivalentes, en media y desviación estándar, obtenidos para cada uno de los niveles de EPR configurados.

Nivel de EPOC	R_{rs} (cmH ₂ O · s · L ⁻¹)	E_{rs} (cmH ₂ O · L ⁻¹)
S ₁	4.629 ± 0.952	15.887 ± 1.490
S ₂	4.559 ± 1.038	25.397 ± 1.751
S ₃	4.599 ± 1.544	40.847 ± 2.909

modelo a cada uno de ellos. Las curvas negras punteadas representan la tendencia central de los datos. En este caso, se puede observar que, a excepción de la variable T_I para el submodelo S₃, el ajuste de la respuesta del modelo a cada subconjunto de datos es relativamente bueno.

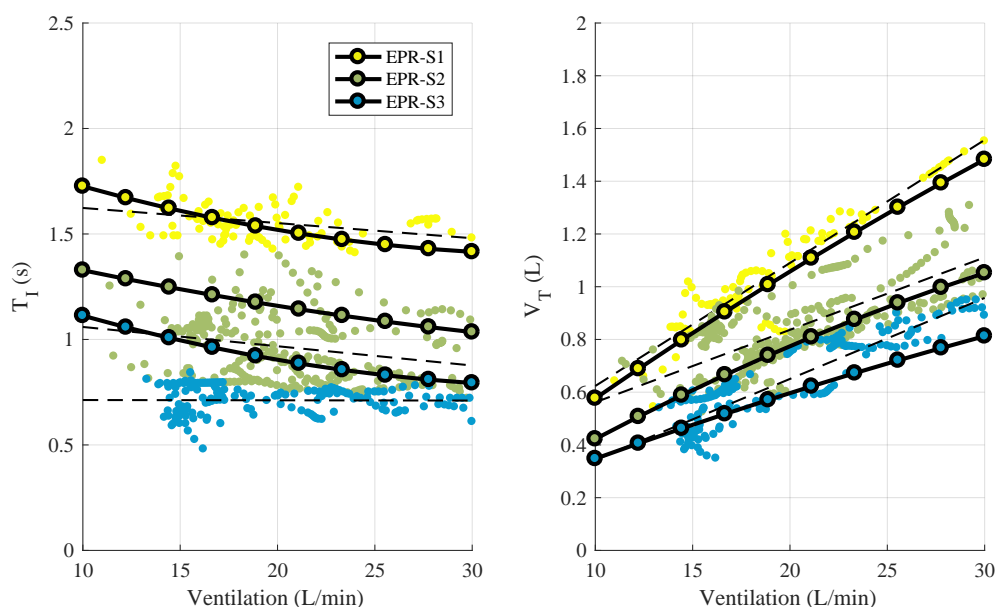


Figura 6.18. Comparación de las respuestas obtenidas para los 3 submodelos definidos para la simulación de pacientes con EPR. Los grupos de datos utilizados para realizar el ajuste de los parámetros de cada submodelo se muestran con colores diferentes.

En la figura 6.19 se muestran los valores de trabajo respiratorio obtenidos para cada submodelos. Al igual que en el caso de los pacientes con EPOC, cada uno de ellos está

relacionado con trabajos respiratorios más altos, por lo que cada submodelo planteado podrían ser relacionado con niveles cada vez más severos de la patología.

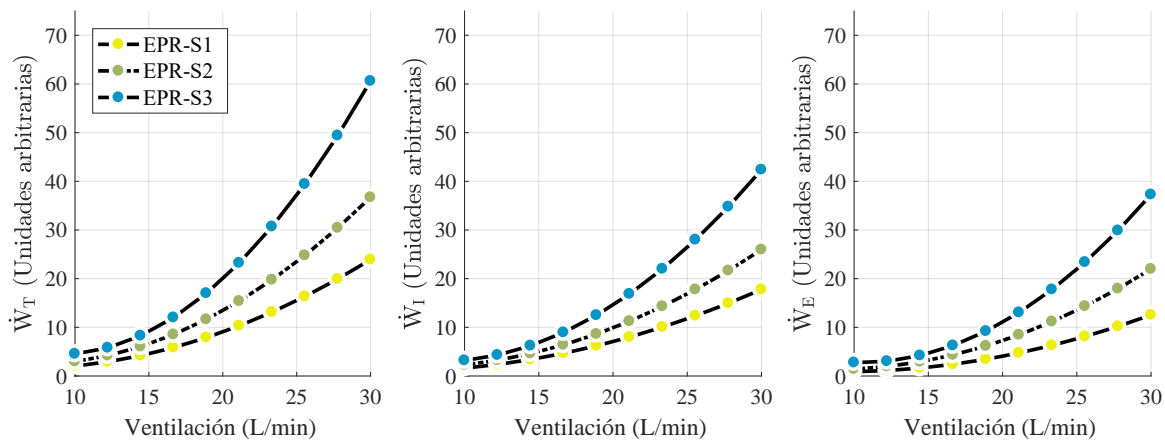


Figura 6.19. Valores de trabajo total (\dot{W}_T), trabajo inspiratorio (\dot{W}_I) y trabajo espiratorio (\dot{W}_E) en función de la ventilación obtenidos para los submodelos de EPR propuestos. Cada submodelo de EPR puede ser relacionado con un estado más severo de la enfermedad.

6.5. Predicción del patrón ventilatorio

6.5.1. Introducción

Con el objetivo de predecir el patrón ventilatorio de un paciente determinado, un clasificador basado en el patrón ventilatorio del sujeto es construido según [2]. El clasificador se construye midiendo la proximidad entre el patrón ventilatorio del paciente en estudio para un nivel de demanda ventilatoria determinado con diferentes estados patológicos. En la figura 6.20 se describe la metodología utilizada para la predicción de la respuesta de un paciente ante cualquier nivel de demanda ventilatoria. En dicha figura, se plantea la posibilidad de configurar la planta mecánica para simular 3 estados de la enfermedad (S_1 , S_2 y S_3). El bloque clasificador utiliza una muestra del patrón ventilatorio del paciente para un nivel de ventilación aleatorio (\dot{V}_E , T_I y V_T) e identifica el submodelo j más cercano al estado del paciente calculando el error cuadrático medio a partir de la ecuación 6.6 y obteniendo las 3 medidas de distancia (E_1 , E_2 y E_3). Una vez identificado el submodelo del paciente (S_j), se realiza la predicción del patrón ventilatorio del paciente para diferentes demandas ventilatorias con el modelo de la planta mecánica configurado para simular el submodelo S_j .

La validación del modelo fue realizada utilizando la base de datos de sujetos patológicos con diagnóstico de EPOC y EPR referidos en la subsección 2.6.2. La figura 6.21 describe el proceso de validación implementado, el cual es aplicable a las dos patologías en estudio. El proceso consiste en el cálculo del error de predicción utilizando la expresión 2.33,

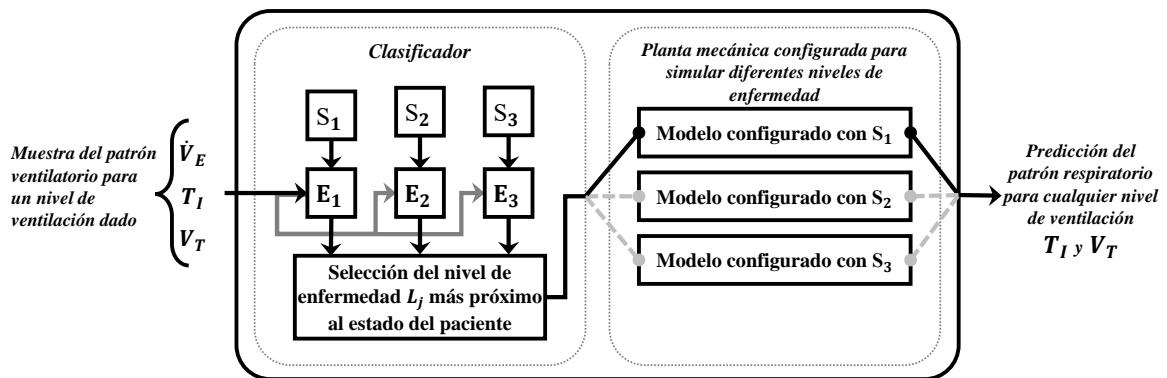


Figura 6.20. Diagrama de bloques del clasificador implementado para la predicción del patrón ventilatorio de un paciente con enfermedades respiratorias ante un nivel de demanda ventilatoria determinado. En este caso, una muestra (o varias) del patrón ventilatorio del paciente es tomada para determinar el submodelo patológico más próximo a su estado. Diagrama modificado de [2].

tras 1) seleccionar aleatoriamente una muestra (i) de la demanda ventilatoria (\dot{V}_E) y el correspondiente patrón ventilatorio (T_I y V_T) del paciente del cual se quiere predecir su respuesta ventilatoria y 2) identificar y simular el nivel patológico más cercano a la muestra seleccionada, tal como se detalló en la subsección anterior. Este procedimiento fue realizado N veces, obteniendo N valores de EP para cada sujeto (se considera $N=50$).

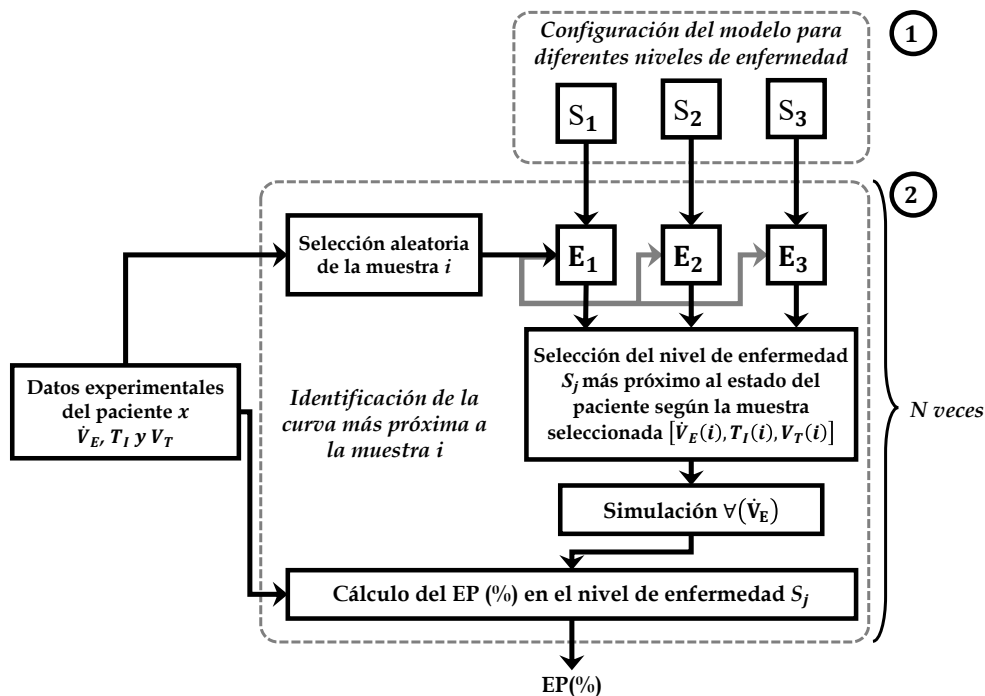


Figura 6.21. Diagrama de flujo del proceso de validación realizado. La bondad de ajuste del modelo, utilizando un clasificador basado en diferentes estados patológicos, es calculada midiendo las diferencias porcentuales entre la respuesta del modelo y los datos experimentales. Diagrama modificado de [2].

6.5.2. Pacientes obstructivos

En la tabla 6.10 se muestran los resultados correspondientes al error de predicción obtenido utilizando el proceso de validación descrito previamente.

Tabla 6.10. Errores de predicción en promedio y desviación estándar en pacientes con EPOC obtenido tras la incorporación del modelo simplificado de la mecánica de Zhao en el controlador respiratorio propuesto (MWOB3)

$\%EP(T_I)$	$\%EP(V_T)$	$\%EP(\text{Global})$
16.29 ± 2.65	11.57 ± 3.38	13.93 ± 2.73

Como puede verse en la tabla anterior, el error de predicción promedio en el colectivo de pacientes con EPOC es inferior a la dispersión de los datos experimentales (ver tabla 2.3 y figura 2.11), presentando una mejora del 37% con respecto al error mínimo que se podría obtener si no se considerara el clasificador implementado. Adicionalmente, tales errores son también inferiores a los obtenidos en [2] utilizando el mismo clasificador, proceso de validación y 4 submodelos patológicos ($EP(\text{Global}) = 16.12\%$). Esto indica que la selección de tres subconjuntos de datos que expliquen la variabilidad de tales niveles de patología en función de f_R y V_T con una aproximación cuadrática y el uso de técnicas de optimización para el ajuste de los parámetros relacionados con la patología permite mejorar la predicción del modelo.

En la Figura 6.22 se muestran los errores de predicción calculados para cada sujeto. Las líneas rojas representan la desviación estándar debida a la selección aleatoria de 50 muestras de acuerdo al proceso de validación planteado. En este caso, se puede observar que la dispersión del error en la mayoría de los casos es bastante baja. Esto significa que la predicción del patrón no depende de la muestra inicial escogida para asignar un estado patológico y predecir la respuesta del paciente durante todo el rango de demanda ventilatoria de interés. Se puede observar un error elevado alrededor del 32.5% para la variable T_I de los pacientes E7 y E9. Estos pacientes tienen en promedio valores de T_I de 0.55 ± 0.04 s y 0.57 ± 0.05 s, respectivamente. Las magnitudes de la variable T_I para los diferentes valores de \dot{V}_E explican el alto error de predicción obtenido para estos sujetos, pues pequeños cambios representan grandes errores debido a la escala de esta variable.

6.5.3. Pacientes restrictivos

En la tabla 6.11 se muestran los resultados correspondientes al error de predicción obtenido, utilizando el proceso de validación descrito, en pacientes con EPR con demanda

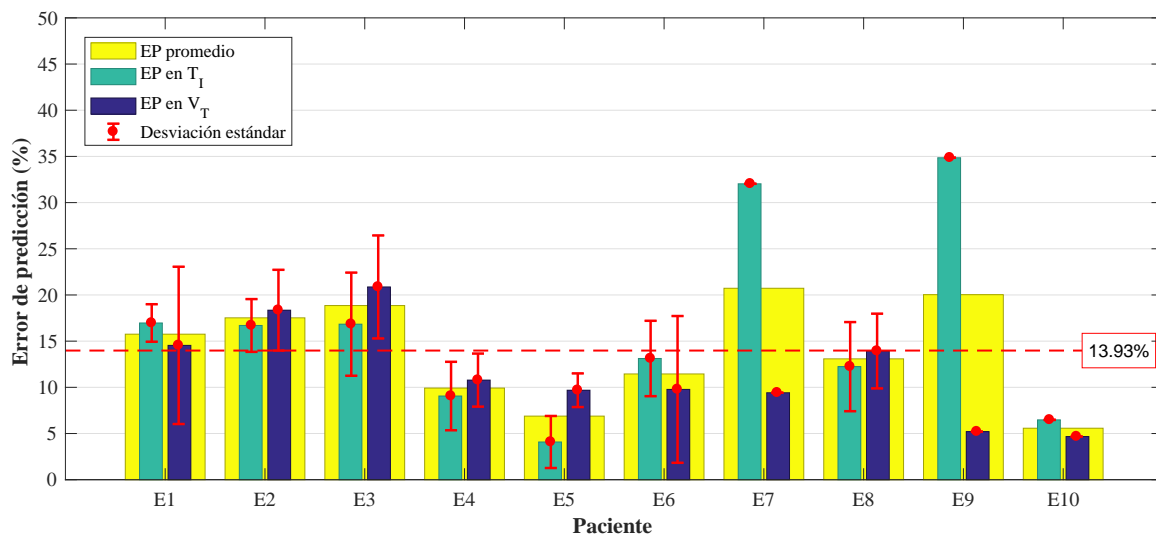


Figura 6.22. Promedio y desviación estándar de los errores de predicción obtenidos con la base de pacientes con diagnóstico EPOC durante el proceso del modelo implementado

ventilatoria incremental. Como puede observarse en dicha tabla, el error de predicción promedio en el colectivo de pacientes con EPR es inferior a la dispersión de los datos experimentales (ver tabla 2.3 y figura 2.11), presentando una mejora del 20% con respecto al error mínimo que se podría obtener si no se considerara el clasificador implementado basado en el submodelo patológico. Análogamente a lo encontrado con los pacientes con EPOC, esto indica que la selección de tres subconjuntos de datos que expliquen la variabilidad de R_{rs} y E_{rs} en función de f_R y V_T y el uso de técnicas de optimización para el ajuste de los parámetros relacionados con la patología permite mejorar la predicción del modelo.

Tabla 6.11. Errores de predicción en promedio y desviación estándar en pacientes con EPR obtenido tras la incorporación del modelo simplificado de la mecánica de Zhao en el controlador respiratorio propuesto (MWOB3)

$\%EP(T_I)$	$\%EP(V_T)$	$\%EP(\text{Global})$
17.43 ± 2.84	15.09 ± 2.39	16.26 ± 1.18

En la Figura 6.23 se muestran los errores de predicción calculados para cada sujeto. Las líneas rojas representan la desviación estándar debida a la selección aleatoria de 50 muestras de acuerdo al proceso de validación planteado. Como en el caso de la EPOC, se puede observar que la dispersión del error en la mayoría de los casos es bastante baja. Esto significa que la predicción del patrón no depende de la muestra inicial escogida para asignar un submodelo patológico, lo que permite predecir la respuesta del paciente durante todo el rango de demanda ventilatoria de interés. Se observa un error elevado alrededor del 40% para la variable T_I del paciente I3, el cual tiene en promedio valores de T_I de 0.68 ± 0.06 s

(resaltado en magenta en la figura 6.18). A pesar de que es el paciente que justo se encuentra más alejado de la curva estimada para la simulación del submodelo S_3 de EPR, las magnitudes de la variable T_I para los diferentes valores de \dot{V}_E también pueden explicar el alto error de predicción obtenido para este sujeto (ver figura 6.18).

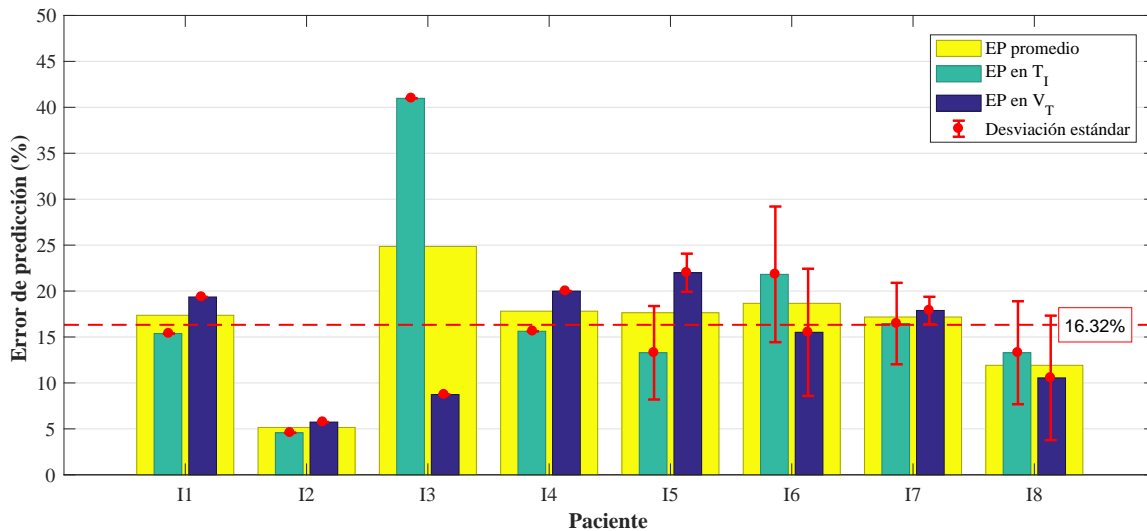


Figura 6.23. Promedio y desviación estándar de los errores de predicción obtenidos con la base de pacientes con diagnóstico EPR durante el proceso del modelo implementado

6.6. Discusión y conclusiones

En este capítulo se ha dotado al modelo **RS-pro** expuesto en el capítulo 3 de la capacidad de predecir el patrón respiratorio ante demandas ventilatorias incrementales cuando este es afectado por patologías respiratorias comunes, relacionadas directamente con la planta mecánica respiratoria. Para este fin, el controlador **Jm₃** propuesto en el anterior capítulo y un modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [1, 2] ha sido incorporado en dicho modelo.

La simplificación del modelo realizada en [2], basada en la analogía de circuitos y un análisis de las características no lineales del modelo, permitió determinar que la resistencia y elastancia del sistema respiratorio, R_{rs} y E_{rs} respectivamente, eran parámetros que dependían principalmente de la frecuencia respiratoria (f_R) y del volumen pulmonar (V_L) que podían ser obtenidas a través de funciones lineales que dependían sólo de f_R y de V_T . Un análisis del comportamiento no lineal de los parámetros R_{rs} y E_{rs} en función de f_R y V_T permitió determinar que el ajuste de tales parámetros podría ser mejorado si también se consideraban las componentes cuadráticas de estas variables.

La integración del modelo simplificado de la mecánica ventilatoria fue realizada mediante cálculos iterativos que permitieron garantizar que los valores de f_R y V_T utilizados para la

estimación de los parámetros $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$ fueran iguales a los obtenidos en la optimización del patrón ventilatorio para el correspondiente nivel ventilatorio simulado.

Teniendo en cuenta que la dispersión de la base de datos de pacientes con EPOC y EPR utilizadas para la predicción del patrón ventilatorio es superior a la obtenida para sujetos sanos, debido a que cada paciente padece un nivel de enfermedad diferente, un clasificador basado en tres niveles patológicos para cada patología fue implementado según [2]. Para la identificación de los tres niveles de severidad, un análisis exploratorio de los datos experimentales fue realizado mediante PCA. Dicho análisis permitió identificar tres subconjuntos que capturaban las variaciones del patrón ventilatorio en función de T_I y V_T , las variables que se buscan predecir para un nivel de demanda ventilatoria determinado.

Para simular los 3 niveles de cada patología respiratoria, el modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [2] fue configurado variando los parámetros relacionados con cada patología según lo planteado en [3] para la simulación de pacientes con EPOC y en [1] para la simulación de pacientes con EPR. Adicionalmente, con el fin de asegurar que las variaciones de tales parámetros generaban niveles cada vez más severos, un análisis de sensibilidad fue realizado para cada caso. Dicho análisis permitió concluir que niveles cada vez más severos solo podrían lograrse, para el caso de los pacientes con EPOC, con valores altos de K_4 y bajos de a y, para el caso de los pacientes con EPR, con valores de a_v y b_v menores y valores de c_v y d_v mayores a los de un sujeto normal. El ajuste de los parámetros a cada nivel patológico fue realizado minimizando las diferencias entre la respuesta del modelo y cada uno de los subconjuntos de datos identificados para cada enfermedad. Dicha minimización fue realizada de manera secuencial utilizando el algoritmo de optimización global CMA-ES.

Los resultados obtenidos en el ajuste de los parámetros $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$ en función de f_R y V_T mostraron ser mejores a los obtenidos en [2], en donde se consideraron expresiones lineales y no cuadráticas como se propuso en este capítulo. Los resultados fueron especialmente mejores en el caso de los pacientes con EPOC y EPR (7.30% vs. 1.74% para pacientes con EPOC y 4.24% vs. 2.70% para pacientes con EPR). Si bien el ajuste es bueno en ambos casos, para los pacientes con EPR los parámetros $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$ mostraron poca o ninguna dependencia con respecto a f_R . Una posible explicación para este resultado puede estar relacionada con el hecho de que más que el flujo es el volumen pulmonar el que es afectado en este tipo de patologías.

Los resultados obtenidos en la simulación de la respuesta ante diferentes niveles de demanda ventilatoria fueron muy satisfactorios, la inclusión del clasificador permitió obtener errores de predicción inferiores a la dispersión calculada para cada colectivo, la cual representa el mínimo error posible para el caso en el que se hubiera usado un único modelo en cada

patología. Los errores de predicción en promedio fueron de $13.93\% \pm 2.73\%$ para pacientes EPOC y $16.26\% \pm 1.18\%$ para pacientes con EPR. En ambos casos, la variable T_I , que es la variable con mayor dispersión en ambos tipos de enfermedad, fue la que mayor error presentó. En este sentido, el hecho de que los modelos presenten una mejor capacidad de predicción en V_T les permite predecir de igual manera a f_R y, por lo tanto, obtener una buena predicción del patrón ventilatorio. Por otra parte, la variabilidad encontrada en el error de ambas patologías fue muy inferior a la dispersión de los datos experimentales, indicando que los errores de predicción encontrados no dependen de la muestra del patrón seleccionada durante el proceso de clasificación para su predicción.

Adicionalmente, en el caso de la EPOC, los errores de predicción fueron inferiores a los obtenidos en [2] utilizando el mismo clasificador, proceso de validación y 4 estados patológicos. Este hecho demostró que la selección de los subconjuntos de datos en función de la variabilidad de f_R y V_T y el uso de técnicas de optimización en el ajuste de parámetros relacionados con cada patología permite mejorar la predicción del modelo. Por otra parte, que los errores obtenidos para los pacientes EPR fueran ligeramente superiores a los hallados en [2] puede ser debido a que la dispersión de los datos experimentales usada allí para la predicción de tales respuestas fue inferior a la utilizada en este estudio (16.08 ± 5.37 vs. 20.33 ± 2.31).

Con respecto a los valores alcanzados en $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$ en ambas patologías, se encontró que estos fueron mayores a los de un sujeto normal según [11, 8] e incrementaron con los submodelos simulados. Aunque existe una gran variabilidad con respecto a los valores de $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$ encontrados en pacientes con este tipo de patologías, la tendencia de los resultados aquí encontrada es coherente con lo reportado en la literatura [12, 8, 13, 7, 6]. Particularmente, en [6] se encontraron valores de resistencia de $6.10 \pm 4.02 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$, similares a los hallados en este estudio para pacientes con EPOC. Para los pacientes con EPR se encontró una gran correspondencia entre lo encontrado en este estudio y lo reportado en la literatura [8, 14, 15, 9]. Aunque el comportamiento de la resistencia respiratoria no ha sido sistemáticamente estudiada en pacientes con EPR, se ha reportado que los incrementos en tal parámetro pueden ser debidos al estrechamiento del lumen bronquial causado por diversos mecanismos como reflejos vagales, inundación de la vía aérea y decrecimiento del volumen pulmonar [15].

En general, las enfermedades obstructivas y restrictivas están caracterizadas por aumentos en la carga mecánica ventilatoria (de $R_{r,s}$ y $E_{r,s}$) que conllevan a incrementos en la energía demandada [16]. En las situaciones en las que esta energía no puede ser suplida, el sistema nervioso central (SNC) ajusta reflexivamente su respuesta neural con el fin de evitar la fatiga

muscular [17]. Dicho ajuste es realizado disminuyendo V_T con valores menores de T_I , lo que le permite reducir, por lo tanto, la energía demandada en cada respiración. La reducción de V_T es compensada por incrementos de f_R de manera tal que \dot{V}_E es mantenida o incrementada [18]. Tales situaciones pueden conducir a respiraciones rápidas y superficiales incrementando la ventilación del espacio muerto (espacio pulmonar que no participa en el intercambio gaseoso) y la hipercapnia [19].

Particularmente, los pacientes con EPOC se caracterizan por incrementos en la carga mecánica respiratoria debido, principalmente, a aumentos anormales de la resistencia en la vía aérea y la elastancia pulmonar. En este sentido, los diferentes submodelos estuvieron caracterizados por valores cada vez mayores de R_{rs} y E_{rs} . El incremento en la vía aérea es causado por broncoespasmos, inflamación de la vía aérea u obstrucción física por moco o cicatrices. El factor más contribuyente al aumento de la elastancia es la hiperinflación dinámica que se desarrolla cuando los tiempos espiratorios (T_E) son insuficientes para asegurar el vaciado completo de los pulmones antes de que inicie la próxima ventilación.

Cuando la respiración es realizada a volúmenes mayores que la capacidad residual normal ($\approx 1,0L$), una presión positiva denominada PEEPi o autoPEEP permanece al final de la espiración, por lo que para la próxima inspiración los músculos tienen que generar un esfuerzo mayor que supere una cantidad igual de presión antes de que el aire empiece a ingresar a los pulmones. Este autoPEEP actúa como un umbral de carga que incrementa la elastancia estática [16]. En general, se ha encontrado que el trabajo inspiratorio debido al PEEPi representa un 57% del incremento total del trabajo respiratorio en pacientes con EPOC en relación a sujetos sanos [20]. En este aspecto, los músculos respiratorios son forzados a operar a longitudes más pequeñas que las normales, por lo que se reduce su habilidad para disminuir la presión intratorácica. La hiperinflación dinámica que se desarrolla en estos pacientes, debido a la limitación del flujo espiratorio, impone una severa tensión en los músculos respiratorio debido a la carga adicional generada por el PEEPi y al deterioro de su longitud operativa y geometría.

En síntesis, en este capítulo se ha presentado la implementación de un modelo completo del sistema respiratorio que incluye un modelo no lineal de la mecánica ventilatoria y permite predecir el patrón ventilatorio de pacientes con EPOC y EPR bajo diferentes demandas ventilatorias. El modelo implementado cuenta con un clasificador basado en diferentes estado patológicos, lo que le permite obtener mejorar su capacidad de predictibilidad. Hay que destacar que el modelo aquí presentado cuenta con una gran complejidad, número de variables y la interacción cardiovascular, por lo que resulta adecuado para ser incluido en herramientas, como la presentada en el siguiente capítulo, que permitan predecir el resultado

de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio cuando este es afectado por patologías respiratorias durante episodios de IRA.

Bibliografía

- [1] 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. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the IEEE*, 2006, pp. 6128–6131.
- [2] A. M. Hernández, "Análisis del Sistema de Control Respiratorio ante Estímulos y Patologías Ventilatorias," Ph.D. dissertation, Universidad Politécnica de Catalunya, 2007. [Online]. Available: <https://bioart.upc.edu/theses/imatges/tesi-mauricio>
- [3] 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, 2003.
- [4] C. Pereira, J. Bohé, S. Rosselli, E. Combourieu, C. Pommier, J.-P. J.-P. Perdrix, J.-C. J.-C. Richard, M. Badet, S. Gaillard, F. Philit, C. Guérin, J. Bohe, 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, Jan. 2003.
- [5] B. G. Murphy and L. A. Engel, "Models of the pressure volume relationship of the human lung," *Respiration Physiology*, vol. 32, no. 2, pp. 183–194, 1978.
- [6] U. Kolsum, Z. Borrill, K. Roy, C. Starkey, J. Vestbo, C. Houghton, and D. Singh, "Impulse oscillometry in COPD: Identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes," *Respiratory Medicine*, vol. 103, no. 1, pp. 136–143, 2009.
- [7] M. Topalovic, E. Derom, C. R. Osadnik, T. Troosters, M. Decramer, and W. Janssens, "Airways resistance and specific conductance for the diagnosis of obstructive airways diseases," *Respiratory Research*, vol. 16, no. 1, p. 88, 2015.
- [8] J. P. Henry, S. K. Sweany, W. R. Meadows, and R. J. Pietras, "The Total Work of Breathing in Normal and Obese Men," vol. 43, no. 4, pp. 728–739, 1964.
- [9] P. Pelosi, M. Croci, I. Ravagnan, P. Vicardi, and L. Gattinoni, "Total Respiratory System, Lung, and Chest Wall Mechanics in Sedated-Paralyzed Postoperative Morbidly Obese Patients," *Chest*, vol. 109, no. 1, pp. 144–151, 1996.
- [10] N. Hansen and A. Ostermeier, "Completely Derandomized Self-Adaptation in Evolution Strategies," *Evol. Comput.*, vol. 9, no. 2, pp. 159–195, 2001.
- [11] F. T. Tehrani, "Optimal control of respiration in exercise," *Engineering In Medicine And Biology*, vol. 20, no. 6, pp. 6–9, 1998.
- [12] W.-C. Chen, H.-H. Chen, C.-H. Chiang, Y.-C. Lee, and K.-Y. Yang, "Effect of salmeterol/fluticasone combination on the dynamic changes of lung mechanics in mechanically ventilated COPD patients: a prospective pilot study." *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, vol. 11, pp. 167–74, 2016.
- [13] M. Nakagawa, N. Hattori, Y. Haruta, A. Sugiyama, H. Iwamoto, N. Ishikawa, K. Fujitaka, H. Murai, J. Tanaka, and N. Kohno, "Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients," *Respirology*, vol. 20, no. 1, pp. 87–94, 2015.

- [14] N. Weiler, W. Heinrichs, and W. Dick, "Assessment of pulmonary mechanics and gastric inflation pressure during mask ventilation," *Prehospital and Disaster Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 101–105, 1995.
- [15] E. Manzin and A. Rossi, "Respiratory Mechanics during the First Day of Mechanical Ventilation in Patients with Pulmonary Edema," pp. 355–361, 1987.
- [16] C. Roussos and A. Koutsoukou, "Respiratory failure," *European Respiratory Journal*, vol. 22, no. 47 suppl, pp. 3s–14s, 2003.
- [17] C. Roussos, F. Bellemare, and J. Moxham, "Respiratory muscle fatigue." *The Torax*, pp. 1405–1461, 1995.
- [18] F. Laghi and M. J. Tobin, "Disorders of the respiratory muscles." *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 168, no. 1, pp. 10–48, jul 2003.
- [19] 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, sep 1983.
- [20] J. J. Petrozzino, A. T. Scardella, N. H. Edelman, and T. V. Santiago, "Respiratory muscle acidosis stimulates endogenous opioids during inspiratory loading," *American Review of Respiratory Disease*, vol. 147, pp. 607–607, 1993.

Capítulo 7

MV-Trainer: Simulador computacional para el entrenamiento en ventilación mecánica

7.1. Introducción

En el presente capítulo se presenta el desarrollo del quinto y último objetivo de esta tesis doctoral:

Diseño e implementación de un simulador computacional con una interfaz amigable para su utilización en el entorno clínico y que integre los modelos y controlador previamente propuestos para predecir la respuesta de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica asistida,

En los capítulos previos de esta memoria se han analizados diferentes modelos del sistema respiratorio y se han formulado y validado modelos capaces de predecir la respuesta respiratoria de un sujeto sano y de un sujeto patológico bajo demanda ventilatoria incrementada. Si bien, los modelos propuestos han sido integrados en uno solo que, con bajos errores de predicción, permite predecir tales respuestas, su uso en temas relacionados con la ventilación mecánica aún requiere de esfuerzos adicionales.

En este capítulo se describe un simulador de cuidado crítico, denominado MV-Trainer, que ha sido diseñado para evaluar la respuesta ventilatoria de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica asistida. Esta herramienta, basada en los modelos fisiológicos propuestos

a lo largo de esta tesis doctoral, permite simular el efecto de diferentes modos ventilatorios aplicados por un ventilador mecánico a pacientes con diversas patologías y situaciones clínicas. Para ello, el usuario dispone de una interfaz gráfica a través de la cual puede: a) configurar los parámetros asociados con el paciente a simular, b) configurar los parámetros de control relacionados con el ventilador y c) visualizar los resultados de la simulación. Dicha interfaz facilita el uso del simulador por parte del personal clínico y en formación, pues evita la interacción directa del usuario con los complejos modelos matemáticos subyacentes a la herramienta.

Adicionalmente, dicho simulador ha sido implementado de manera tal que pueda ser conectado a un simulador de la mecánica respiratoria, el ASL-5000 [1], para así recrear físicamente las situaciones ventilatorias simuladas. Esta última característica trasciende el concepto de la simulación con fines académicos y de entrenamiento pues le facilitaría al médico tratante probar mediante simulación situaciones clínicas complejas y diversos ajustes en el ventilador, que de no contar con la herramienta, implicaría comprometer la integridad y vida del paciente o simplemente no se probarían dichas alternativas de mejora en el tratamiento.

En la primera sección de este capítulo se presenta la estructura modular del simulador desarrollado. Seguidamente, se exponen los requerimientos técnicos de la herramienta. Luego, se presentan los modelos subyacentes al simulador y la interfaz gráfica desarrollada. Posteriormente, se presentan los resultados de una prueba de usabilidad realizada y se da una breve descripción de un curso realizado en el que se utilizó el simulador como herramienta de enseñanza y entrenamiento. Finalmente, son presentadas la discusiones y las conclusiones.

7.2. Simuladores de la ventilación mecánica

Como se ha explicado al inicio de esta memoria, la ventilación mecánica es una técnica de soporte vital, ampliamente utilizada en situaciones clínicas de deterioro de la función respiratoria, que busca reemplazar la función ventilatoria de los músculos respiratorios de un paciente que no puede respirar por sí mismo. Su objetivo es asegurar que el paciente reciba la ventilación de gases apropiada sin dañar los pulmones, deteriorar la función circulatoria o incrementar su incomodidad [2, 3]. En este aspecto, saber cómo y cuándo someter a un paciente a ventilación mecánica es una de las competencias básicas de médicos en cuidados intensivos y terapeutas respiratorios y cuya decisión representa un paso crucial en la recuperación del paciente, pues tanto la duración de su tratamiento como su tiempo de recuperación está determinado por la configuración del ventilador [4].

Por lo general, los médicos aprenden sobre ventiladores durante sus residencias y están invariablemente expuestos sólo a un pequeño subconjunto de equipos disponibles comercialmente. Debido a esto, tal como se ha manifestado al inicio de esta tesis, existe la necesidad de crear herramientas que, a diferencia de muchos sistemas de soporte a decisiones ya desarrollados [4–8], a parte de ayudar in situ al personal asistencial permitan su entrenamiento fuera de las instalaciones del hospital. Este hecho, ayudaría a médicos en el uso tanto de técnicas ventilatorias avanzadas como en la efectividad del tratamiento. En este aspecto, muchas situaciones hipotéticas o teóricas, que en la práctica clínica serían difíciles de conseguir, se convertirían en hechos o fenómenos reales que ayudarían al personal asistencial a abordar los problemas de manera analítica, pausada, metódica y libre de condicionantes, reduciendo de paso la posibilidad de producir iatrogenia durante su práctica profesional.

Para solventar este problema, los fabricantes de las diferentes marcas de ventiladores mecánicos disponibles actualmente en el mercado, con frecuencia desarrollan interfaces gráficas que permiten la simulación de los modos ventilatorios que estos proporcionan. No obstante, aunque algunas de ellas permiten la simulación de diferentes escenarios clínicos, son sistemas en lazo abierto que no permiten simular la interacción real entre el paciente y la máquina y, por lo tanto, no permiten predecir el patrón ventilatorio del paciente ante diferentes formas del tratamiento.

Las técnicas de simulación están siendo usadas cada vez más como métodos de aprendizaje y han mostrando ventajas significativas sobre los métodos tradicionales[9]. En este sentido, la simulación médica puede ser definida como el uso de un dispositivo para simular una situación real de un paciente con fines educativos y/o de investigación [9]. Diversas investigaciones han mostrado que la simulación médica es efectiva en la adquisición de habilidades y proporcionan herramientas para la mejora en la atención al paciente. Simulaciones realistas usan ventiladores reales, usualmente conectados a maniquís o simuladores mecánicos en lugar de un paciente. Aunque éste método de enseñanza reduce el riesgo para los pacientes y permite la simulación de una gran variedad de situaciones clínicas, presenta limitaciones logísticas debido a que tanto los ventiladores como los simuladores son usualmente costosos y no son fácilmente accesibles.

Por otra parte, diversas herramienta de aprendizaje asistidas por computador han sido desarrolladas durante las últimas décadas. Todas ellas, basadas en web, prometen mejorar el proceso de aprendizaje en cuanto a la ventilación mecánica y proporcionar entornos de simulación virtuales a estudiantes, profesores y personal asistencial alrededor del mundo a precios relativamente bajos. Todas ellas objetan: a) promover el entrenamiento de estudiantes en escenarios clínicos complejos, b) predecir o anticiparse a fallas cometidas durante el

proceso, c) reducir el coste de adquisición y mantenimiento de equipos y materiales médicos y d) optimizar el tiempo de formación del personal. Además, no presentan ningún riesgo para los pacientes y proporcionan ambientes de aprendizaje más eficientes y seguros. A pesar de esto, el uso de tales simuladores no es actualmente una práctica estándar en el entrenamiento de la ventilación mecánica, debido a la complejidad que abarca esta técnica tanto a nivel de aprendizaje como a nivel práctico y a que la simulación virtual de este tópico está aún en sus primeros pasos [10].

Una identificación y descripción detallada de ocho simuladores virtuales de ventilación mecánica actualmente disponibles ha sido realizada en [10]. En tal estudio, una evaluación comparativa de los simuladores fue realizada, basada en una revisión de la literatura y de la web y en pruebas de usabilidad realizadas por usuarios expertos. Tales simuladores comprendieron:

- Cinco simuladores de marcas de ventiladores: el Evita Trainer XL de Dräger (Alemania), el simulador Hamilton G5 de Hamilton Medical (Suiza), el Inter Plus VAPS/GMX de Intermed Hospital Medical Equipment (Brasil), el Servo 900C Besim (Dr Frank Fisher, Alemania) y el Skills-based Simulator Training in Non-Invasive Ventilation de la Sociedad Europea de Respiración.
- Tres simuladores genéricos: el simulador Beta de la Universidad de Pittsburgh (USA), el Virtual Ventilator [11] de la Universidad Kitasato (Japón) y el XLung (Brasil).

En este caso, los simuladores de marca reproducen la interfaz gráfica de los ventiladores de la marca o compañía correspondiente para la formación o entrenamiento en particular del equipo al que hace alusión, mientras los simuladores genéricos han sido creados como herramientas de enseñanza para mejorar las habilidades de los usuarios en el campo de la ventilación mecánica en general. Estos simuladores pueden ser accedidos por descargas libres a través de la web o por suscripciones de pago.

En cuanto a las características de cada uno de estos, el Hamilton G5 y el XLung cubren más variables desde el punto de vista de los datos antropométricos del paciente (género, altura, peso ideal y edad). Solo tres de los simuladores (el Evita Trainer XL, el Hamilton G5 y el Inter Plus VAPS/GMX) ofrecen opciones para la simulación de pacientes neonatos, pediátricos y adultos. Exceptuando al Servo 900C-Besim, los simuladores permiten reproducir escenarios clínicos de pacientes “normales”, “obstructivos” o “restrictivos”. El Hamilton G5, el Inter Plus VAPS/GMX, el Virtual Ventilator y el XLung permiten configurar la compliance y la resistencia de la vía aérea del paciente simulado. El Inter Plus VAPS/GMX y el XLung permiten configurar la cantidad de derivación (shunt) y la relación V_D/V_T (Volumen del

espacio muerto/ Volumen circulante) para simular alteraciones en el intercambio gaseoso. Solo el XLung permite el monitoreo de la SpO₂ y de los gases arteriales del “paciente”, lo que permite la observación de los efectos de los cambios de la FICO₂ en el intercambio pulmonar de gases en tiempo real. Esta característica hace posible el cálculo de la relación PaCO₂/F_ICO₂, un parámetro importante para cuantificar la severidad de una lesión pulmonar.

Por otra parte, la mayoría de los simuladores ofrecen los modos de ventilación tradicionales, tales como los asistidos/ controlados ciclados por volumen, los asistidos controlados con presión constante, ciclados por tiempo y modos de ventilación mandatoria intermitente sincronizada con presión soporte (SIMV) y presión positiva en la vía aérea (CPAP), entre otros.

Para el uso eficiente de los simuladores como herramientas de enseñanza, es esencial configurar los parámetros típicos de la fisiología respiratoria de acuerdo a escenarios clínicos o enfermedades observadas en la vida real. Excepto por el Evita Trainer XL, los simuladores ofrecen diferentes escenarios clínicos a simular. En el test de usabilidad realizado en [10], el XLung obtuvo la mayor puntuación y fue seguido por el Hamilton G5 (93% y 67% respectivamente).

A pesar de la versatilidad que presentan los diferentes simuladores abordados en [10], los modelos subyacentes a dichas herramientas son desconocidos o al menos, a la fecha, no presentan evidencias científicas de los modelos en los cuales están basados. Además, sólo predicen la respuesta estática del paciente, por lo que no permiten evaluar los efectos transitorios producidos en el paciente por cambios en los parámetros del ventilador. Particularmente, la actividad ventilatoria del paciente es preconfigurada por el usuario por lo que, a pesar de que tales simuladores permiten simular la acción del ventilador en el paciente, no permiten predecir la respuesta adoptada por el paciente en cada caso, es decir, su respuesta neural (frecuencia respiratoria, tiempo inspiratorio, entre otros). Además, los pocos simuladores actualmente existentes reflejan la necesidad del desarrollo simuladores de este tipo.

7.3. Estructura modular

7.3.1. Introducción

El simulador de cuidado crítico fue realizado utilizando Matlab/Simulink R2016a. Su implementación comprendió la integración de los modelos propuestos en esta tesis doctoral (**RS-prop**, el **Jm₃** y el modelo simplificado de la mecánica ventilatoria) así como el desarrollo de un modelo compartimental de un ventilador mecánico que permite la simulación de cinco

modos ventilatorios. La figura 7.1 presenta un diagrama de bloques funcional del simulador. La estructura del simulador incluye tres módulos principales:

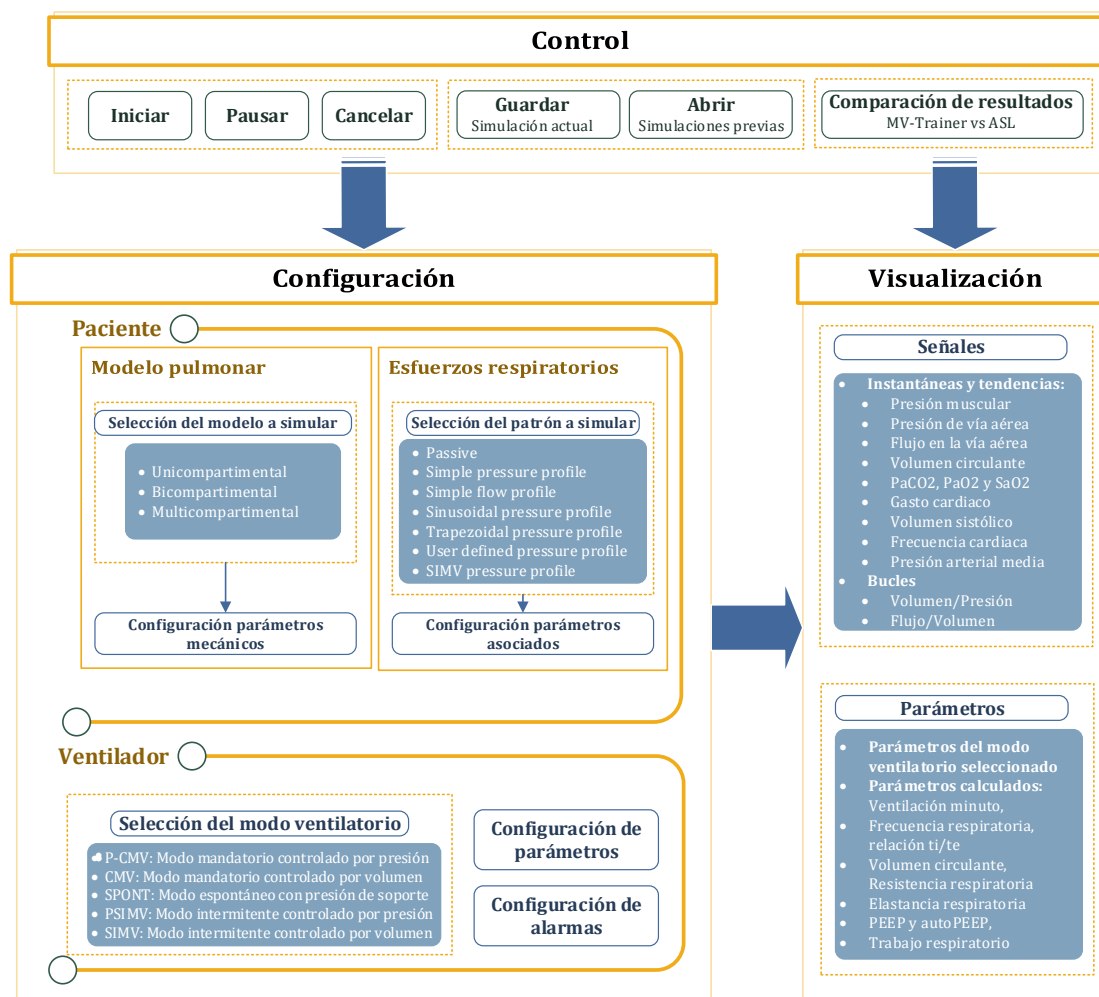


Figura 7.1. Diagrama de bloques desarrollado en Simulink para la integración de los modos ventilatorios a implementar en el simulador de cuidado crítico

- **El módulo control:** que permite al usuario a) iniciar una simulación, b) pausar o cancelar la simulación que se esté realizando, c) abrir simulaciones previas, d) guardar la simulación actual y e) comparar los resultados obtenidos por el simulador con simulaciones análogas realizadas con un ventilador mecánico real y un simulador físico de la mecánica respiratoria.
- **El módulo configuración:** que permite la configuración de parámetros relacionados tanto con el paciente como con el ventilador.
 - En el caso del paciente, el simulador permite a) seleccionar uno de los modelos pulmonares implementados para la simulación de la mecánica ventilatoria y configurar los parámetros asociados con cada uno de ellos (a través de estos

modelos el usuario podrá configurar patologías obstructivas y restrictivas, tal como las mostradas en el anterior capítulo) y b) configurar la actividad muscular del paciente durante la ventilación (esfuerzos respiratorios).

- En el caso de los parámetros relacionados con el ventilador, el simulador permite a) la selección del modo ventilatorio a simular y b) la configuración de los parámetros asociados con el modo ventilatorio seleccionado. En este caso, también permite la configuración de alarmas para las señales de presión, volumen, frecuencia respiratoria, ventilación minuto y tiempo de apnea.
- **El módulo de visualización:** permite conglomerar las variables de interés simuladas, además de procesarlas y enviarlas a la interfaz gráfica del simulador para su representación. Específicamente, permite la visualización de:
 - Los parámetros del ventilador: modo ventilatorio seleccionado, valores de los parámetros configurados y alarmas.
 - Los parámetros calculados a partir de los resultados de la simulación: ventilación minuto, frecuencia respiratoria, relación I:E, volumen circulante, resistencia y elastancia respiratoria, PEEP, autoPEEP, volumen residual, volumen espirado, trabajo respiratorio, entre otros.
 - Instantáneas y tendencias de la presión en la vía aérea y muscular, el flujo en la vía aérea, el volumen circulante, las presiones arteriales de CO₂ y O₂, el gasto cardiaco, el volumen sistólico, la frecuencia cardiaca y la presión arterial.
 - Bucles volumen/presión y flujo/volumen.

7.4. Requerimientos técnicos

El simulador consiste en una aplicación desarrollada bajo la plataforma de Matlab® 2016b. En cuanto a la máquina no se tienen especificados los requisitos mínimos necesarios para el funcionamiento del simulador, sin embargo se realizó la especificación con la instalación de estas plataformas en una máquina virtual a la que se le varió la capacidad de procesamiento, espacio en disco y los sistemas operativos Windows. Hasta el momento el simulador sólo ha sido utilizado en sistemas operativos Windows, en las versiones Windows 7, 8 y 10.

De acuerdo a los **requerimientos mínimos** se encontró:

- Velocidad del procesador: 1.13GHz (64-fbits)
- Memoria RAM: 1GB
- Espacio en Disco: 10 GB

Requerimientos recomendados:

- Velocidad del procesador: 2.0 GHz (64-bits)
- Memoria RAM: 4GB
- Espacio en Disco: 40 GB

Adicionalmente, el software de cuidado crítico se dispuso para simulaciones en periodos de 20 minutos, periodo mucho mayor al que podría ser utilizado en funcionamiento normal del simulador. Se realizaron simulaciones en 4 modos diferentes y no se variaron los parámetros de entrada del paciente. Durante el tiempo de simulación no se vieron alterados los valores respuesta debido a errores de estabilidad o fluctuaciones que no tienen que ver con el modelo. Ocurrió lo mismo con las simulaciones correspondientes a otros modos ventilatorios lo que descarta errores por desborde de memoria.

7.5. Modelos subyacentes

Teniendo en cuenta la complejidad del simulador y con el fin de facilitar su desarrollo, ejecución y validación, se planteó y efectuó la realización de dos modelos independientes interconectados y referenciados en un modelo de jerarquía superior denominado **MV-Trainer** (ver figura 7.2). A continuación, se presenta una descripción generalizada de los dos modelos.

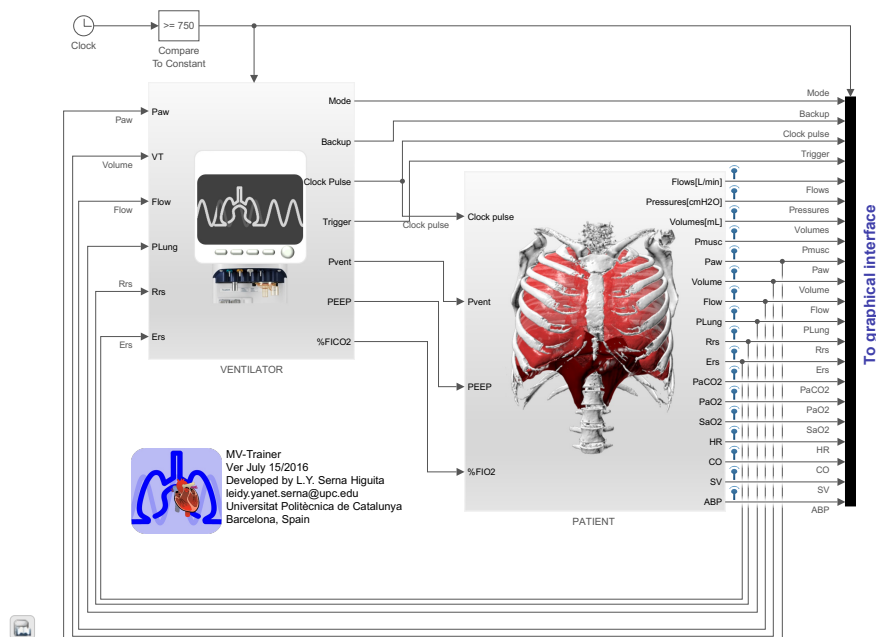


Figura 7.2. Diagrama de bloques del modelo 'MV-Trainer' implementado en Simulink para el desarrollo del simulador de cuidado crítico

7.5.1. Modelo paciente

Para la simulación de la respuesta del paciente es utilizado el modelo cardiorrespiratorio propuesto en esta tesis doctoral, el modelo denominado **RS-pro'** (ver figura 6.4). Si bien dicho modelo permite predecir tanto la respuesta cardiorrespiratoria de un sujeto bajo diferentes demandas ventilatorias como el patrón ventilatorio de pacientes obstructivos y restrictivos, con el fin de mejorar su versatilidad, ligeras modificaciones fueron realizadas para su inclusión en el **MV-Trainer**. Tales cambios incluyen:

- (a) la incorporación de diferentes modelos para la simulación de la mecánica ventilatoria y patologías asociadas y
- (b) la integración de modelos para la simulación de los esfuerzos respiratorios del paciente.

Estas modificaciones fueron realizadas con fines didácticos, pues con ellas se busca simular escenarios a los cuales médicos y residentes puedan verse enfrentados en la práctica clínica.

Mecánica ventilatoria

Para la simulación de las patologías respiratorias fueron implementados tres modelos:

- **Un modelo unicompartimental** (ver figura 7.3a) comprendido por una resistencia (R), que representa las vías aéreas, y una cámara elástica (C), que representa los pulmones y las paredes del pecho [1].
- **Un modelo bi-compartimental** (ver figura 7.3b) comprendido por dos compartimentos pulmonares dentro de otro que representa la caja torácica. En este caso, hay cinco parámetros a configurar: la resistencia de la vía aérea (R_{aw}), dos resistencias pulmonares (R_{L1} y R_{L2}) y dos complianzas (C_{L1}) y (C_{L2}). Es importante anotar que los dos compartimentos no necesariamente corresponde a dos pulmones. Ellos agrupan áreas en las cuales las propiedades mecánicas de los pulmones pueden considerarse similares, siendo cada uno diferente [1].
- **Un modelo multicompartimental** (ver figura 2.6) que incluye el modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [12, 13] abordado en el capítulo anterior. Dicho modelo le permite al simulador la posibilidad de ofrecer tres estados para cada patología, donde R_{rs} y E_{rs} son variables que dependen de la frecuencia respiratoria (f_R) y del volumen almacenado en los pulmones (V_L).

La implementación de los tres modelos fue realizada a través de un subsistema variante que contiene a los tres modelos y permite, durante una simulación, la activación de solamente uno de ellos.

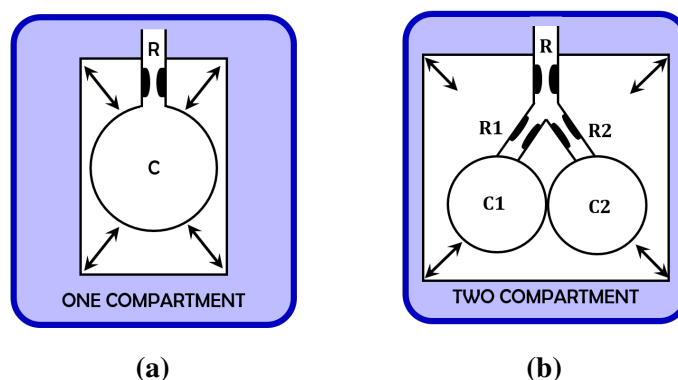


Figura 7.3. (a) Modelo unicompartmental de la mecánica ventilatoria. Compuesto por una única resistencia (R_{aw}) y una cámara elástica que representa la complianza de los pulmones (C_L) y la caja torácica (C_w). (b) Modelo bicompartmental de la mecánica ventilatoria. Compuesto por una única resistencia (R_{aw}) y una cámara elástica que representa la complianza de los pulmones (C_L) y la caja torácica (C_w)

Esfuerzos respiratorios

Para la simulación de los esfuerzos respiratorios del paciente, a parte del patrón ventilatorio espontáneo inherente al modelo propuesto **RS-pro**, fueron implementados 8 patrones adicionales según [1]. En este caso, los diferentes perfiles espontáneos son predefinidos a través de un modelo que representa los esfuerzos respiratorios del paciente. Estos perfiles son:

- **Passive profile:** implementado para la simulación de un paciente sedado o que no logra realizar ningún esfuerzo respiratorio.
- **Pressure trigger profile:** patrón de esfuerzo que permite simular una señal de presión rectangular cuya frecuencia, amplitud y ciclo de dureza pueden ser configurados por el usuario.
- **Flow trigger profile:** perfil que genera un flujo constante cuya frecuencia, amplitud y ciclo de dureza pueden ser configurados por el usuario.
- **Sinusoidal pressure profile:** perfil implementado para generar esfuerzos respiratorios más realistas, permite configurar, a partir de señales sinusoidales, diversos parámetros entre los que están las presiones pico durante la inspiración y la espiración, la velocidad de subida y de bajada de tales presiones y pausas inspiratorias y espiratorias. Gracias a estas características facilita la simulación de espiraciones activas.
- **Trapezoidal pressure profile:** análogo al perfil de presión sinusoidal, con la diferencia de que se utilizan rectas en lugar de señales sinusoidales para la construcción del patrón de esfuerzo.
- **User defined profile:** permite al usuario definir su propio perfil o utilizar esfuerzos respiratorios de un paciente real durante la simulación.

- **SIMV pressure profile:** Basado en el pressure trigger profile, ha sido creado para facilitar la simulación y el entendimiento de los modos intermitentes SIMV y P-SIMV, tal como se verá más adelante.

7.5.2. Modelo Ventilador

Para la simulación del proceso de ventilación mecánica asistida ha sido desarrollado un modelo multi-compartimental que permite la simulación de cinco de los modos ventilatorios disponibles en la mayoría de ventiladores modernos. Los modos implementados están basados en tres modalidades convencionales: ventilación controlada/sincronizada, ventilación espontánea y ventilación intermitente/sincronizada.

Las respuestas de cada uno de los modos ventilatorios implementados fueron identificadas y modeladas a partir de información hallada en diversas fuentes científicas [2, 3, 14–21] y en los manuales de algunos ventiladores mecánicos [22]. La tabla 7.1 muestra los modos implementados en el simulador y sus parámetros asociados. A continuación se da una breve descripción de cada uno de ellos y las variables consideradas para su implementación.

Tabla 7.1. Parámetros de control de los modos de ventilación implementados en el simulador MV-Trainer

Modo ventilatorio		Parámetros de Control ^a									
		Pcontrol	Psupport	Pramp	VT	Pause	ETS	Flow waveform	Frequency	I:E	PEEP/CPAP
Mandatorio Sincronizado	Control presión P-CMV	x		x					x	x	x
	Control volumen (S)CMV				x	x		x	x	x	x
Espontáneo	Pressure Suport SPONT		x	x							x
Intermitente Sincronizado	Control presión P-SIMV	x	x	x				x	x	x	x
	Control volumen SIMV		x	x	x	x	x	x	x	x	x

^aPcontrol, presión por encima del PEEP/CPAP aplicada durante la inspiración. Psupport, presión por encima del PEEP/CPAP activada por el paciente. Pramp, tiempo requerido para que la presión inspiratoria alcance la presión configurada. VT, volumen circulante entregado. Pause, inspiratory pause. ETS, sensibilidad del trigger espiratorio. Rate, frecuencia respiratoria. I:E, radio inspiratorio/espiratorio. Flow Waveform, forma de onda de flujo suministrada por el ventilador. PEEP/CPAP presión positiva al final de la espiración

Modo mandatorio controlado por volumen ((S)CMV)

Proporciona ventilaciones mandatorias cicladas por tiempo y controladas por volumen, mientras la presión en la vía aérea es completamente dependiente de la resistencia y la compliancia del sistema respiratorio. Es uno de los modos más simples de soporte ventilatorio, donde el volumen circulante (V_T) y la frecuencia respiratoria (f_R) son fijados. En este caso, el tiempo inspiratorio (T_I), V_T y el flujo inspiratorio (\dot{V}_I) son mutuamente interdependientes (el volumen es entregado mediante un mecanismo dirigido por flujo durante un periodo de tiempo predeterminado (T_I) hasta que el volumen preconfigurado es alcanzado (V_T)). Las ventilaciones pueden ser activadas por el paciente o por la máquina, para ello el usuario dispone de una opción que le permite activar dicha prestación, configurar la sincronización por flujo o por presión y el nivel del trigger o activación.

Clásicamente, durante una ventilación controlada por volumen, la inflación de los pulmones es realizada mediante la entrega de un flujo inspiratorio constante durante un periodo fijo de tiempo (perfil de onda cuadrada), no obstante, algunos ventiladores actualmente permiten la creación de perfiles inspiratorios alternativos: sinusoidal, rampa ascendente y rampa descendente. En el caso del simulador MV-Trainer son implementados los patrones de flujo cuadrado, sinusoidal, rampa ascendente, rampa descendente al 50 % y rampa descendente al 100 %.

Modo ventilatorio controlado por presión (P-CMV)

Proporciona respiraciones mandatorias cicladas por tiempo y controladas por presión, mientras que el volumen y el flujo inspiratorio son variables dependientes de la resistencia y compliancia del sistema respiratorio. Análogamente al modo CMV, la presión y la frecuencia respiratoria. En este caso, una presión en la vía aérea por encima del valor del PEEP ($P_{control}$) es entregada por el ventilador durante un tiempo inspiratorio preconfigurado (obtenido a partir de la relación entre f_R y I:E), V_T y el flujo inspiratorio son variables dependientes.

Los controles activos en este modo son la presión de control ($P_{control}$), el tiempo de subida a la presión de control seleccionada (P_{ramp}), la frecuencia respiratoria (f_R), la relación $T_I : T_E$, el PEEP/CPAP, el porcentaje de oxígeno suministrado (FIO_2) y la activación de disparo por flujo o por presión. La presión entregada al paciente está determinada por f_R , la relación $T_I : T_E$, P_{ramp} y $P_{control}$.

Modo espontáneo con presión soporte (PSV)

Es un tipo de ventilación basada en la demanda ventilatoria del paciente. Es una modalidad asistida, limitada por presión y ciclada por flujo, en donde el flujo y el volumen inspiratorio están determinados por los esfuerzos inspiratorios del individuo y cada ventilación es, por tanto, iniciada (activada) y detenida (ciclada) por el paciente. Es importante anotar que a diferencia del proceso de respiración espontáneo, cuando se habla de una ventilación espontánea bajo el contexto de ventilación mecánica, se hace referencia siempre a aquella ventilación que es iniciada y ciclada por el paciente.

En este modo el ventilador suministra una ayuda a la ventilación programada a partir del nivel de presión de soporte (P_{support}). La presión se mantiene constante durante toda la inspiración, mientras que, de forma paralela, el flujo disminuye exponencialmente hasta alcanzar el nivel que permite el inicio de la espiración (el ventilador monitorea el flujo de gas inspirado como una proporción del pico del flujo inspiratorio). Esta modalidad de soporte parcial es ampliamente usada debido a que permite sincronizar la actividad respiratoria del paciente con el ventilador al responder a los cambios de la demanda ventilatoria. Además, preserva el trabajo respiratorio y reduce la necesidad de sedación, facilitando por lo tanto la desconexión del ventilador mecánico.

Durante el modo PSV el paciente determina la frecuencia respiratoria, el tiempo inspiratorio y el volumen circulante; el ventilador solamente controla el nivel de presión durante la inspiración. Generalmente, los parámetros de control de este modo son la presión de soporte (P_{soporte}), el tiempo de subida de presión (P_{ramp}), la sensibilidad de disparo espiratorio (ETS), el porcentaje de oxígeno suministrado al paciente (FIO_2), el PEEP/CPAP y el disparo por flujo (Flow Trigger) o por presión (PTrigger). Debido a que en este modo todas las ventilaciones sólo pueden ser activadas por el paciente, este incorpora la posibilidad de activar un respaldo de apnea o 'backup' en donde el modo P-CMV es activado si el ventilador detecta un tiempo de apnea superior al configurado por el usuario.

Modos intermitentes (SIMV y P-SIMV)

En este modo de ventilación las ventilaciones, que pueden ser mandatorias o espontáneas, permiten al paciente realizar respiraciones espontáneas intercaladas entre los ciclos mandatorios del ventilador controlados. La ventilación intermitente se subdivide, a su vez, en dos tipos más de ventilación mecánica: no sincronizada, en donde las ventilaciones mandatorias son asincrónicas con los esfuerzos inspiratorios del paciente; y sincronizada, donde los ciclos de ventilación pueden ser disparados por el paciente durante los ciclos mandatorios, por lo que el ventilador sincroniza la insuflación con el esfuerzo inspiratorio del

paciente. Por lo general esta última configuración es la que utilizan los ventiladores modernos. En este modo, la frecuencia del ventilador se adapta para asegurar que el ventilador soporte al paciente en caso de que éste no respire.

En los modos intermitentes implementados en el simulador las ventilaciones mandatorias son sincronizadas. En este sentido, el ciclo ventilatorio es dividido en dos ventanas de tiempo: una ventana de activación para respiraciones soportadas (espontáneas) y otra ventana de activación para ventilaciones sincronizadas (mandatorias). Las duraciones de estas ventanas son del 40% y 60% del total del ciclo respiratorio respectivamente. De esta manera, si durante la ventana de activación para respiraciones soportadas (primera fase del ciclo) el paciente realiza un esfuerzo inspiratorio, éste es asistido por el ventilador mediante una ventilación espontánea con presión soporte (PSV) y el ciclo ventilatorio inicia nuevamente. Por el contrario, si transcurrida la primera fase y, dentro de la ventana de activación para las ventilaciones mandatorias, el sujeto realiza un esfuerzo inspiratorio, dicho esfuerzo es asistido mediante una ventilación controlada por volumen ((S)CMV) o por presión (P-CMV), según sea el caso, y el ciclo respiratorio inicia nuevamente. No obstante, si transcurrido un ciclo ventilatorio completo el ventilador no detecta ningún esfuerzo inspiratorio, este libera una ventilación mandatoria que en este caso no estaría sincronizada con ningún esfuerzo inspiratorio del paciente.

Concretamente, en el modo SIMV las ventilaciones mandatorias son ventilaciones (S)CMV (controladas por volumen) y en el modo P-SIMV son ventilaciones P-CMV (controladas por presión). Los parámetros de control de estos modos son los mismos parámetros de control del modo mandatorio respectivo y del modo espontáneo con presión de soporte. Al igual que en el modo espontáneo, estos modos tienen la posibilidad de activar un modo de respaldo controlado por volumen para el modo SIMV o por presión para el modo P-SIMV. Cuando la opción respaldo o 'backup' es activada, el modo intermitente cambia a modo controlado en cuanto el ventilador detecta una apnea con una duración superior al tiempo de apnea configurado por el usuario.

Prueba de simulación: modos intermitentes

Con el fin de demostrar la funcionalidad de los modos implementados, dos simulaciones fueron realizadas utilizando los modos SIMV y P-SIMV con los parámetros de control configurados según la tabla 7.2, el modelo simplificado de la mecánica respiratoria y una señal de paciente arbitraria. Las ventilaciones fueron activadas por presión con un umbral de activación de 0.5 cmH₂O. Para la primera simulación, las ventilaciones mandatorias fueron controladas por volumen (modo SIMV) y el modo respaldo fue desactivado, mientras para

la segunda simulación, las ventilaciones mandatorias fueron controladas por presión y el modo respaldo de apnea fue activado. Los resultados son mostrados en las figuras 7.4 y 7.5 respectivamente. En estas figuras, la franjas grises representan las ventanas de activación para las ventilaciones soportadas (espontáneas) y las franjas amarillas representan las ventanas de activación para las ventilaciones sincronizadas (mandatorias).

Tabla 7.2. Parámetros de control utilizados en la configuración de los modos intermitentes SIMV y P-SIMV. Los resultados son mostrados en las figuras 7.4 y 7.5

Parámetro	Valor	
	Simulación 1	Simulación 2
Mode	SIMV	P-SIMV
VT (mL)	600	–
Pause (%)	0	–
FlowPattern	Sinusoidal	–
Pcontrol(cmH ₂ O)	–	20
TI (s)	1.67	1.67
Frequency (b/min)	5.5	5.5
Pramp (ms)	125	125
Psupport (cmH ₂ O)	15	12
PEEP/CPAP (cmH ₂ O)	5	5
ETS (%)	10	10
FIO ₂ (%)	50	50
PTrigger (cmH ₂ O)	0.5	0.5
Backup mode	No	Si
Apnea time (s)	–	15
Pcontrol (backup)	–	15
Frequency (backup)	–	12
Relation I:E (backup)	–	1:2

En la primera simulación (ver figura 7.4), al inicio es detectado un primer esfuerzo inspiratorio que es asistido con una ventilación mandatoria sincronizada controlada por volumen (Tsynch); posteriormente cuatro esfuerzos inspiratorios más son asistidos con presión soporte (Tsupp, ventilaciones espontáneas), debido a que dichos esfuerzos se encontraron dentro de la ventana de activación para las ventilaciones soportadas. A partir de la quinta ventilación no son detectados esfuerzos inspiratorios, por lo que el ventilador activa una ventilación mandatoria al final del último ciclo (M). Luego, un nuevo esfuerzo inspiratorio es realizado dentro de la ventana de activación para ventilaciones mandatorias, por lo que es asistido con una ventilación controlada por volumen (Tsynch) y, finalmente, tres

esfuerzos inspiratorios más son realizados y soportados dentro de ventanas de activación para ventilaciones espontáneas (Tsupp).

En la segunda simulación (ver figura 7.5), al inicio es detectado un esfuerzo inspiratorio que es asistido con una ventilacion mandatoria sincronizada controlada por presión (Tsynch). Posteriormente, tres esfuerzos inspiratorios más son detectados dentro de ventanas de activación para ventilaciones soportadas (espontáneas) por lo que son asistidas con el modo presión soporte. Luego, ningún esfuerzo inspiratorio es detectado por lo que una ventilación mandatoria es entregada al final de la cuarta ventilación y, una vez el tiempo transcurrido tras el último esfuerzo inspiratorio detectado por el ventilador supera el umbral del tiempo de apnea preestablecido por el operario, el modo respaldo es activado (franja verde). Como se puede observar, en ambas simulaciones, el comportamiento de los modos ventilatorios es acorde al comportamiento esperado [20, 21].

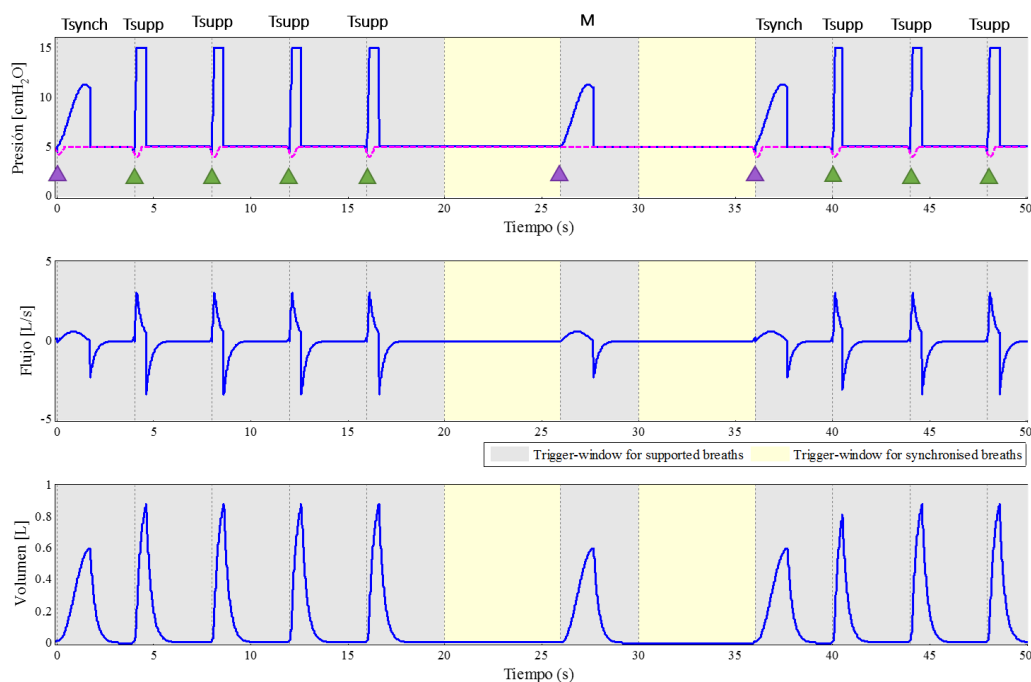


Figura 7.4. Curvas de presión, flujo y volumen obtenidas tras la simulación del modo intermitente controlado por volumen (SIMV) utilizando los valores de los parámetros especificados en la primera columna de la tabla 7.2. Los triángulos color púrpura señalan las ventilaciones controladas por presión (mandatorias (M) o sincronizadas (Tsynch)) y los verdes las ventilaciones espontáneas (Tsupp)

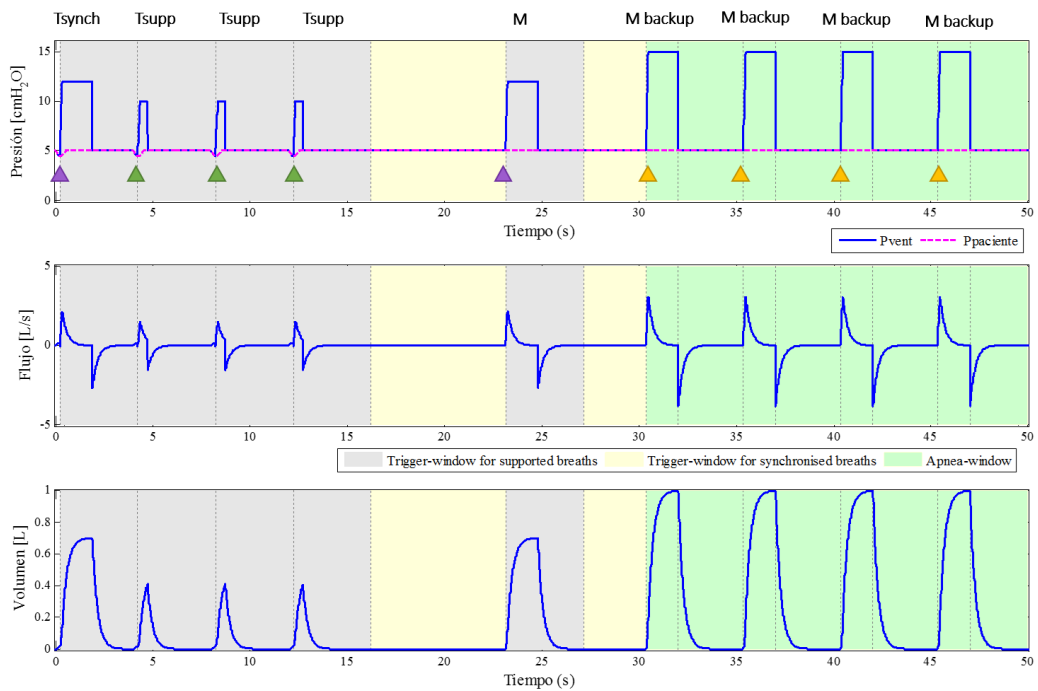


Figura 7.5. Curvas de presión, flujo y volumen obtenidas tras la simulación del modo intermitente controlado por presión (P-CMV) utilizando los valores de los parámetros especificados en la segunda columna de la tabla 7.2. La ventana verde indica un episodio de apnea simulado. Los triángulos color púrpura señalan las ventilaciones controladas por presión (mandatorias (M) o sincronizadas (Tsynch)) y los verdes las ventilaciones espontáneas (Tsupp). Dado que el modo respaldo fue activado, ventilaciones mandatorias controladas por presión (P-CMV) son entregadas durante el episodio de apnea (Mbackup, triángulos amarillos).

7.6. Interfaz gráfica

La interfaz gráfica del simulador está compuesta por una ventana principal que le permite al usuario acceder de manera directa a todas las prestaciones de la herramienta, visualizar los principales parámetros de control del ventilador y monitorizar datos relacionados con el paciente. La figura 7.6 muestra una descripción detallada de los diferentes componentes de la interfaz gráfica.

La ventana principal cuenta con los siguientes elementos de visualización:

- Un gráfico de los pulmones y el árbol bronquial cuyo tamaño y forma cambia en función del volumen de aire inhalado y exhalado durante cada ciclo ventilatorio y de los parámetros mecánicos del paciente, respectivamente. En este último aspecto, los pulmones se vuelven más rígidos a medida que aumenta la elastancia del sistema mientras el árbol bronquial se estrecha con incrementos en la resistencia.
- Un gráfico para la visualización de los bucles volumen/presión y flujo/volumen que resultan muy útiles en la práctica clínica.
- Dos paneles integrados para la visualización de dos grupos de gráficas, las cuales son mostradas cuando el botón correspondiente es seleccionado por el usuario: instantáneas (botón **WAVEFORMS**) y tendencias (botón **TRENDS**). En el primer grupo es mostrada la evolución ciclo a ciclo de 4 variables durante los últimos 25 segundos, en todas ellas el usuario tiene la posibilidad de elegir, haciendo *click derecho* sobre el gráfico, la señal que desea visualizar. Las opciones son las siguientes:
 - Primer gráfico: presión en la vía aérea y presión muscular
 - Segundo gráfico: Flujo en la vía aérea y volumen circulante.
 - Tercer gráfico: presión arterial de CO₂ y O₂ y saturación de O₂.
 - Cuarto gráfico: frecuencia cardiaca, volumen sistólico, gasto cardiaco y presión arterial

En la opción de tendencias, se visualizan los mismos gráficos y señales, pero esta vez no se muestran los cambios de las variables dentro del ciclo, sino sus valores promedios en cada ciclo desde el inicio de la simulación (*breath by breath*).

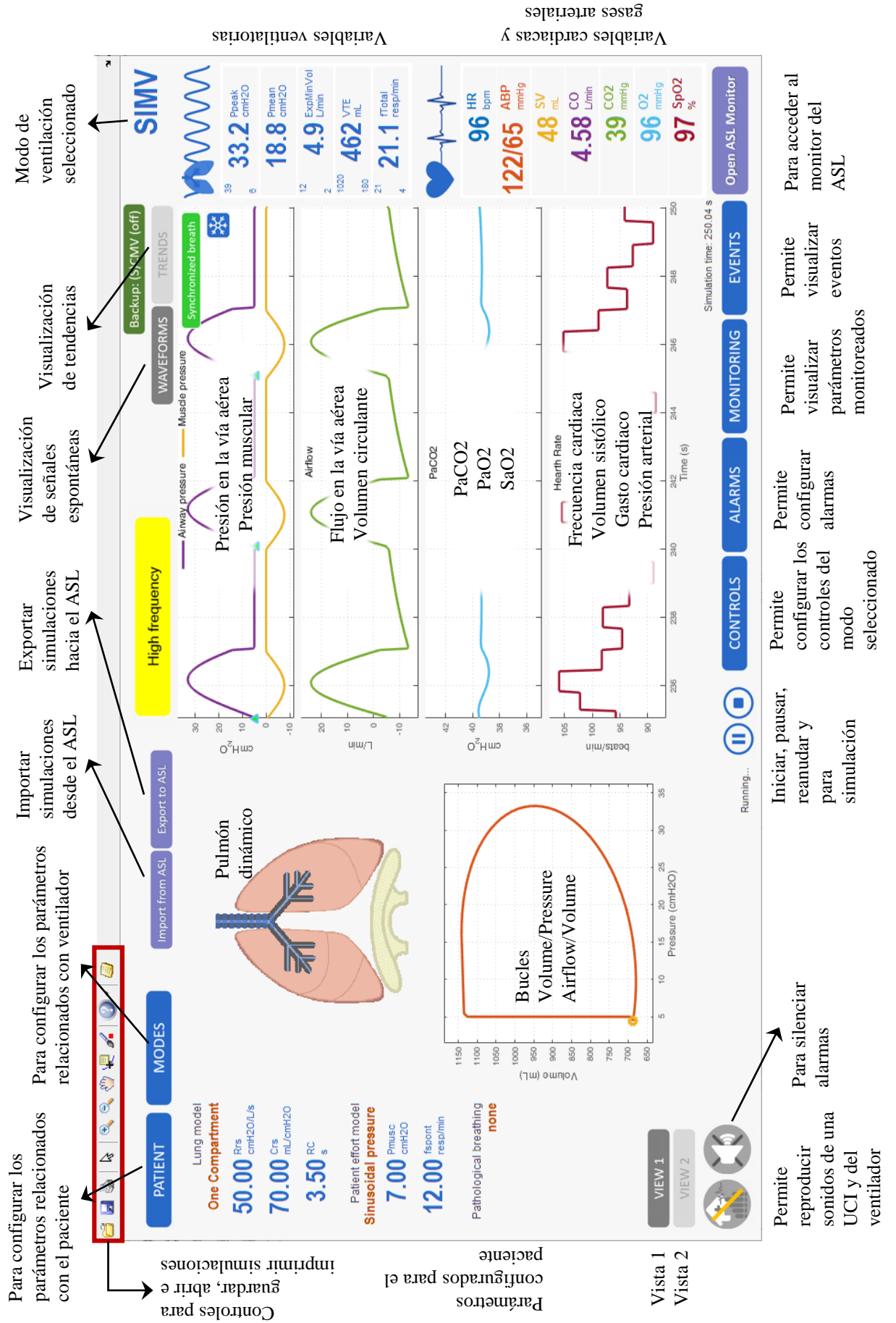


Figura 7.6. Interfaz gráfica de la aplicación, vista 1. Descripción detallada de los diferentes componentes de la interfaz

Por otra parte, el usuario dispone de paneles independientes e integrados a la ventana principal a los que puede acceder a través de los diferentes botones que dispone la herramienta. Estos son:

- El botón **PATIENT**: para la configuración de los parámetros mecánicos y la selección y configuración del perfil de esfuerzos respiratorios que se desea simular.
- Los botones **MODES** y **CONTROLS**: para la selección y configuración del modo ventilatorio que se desea simular. En este caso, para los modos intermitentes y espontáneo el usuario tiene la posibilidad de activar el modo respaldo de apnea (backup), el cual se activa cuando los esfuerzos respiratorios del paciente cesan durante un tiempo superior al configurado por la variable *apnea-time*.
- El botón **ALARMS**: permite la configuración de alarmas para la presión, la ventilación minuto, el volumen circulante, la frecuencia cardiaca y el tiempo de apnea. La alarma de cada variable ha sido priorizada tal como lo hacen los ventiladores actuales. En este caso, el usuario puede configurar el volumen general de la alarma y los límites de cada variable. Adicionalmente, cuenta con un botón que le permite silenciar la alarma durante dos minutos. Estas prestaciones son muy similares a las ofrecidas por los ventiladores reales.
- El botón **MONITORING**: permite el monitoreo de valores medios de las variables respiratorias importantes como los parámetros mecánicos del paciente, la presión de la vía aérea, PEEP, autoPEEP, ventilación minuto, volumen circulante y trabajo respiratorio.
- El botón **EVENTS**: para el acceso a un panel creado para el registro de eventos que permite almacenar automáticamente datos de la simulación que son relevantes a nivel clínico. Los registros están categorizados en tres clases: setting-pt para los eventos relacionados con la configuración del paciente, setting-vm para el registro de los eventos relacionados con la configuración del ventilador y alarms para el registro de las alarmas detectadas. En todos los casos se almacena la siguiente información: fecha, tiempo, evento y clase. Adicionalmente, el usuario dispone de una columna en donde puede registrar sus apreciaciones con respecto a un evento en particular. La información aquí mostrada puede ser exportada a un archivo excel para su posterior acceso y análisis.

Debido a que este simulador ha sido también desarrollado con la finalidad de ser conectado a un simulador respiratorio ASL, el simulador ofrece la posibilidad de exportar la configuración realizada por este para su uso en el ASL (botón **Export to ASL**) y viceversa (botón **Import from ASL**). Por otra parte, con el fin de facilitar el análisis comparativo entre las simulaciones realizadas por el simulador MV-Trainer y el ASL, se cuenta con una interfaz

adicional e independiente, que ofrece el mismo entorno visual del ASL y a la cual puede accederse a través del botón **“Open ASL Monitor”** (ver figuras 7.6 y 7.7). En este sentido, dicha interfaz permite: a) visualizar las señales del ventilador tal como se vería en la interfaz gráfica del ASL; b) visualizar simulaciones previas obtenidas por el ASL o por el MV-Trainer y c) comparar simulaciones previas que hayan sido realizadas tanto con el MV-Trainer como con el ASL. Para este último caso, el usuario debe asegurarse de que ambas simulaciones correspondan a los mismos escenarios clínicos para que la comparación tenga sentido.

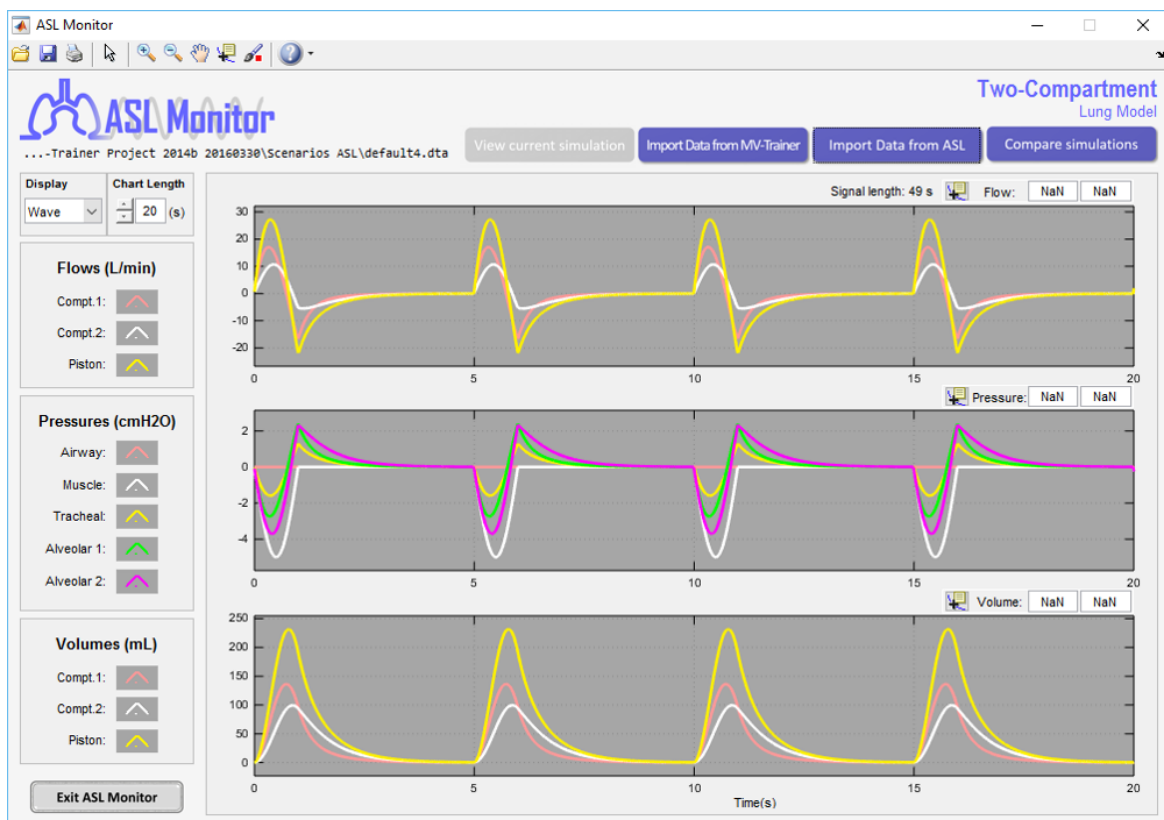


Figura 7.7. Monitor ASL desarrollado para la comparación de simulaciones, al cual puede ser accedido a través del botón *Open ASL Monitor* de la ventana principal del simulador MV-Trainer.

7.7. Prueba de usabilidad

Con el fin de medir la usabilidad, o facilidad de uso, de la herramienta desarrollada y el nivel de satisfacción que tienen los usuarios, una prueba de usabilidad de la aplicación fue realizada. Dicha prueba estuvo compuesta por una serie de preguntas dirigidas al público de interés, estudiantes de medicina o áreas a fines y personal asistencial de diferentes instituciones.

7.7.1. Descripción de la prueba

Para la prueba de usabilidad se contó con un grupo de 20 personas pertenecientes a la población objetivo del simulador. Cada uno de los participantes fue dotado con un computador en el que se instaló previamente el simulador. Antes de la realización de la prueba se realizó a todos los participantes una presentación y contextualización, así como una presentación del funcionamiento general de la aplicación. Seguidamente, se les propuso la realización de algunos ejercicios con la aplicación (por ejemplo, la simulación de un paciente obstructivo con un modo controlado por presión) y se le permitió a cada usuario interactuar con la herramienta.

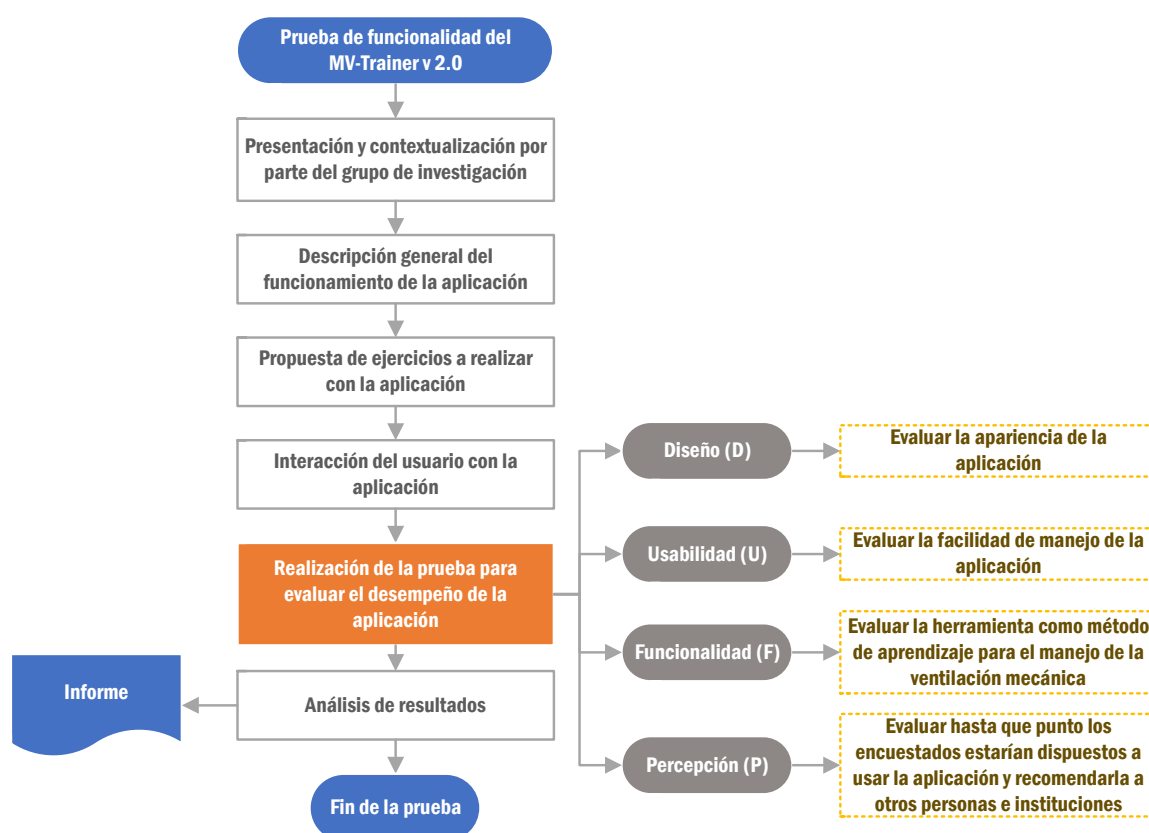


Figura 7.8. Diagrama de flujo de la prueba de desempeño realizada para evaluar la funcionalidad de la aplicación desarrollada para el servicio de entrenamiento especializado en cuidado crítico

En la figura 7.8 se describen los pasos seguidos durante la prueba de desempeño de la aplicación desarrollada. Como se puede observar, la encuesta de funcionalidad desarrollada para evaluar el desempeño del simulador y su nivel de satisfacción estuvo constituida por 4 campos de interés:

- **Diseño (D):** para evaluar la apariencia de la aplicación.

- **Usabilidad (U):** para evaluar la facilidad que se tiene en el manejo de la aplicación y rendimiento de la misma.
- **Funcionalidad (U):** para valorar el simulador como herramienta que permite mejorar el entendimiento de la interacción paciente-ventilador.
- **Percepción (P):** para evaluar hasta qué punto los usuarios estarían dispuestos a usar la aplicación y recomendarla a otras personas.

Para determinar si la prueba había sido satisfactoria se estableció un umbral mínimo de 8.5 (85 %). La fase final de la prueba comprendió el análisis de los resultados y la generación de un informe en donde se mostraron los resultados obtenidos, tal como se presenta en las siguientes subsecciones. La figura 7.9 presenta la encuesta realizada a cada uno de los usuarios.

7.7.2. Resultados

La prueba se realizó en un total de 20 personas, entre los que se encontraban especialistas, médicos y residentes familiarizados con el uso de los ventiladores mecánicos y temas afines. También participaron ingenieros y estudiantes de terapia respiratoria. La figura 7.10 muestra una descripción detallada de la población utilizada (sexo, profesión y años de experiencia en su respectivo campo laboral).

Con el fin de visualizar el nivel de satisfacción por parte de los usuarios se generan gráficos para cada una de las categorías. En general, se obtuvo como resultado un promedio de 9.36 entre los 20 encuestados, lo que indica una alta aceptación de la aplicación (93.6 %) por parte de los diferentes usuarios. En las figuras 7.11 y 7.12 se presentan los resultados de los promedios obtenidos para cada pregunta y grupo de preguntas respectivamente. Como se puede evidenciar en todas se supera el umbral del 85 % de aceptación, valores que indican un nivel alto de aceptación para el simulador.

Los resultados obtenidos en la prueba de funcionalidad son satisfactorios y superan el umbral mínimo establecido para el desarrollo del simulador. Sin embargo, los resultados también muestran aspectos que se pueden mejorar, especialmente la facilidad de manejo de la aplicación. Aunque es importante anotar que dicho resultado puede estar relacionado con que el objetivo de dicha aplicación es ofrecer un entrenamiento especializado que, por tanto, requiere de ciertos conocimientos previos.

Encuesta de usabilidad

Según la experiencia que tuvo haciendo uso del simulador MV-Trainer, indique su nivel de satisfacción, en una escala de 0 a 10, donde 10 es muy satisfecho y 0 es insatisfecho:

Ítem		Evaluación
D1	Satisfacción con la interfaz gráfica en términos de colores, presentación y diseño	
D2	Son atractivos los logos del simulador de cuidado crítico	
D3	Los colores de la aplicación son adecuados	
D4	Los textos e íconos son legibles e intuitivos	
U1	Los botones y controles de la aplicación funcionan de la forma esperada	
U2	Es intuitiva y clara la configuración de los módulos de la aplicación antes de comenzar a simular	
U3	Es fácil la interacción con la aplicación durante la simulación	
U4	La presentación de los parámetros y gráficos para la configuración del paciente es adecuada	
F1	La aplicación da una visión del comportamiento de la interacción paciente-ventilador	
F2	La aplicación ayuda a complementar sus conocimientos en ventilación mecánica	
F3	La aplicación le permite simular diferentes escenarios paciente-ventilador	
F4	Esta aplicación podría mejorar procesos de aprendizaje en ventilación mecánica	
F5	Considera útil la posibilidad de guardar y cargar simulaciones realizadas previamente.	
P1	Recomendaría esta aplicación como complemento en la enseñanza y aprendizaje del manejo de la ventilación mecánica	

Nombre

Cédula

Firma

Figura 7.9. Encuesta realizada para el desarrollo de la prueba de funcionalidad de la aplicación desarrollada para el servicio de entrenamiento especializado en cuidado crítico

7.8. Curso: Simulación computacional de la interacción paciente-ventilador en cuidado crítico

7.8.1. Descripción

Con el fin de evaluar la versatilidad del simulador desarrollado en el entrenamiento de estudiantes de medicina, médicos y profesionales de áreas afines, un curso denominado

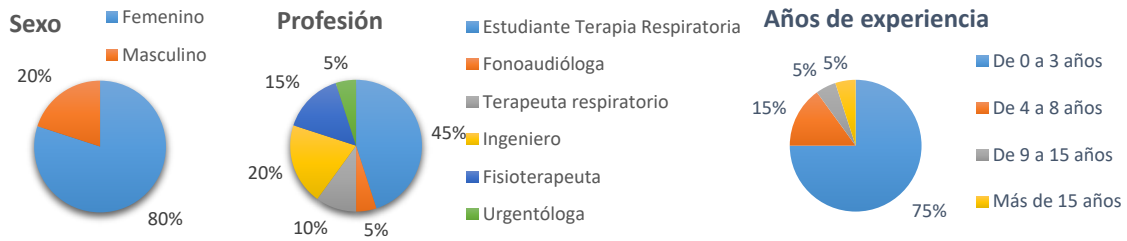


Figura 7.10. Resumen población utilizada durante la prueba de desempeño discriminada por (a) sexo, (b) profesión y (c) años de experiencia

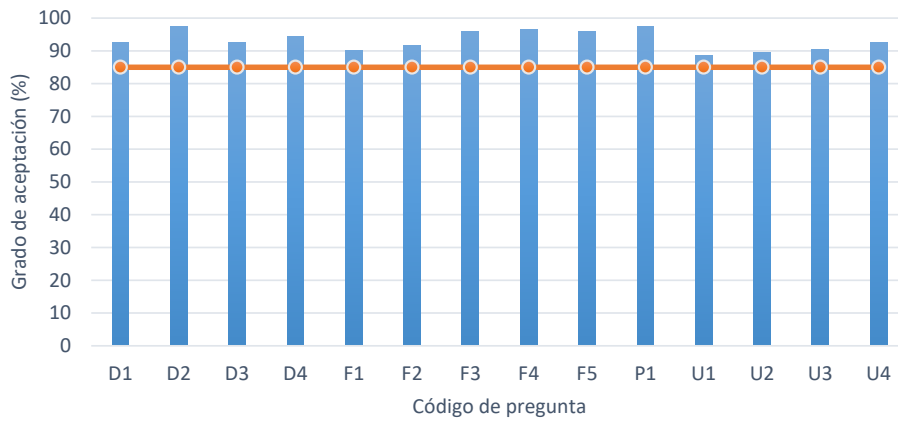


Figura 7.11. Promedio del resultado en % con respecto a su valor máximo (10) obtenido durante la prueba de desempeño de la aplicación desarrollada para el servicio de entrenamiento especializado en cuidado crítico.

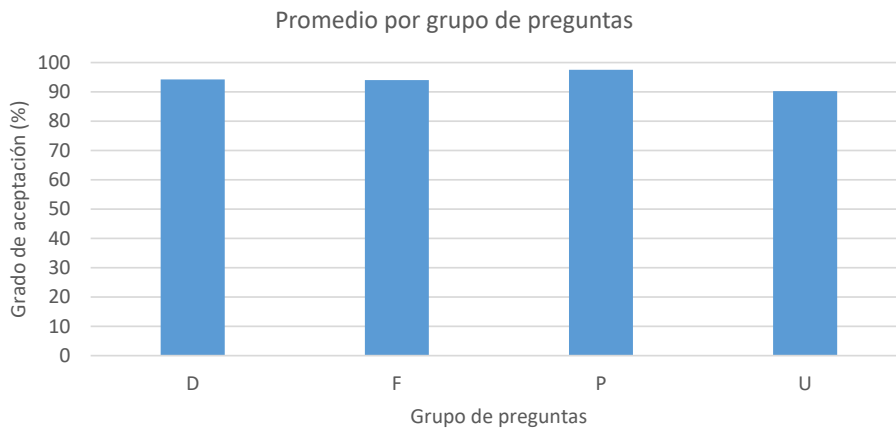


Figura 7.12. Promedio del resultado obtenido para cada grupo de preguntas en la prueba de desempeño de la aplicación desarrollada para el servicio de entrenamiento especializado en cuidado crítico. Los grupos de pregunta se dividen en Diseño (D), Usabilidad (U), Funcionalidad (F) y Percepción (P).

“Simulación Computacional de la Interacción Paciente-Ventilador en Cuidado Crítico” fue realizado. Dicho curso fue impartido en tres ocasiones en las instalaciones del Centro de Simulación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia).

Saber cómo y cuándo someter a un paciente a ventilación mecánica es una de las competencias básicas de médicos en cuidados intensivos. Por lo general, los médicos aprenden sobre ventiladores durante sus residencias, están invariablemente expuestos sólo a un pequeño subconjunto de equipos disponibles comercialmente y no existen muchos cursos formales en el mercado que les ayuden a desarrollar habilidades en este campo. Este curso tiene como finalidad a) proporcionar conceptos claves para la comprensión de la mecánica ventilatoria y b) acercar a médicos a entornos de simulación que faciliten la comprensión de la interacción paciente-ventilador. Es por esta razón que los objetivos del curso fueron, primero, proporcionar conceptos claves para la comprensión de la ventilación mecánica y, segundo, acercar a estudiantes y profesionales relacionados con cuidado crítico y terapia respiratoria a entornos de simulación que faciliten la comprensión de la interacción paciente-ventilador. Este último objetivo fue alcanzado a través de la simulación (virtual y “física”) de complejas situaciones clínicas en donde una decisión equivocada podría comprometer la vida del paciente. Para ello se contó con, además del simulador MV-Trainer, un simulador ASL (un simulador mecánico respiratorio vanguardista que ha sido utilizado en una gran variedad de investigaciones científicas [23–26]) y ventiladores mecánicos de diferentes marcas y modelos.

El curso estuvo comprendido por tres sesiones de 4 horas en las cuales se dió una breve explicación teórica de los principios técnicos de la ventilación mecánica y se realizaron simulaciones paralelas de la interacción paciente-ventilador utilizando el simulador virtual MV-Trainer y el simulador ASL junto con un ventilador mecánico.

7.8.2. Ejes temáticos

El curso estuvo comprendido por los siguientes ejes temáticos: 1) generalidades de la ventilación mecánica y simuladores afines, 2) patologías restrictivas, etiología de la enfermedad y simulación, 3) patologías obstructivas, etiología de la enfermedad y simulación. Para los dos últimos casos, las simulaciones estuvieron divididas en dos partes, una primera, en donde se interactuó con el simulador virtual MV-Trainer y, una segunda, en donde las mismas simulaciones realizadas con el MV-Trainer fueron reproducidas con el ASL y un ventilador mecánico (ver figura 7.13). Esto último, permitió demostrar que con el simulador MV-Trainer era posible recrear escenarios clínicos y resultados muy similares a los generados con un simulador respiratorio, como el ASL, y un ventilador mecánico. En este aspecto, tres sesiones fueron impartidas, tal como se indica a continuación.

- **Generalidades de la ventilación mecánica y simuladores afines:** Esta sesión tuvo como objetivo acercar a estudiantes y residentes de cuidado crítico a los principios técnicos de la ventilación mecánica y simuladores actuales en el mercado para la

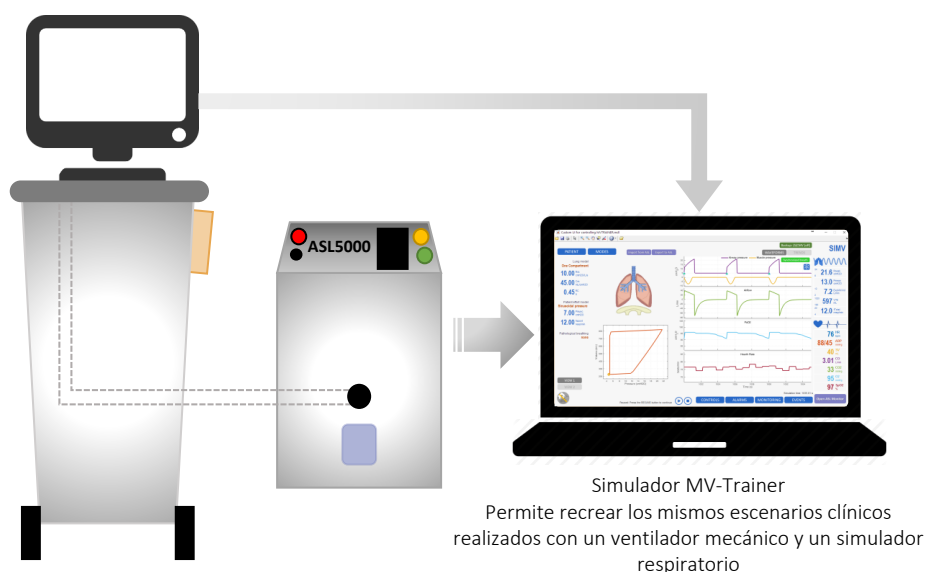


Figura 7.13. Diagrama de comunicación del MV-Trainer con otros ventiladores y simuladores.

simulación de la interacción paciente-ventilador. Estuvo dividida en dos subsecciones: una primera, en donde se realizó una introducción a la ventilación mecánica (VM), se trataron temas relacionados con principios de la VM, modelos de la mecánica ventilatoria, indicaciones para la VM, tipos y modos de VM, directrices para la configuración del ventilador mecánico en diferentes situaciones clínicas, destete, entre otros. En la segunda parte, se realizó una descripción de simuladores afines para el entrenamiento de la VM, en este sentido, se realizó una introducción, una descripción del simulador MV-Trainer y del simulador respiratorio ASL.

- **Estudio y simulación de un caso clínico de un paciente con enfermedad pulmonar restrictiva (EPR):** esta segunda sesión tenía como objetivo simular un paciente con EPR e insuficiencia respiratoria aguda (IRA) a través de dos entornos de simulación, usando el simulador virtual MV-Trainer y el simulador respiratorio ASL.
- **Estudio y simulación de un caso clínico de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** Análogamente a la sesión anterior, esta sesión tuvo como objetivo simular un paciente EPOC con IRA utilizando tanto el entorno de simulación virtual, el MV-Trainer, como el simulador respiratorio ASL.

Para los dos últimos casos, las sesiones fueron divididas en dos partes tal como se indica a continuación:

- **Parte I. Experiencia con el simulador virtual MV-Trainer:** simulación del paciente con una presión transrespiratoria insuficiente para suplir sus necesidades ventilatorias bajo los siguientes escenarios o modos de ventilación mecánica:

- Ventilación espontánea sin y con PEEP/CPAP.
- Ventilación espontánea con presión de soporte
- Ventilación asistida/controlada
- Ventilación intermitente

En este sentido, los parámetros de cada uno de los modos ventilatorios fueron variados de manera tal que el usuario pudiera experimentar y valorar el efecto que dichos cambios generan en la respuesta del paciente. Especialmente, se valoraron efectos relacionados con la mecánica pulmonar, el intercambio de gases y la respuesta hemodinámica del paciente simulado. Específicamente, se valoraron los siguientes efectos:

- La sincronización entre los esfuerzos respiratorios del paciente y el ventilador.
- El trabajo respiratorio realizado por el paciente.
- El intercambio de gases: oxigenación y eliminación de dióxido de carbono.
- La sobre-distensión pulmonar: barotrauma, VILI (Ventilator-Induced Lung Injury), incremento del espacio muerto y deterioro de la eliminación de CO₂
- Los efectos hemodinámicos generados: variaciones en el gasto cardiaco, el volumen sistólico, la frecuencia cardiaca y la presión arterial.
- El efecto del PEEP en el reclutamiento alveolar. Se abordó desde un punto de vista teórico, pues el simulador utiliza una compliancia estática que no permite observar los puntos de inflexión mínimos y máximos que normalmente se verían en un bucle P-V. La sección lineal, así como la correspondencia del loop inspiratorio a las componentes resistiva y elástica si pudieron ser bien caracterizadas

- **Parte II. Experiencia con el simulador respiratorio ASL:** con el fin de proporcionar un ambiente un poco más realista, las mismas simulaciones realizadas en la Parte I de esta sesión fueron implementadas utilizando el simulador respiratorio ASL y diversos ventiladores mecánicos. Los resultados obtenidos fueron evaluados desde el punto de vista de la mecánica pulmonar.

Con el fin de consolidar la experiencia, los resultados obtenidos en cada uno de los escenarios fueron comparados a fin de establecer cuál o cuáles de las modalidades favorecieron el intercambio de gases en el paciente sin generarle daños ni incomodidad y viceversa.

7.8.3. Equipo docente

El equipo docente principal estuvo conformado por las siguientes personas:

- **Cesar Camilo Cortés Daza, MD, Médico internista intensivista**
Especialista en cuidados intensivos. Hospital Universitario San Vicente Fundación.
Hospital Pablo Tobón Uribe
- **Ray Mendoza Franco, MD, Especialista en Cuidado Crítico**
Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica de la Universidad de Antioquia
Médico Residente en la Unidad de Cuidados Intensivos, Centros Especializados San Vicente Fundación, Rionegro.
- **Leidy Yanet Serna Higueta, Bioingeniera**
Estudiante de doctorado en Ingeniería Biomédica de la Universidad Politécnica de Catalunya.

Adicionalmente, se contó con el apoyo en diferentes estancias del curso de un grupo de bioingenieros, quienes desarrollan trabajos de investigación relacionados con la temática aquí tratada. Es importante resaltar en este punto la idoneidad del equipo docente, pues sin la colaboración mutua de médicos e ingenieros este curso no hubiera tenido el alcance ni la acogida que tuvo, tal como se presenta a continuación.

7.8.4. Balance general del curso

El curso fue impartido a un total de 33 personas entre los que se encontraban profesionales de diferentes áreas de la salud: terapeutas respiratorios, fisioterapeutas, estudiantes de terapia respiratoria, bioingenieros, una fonoaudióloga y una urgentóloga. Con el propósito de conocer el nivel de aceptación del curso y el interés despertado, se le solicitó a los asistentes diligenciar el formato de evaluación que se muestra en la figura 7.14.

El formato de evaluación fue diligenciado por 31 asistentes de manera anónima. En las figuras 7.15 y 7.16 se resumen los resultados obtenidos. En ellas se evidencia una buena aceptación tanto del curso como del grupo de entrenamiento por parte de los asistentes.

En la figura 7.15 se puede observar que la calificación más baja fue “media” y que no supera el 20% de los asistentes, así mismo se puede interpretar de la figura 7.16 que son diversos los motivos que incentivan al público asistir a este tipo de cursos, lo que reafirma las necesidades que se encuentran actualmente en el ámbito médico y que puede suplirse en cierta medida con este entrenamiento.

Con respecto a las recomendaciones y apreciaciones, los asistentes estuvieron a gusto con el curso, como sugerencias piden realizar más cursos de esta índole o facilitar espacios

EVALUACIÓN DEL CURSO
Simulación Computacional de la Interacción Paciente-Ventilador

1. SEXO:

MASCULINO FEMENINO

2. EDAD

3. AÑOS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL:

De 0 a 3 años De 4 a 8 años De 9 a 15 años Más de 15 años

4. EVALÚA SEGÚN TU OPINIÓN LAS METAS Y OBJETIVOS DE ESTE CURSO EN FUNCIÓN DE:

	MUY ALTA	ALTA	MEDIA	BAJA	MUY BAJA
Relevancia del trabajo como profesores					
Nivel del curso					
Realismo y practicidad					
Claridad, estructuración de los objetivos					

5. SEÑALA CUÁLES HAN SIDO LOS MOTIVOS QUE TE HAN LLEVADO A PARTICIPAR EN ESTA ACTIVIDAD DE FORMACIÓN:

- Refrescar o mejorar mis conocimientos
- Adquirir nuevas habilidades
- Adquirir nuevas actitudes
- Propio interés personal
- Otros:

.....

.....

.....

.....

6. SUGERENCIAS

Figura 7.14. Promedio del resultado en % con respecto a su valor máximo (10) obtenido durante la prueba de desempeño de la aplicación desarrollada para el servicio de entrenamiento especializado en cuidado crítico.

donde se pueda profundizar la interacción con los simuladores y aumentar el conocimiento de los modos ventilatorios por medio del entrenamiento computacional.

En el primer curso se hicieron sugerencias sobre el grado de profundización de los temas tratados, por esto en cada edición del curso se buscó desarrollar casos clínicos más básicos y prácticos que permitiera a los asistentes interiorizar mejor los conceptos de ventilación mecánica, las características de los modos de ventilación y su usabilidad en diferentes patologías o alteraciones en cuidado crítico

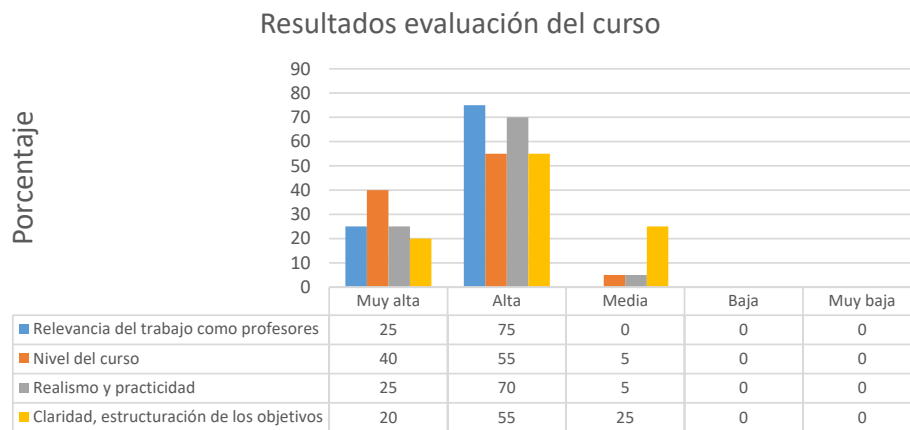


Figura 7.15. Promedio del resultado en % con respecto a su valor máximo (10) obtenido durante la prueba de desempeño de la aplicación desarrollada para el servicio de entrenamiento especializado en cuidado crítico.

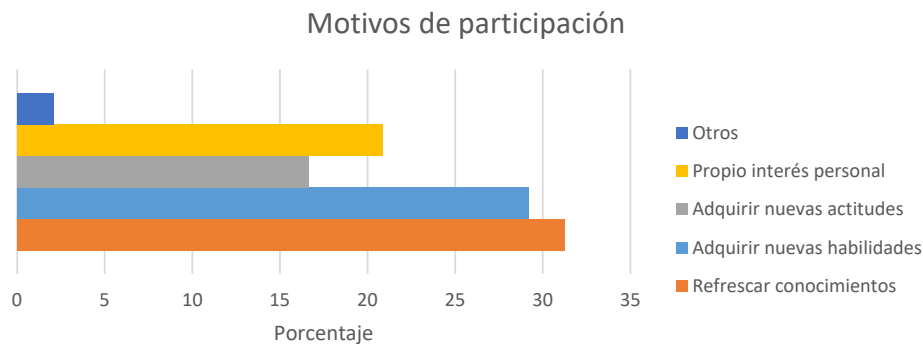


Figura 7.16. Promedio del resultado en % con respecto a su valor máximo (10) obtenido durante la prueba de desempeño de la aplicación desarrollada para el servicio de entrenamiento especializado en cuidado crítico.

7.9. Discusiones y conclusiones

En este capítulo se ha descrito un simulador de cuidado crítico diseñado para evaluar la respuesta ventilatoria de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica asistida. Dicha herramienta está basada en los modelos desarrollados a lo largo de esta tesis y en un modelo implementado para simular la respuesta de un ventilador mecánico, por lo que permite simular el efecto que diferentes modos ventilatorios, aplicados por un ventilador mecánico, generan en la respuesta de un paciente con patologías obstructivas y restrictivas. A fin de potenciar la usabilidad del simulador, este proporciona una interfaz gráfica que le permite intuitivamente al usuario configurar tanto los parámetros del paciente como del modo ventilatorio que se desea simular y visualizar los resultados de la simulación, evitando de esta manera la interacción directa con los complejos modelos matemáticos de la herramienta.

A diferencia de simuladores de este tipo disponibles en el mercado [10], el MV-Trainer se basa en modelos validados y completos del sistema respiratorio e incorpora una planta mecánica ventilatoria compleja que permite simular con éxito diferentes estados patológicos de un paciente respiratorio. Además, permite evaluar los efectos que diferentes configuraciones del ventilador generan en el paciente y predecir su respuesta.

Se ha realizado una prueba de usabilidad de la herramienta desarrollada con el fin de medir la facilidad de uso de esta y el nivel de satisfacción de la población objetivo. Dicha prueba fue realizada en una muestra de 20 personas, conformada por médicos, residentes y bioingenieros. La prueba que estuvo constituida por 4 campos de interés (diseño, usabilidad, funcionalidad y percepción) obtuvo resultados satisfactorios, pues los promedios alcanzados en cada campo superaron el umbral previamente establecido para su aprobación (85 %).

Un curso denominado "Simulación computacional de la interacción paciente -ventilador en cuidado crítico-fue realizado en el marco de los proyectos de los cuales hace parte esta tesis doctoral. Dicho curso, realizado en las instalaciones de la Universidad de Antioquia en Medellín, Colombia e impartido por bioingenieros y médicos, tuvo como objetivos proporcionar conceptos claves para la comprensión de la ventilación mecánica y acercar a profesionales de la salud a entornos de simulación que faciliten el entendimiento de la interacción paciente-ventilador. Para ello, se contó con, a parte del simulador MV-Trainer, de un simulador respiratorio (ASL) y diversos ventiladores mecánicos. Evaluaciones realizadas en el curso permitieron evidenciar un alto grado de aceptación del curso y del grupo de entrenamiento por parte de los asistentes. El curso despertó un gran interés en médicos, residentes y estudiantes quienes manifestaron la necesidad de contar con herramientas de este tipo para su formación ya que, de esta manera, pueden probar diferentes configuraciones del ventilador y predecir la respuesta del paciente sin poner en riesgo su vida o integridad física.

Cómo se mencionó en el planteamiento del problema que esta tesis pretende resolver, uno de las grandes problemas que encuentran médicos y residentes a la hora de configurar un ventilador mecánico es la gran variedad de marcas y modelos existentes a los que se pueden ver enfrentados y en los cuales una nomenclatura estándar no ha sido adoptada. Este hecho sumado a la gran cantidad de modalidades ventilatorias disponibles actualmente y a las características propias de cada paciente, hace del simulador MV-Trainer una herramienta valiosa para la enseñanza y entrenamiento en temas relacionados con la ventilación mecánica. Si bien, aún resta mucho trabajo por realizar, dicho simulador supone un gran paso hacia el desarrollo de herramientas virtuales enfocadas en la seguridad del paciente y la optimización de los tratamientos de terapia intensiva.

Bibliografía

- [1] IngMar Medical. ASL 5000 Breathing Simulator, 2017.
- [2] Marcin Karcz, Alisa Vitkus, Peter J Papadacos, David Schwaiberger, and Burkhard Lachmann. State of the Art Mechanical Ventilation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 26(3):486–506, may 2011.
- [3] M Dojat, L Brochard, F Lemaire, and A Harf. A knowledge-based system for assisted ventilation of patients in intensive care units. *Int J Clin Monit Comput*, 9(4):239–250, 1992.
- [4] Ang Wang, Mahdi Mahfouf, Gary H Mills, George Panoutsos, D a Linkens, K Goode, Hoi-Fei Kwok, and Mouloud Denai. Intelligent model-based advisory system for the management of ventilated intensive care patients. Part II: Advisory system design and evaluation. *Computer methods and programs in biomedicine*, 99(2):208–217, aug 2010.
- [5] Fleur T Tehrani and J H Roum. Flex: a new computerized system for mechanical ventilation. *Journal of clinical monitoring and computing*, 22(2):121–130, 2008.
- [6] F T Tehrani and J H Roum. Intelligent decision support systems for mechanical ventilation. *Artificial Intelligence in Medicine*, 44(3):171–182, 2008.
- [7] S E Rees, C Allerød, D Murley, Y Zhao, B W Smith, S Kjærgaard, P Thorgaard, S Andreassen, and S Kjaergaard. Using physiological models and decision theory for selecting appropriate ventilator settings. *Journal of clinical monitoring and computing*, 20(6):421–9, dec 2006.
- [8] Bruce A. McKinley, Frederick A. Moore, R. Matthew Sailors, Christine S. Cocanour, Alicia Marquez, Roberta K. Wright, Alan S. Tonnesen, C. Jane Wallace, Alan H. Morris, and Thomas D. East. Computerized Decision Support for Mechanical Ventilation of Trauma Induced ARDS: Results of a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 50(3):415–425, 2001.
- [9] William C. McGaghie, S. Barry Issenberg, Emil R. Petrusa, and Ross J. Scalese. A critical review of simulation-based medical education research: 2003-2009. *Medical Education*, 44(1):50–63, jan 2010.
- [10] Juliana Arcanjo Lino, Gabriela Carvalho Gomes, Nancy Delma Silva Vega Canjura Sousa, Andrea K Carvalho, Marcelo Emanuel Bezerra Diniz, Antonio Brazil Viana Junior, and Marcelo Alcantara Holanda. A Critical Review of Mechanical Ventilation Virtual Simulators: Is It Time to Use Them? *JMIR Medical Education*, 2(1):e8, jun 2016.
- [11] Akihiro Takeuchi, Tadashi Abe, Minoru Hirose, Koichi Kamioka, Atsushi Hamada, and Noriaki Ikeda. Interactive simulation system for artificial ventilation on the internet: virtual ventilator. *Journal of clinical monitoring and computing*, 18(5):353–363, 2004.
- [12] 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. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the*, volume 6, pages 6128–6131. IEEE, jan 2006.
- [13] A. Mauricio Hernández Valdivieso. *Análisis del sistema de control respiratorio ante estímulos ventilatorios y patologías ventilatorias*. Tesis doctoral, Universidad Politécnica de Cataluña, 2007.
- [14] Ramon Farré, Daniel Navajas, and Josep M. Montserrat. Technology for noninvasive mechanical ventilation: looking into the black

- box. *ERJ Open Research*, 2(1):00004–2016, 2016.
- [15] François Lellouche and Laurent Brochard. Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare). *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 23(1):81–93, 2009.
- [16] Robert L Chatburn Rrt-nps Faarc. Special Articles Classification of Ventilator Modes : Update and Proposal for Implementation. pages 301–323, 2007.
- [17] Christer Sinderby, J Spahija, and J Beck. Neurally-adjusted ventilatory assist. In *Mechanical Ventilation*, pages 125–134. Springer, 2005.
- [18] Robert S Campbell, Richard D Branson, and Jay A Johannigman. Adaptive support ventilation. *Respiratory care clinics of North America*, 7(3):425, 2001.
- [19] M Younes. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. *The American review of respiratory disease*, 145(1):114–20, jan 1992.
- [20] S Hosur and A Adesanya. Core Topics in Mechanical Ventilation. *Anesthesia & Analgesia*, 110(3):976, 2010.
- [21] R L Chatburn. Fundamentals of mechanical ventilation. *Cleveland Heights: Mandu Press Ltd*, 2003.
- [22] Hamilton Medical AG. *Hamilton G5 Service Manual, including maintenance, repairs and tests*. 2008.
- [23] Nicolas Marjanovic, Soizig Le Floch, Morgan Jaffrelot, and Erwan L’Her. Evaluation of manual and automatic manually-triggered ventilation performance and ergonomics using a simulation model. *Respiratory care*, pages respcare—02557, 2013.
- [24] Annalisa Carlucci, Annia Schreiber, Alessio Mattei, Alberto Malovini, Jacopo Bellinati, Piero Ceriana, and Cesare Gregoretti. The configuration of bi-level ventilator circuits may affect compensation for non-intentional leaks during volume-targeted ventilation. *Intensive care medicine*, 39(1):59–65, 2013.
- [25] Renishkumar Delvadia, Michael Hindle, P Worth Longest, and Peter R Byron. In vitro tests for aerosol deposition II: IVIVCs for different dry powder inhalers in normal adults. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 26(3):138–144, 2013.
- [26] R S Vasconcelos, L H P Melo, R P Sales, L S Marinho, F C Deulefeu, R C Reis, M Alves-de Almeida, and M A Holanda. Effect of an Automatic Triggering and Cycling System on Comfort and Patient-Ventilator Synchrony during Pressure Support Ventilation. *Respiration*, 2013.

Capítulo 8

Conclusiones y extensiones futuras

8.1. Conclusiones de la tesis

8.1.1. Introducción

En esta sección se describen las conclusiones más relevantes derivadas del trabajo de tesis realizado. Al final de cada uno de los capítulos anteriores se han presentado conclusiones parciales que, a continuación, son recopiladas siguiendo la misma estructura con la que han sido formuladas.

En general, se han cumplido 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 bajo estímulos de demanda ventilatoria incrementada. Gracias a una metodología cuidadosa y al uso de diversas herramientas informáticas, se han obtenido modelos capaces de predecir el patrón respiratorio de sujetos sanos y patológicos bajo diferentes niveles de ventilación que, a su vez, ofrecen una regulación apropiada de los gases arteriales de CO_2 y O_2 , incluso bajo estímulos ventilatorios como el ejercicio. Estos modelos son el resultado de un arduo estudio que ha implicado el análisis dinámico de diferentes modelos del sistema respiratorio, el uso de diversas técnicas de optimización en la estimación de parámetros, la interpretación desde el punto de vista fisiológico de los parámetros estimados, la validación cruzada de los resultados y análisis comparativos en varias estancias del proyecto. Por esta razón, el mayor logro de esta tesis, a parte de la metodología presentada, es la integración de los modelos analizados y propuestos en un único modelo dinámico del sistema respiratorio que permite la predicción, con errores relativamente bajos, del patrón ventilatorio de sujetos sanos y pacientes obstructivos (EPOC) y restrictivos (EPR) ante demandas ventilatorias incrementadas. Para

este modelo, las respuestas dinámicas de señales respiratorias importantes, como la PaCO_2 y la PaO_2 , fueron validadas usando datos experimentales de sujetos sanos e información hallada en la literatura científica.

Adicionalmente, el modelo implementado ha sido utilizado en el desarrollo de un simulador de cuidado crítico que permite simular situaciones clínicas complejas como lo es la interacción entre un paciente intubado y un ventilador mecánico. Dicho simulador, que ya ha sido usado en la impartición de cursos relacionados con la simulación computacional de la interacción paciente-ventilador y ha tenido un muy buen grado de aceptación por parte de la comunidad médica, ha sido desarrollado con el fin de proporcionar herramientas que ayuden en el entrenamiento de médicos, personal asistencial y estudiantes de medicina, respecto al uso de la ventilación mecánica.

8.1.2. Modelo dinámico del sistema respiratorio en sujetos sanos y ante incrementos de la demanda ventilatoria

En el capítulo 3 se ha analizado la respuesta dinámica de tres modelos del sistema respiratorio bajo el estímulo de ejercicio. Dos de ellos, denominados RS1 y RS2 en este estudio, son modelos publicados en la literatura científica [1–3] y el otro, denominado **RS-pro**, es un modelo propuesto en esta tesis doctoral que integra características claves del controlador del modelo RS1 en el modelo RS2. Específicamente,

- El modelo RS1 [1] es un modelo complejo del sistema respiratorio que integra diversos procesos periféricos y permite a) ajustar la ventilación \dot{V}_E a través de señales capturadas por diferentes vías aferentes humorales y neurogénicas y b) predecir el patrón ventilatorio de un sujeto sano minimizando el trabajo respiratorio mediante la regulación de f_R (ver ecuación 2.6) [4]. Esto último fue la característica clave que motivó el uso del controlador de RS1 en **RS-pro**.
- El modelo RS2 [2, 3] es un modelo más completo que integra la interacción de los sistemas respiratorio y cardiovascular y permite simular la dinámica del control cardiorrespiratorio durante la vigilia y el sueño. En este caso el controlador consiste en una acción proporcional orientada a ajustar la ventilación en función de las presiones parciales de CO_2 y O_2 y, a diferencia de RS1, no tiene en cuenta el control neural que realiza el centro de control central ante variaciones en las tasas metabólicas del sujeto, tal como sucede durante el ejercicio [5].
- El modelo **RS-pro** es un modelo propuesto en este estudio con el objetivo de aprovechar la versatilidad de RS2 y las propiedades del controlador de RS1. En este sentido,

dicho modelo dotó a RS2 de la capacidad de ajustar la ventilación en función de: a) las presiones parciales cerebral y arterial de CO₂ y arterial de O₂ y b) la demanda metabólica tisular. Todo ello para mantener tales gases dentro de niveles fisiológicos normales incluso durante estímulos ventilatorios como el ejercicio. Adicionalmente, este modelo también proporcionó a RS2 la capacidad de ajustar el patrón ventilatorio considerando un criterio de eficiencia basado en la minimización del trabajo respiratorio a través de la regulación de f_R , ver ecuación 2.6.

Las conclusiones en este sentido son las siguientes:

- **Con respecto a la respuesta dinámica:** Las principales diferencias en las respuestas al escalón en los modelos RS1, RS2 y **RS-pro** tienen que ver con la regulación de las presiones arteriales de CO₂ y O₂ (PaCO₂ y PaO₂ respectivamente) y con el patrón ventilatorio adoptado en cada caso para ajustar la demanda ventilatoria generada por el estímulo. En este aspecto, **RS-pro** destacó por mostrar una buena regulación de PaCO₂ y PaO₂ durante el ejercicio con transitorios muy similares a los publicados en diversos textos científicos. Particularmente y a diferencia de RS1 y RS2, las respuestas encontradas para PaCO₂ y PaO₂ en **RS-pro** fueron bastante consistentes con las reportadas en [6, 5, 7, 8]. Respecto a las variables implicadas en el patrón ventilatorio (T_I , f_R y V_T) se encontró que todas evolucionaron similar y exponencialmente hacia sus valores en régimen permanente, aunque en **RS-pro** se presentó un comportamiento diferente en el transitorio.
- **Con respecto a la capacidad de predicción:** La capacidad de predicción de cada modelo fue evaluada utilizando una base de datos de sujetos sanos que realizaron la prueba de ejercicio cardiopulmonar. En este sentido, se encontró que el modelo propuesto **RS-pro** fue el que mejor ajuste presentó a los datos experimentales, alcanzando el menor error de predicción global (13.76% vs. 20.92% para el modelo RS1 y 16.57% para el modelo RS2). Con respecto a cada variable, **RS-pro** presentó el mejor ajuste para T_I , \dot{V}_E , PaO₂, PaCO₂ y HR con diferencias estadísticas significativas para las primeras tres.

Si bien los resultados obtenidos para el modelo propuesto han sido bastante satisfactorios, el rendimiento de dicho modelo podría ser mejorado si se dotara a su controlador de la capacidad de ajustar no sólo f_R en función de \dot{V}_E sino también otras variables ventilatorias como, por ejemplo, el tiempo inspiratorio, T_I . Además, el uso de expresiones más rigurosas que permitan cuantificar el trabajo respiratorio realizado por el sujeto y el uso de técnicas de optimización para el ajuste del patrón ventilatorio en función de la minimización de

dicho trabajo podrían conllevar a mejorar la capacidad de predicción de dicho modelo y la interpretación fisiológica de sus parámetros y respuestas. Esta última característica, facilitaría su uso en simulaciones que impliquen patologías ventilatorias y terapias respiratorias, como la ventilación mecánica, así como su incorporación en simuladores a fines [11].

8.1.3. Algoritmos de optimización para el modelado del sistema de control respiratorio

En el capítulo 4 se analizaron dos estimaciones para el cálculo del trabajo respiratorio (WOB, *work of breathing*) y el modelado del sistema de control respiratorio **basadas en la optimización simultánea de la ventilación y el patrón ventilatorio**. Tales estimaciones, denominadas RS3a y RS3b, fueron formuladas a partir del modelo propuesto en [26] para describir la respuesta estacionaria del sistema respiratorio bajo estímulos ventilatorios. Su implementación fue llevada a cabo mediante dos optimizaciones anidadas: la primera, en el controlador a través del ajuste del conjunto de parámetros que definen el patrón ventilatorio y minimizan el coste respiratorio (J , comprendido por un coste químico, J_c , y un coste mecánico, J_m , ver ecuación 2.14) y, por ende, el WOB y, la segunda, en la búsqueda de los parámetros del modelo que mejor ajustaban sus respuestas a datos experimentales. Diferentes algoritmos de optimización, evolutivos [27–31] y de búsqueda directa [32–35], fueron utilizados con el fin de identificar la mejor opción para el problema planteado y garantizar que los parámetros del modelo con las estimaciones propuestas permitieran reproducir situaciones reales con sentido fisiológico. El desempeño de cada uno de ellos fue evaluado en función de la bondad de ajuste a los datos experimentales, la tasa de convergencia y la dispersión de las soluciones encontradas. Las conclusiones más relevantes en este aspecto fueron:

- Los resultados obtenidos evidenciaron fuertes diferencias en el rendimiento de cada uno de los algoritmos de optimización analizados. Tales diferencias estuvieron determinadas por las restricciones del problema planteado y las características topológicas de la función a optimizar. En la optimización del patrón ventilatorio, la técnica de programación cuadrática secuencial (SQP) [32] mostró el mejor rendimiento, menor J y mayor tasa de convergencia. Además, SQP permitió implementar múltiples restricciones no lineales a través de expresiones matemáticas más fácilmente que los algoritmos evolutivos, los cuales requirieron de la definición de un espacio de búsqueda complejo que cumpliera con las restricciones del modelo en ambas estimaciones. Debido a que esta optimización es realizada ciclo a ciclo, el uso de un algoritmo con una tasa de convergencia alta fue decisivo para mejorar el desempeño del modelo. En

cuanto al ajuste de los parámetros del modelo a los datos experimentales, la estrategia evolutiva con matriz de covarianza y adaptación (CMA-ES) [31] proporcionó la mejor solución, menor error de predicción (EP) y mayor precisión, tanto en RS3a como en RS3b.

- Representaciones gráficas de la función objetivo EP, en función de los parámetros a optimizar en RS3a y RS3b, permitieron demostrar que el rendimiento encontrado en todos los algoritmos analizados estaba determinado principalmente por sus propiedades de búsqueda. La superficie EP para RS3a presentó rugosidad alrededor del mínimo, hecho que favoreció a los algoritmos con mayor robustez al ruido, como los evolutivos, entre ellos el CMA-ES. Por otra parte, la superficie EP para RS3b mostró más suavidad alrededor del valor óptimo, por lo que estrategias de búsqueda directa como las de algoritmo de búsqueda de patrón generalizada (GPS, *Generalized Pattern Search*) [33, 34] y el algoritmo de búsqueda de malla (MADS, *Mesh Adaptive Search*) [35] fueron más rápidas en encontrar el valor mínimo, no obstante, no pudieron superar la calidad de la solución encontrada por CMA-ES que obtuvo un menor EP con menor desviación estándar.
- Por otra parte, si bien RS3a ha sido utilizado con mayor frecuencia para simular la respuesta del sistema de control respiratorio bajo estímulos de hipercapnia [26, 36–38], el análisis realizado y los resultados hallados en este estudio demostraron que la estimación RS3b cuenta con una función de coste mecánico más adecuada para minimizar WOB, con una mejor interpretación desde el punto de vista fisiológico y con un mejor ajuste a datos experimentales. Por lo tanto, RS3b se encontró más adecuado para simular la respuesta en régimen permanente del sistema de control respiratorio bajo demanda ventilatoria incremental.

Finalmente, si se trabaja bajo la suposición de que el sistema de control respiratorio ajusta la ventilación siguiendo un principio de minimización del WOB, independientemente del origen del estímulo, y que dicha ventilación es generada por mecanismos neurogénicos y humorales que determinan el nivel de demanda ventilatoria adecuada para regular los gases arteriales y mantenerlos dentro de sus límites normales, la componente química de los modelos RS3a y RS3b podría ser reemplazada por un modelo que permita simular estos mecanismos y la dinámica respiratoria, tal como el modelo **RS-pro**, propuesto en esta tesis doctoral. Esta consideración implica el uso directo de \dot{V}_E en el controlador para el cálculo del WOB y la predicción del patrón ventilatorio, en lugar de los valores del estímulo, los cuales

irían a la planta del modelo. Por esta razón, esfuerzos adicionales en la búsqueda y análisis de una estimación del trabajo mecánico respiratorio fueron necesarios.

8.1.4. Estimación del trabajo mecánico respiratorio de sujetos sanos y ante incrementos de la demanda ventilatoria

Siguiendo el lineamiento del estudio planteado en los anteriores capítulos, en el capítulo 5 se analizaron tres estimaciones diferentes para el cálculo del trabajo mecánico respiratorio (MWOB, *mechanical work of breathing*) y la predicción del patrón ventilatorio de un sujeto sano ante incrementos de demandas ventilatorias. Las dos primeras, denominadas J_{m1} y J_{m2} , han sido reportadas en [26] y la tercera, denominada J_{m3} , ha sido propuesta en esta tesis doctoral. Todas ellas estuvieron basadas en el principio de optimización del patrón respiratorio a través de la minimización del MWOB y sus diferencias estuvieron dadas por las ecuaciones propuestas para cuantificar dicho trabajo (ecuaciones 2.17, 2.18 y 5.1 respectivamente).

Particularmente, las razones fisiológicas que conllevaron a la formulación de las estimaciones J_{m1} y J_{m2} estuvieron principalmente relacionadas con el control de los músculos respiratorios: la minimización del consumo de oxígeno durante la ventilación y la prevención de efectos dañinos (altas presiones inspiratorias, cambios bruscos en el flujo de la vía aérea, etc). Un análisis de cada una de las componentes de las expresiones de tales estimaciones permitió concluir que:

- Si bien las expresiones matemáticas que definen a J_{m1} representan una medida clásica de la tasa de trabajo mecánico tanto en la inspiración como en la espiración (la integral del producto entre la presión y el flujo en la vía aérea), para este último caso dicha expresión puede resultar no muy apropiada. Aunque existen buenas razones para asumir que durante la fase inspiratoria el oxígeno consumido por los músculos respiratorio está fuertemente relacionado con el trabajo generado por los músculos inspiratorios, esta aproximación no es muy razonable durante la fase espiratoria, pues al inicio de una espiración normal los músculos inspiratorios siguen realizando su acción oponiéndose a la espiración y realizando con respecto a esta un trabajo inverso con un consumo de oxígeno que, aunque es menor al realizado durante la inspiración, implica un gasto de energía.
- Las expresiones matemáticas que definen a J_{m2} resultan ser más razonables desde el punto de vista fisiológico. En este sentido, el trabajo durante la inspiración está determinado por la integral de una suma ponderada entre la presión inspiratoria, que representa el coste de oxígeno de una ventilación durante una contracción isométrica,

y el cuadrado de la aceleración del volumen, que asegura que rápidos cambios en el flujo respiratorio sean siempre penalizados. Por otra parte, el trabajo espiratorio está determinado por la integral del cuadrado de la aceleración del volumen por lo que sólo depende de la uniformidad del flujo respiratorio y, al igual que en la inspiración, penaliza las altas aceleraciones y desaceleraciones del volumen. En este caso y a diferencia de Jm_1 , el trabajo es siempre positivo.

- El cálculo del trabajo inspiratorio puede ser mejorado en Jm_2 si también se tiene en cuenta la influencia del flujo respiratorio. Tal consideración permite proporcionar información directa de la energía necesaria para ajustar la demanda ventilatoria y, por lo tanto, optimizar el patrón ventilatorio utilizando medidas directamente relacionadas con la tasa de trabajo inspiratorio. Teniendo en cuenta esta consideración, una tercera estimación (Jm_3) basada en Jm_2 es propuesta.

Al igual que en el capítulo 4, estas estimaciones involucraron dos optimizaciones anidadas: primero, la optimización del patrón respiratorio mediante la minimización de MWOB y, segundo, el ajuste de sus respuestas a datos experimentales mediante la búsqueda de los parámetros λ_1 , λ_2 y n que minimizan el error de predicción de cada una de las estimaciones. Para este último caso, datos experimentales de sujetos sanos bajo estímulos de hipercapnia y ejercicio fueron utilizados.

Los resultados hallados en las tres estimaciones permitieron concluir que:

- Con respecto a la optimización del patrón respiratorio, la estimación propuesta Jm_3 presentó trabajos mecánicos respiratorios menores, arrojando presiones inspiratorias máximas inferiores a las obtenidas en las otras dos. Patrones de flujo desacelerantes hallados en Jm_2 y Jm_3 resultaron ser más económicos en términos de coste respiratorio y congruentes con señales reales reportadas en la literatura.
- Los valores hallados para los parámetros λ_1 , λ_2 y n en Jm_3 mostraron tener un mejor significado fisiológico en términos del trabajo inspiratorio y espiratorio. Adicionalmente, tales valores mostraron estar dentro de rangos propuestos en la literatura.
- Desde el punto de vista de la capacidad predictiva del patrón ventilatorio y teniendo en cuenta la frontera de predicción impuesta por la dispersión de los datos experimentales (8.30% para sujetos sanos bajo hipercapnia y 13.75% para sujetos sanos bajo ejercicio), se encontró que la estimación propuesta Jm_3 presentó errores de predicción ligeramente superiores a tales dispersiones en ambos tipos de estímulo ($9.776 \pm 3.878\%$ y $13.806 \pm 7.612\%$, respectivamente) y menores a los hallados en Jm_1 y Jm_2 .

- J_{m_3} además de ser la estimación con mejor predictibilidad e interpretación fisiológica, también fue la estimación con menor sensibilidad a los parámetros λ_1 , λ_2 y n alrededor del óptimo, lo que además de hacer más robusta la estimación, permite explicar la variabilidad que existe en el patrón respiratorio de los sujetos en términos de V_T , T_I y \dot{V}_E .

Finalmente, la estimación propuesta J_{m_3} , cuyos valores de parámetros están dentro de un rango fisiológico, permite predecir de una manera más adecuada y aproximada el patrón respiratorio de un sujeto durante esfuerzos respiratorios incrementados. Por lo tanto, este nuevo enfoque para cuantificar el trabajo es más apropiado para ser usado en el control neuronal central de cualquier modelo respiratorio, como el modelo **RS-pro** aquí propuesto, a fin de simular la respuesta dinámica del sistema respiratorio ante demandas ventilatorias incrementadas o incluso simular la interacción con dispositivos que modifican el patrón de flujo inspiratorio durante terapias ventilatorias. Por otra parte, esta misma estimación con los mismos valores de parámetros puede ser utilizada en la predicción de la respuesta ventilatoria de pacientes obstructivos y restrictivos. En este caso, sólo los parámetros mecánicos del sistema respiratorio serían cambiados.

8.1.5. Predicción del patrón ventilatorio en pacientes obstructivos y restrictivos

Una vez obtenido el modelo para la predicción de la respuesta del sistema respiratorio de un sujeto sano ante estímulos ventilatorios, en el capítulo 6 fueron incorporadas modificaciones en la planta mecánica del sistema con el fin de predecir la respuesta del sistema respiratorio ante diferentes demandas ventilatorias, cuando este es afectado por enfermedades respiratorias comunes relacionadas directamente con la planta mecánica respiratoria (obstructivas-EPOC y restrictivas-EPR). Las conclusiones más destacables en este aspecto son:

- Se obtuvo un modelo respiratorio **RS3-pro'**, basado en los previamente formulados, que permite predecir el patrón respiratorio bajo demanda ventilatoria incremental de un paciente con EPOC y un paciente con EPR. Para este fin, un modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [39, 40] fue incorporado en el controlador del modelo.
- El modelo simplificado estuvo comprendido por dos aproximaciones que relacionaban, a través de expresiones cuadráticas, la resistencia R_{eq} y la elastancia E_{eq} del modelo de la mecánica ventilatoria formulado en [39] con la frecuencia respiratoria (f_R) y el volumen pulmonar (V_L). En este caso, cada aproximación contenía coeficientes de

ajuste a estimar en función de los parámetros de este último. Dada la dependencia de R_{rs} y E_{rs} con f_R y V_T , la integración de dicho modelo fue realizada mediante cálculos iterativos que permitieron garantizar que los valores f_R y V_T utilizados para la estimación de R_{rs} y E_{rs} fueran iguales a los obtenidos tras la optimización del patrón ventilatorio para el correspondiente nivel ventilatorio simulado.

- La validación del modelo fue realizada usando datos experimentales de pacientes con EPOC y EPR que habían realizado la prueba de ejercicio cardiopulmonar. No obstante, teniendo en cuenta que la dispersión de la base de datos de pacientes con EPOC y EPR utilizadas para la predicción del patrón ventilatorio es superior a la obtenida para sujetos sanos, debido a que cada paciente padece un nivel de enfermedad diferente, un clasificador basado en tres submodelos o estados arbitrarios de la enfermedad fue implementado según [40]. Para la identificación de los tres submodelos, un estudio exploratorio de los datos experimentales fue llevado a cabo para cada patología mediante un análisis de componentes principales. Tal análisis permitió identificar tres subconjuntos de datos que capturaban las variaciones del patrón ventilatorio en función de T_I y V_T , las variables que se buscan predecir para un nivel de demanda ventilatoria determinado.
- Para ajustar la respuesta del modelo a cada uno de los submodelos identificados en cada patología, el modelo simplificado de la mecánica ventilatoria [39, 40] fue configurado variando los parámetros relacionados con cada enfermedad según lo planteado por sus autores para su simulación y un análisis exploratorio realizado en este estudio, en este sentido:
 - Para la simulación de los submodelos EPOC se ha aumentado las resistencias de la vía aérea central e inferior (o pulmonar), disminuido la elastancia y el volumen de la vía aérea central e incrementado la capacidad residual funcional, a causa de la hiperinflación dinámica.
 - Para la simulación de los submodelos EPR se ha aumentado la elastancia pulmonar y disminuido la capacidad residual funcional.

El ajuste de los parámetros de cada submodelo fue realizado minimizando las diferencias entre la respuesta del modelo y cada subconjunto de datos identificado para cada enfermedad. Dicha minimización fue hecha de manera secuencial utilizando el algoritmo de optimización CMA-ES en donde el espacio de búsqueda de los parámetros y sus restricciones fueron planteados según [39].

- Con respecto al ajuste del modelo simplificado a superficies, los resultados obtenidos en el ajuste de los coeficientes de las expresiones formuladas para R_{rs} y E_{rs} en función de f_R y V_T mostraron ser mejores a los obtenidos en [40], especialmente para la EPOC. En todos los casos el error de predicción fue inferior al 3%. Por otra parte, con respecto a la respuesta de cada submodelo, se encontró que en general cada submodelo lograba ajustarse con errores relativamente bajos, a excepción de los submodelos 3 para ambas patologías, en donde los errores de predicción fueron un poco mayores para T_I debido a la gran dispersión que esta variable presenta.
- La inclusión del clasificador permitió obtener errores de predicción inferiores a la dispersión calculada para cada colectivo. Los errores en promedio fueron $13.93 \pm 2.73\%$ para pacientes EPOC y $16.26 \pm 1.18\%$ para pacientes con EPR. En ambos casos, la variable T_I , que es la que mayor dispersión presenta, fue la variable con mayor error. No obstante, dada la relación existente entre V_T , f_R y \dot{V}_E , la predicción de V_T conlleva también a la de f_R y, por lo tanto, a una buena predicción del patrón ventilatorio.
- Los resultados del trabajo calculado para cada uno de los submodelos de cada patología, permitió concluir que cada uno de los submodelos puede ser relacionado con un nivel más severo de la enfermedad. En este sentido, se ha observado que aumentos en la carga mecánica ventilatoria conllevan a incrementos de la energía demandada, por lo que, en las situaciones en las que esta energía no puede ser suplida, el sistema nervioso central ajusta reflexivamente la respuesta neural, disminuyendo a V_T y T_I , con el fin de evitar la fatiga muscular [41].
- Los pacientes con EPOC estuvieron caracterizados por incrementos tanto de R_{rs} como de E_{rs} , tal como ha sido ampliamente reportado en la literatura [42]. En este caso, el incremento de E_{rs} es atribuido especialmente a la hiperinflación dinámica producida cuando los tiempos espiratorios son insuficientes para asegurar el vaciado completo de los pulmones. Por otra parte, los pacientes con EPR estuvieron caracterizados principalmente por aumentos en E_{rs} , aunque leves incrementos en la variable R_{rs} fueron también observados.

8.1.6. Simulador computacional MV-Trainer

En el capítulo 7 se ha descrito un simulador de cuidado crítico, denominado MV-Trainer, diseñado para evaluar la respuesta ventilatoria de un paciente obstructivo o restrictivo bajo ventilación mecánica. Dicho sistema ha sido diseñado con el fin de proporcionar herramientas

que ayuden en el entrenamiento de la ventilación mecánica a médicos, personal asistencial y estudiantes de medicina. Las conclusiones más relevantes al respecto son:

- Se ha diseñado e implementado una herramienta computacional mediante Matlab/Simulink, basada en los modelos previamente descritos, que permite simular los efectos que generan diferentes configuraciones de un ventilador mecánico en pacientes con diversas patologías y situaciones clínicas.
- Para su implementación fueron desarrollados dos modelos independientes interconectados y referenciados en un modelo de jerarquía mayor denominado **MV-Trainer**. Tales modelos comprenden:
 - Un modelo del paciente que integra los modelos previamente descritos (el modelo **RS-prop** con el controlador **Jm₃**) e incorpora diferentes modelos de la mecánica ventilatoria, entre ellos el desarrollado en esta tesis para la simulación de patologías obstructivas y restrictivas. Adicionalmente, a parte del patrón ventilatorio espontáneo inherente al modelo, el modelo incluye 7 perfiles predefinidos para la simulación de los esfuerzos respiratorios del paciente. Esta última propiedad junto con los diferentes modelos de la mecánica ventilatoria, le confiere al simulador la capacidad de simular escenarios clínicos a los cuales médicos y residentes pueden verse enfrentados en la práctica clínica.
 - Un modelo del ventilador constituido por un modelo multi-compartimental que permite la simulación de cinco de los modos de ventilación mecánica disponibles en la mayoría de ventiladores modernos. Los modos implementados están basados en tres modalidades convencionales: la ventilación controlada/sincronizada, la ventilación espontánea y la ventilación intermitente/sincronizada.
- Debido a la gran complejidad que abarca, el simulador cuenta con una interfaz gráfica que le permite al usuario, de manera intuitiva, configurar los parámetros relacionados con el ventilador y con el paciente a simular así como visualizar los resultados de la simulación. Dicha interfaz, ha sido construida de manera tal que se asemejara a las que comúnmente se encuentran en los ventiladores mecánicos (para facilitar el proceso de entrenamiento) y mostrara de manera integrada los diferentes componentes del simulador. Este hecho facilita el uso de la herramienta por parte del personal clínico y en formación, pues evita la interacción directa del usuario con los complejos modelos subyacentes a la herramienta.

- Con el fin de medir la facilidad de uso del simulador por parte de la población objetivo, una prueba de usabilidad fue realizada en una muestra de 20 personas, conformada por médicos y residentes familiarizados con el uso de los ventiladores mecánicos y bioingenieros y estudiantes de terapia respiratoria. La prueba estuvo constituida por 4 campos de interés: diseño, usabilidad, funcionalidad y percepción. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, pues los promedios alcanzados en cada campo superaron el umbral previamente establecido para su aprobación (85% de satisfacción).
- Un curso denominado *Simulación Computacional de la Interacción Paciente-Ventilador en Cuidado Crítico* fue realizado en el marco de los proyectos de investigación de los cuales hace parte esta tesis doctoral. Dicho curso, realizado en las instalaciones de la Universidad de Antioquia en Medellín-Colombia e impartido por ingenieros biomédicos y médicos, tuvo como objetivos proporcionar conceptos claves para la comprensión de la ventilación mecánica y acercar a profesionales de la salud a entornos de simulación que faciliten la comprensión de la interacción paciente-ventilador. El curso fue impartido en tres ocasiones y estuvo comprendido por tres sesiones de 4 horas. Para ello se contó con, a parte del simulador de cuidado crítico, ventiladores mecánicos de diferentes marcas y modelos y el simulador respiratorio ASL. En cada sesión se trató un caso clínico diferente y se ofrecieron pautas generales relacionadas con los principios técnicos de la ventilación mecánica. El curso despertó un gran interés no solo en médicos residentes de UCI sino también en especialistas y terapeutas. La posibilidad de poder ver los efectos que diferentes configuraciones en un ventilador mecánico sobre un paciente simulado facilitó de manera significativa la comprensión del funcionamiento de cada uno de estos.

8.2. Contribuciones principales

En resumen las aportaciones más importantes de esta tesis son:

- Un modelo dinámico del sistema respiratorio, con bajos errores de predicción, que permite predecir el patrón ventilatorio de un sujeto sano y de pacientes con enfermedades respiratorias obstructivas (EPOC) y restrictivas (EPR). Dicho modelo ajusta la ventilación en función de las presiones parciales de O_2 y CO_2 y de la demanda metabólica tisular. Esta última propiedad, le permite mantener tales gases dentro de niveles fisiológicos normales incluso durante estímulos ventilatorios como el ejercicio. También incorpora un controlador óptimo basado en el principio de minimización del trabajo respiratorio y una planta mecánica que permite la simulación de pacientes con

EPOC y EPR. Para este último caso, un clasificador basado en la demanda ventilatoria y el patrón respiratorio del paciente fue incorporado. La formulación de este modelo conlleva:

- Un análisis del uso de técnicas de optimización en el modelado del sistema de control respiratorio. Ocho algoritmos de optimización, de búsqueda directa y evolutivos, fueron usados y evaluados durante el ajuste de los parámetros de las estimaciones analizadas para el cálculo del WOB propuestas en [26] para el modelado del sistema de control respiratorio. Tales estimaciones implicaron dos optimizaciones anidadas: una en el controlador para la minimización del coste respiratorio (J) y, por ende, del WOB y otra en el ajuste del modelo a datos experimentales. Los algoritmos fueron evaluados en función de su bondad de ajuste a los datos, la tasa de convergencia y la dispersión de los resultados obtenidos. Este análisis encontró que el rendimiento de los algoritmos estuvo determinado por las restricciones del problema planteado y las características topológicas de la función a optimizar. En el caso de la minimización de J , SQP mostró un mejor desempeño con restricciones fácilmente implementables, mientras que en el ajuste del modelo a los datos experimentales, el CMA-ES proporcionó la mejor solución, menor EP y mayor precisión.
- La formulación de una nueva estimación del trabajo mecánico respiratorio con mejor predictibilidad, mayor robustez y mejor interpretación fisiológica que las hasta ahora reportadas en la literatura y analizadas en esta tesis doctoral
- Un modelo completo del sistema respiratorio que predice adecuadamente la respuesta tanto en régimen transitorio como estacionario de un sujeto sano ante demandas ventilatorias incrementales. Dicho modelo utiliza una planta respiratoria de intercambio y sensado de gases mejorada y algoritmos de optimización más apropiados.
- Un modelo completo del sistema respiratorio que predice adecuadamente la respuesta de enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas. Dicho modelo incorpora la simplificación de una planta mecánica respiratoria conocida, detallada y completa que se aproxima cuadráticamente para su integración computacional en el modelo del sujeto sano anterior. Parámetros mecánicos de tres submodelos para cada enfermedad son también propuestos.
- Un simulador computacional de cuidado crítico, con una interfaz amigable e interactiva, que permite evaluar la respuesta de un paciente obstructivo o restrictivo bajo ventilación mecánica asistida. Dicho simulador, basado en los modelos previamente descritos, ha

sido diseñado con el fin de proporcionar herramientas que ayuden en el entrenamiento de la ventilación mecánica. En este sentido, permite simular los efectos que generan diferentes configuraciones de un ventilador mecánico en pacientes con diversas patologías y situaciones clínicas. Dicha herramienta a la que ya se le han hecho pruebas de usabilidad, ha sido ya utilizada con éxito en cursos para médicos, investigadores y estudiantes.

8.3. Extensiones futuras

Esta tesis se ha llevado a cabo en el Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial de la Universitat Politècnica de Catalunya, y se enmarca dentro de las líneas de investigación respiratoria del Grup de Recerca en Anàlisi de BIOSenyals per a la Rehabilitació i la Teràpia, que pertenece a la Divisió de Senyals i Sistemes Biomèdics del Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica.

Por lo tanto, además del desarrollo futuro de estas líneas de investigación, los párrafos siguientes enumeran áreas o temas de interés que han surgido a causa de las limitaciones impuestas por los objetivos propuestos en esta tesis doctoral, las bases de datos utilizadas o el tiempo invertido. Una primera extensión futura clara sería el registro de poblaciones más grandes y representativas que permitan mejorar la validación de los modelos propuestos. Por ejemplo, para el caso del EPOC contar con una mayor cantidad de pacientes no tan mayores. Si bien a priori se utilizan diversos submodelos para representar toda la variabilidad de la población, contar con una base de datos mayor permitiría mejorar la predictibilidad de los modelos. Adicionalmente, algunas extensiones futuras relacionadas con el desarrollo del simulador MV-Trainer son listadas a continuación:

- Validación de las respuestas del simulador través de, primero, el uso de datos obtenidos por un simulador respiratorio y un ventilador mecánico y, segundo, mediante el registro de datos experimentales de pacientes bajo ventilación mecánica.
- Caracterización de la respuesta hemodinámica de un paciente respiratorio bajo ventilación mecánica y realización de cambios en el modelo paciente del simulador que permitan predecir, con mejor sentido fisiológico, dicha respuesta.
- Dado que los nuevos modos de ventilación están generalmente basados en sistemas en lazo cerrado cada vez más sofisticados, se plantea la implementación de modos de ventilación avanzados entre los cuales estarían:

- **Modos de control dual:** como se ha mencionado previamente, existen dos formas principales de ventilar a los pacientes: a través de modos controlados por presión o a través de modos controlados por volumen. En los modos controlados por volumen, el ventilador entrega un volumen circulante prefijado y la presión que se genera depende de las características mecánicas del paciente (parámetros R_{rs} y E_{rs}). Por otra parte, en los modos controlados por presión, el ventilador entrega una presión constante prefijada, mientras el volumen circulante depende de las características mecánicas del pulmón. En este sentido, los modos de control duales se caracterizan por entregar un volumen corriente considerando también una presión en la vía aérea. Estas modalidades permiten controlar el volumen o la presión basada en una medición de las variables ventilatorias y un sistema de retroalimentación, que permiten modificar las condiciones de la ventilación entregada al paciente.
- **Ventilación asistida proporcional o PAV** por sus siglas en inglés (*proportional assisted ventilation*) es un modo de ventilación mecánica basado en la ecuación de movimiento 1.1, que relaciona la presión generada por el ventilador mecánico y por los músculos respiratorios con el volumen o elastancia de los pulmones y la resistencia de la vía aérea. En este sentido,

$$P(t) = K_1 V(t) + K_2 \dot{V}(t) \quad (8.1)$$

donde la presión inspiratoria relativa a la presión al final de la espiración ($P(t)$) es la suma de dos componentes. La primera componente, el volumen de asistencia, busca compensar la carga elástica del sistema respiratorio (o elastancia) o las exigencias de un mayor volumen. Por otra parte, la segunda componente, el flujo de asistencia, busca compensar o vencer la resistencia impuesta en la vía aérea o la necesidad de un mayor flujo inspiratorio. De esta manera, el ventilador determina su presión de control basado en la medición *on-line* de la elastancia pulmonar y la resistencia en la vía aérea y amplifica esta presión en proporción al volumen (por K_1) y al flujo inspiratorio (por K_2). En este sentido, tanto el volumen como el flujo respiratorio son usados como señales *feedback* y representan la presión resultante tanto del ventilador como del esfuerzo respiratorio del paciente. Debido a que, el volumen y el flujo son iniciados por la presión muscular del paciente (P_{musc}), la presión generada por el modo PAV puede ser pensada como un amplificador de P_{musc} . En este modo el usuario programa la $FiCO_2$ y el PEEP y los parámetros de volumen de asistencia (K_1) y flujo de asistencia (K_2). Además

puede programar el porcentaje de asistencia que se quiera entregar al paciente (generalmente 80%). En los ventiladores de última generación la programación de K_1 y K_2 es automática.

- **Ventilación asistida adaptable** o **ASV** por sus siglas en inglés (adaptative support ventilation). Es un modo de ventilación inteligente, para pacientes tanto pasivos como con respiración espontánea, que ajusta automáticamente la ventilación a la mecánica del paciente y aplica estrategias de protección pulmonar. Basado en el principio de optimización del modelo RS1 [1] analizado en esta tesis doctoral, permite ajustar automáticamente el patrón ventilatorio (frecuencia respiratoria, f_R , y volumen circulante, V_T) en función de la minimización del trabajo respiratorio del paciente [4]. Para esto, el usuario ingresa el peso del paciente, a partir del cual el ventilador estima la ventilación alveolar minuto requerida (VM), asumiendo una fracción normal del espacio muerto (V_D). En este sentido, la ecuación 2.6 es reescrita como sigue:

$$f_R = \frac{-1 + \sqrt{1 + 4\pi^2 RC_E \left(\frac{MV - f_R V_D}{V_D}\right)}}{1 + 2\pi^2 RC_E} \quad (8.2)$$

donde, RC_E es la constante de tiempo espiratoria y es calculada a partir de la pendiente de la curva flujo-volumen durante la espiración. El volumen circulante objetivo es calculado como MV/f_R . Adicionalmente, el modo **ASV** cuenta con algunas *reglas de experto* que establecen límites de seguridad en la frecuencia y el volumen corriente entregado al paciente y reduce el riesgo de auto-PEEP. En este sentido, este modo puede ser considerado como un *intelligent targeting scheme* o, más adecuadamente, un sistema híbrido ya que usa tanto modelos matemáticos como inteligencia artificial.

- **INTELLiVENT-ASV**: Es un modo evolucionado del ASV. En este caso, el usuario además de introducir el sexo y el peso del paciente también ingresa los objetivos de $PetCO_2$ y SpO_2 . A partir de ahí, el modo elige automáticamente los ajustes del respirador, gestiona la transición de ventilación de paciente pasivo a paciente activo y proporciona un protocolo automatizado de retirada de la ventilación, disminuyendo progresivamente o variando automáticamente el nivel de asistencia entregado por el ventilador (%VolMin).

Por último sería la inclusión de la simulación algorítmica de la compensación automática del tubo endotraqueal en pacientes intubados. Esta modalidad busca compensar la resistencia

impuesta por el tubo endotraqueal a través del uso de las características resistivas conocidas de la vía aérea artificial. Generalmente, la presión soporte es utilizada para vencer el trabajo impuesto por dicha resistencia.

8.4. Publicaciones derivadas de la tesis

Artículos de revista

- L.Y. Serna, M.A. Mañanas, A.M. Hernández, J.M. Sánchez, S. Benito, (2014) Novel Modeling of Work of Breathing for Its Optimization During Increased Respiratory Efforts, *IEEE Systems Journal*, 14/77 Q1 Telecommunications, FI: 2.11, pp 1–11. (DOI: 10.1109/JSYST.2014.2323114)
- L.Y. Serna, J. Marín, A.M. Hernández, M.A. Mañanas, (2016) Optimization Techniques Applied to Parameter Estimation in Respiratory Control System Models, *Applied Soft Computing* 21/130 Q1 Computer science, artificial intelligence. FI: 2.86 Vol. 48, pp. 431–443. (DOI:10.1016/j.asoc.2016.07.033).

Congresos internacionales

- L.Y. Serna, A.M. Hernandez, M. a Mananas (2010) Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients., Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2010569–72. doi:10.1109/IEMBS.2010.5626429.
- L.Y. Serna, A.M. Hernandez, M.A. Mañanas (2013) Improving dynamic response of respiratory system under hypercapnia and exercise: a simulation study, 35th Annu. Int. IEEE EMBS Conf. pag: 2–5.

Bibliografía

- [1] W F Fincham and F T Tehrani. A mathematical model of the human respiratory system. *Journal of Biomedical Engineering*, 5(2):125–133, 1983.
- [2] Limei Cheng, Olga Ivanova, Hsing-Hua Fan, and Michael C K Khoo. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Resp Physiol Neurobi*, 174(1-2):4–28, 2010.
- [3] Limei Cheng and Michael C K Khoo. Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study. *Front Physiol*, 2(January):1–20, 2012.
- [4] Arthur B Otis, Wallace O Fenn, and Hermann Rahn. Mechanics of Breathing in Man. *J Appl Physiol*, 2(11):592–607, 1950.
- [5] Arthur C. Guyton. Respiration: regulation of respiration. In John E. Hall, editor, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, chapter Chapter 42, pages 539–546. Philadelphia, PA, 13 edition, 2015.
- [6] Jason H Mateika and James Duffin. A review of the control of breathing during exercise. *Eur J Appl Physiol O*, 71(1):1–27, 1995.
- [7] Richard Wasserman, Karlman and Whipp, Brian J. and Casaburi. Respiratory Control During Exercise. In *Compr Physiol*, pages 595–619. John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [8] B J Whipp, S A Ward, N Lamarra, J A Davis, and K Wasserman. Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J Appl Physiol*, 52(6):1506–1513, 1982.
- [9] James Duffin. The fast exercise drive to breathe. *J Physiol*, 592(Pt 3):445–51, 2014.
- [10] Harold J Bell. Respiratory control at exercise onset: an integrated systems perspective. *Resp Physiol Neurobi*, 152(1):1–15, may 2006.
- [11] Leidy Yanet Serna, Alher M Hernandez, and Miguel a Mananas. Computational tool for modeling and simulation of mechanically ventilated patients. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 2010:569–72, jan 2010.
- [12] A Lambrou, H Papadopoulos, and A Gammerman. Reliable Confidence Measures for Medical Diagnosis With Evolutionary Algorithms. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 15(1):93–99, 2011.
- [13] S. Ghosh and S. Maka. Genetic algorithm based {NARX} model identification for evaluation of insulin sensitivity. *Applied Soft Computing*, 11(1):221–226, 2011.
- [14] S E Selvan, C C Xavier, N Karssemeijer, J Sequeira, R A Cherian, and B Y Dhala. Parameter Estimation in Stochastic Mammogram Model by Heuristic Optimization Techniques. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 10(4):685–695, 2006.
- [15] Subhojit Ghosh. A differential evolution based approach for estimating minimal model parameters from IVGTT data. *Computers in Biology and Medicine*, 46:51–60, mar 2014.
- [16] S Damas, J Santamarí, O Cerdón, and J Santamaría. Feature-based image registration by means of the CHC evolutionary algorithm. *Image and Vision Computing*, 24(5):525–533, 2006.
- [17] Michael C Lee and Sarah J Nelson. Supervised pattern recognition for the prediction of contrast-enhancement appearance in brain tumors from multivariate magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Artificial intelligence in medicine*, 43(1):61–74, may 2008.
- [18] Vanessa Moscardó, Paolo Rossetti, F. Javier Ampudia-Blasco, and Jorge Bondia. Modelling

- adrenaline secretion during counterregulatory response in Type 1 Diabetes for improved hypoglycaemia prediction. *IFAC-PapersOnLine*, 48(20):213–218, 2015.
- [19] Ricardo Aler, Inés M. Galván, and José M. Valls. Applying evolution strategies to preprocessing EEG signals for brain–computer interfaces. *Information Sciences*, 215:53–66, dec 2012.
- [20] A. Das, Z. Gao, P.P. Menon, J Hardman, and D.G. Bates. Optimization of Mechanical Ventilator Settings. In *th 18th IFAC World Congress*, volume 18, pages 14259–14264, 2011.
- [21] Y. D. Zhang, S. H. Wang, G. L. Ji, and Z. C. Dong. Genetic Pattern Search and Its Application to Brain Image Classification. *Mathematical Problems in Engineering*, 2013, 2013.
- [22] Weiguang Yang, Jeffrey a. Feinstein, and Alison L. Marsden. Constrained optimization of an idealized Y-shaped baffle for the Fontan surgery at rest and exercise. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 199(33-36):2135–2149, jul 2010.
- [23] Simoní Da Ros, Gabriel Colusso, Thiago A Weschenfelder, Lisiane de Marsillac Terra, Fernanda de Castilhos, Marcos L Corazza, and Marcio Schwaab. A comparison among stochastic optimization algorithms for parameter estimation of biochemical kinetic models. *Applied Soft Computing*, 13(5):2205–2214, 2013.
- [24] Mitul Kumar Ahirwal, Anil Kumar, and Girish Kumar Singh. Adaptive filtering of EEG/ERP through noise cancellers using an improved PSO algorithm. *Swarm and Evolutionary Computation*, 14:76–91, feb 2014.
- [25] Christoph Zimmer and Sven Sahle. Comparison of approaches for parameter estimation on stochastic models: Generic least squares versus specialized approaches. *Computational Biology and Chemistry*, 61:75–85, 2016.
- [26] C S Poon, S L Lin, and O B Knudson. Optimization character of inspiratory neural drive. *J Appl Physiol*, 72(5):2005–2017, jan 1992.
- [27] L Eshelman. The CHC adaptive search algorithm. In G Rawlins, editor, *Foudations of Genetic Algorithms*, pages 265–283. Morgan Kaufmann, 1990.
- [28] Ricard V Sol, J Marin, and R V Sole. Macroevolutionary algorithms: A new optimization method on fitness landscapes. *Evolutionary Computation, IEEE Transactions on*, 3(4):272–286, 1999.
- [29] Rainer Storn and Kenneth Price. Differential Evolution – A Simple and Efficient Heuristic for Global Optimization over Continuous Spaces. *J. of Global Optimization*, 11(4):341–359, 1997.
- [30] J Kennedy and R. Eberhart. Particle swarm optimization. *Neural Networks, 1995. Proceedings. IEEE International Conference on*, 4:1942–1948, 1995.
- [31] Nikolaus Hansen and Andreas Ostermeier. Completely Derandomized Self-Adaptation in Evolution Strategies. *Evol. Comput.*, 9(2):159–195, 2001.
- [32] 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)*, 10(3):282–298, 1984.
- [33] V Torczon and Others. On the convergence of pattern search algorithms. *SIAM Journal on optimization*, 7(1):1–25, 1997.
- [34] Robert Michael Lewis and Virginia Torczon. Pattern search algorithms for bound constrained minimization. *SIAM Journal on Optimization*, 9(4):1082–1099, 1999.
- [35] J E Dennis and C Audet. Mesh adaptive direct search algorithms for constrained optimization. *SIAM Journal on optimization*, 17(1):188–217, 2006.
- [36] T Harada, H Kubo, T Mori, and T Sato. Pulmonary and cardiovascular integrated model controlled with oxygen consumption. In

- Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, volume 7 VOLS, pages 304–307, 2005.
- [37] S.-L. Lin and N.-R. Guo. Simulation and comparative studies of dead space loading for human respiratory control under exercise and co inhalation. In *Proceedings of the IASTED International Conference on Modelling, Identification, and Control, MIC*, pages 279–285, 2012.
- [38] Richard Kinkead and Roumiana Gulemetova. Neonatal maternal separation and neuroendocrine programming of the respiratory control system in rats. *Biological psychology*, 84(1):26–38, apr 2010.
- [39] 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. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the*, pages 6128–6131. IEEE, 2006.
- [40] Alher Mauricio Hernández. *Análisis del Sistema de Control Respiratorio ante Estímulos y Patologías Ventilatorias*. PhD thesis, Universidad Politécnica de Catalunya, 2007.
- [41] Ch Roussos, F Bellemare, and J Moxham. Respiratory muscle fatigue. *The Thorax*, pages 1405–1461, 1995.
- [42] Franco Laghi and Martin J Tobin. Disorders of the respiratory muscles. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(1):10–48, jul 2003.
- [43] IngMar Medical. ASL 5000 Breathing Simulator, 2017.

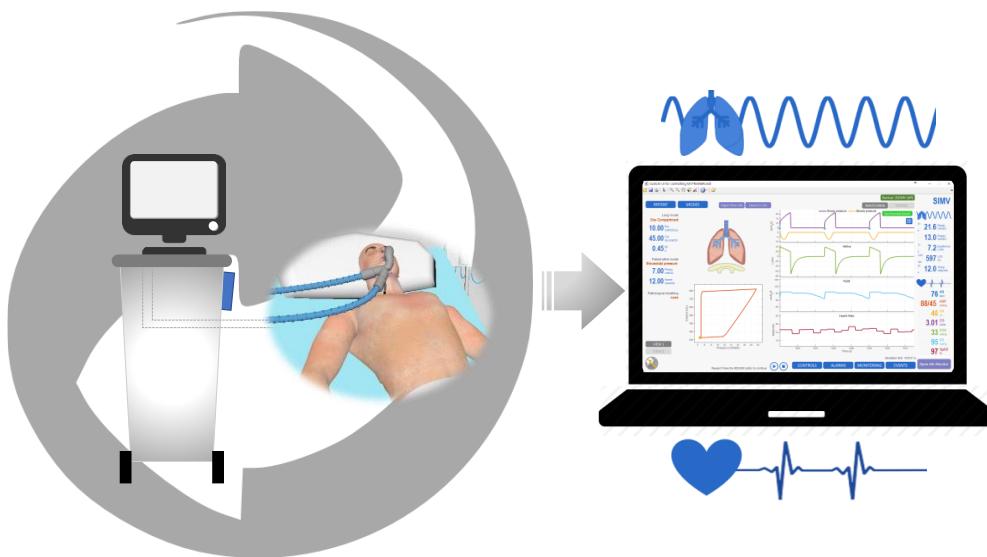
Apéndice A

MV-Trainer: Manual de usuario

MV-Trainer

Computational tool for simulating respiratory patient
undergoing mechanical ventilation assisted

Version 2.0



User's Manual

Release date: 15/05/2017

Leidy Yanet Serna Higueta
Alher Mauricio Hernández Valdivieso
Miguel Ángel Mañanas Villanueva

User's Manual

Table of Contents

1. General information	3
1.1 System overview.....	3
1.2 Organization of the manual.....	3
2. System Summary	4
2.1 Underlying models	4
2.2 Ventilatory modes	5
2.3 System configuration	6
2.4 Requirements.....	6
2.4.1 Minimum requirements	6
2.4.2 Recommended requirements.....	6
3. Getting Started.....	7
3.1 Installation.....	7
3.2 System menu	9
3.2.1 Views	11
3.2.2 Push buttons.....	12
3.2.3 Patient parameters	12
3.2.4 Dynamic lung.....	13
3.2.5 Loops	14
3.2.6 Waveforms and trends.....	15
3.3 Start, pause and stop a simulation.....	17
3.4 Saving a simulation.....	18
3.5 Open a previous simulation.....	18
3.6 Print current window	18

User's Manual*MV-Trainer*

3.7	View product documentation.....	18
3.8	Reporting.....	19
3.9	Exit system.....	19
4.	Using the System.....	20
4.1	Setting Patient.....	20
4.1.1	Lung model setting.....	21
4.1.2	Effort patient setting.....	22
4.2	Selecting and setting ventilatory modes.....	26
4.3	Setting alarms.....	27
4.3.1	Limits.....	28
4.3.2	Loudness.....	28
4.4	Monitoring panel.....	29
4.5	Events panel.....	30
4.6	Interacting with the ASL-5000 Breathing simulator.....	30
5.	Contact and Support.....	33
6.	References.....	34

1. General information

1.1 System overview

MV-Trainer is an application developed in Matlab/Simulink® that allows to simulate the ventilatory response of a respiratory patient undergoing assisted mechanical ventilation.

This computational tool comprises complex mathematical models which make possible simulating the effect of several ventilatory modes applied by a ventilator to patients with several pathologies and clinical situations.

1.2 Organization of the manual

This user's manual consists of five main sections: General information, System Summary, Getting Started, Using the System and Reporting.

General information section explains in general terms the system and the purpose for which it is intended.

System Summary section provides a general overview of the system. The summary outlines the uses of the system's hardware and software requirements, system configuration, user access levels and system's behavior in case of any contingencies.

Getting Started section explains how to get MV-Trainer 2.0 and install it on the device. The section presents a detailed description of the system menu.

Using The System section provides a detailed description of system functions.

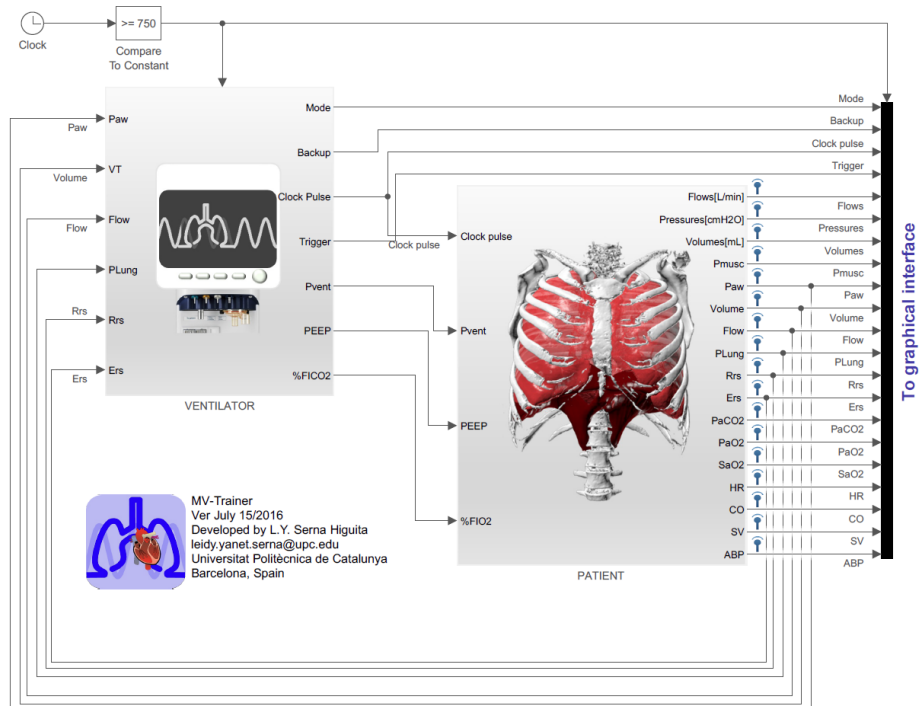
Contact and support section provides contact information.

2. System Summary

2.1 Underlying models

MV-Trainer is based on two models: the first one to simulate the patient and the other one to simulate the ventilator (see Fig. MV-Trainer model).

The patient comprises a mathematical model of respiratory and cardiovascular system based on published models [1–4]. This model is based on an optimization principle that allows to adjust the breathing pattern by minimizing the work of breathing [4,5]. Moreover, it takes into account the non-linear characteristics of the airway and lung, so it allows to simulate different stages of respiratory diseases like Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Restrictive Pulmonary Disease [6–8].



MV-Trainer model

The VENTILATOR comprises a multi-compartment which includes five of the most used ventilatory modes in the clinical practice [9,10] (see following subsection).

2.2 Ventilatory modes

The modes ventilator implemented in MV-Trainer are available in the major modern mechanical ventilators. These are based in three main modes described in Table 1: mandatory-synchronized, spontaneous and intermittent-synchronized. The operation of these ventilatory modes and related parameters has been widely described in literature [10–13].

Table 1. Ventilatory modes and parameters

VENTILATORY MODE		CONTROL PARAMETERS									
		Pcontrol	Psupport	Pramp	V _T	Plateau	ETS	Flow Waveform	Rate	I:E	PEEP/CPAP
Mandatory-Synchronized	Pressure Control P-CMV	x		x					x	x	x
	Volume Control (S)CMV				x	x		x	x	x	x
Spontaneous	Pressure Support SPONT		x	x							x
Intermittent-Synchronized	Pressure Control P-SIMV	x	x	x				x	x	x	x
	Volume Control (S)SIMV		x	x	x	x	x	x	x	x	x

Pcontrol, pressure above PEEP/CPAP to be applied during inspiration. **Psupport**, pressure above PEEP/CPAP triggered by the patient. **Pramp**, time required for inspiratory pressure to reach the set pressure. **VT**, delivered tidal volume. **Plateau**, pressure after the delivery of the tidal volume but before the patient is allowed to exhale. **ETS**, expiratory trigger sensitivity. **Rate**, respiratory frequency. **I:E**, inspiratory/expiratory ratio. **Flow Waveform**, defines the waveform supplied by the gas flow

The P-CMV and (S) CMV are known as mandatory modes controlled by pressure and volume respectively. These modes allow the synchronization of the patient's inspiratory efforts with the breaths generated by the ventilator. The P-SIMV and (S) SIMV are modes that combine intermittent mandatory breaths controlled by pressure or

volume respectively, with spontaneous breaths. In all cases, the synchronization can be adjusted by volume or pressure. In spontaneously (SPONT) all breaths are controlled by the patient.

Each ventilatory mode has a set of parameters to be adjusted by physicians depending on the patient condition. MV-Trainer includes all parameters related with each mode, some of them are described in Table 1.

2.3 System configuration

MV-Trainer operates on devices that support Matlab R2016a or later. It has tested its compatible with Windows 7, 8 and 10. The application has been developed by using Matlab/Simulink, so it requires Matlab R2016a or later to put it into operation.

2.4 Requirements

2.4.1 Minimum requirements

- Processor speed: 1.13GHz (64 bits)
- RAM memory: 1GB
- Hard disk space: 10GB

2.4.2 Recommended requirements

- Processor speed: 2.00GHz (64 bits)
- RAM memory: 4GB
- Hard disk space: 40GB

3. Getting Started

3.1 Installation

MV-Trainer is packaged in a *MATLAB app* which is a user-interfaced MATLAB-based application requiring a single installation file only. When an app is installed the installed application can be run directly from the MATLAB Toolstrip named 'APPS'

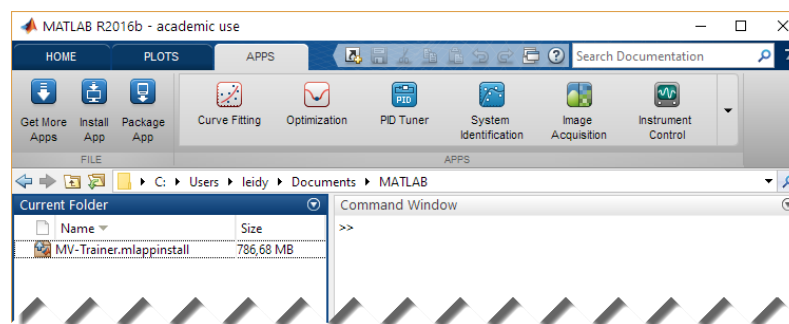
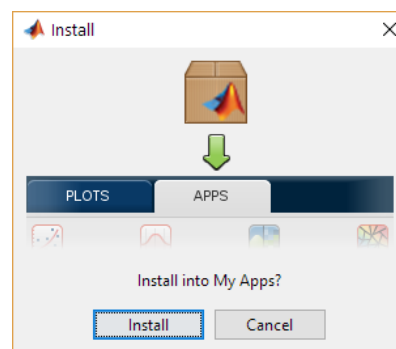


Fig. 1. Matlab APPS tab

For installing **MV-Trainer**:

- Download the app installer: **“MV-Trainer.mlappinstall”**
- Open MATLAB R2016a or later
- Open the “APPS” tab in the Matlab toolstrip (see Fig. 1)
- Click on “Install App” and search for **“MV-Trainer.mlappinstall”** or from Matlab double click the installation file (see Fig. 1).
- A dialog is opened. Click Install



- One installed, the app is added to the APPS tab (see Fig. 2).

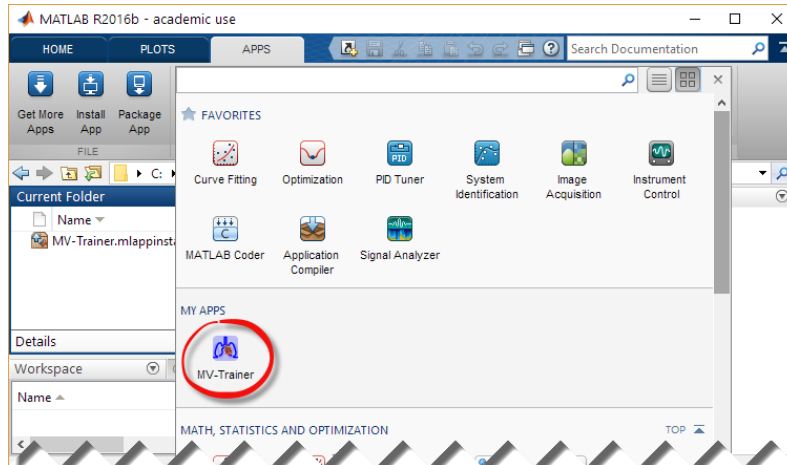


Fig. 2. MV-Trainer installed on the APPS tab of the Matlab toolstrip.

- Move the installed app to your favorites. First expand the toolstrip to include all installed apps (see Fig. 2).
- Locate the installed app and select 'Add to favorites' (see Fig. 3).

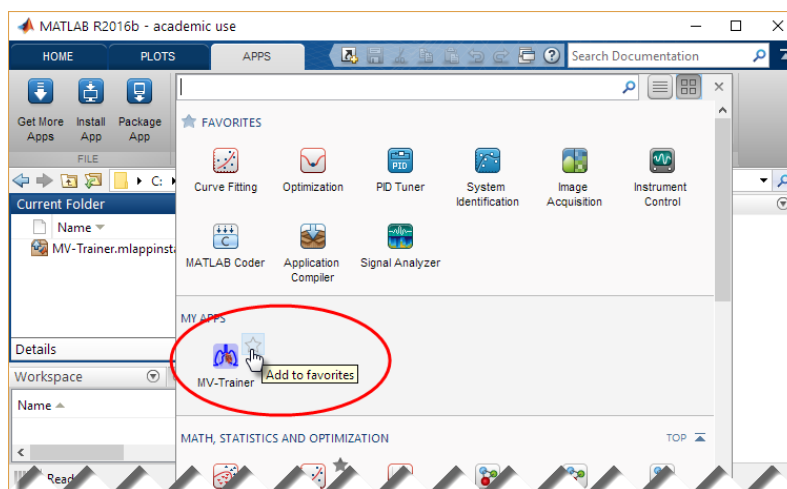


Fig. 3. Adding MV-Trainer app in Favorites adds.

- You may need to move the app icon so that it is displayed in the MATLAB toolstrip. Click the icon to run the program (see Fig. 4).

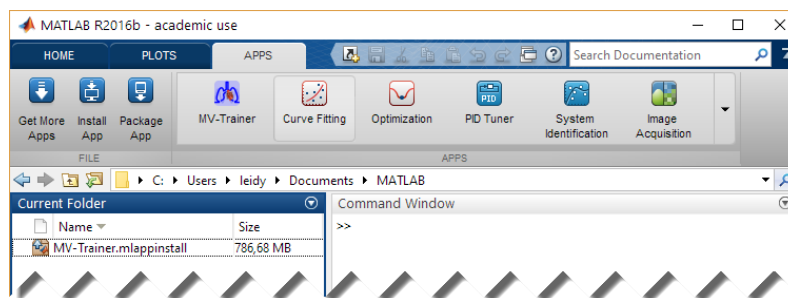


Fig. 4. MV-Trainer app in the Favorites adds.

- Click on MV-Trainer icon located on APPS tab to run the application. A main window like Fig. 5 should appear.

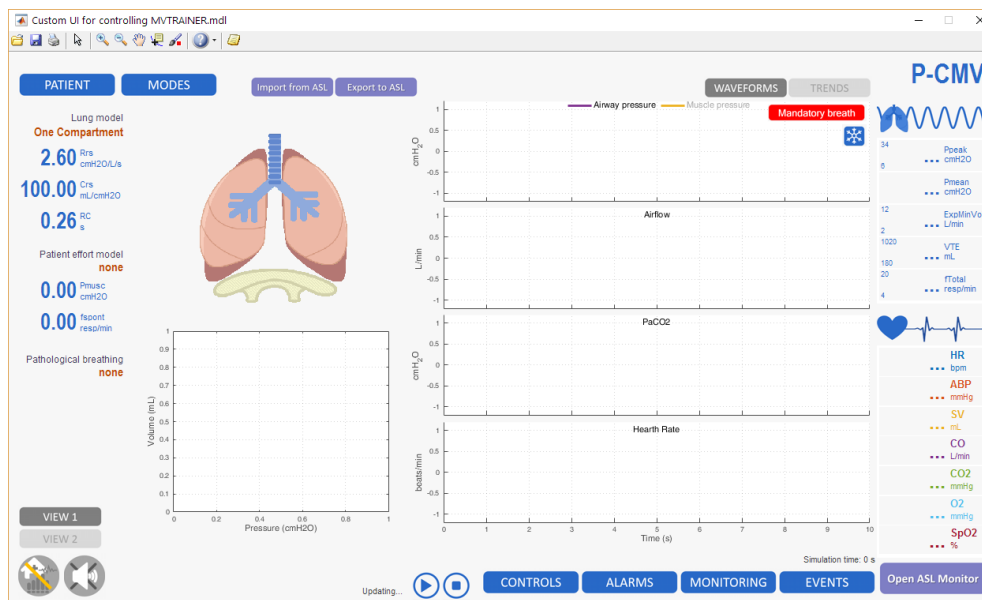


Fig. 5. MV-Trainer main window.

3.2 System menu

MV-Trainer comprises a main window that allows the users to directly access all features of the application, visualize waveform and trends of several patient cardiac and ventilatory variables and monitor ventilator and patient related-data. Fig. 6 shows a detailed description of the different components of the user's interface.

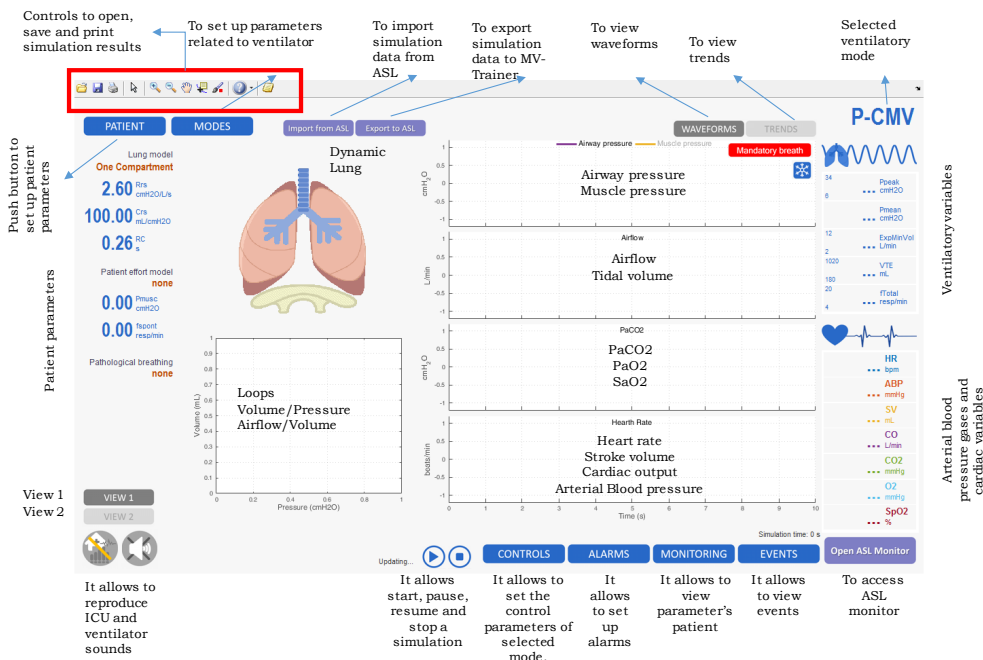


Fig. 6 Description of MV-Trainer main window

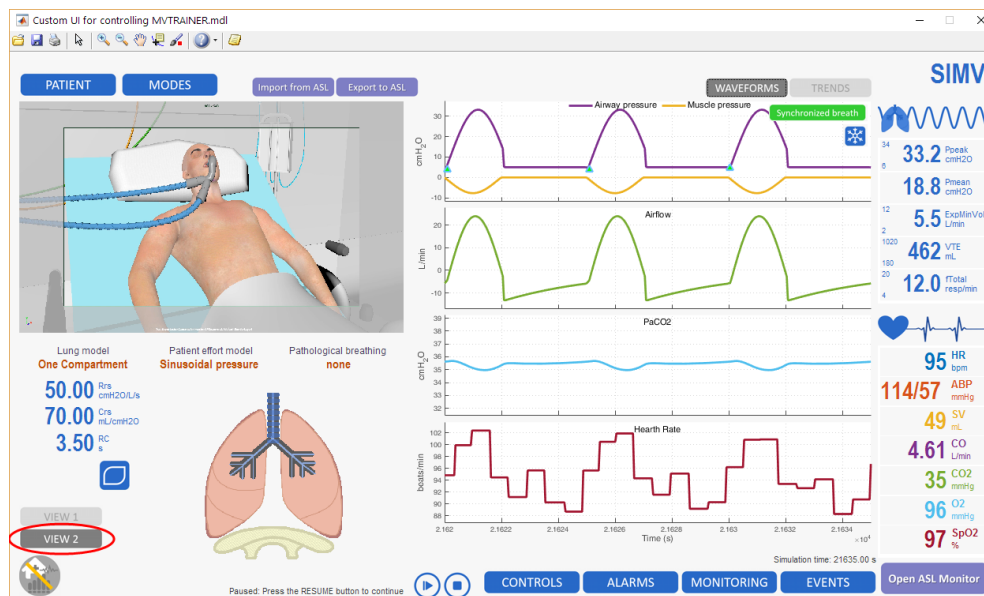
3.2.1 Views

MV-Trainer provides two main views:

VIEW 1: It allows to see a dynamic lung and loop graph at the same time.



VIEW 2: It allows to see a patient connected to a ventilator. In this case, patient's movements are synchronized with tidal volume signal, in order to see a more realistic simulation.



3.2.2 Push buttons

The main windows incorporates the following push buttons (the features of each one are explained later, see Fig. 6):

- **PATIENT:** To set up parameters related to lung and patient's effort models
- **MODES:** To select a ventilatory mode and set up parameters related to it.
- **CONTROLS:** To set up parameters related to selected mode.
- **ALARMS:** To set up limits and loudness of alarms
- **MONITORING:** To monitoring several variables related to patient.
- **EVENTS:** To register events related to patient setting, ventilator setting and alarms.
- **Import from ASL:** To import data from a breathing simulator, the ASL-5000, and simulating such setting in the MV-Trainer.
- **Export to ASL:** To export a MV-Trainer setting to ASL.
- **Open ASL Monitor:** To open an ASL Monitor window which allows seeing the MV-Trainer simulation results like in ASL interface.

3.2.3 Patient parameters

Several patient parameters are always showed in the main windows. These parameters are (see Fig. 6):

On the left:

- Parameter related to patient lung model and overall respiratory resistance (**Rrs**) and compliance (**Crs**). Constant time, RC, is also showed.
- Parameters related to patient effort model: muscular pressure (**Pmusc**) and frequency (**fspont**).

On the right:

- Average of the following ventilatory variables: Maximal pressure (**Ppeak**), average pressure (**Pmean**), expiratory minute volume (**ExpMinVol**), expired total volume (**VTE**) and total respiratory frequency (**fTotal**).
- Average of the following cardiac variables: heart rate (**HR**), arterial blood pressure (ABP), stroke volume (**SV**), cardiac output (**CO**),

blood partial pressure of CO₂, (**CO₂**), blood partial pressure of O₂ (**O₂**) and oxygen saturation (**SpO₂**).

Trends can be obtained click-double on the parameter panel (see Fig. 7).

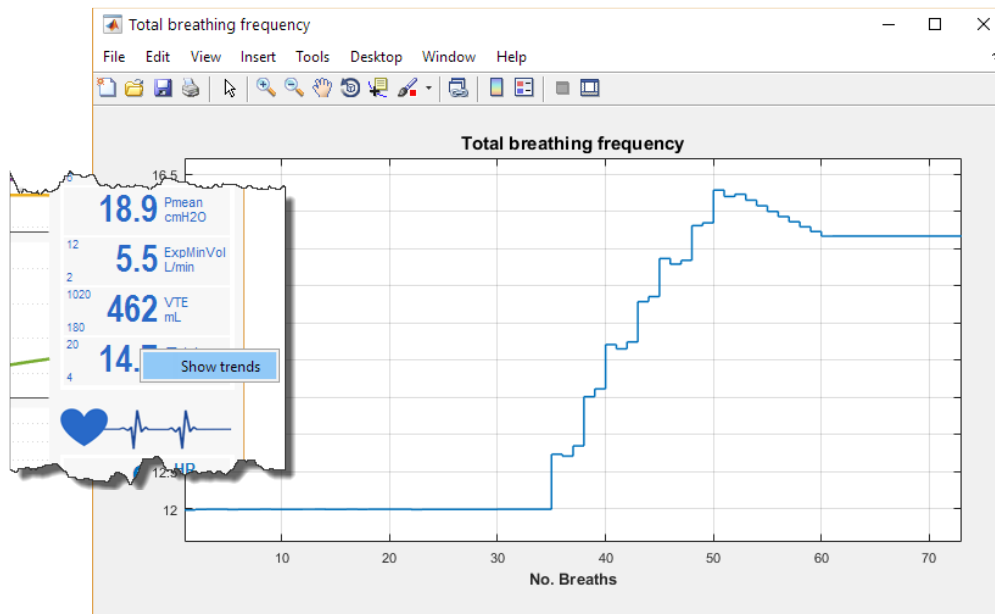


Fig. 7. Total breathing frequency trend.

3.2.4 Dynamic lung

The main windows includes a dynamic lung plot whose size and shape changes in function of inspiratory and expiratory airflow and the patient's mechanical parameters, respectively. In this latter aspect, the lungs become more rigid as the compliance of the system (Crs) decreases whereas the bronchial tree narrows with increases in resistance (Rrs) (see Fig. 8).

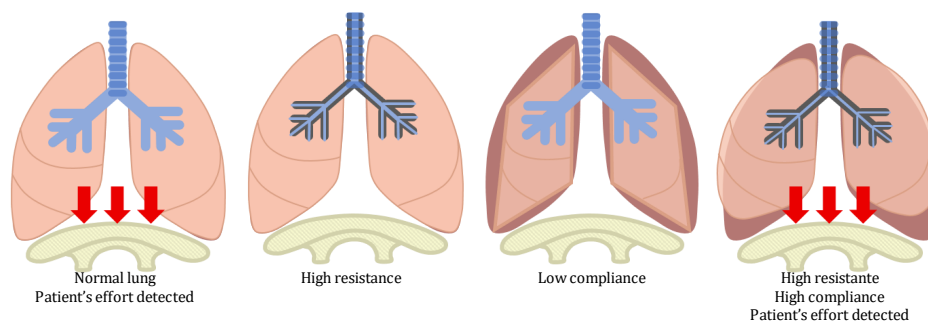


Fig. 8. Dynamic lung, several settings

3.2.5 Loops

The main windows provides the possibility to visualize volume/pressure and airflow/volume loops. For choosing one of them you should click-right on the plot and select the desired option (see Fig. 9).

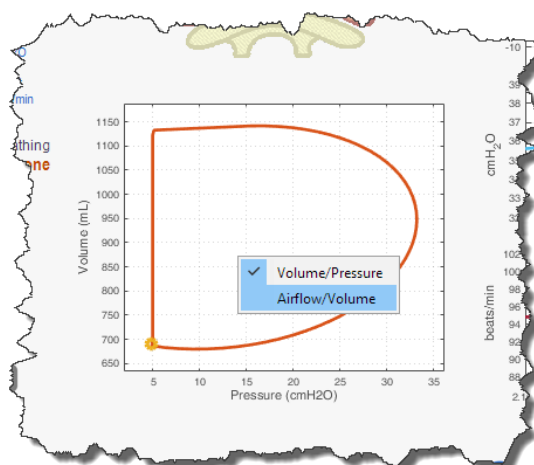


Fig. 9. Loops Volume/Pressure, Airflow/Volume

3.2.6 Waveforms and trends

Two integrated panels to visualize two kind of plots are incorporated in the main windows. These plots are showed when you selected the correspond push button: WAVEFORMS and TRENDS (see Fig. 10).

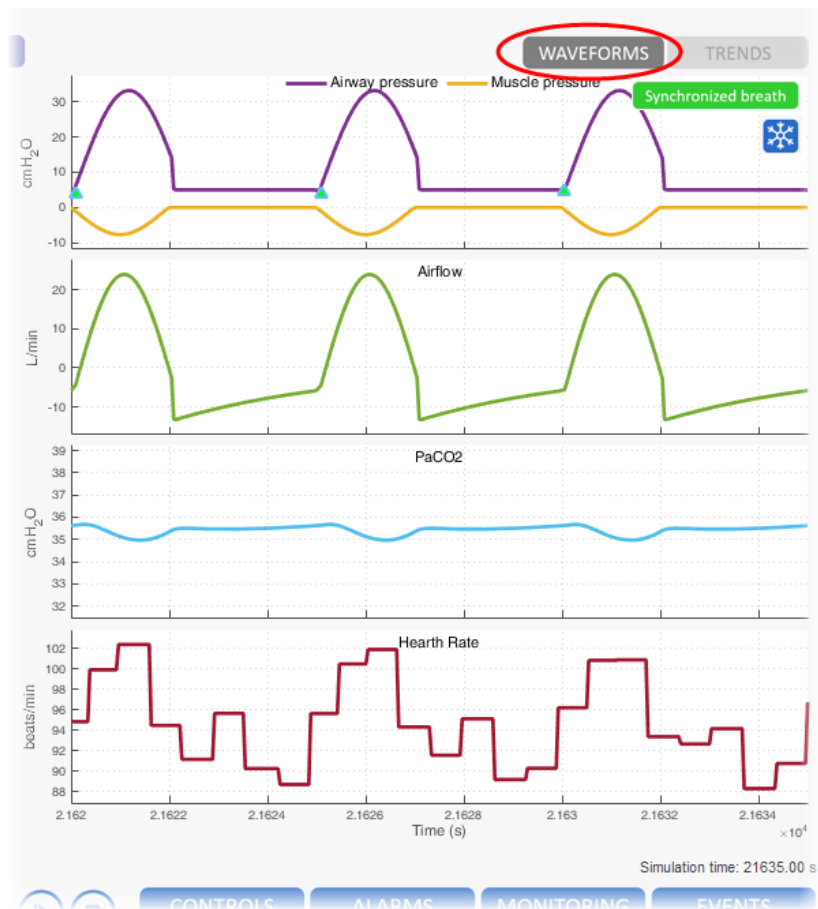
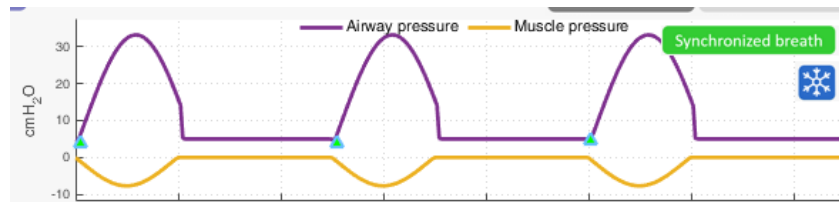


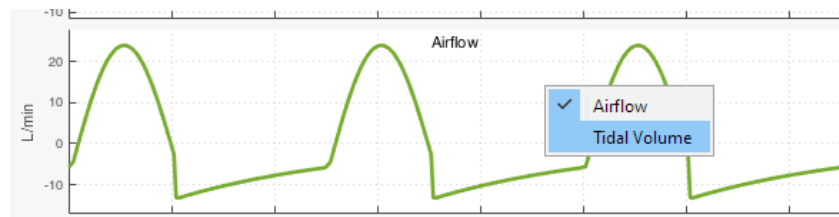
Fig. 10. Waveforms plots

On WAVEFORMS plots you can see the evolution respect to time of the following variables:

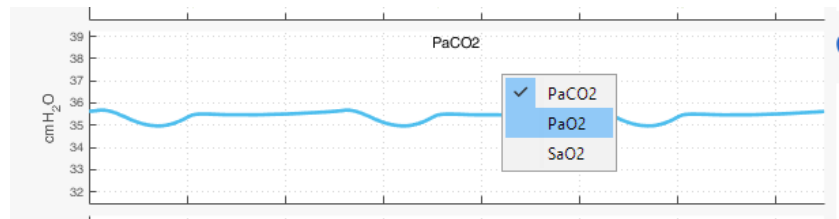
- Plot 1: Airway and muscular pressure. In this case, a blue triangle is also showed at the beginning breathing and a green notice on the top right of the plot if a patient's effort is detected by the ventilator. The right blue button allows to freeze all plots in order to make easier measurements or analyze the graphs during a simulation.



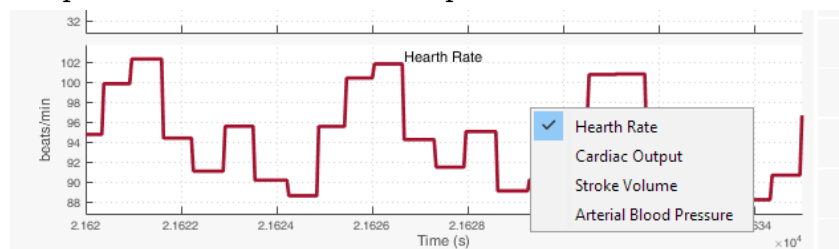
- Plot 2: Airflow or tidal volume



- Plot 3: variables related to arterial gases. Blood arterial pressure of CO₂ (PaCO₂) or O₂ (PaO₂) or oxygen saturation (SpO₂).



- Plot 4: Hear rate, Cardiac Output, Stroke Volume and Arterial Blood Pressure. To choose one of them you should click-right on the plot and select the desired option.



On the TRENDS plots you can see the same variables of WAVEFORMS but, instead to visualize them regarding time, you can see average values breath by breath (see Fig. 11).

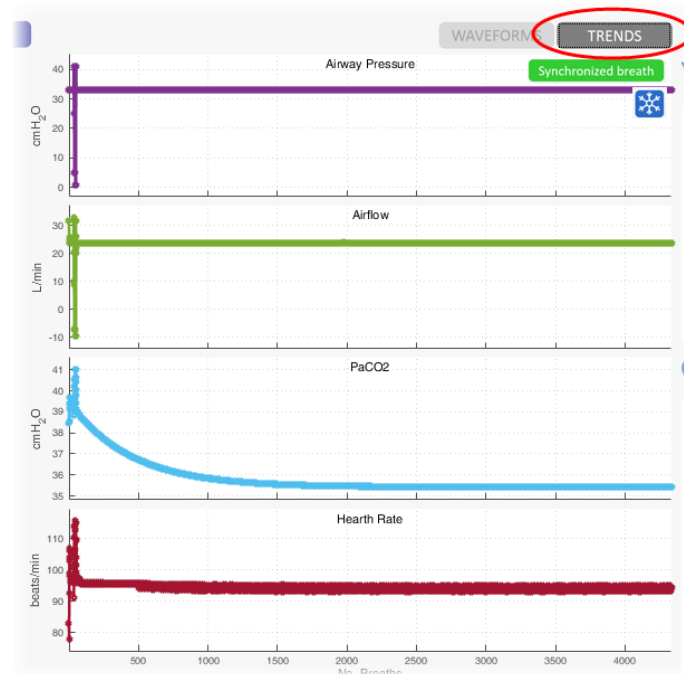


Fig. 11. Trend plots

3.3 Start, pause and stop a simulation

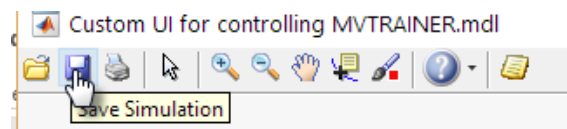
Buttons showed in Fig. 12 allows to start, pause, resume and stop a simulation, for that you should click on the corresponding button. They are located in the middle button of the main window.



Fig. 12. Buttons to start, pause, resume and stop a simulation

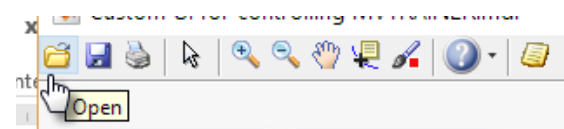
3.4 Saving a simulation

You can save simulation results click on “Save” button of the toolbar. You could save as “.mat”, a MATLAB format that allows you to analyze offline the simulation results, and “.fig” to open later by using MV-Trainer GUI.



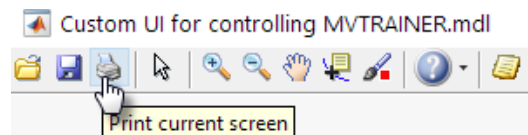
3.5 Open a previous simulation

You can open a previous simulation carried out by MV-Trainer click on “Open” button of the toolbar. In this case, “.fig” format is necessary.



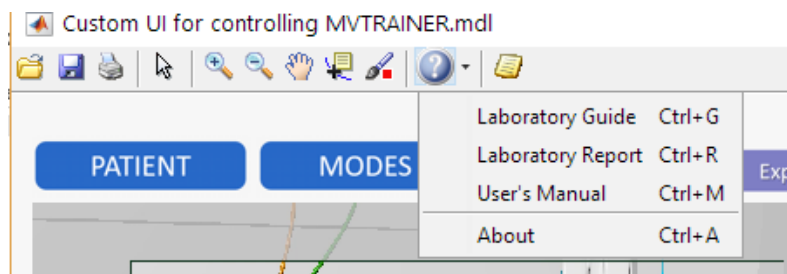
3.6 Print current window

You can save a screenshot of the current window click on “Print” button of the toolbar. A “.png” image is created.



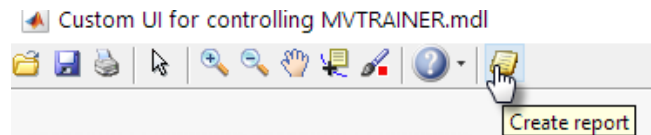
3.7 View product documentation

You can access to product documentation by clicking on help button of the toolbar.



3.8 Reporting

An automatic report in excel can be created by clicking on report push button of the toolbar.



The excel report has information related to patient and ventilator parameter setting, alarms and average values, breath by breath, of several ventilatory and cardiac variables.

Date	Time	Parameter	Description	Value	Units	Class	Comments
21-may-17	20:41:24	One Compartment	Lung Model			setting-patient	
21-may-17	20:41:24	R	Respiratory system resistance	50.00	cmH2O/L/s	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	C	Respiratory system compliance	70.00	mL/cmH2O	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Sinusoidal pressure profile	Patient Effort Model			setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Sport Rate	Sport Rate	12.00	b/min	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Pmax Insp	Inspiratory peak pressure	7.00	cmH2O	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Increase Insp	Cycle time percentage for pressure drop (inspiratory)	20.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Hold Insp	Cycle time percentage for pressure hold	0.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Release Insp	Cycle time percentage for relaxation	20.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Pause	Cycle time percentage for respiratory pause	0.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Pmax Exp	Expiratory peak pressure	0.00	cmH2O	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Increase Exp	Cycle time percentage for pressure rise (forced expiration)	0.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Hold Exp	Cycle time percentage for pressure hold (forced expiration)	0.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Release Exp	Cycle time percentage for relaxation (forced expiration)	0.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Pmusc modified by Paw	Pmusc modified by Paw	20.00	%	setting-patient	
21-may-17	20:41:24	Mode SIMV				setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	P-Trigger	Pressure Trigger	0.50	cmH2O	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Pramp	Pressure ramp	125.00	ms	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Psupport	Pressure support	20.00	cmH2O	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	PEEP/CPAP	PEEP/CPAP	5.00	cmH2O	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Ti	Inspiratory time	2.00	s	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Rate	Respiratory frequency	12.00	b/min	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Vt	Tidal volume	600.00	mL	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Pause	Inspiratory pause	0.00	%	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	ETS	Expiratory trigger sensitivity	25.00	%	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	FIO2	Fraction of inspired oxygen	50.00	%	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Apnea Time	Apnea time	15.00	s	setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Sinusoidal flow pattern				setting-ventilator	
21-may-17	20:41:24	Alarms setting				setting-alarms	
21-may-17	20:41:24	MaxPaw	Higher pressure limit	34.00	cmH2O	setting-alarms	
21-may-17	20:41:24	MinPaw	Lower pressure limit	6.00	cmH2O	setting-alarms	

3.9 Exit system

MV-Trainer can be closed by clicking on close button located on the right top of the main window.

4. Using the System

4.1 Setting Patient

PATIENT button allows you to access to lung model setting and effort patient setting panels to set up parameters related to them. For that, you should click on the “PATIENT” button.

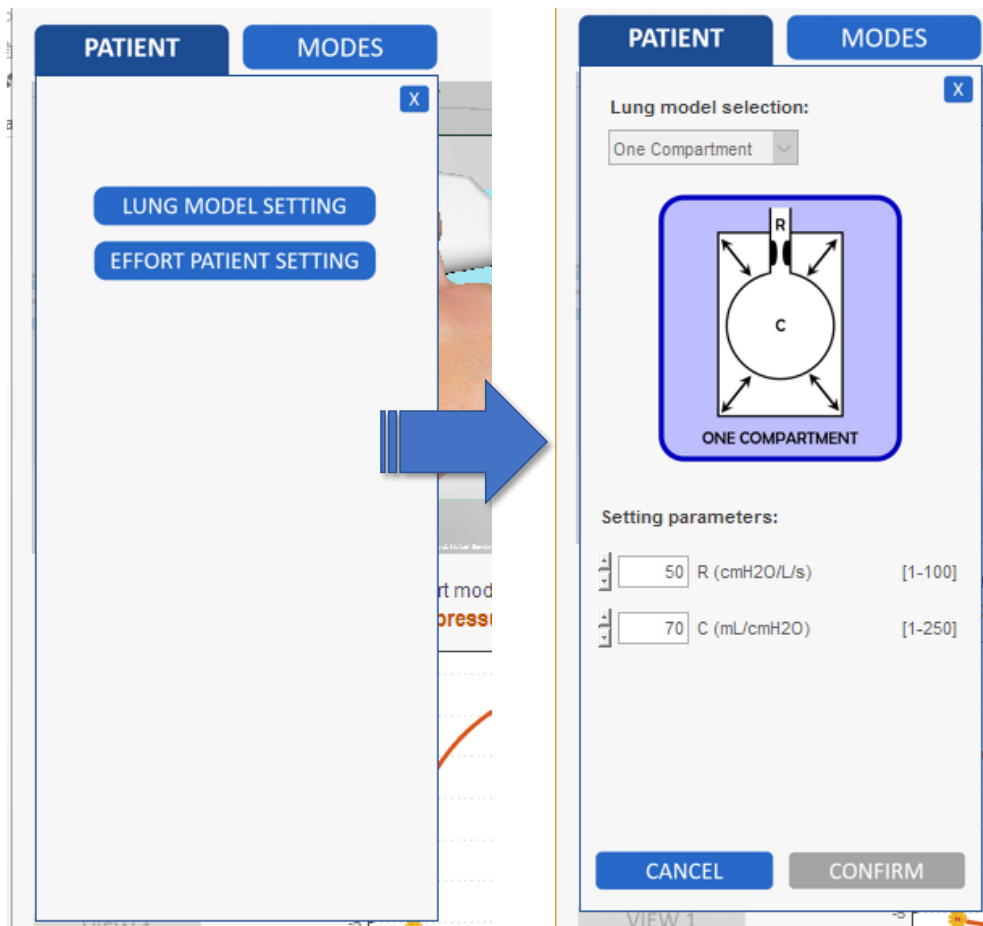
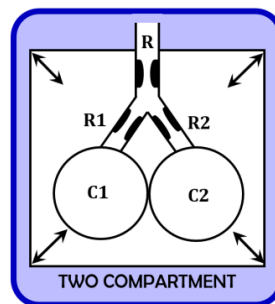


Fig. 13. Patient model configuration

4.1.1 Lung model setting

For the first one (Lung model setting), you can choice one of three lung models:

1. One compartment model: it comprises an only resistance and compliance of the respiratory system.
2. Two compartment model: it comprises a model which has one resistance of upper airway and two pulmonary resistances and compliances.



3. Multi-compartment model: it comprises a model that allows to simulate non-linear properties of airway and lungs [6]. In this case, two kind of respiratory diseases can be simulated: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Restrictive Pulmonary Disease (RPD). There are three pathological stage for each of them. In this case, values of Rrs and Crs depend on patient's respiratory frequency and tidal volume.

4.1.2 Effort patient setting

For simulating patient activity during mechanical ventilation.

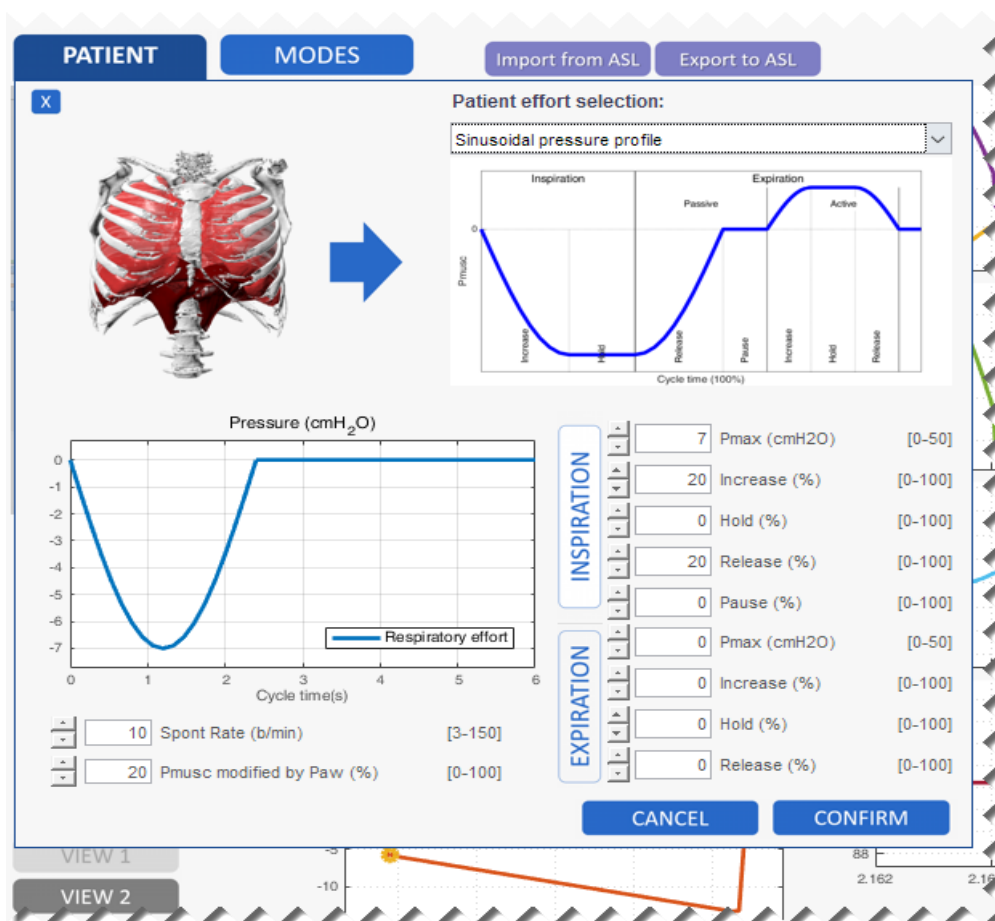
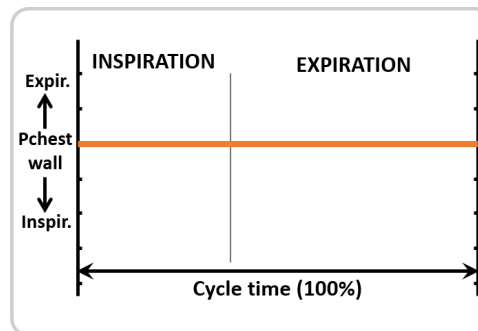


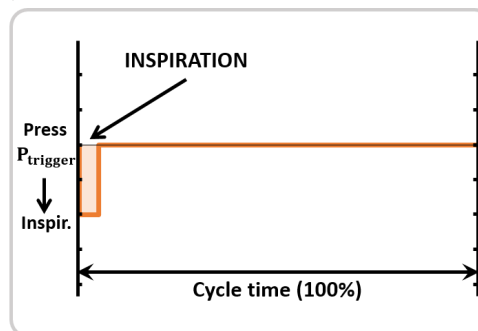
Fig. 14. Panel to set up parameters related to activity patient. In this case, sinusoidal pressure profile has been selected.

MV-Trainer includes seven patterns of effort's respiratory patient. You can access to each of them through a pop-up menu which has the following options:

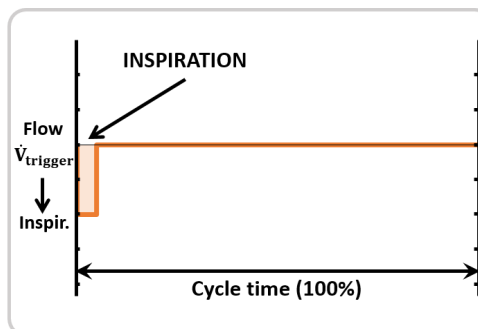
- **Passive profile:** That allows to simulate a sedated patient or a patient who is not be able to do any respiratory effort.



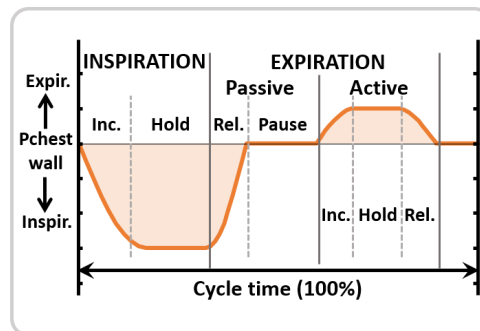
- **Pressure trigger profile:** It allows to simulate a trigger pressure signal whose amplitude, trigger duration and spontaneous rate can be configured by the user.



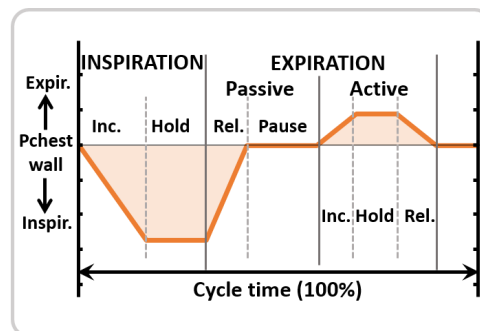
- **Flow trigger profile:** It allows to simulate a trigger flow signal whose amplitude, trigger duration and spontaneous rate can be configured by the user.



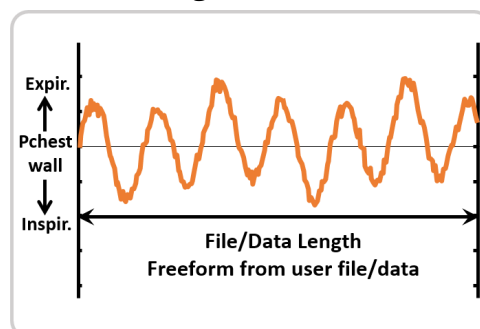
- **Sinusoidal pressure profile:** It creates to simulate respiratory efforts more realistic. It includes several parameters like: Spont rate, Maximal pressure during inspiration, Increase time, Hold time, Release time and pause time. In this case, the different intervals are joined by sinusoidal functions.



- **Trapezoidal pressure profile:** Like sinusoidal pressure profile. It has the same parameters. In this case, the different intervals are joined by lines.



- **User defined profile:** It allows you to simulate a freeform signal of the patient's muscular pressure. In this case, you have the possibility to simulate real signals.



- **SIMV profile:** It has been created to make easier the understanding of SIMV modes. In this case, each breathing is divided in two windows: the first one for detecting spontaneous effort and the second one for detecting mandatory effort. In this case, the user sets up the trigger pressure, trigger duration and the number of respiratory efforts.

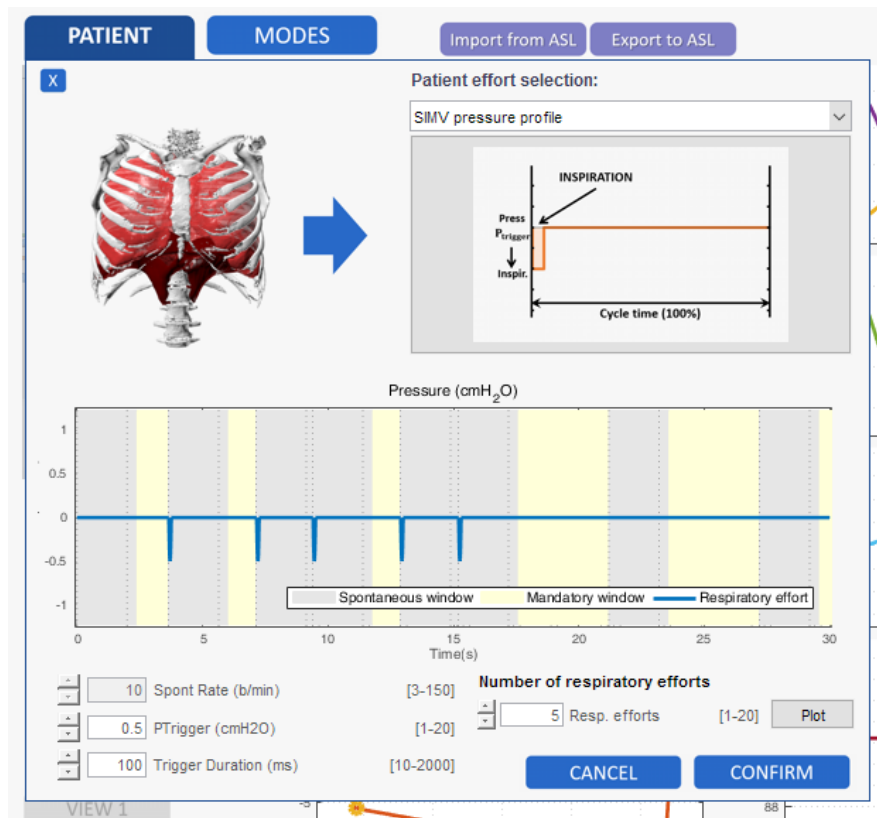


Fig. 15. Patient's effort activity: SIMV pressure pattern

4.2 Selecting and setting ventilatory modes

Click on **MODES** button you can select and set up a ventilatory mode (see Fig 15). In this case you have the possibility to simulate three pressure controlled modes (**P-CMV**, **P-SIMV** and **SPONT**) and two volume controlled mode (**(S)CMV** and **SIMV**), see Table 1. Once the mode is selected, click on **CONFIRM** to open the controls panel or **CANCEL** to cancel the selection.

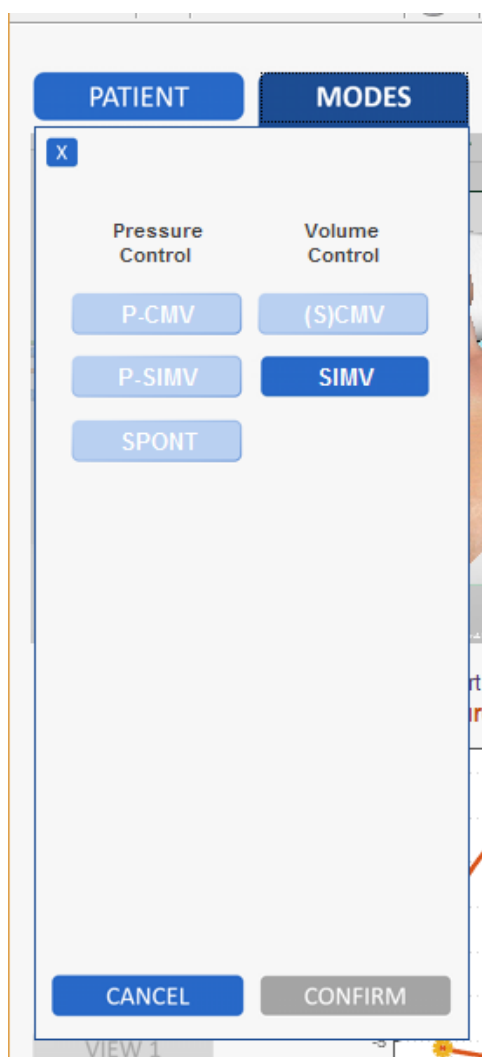


Fig. 16. Panel for selecting the ventilatory mode

Control panel has all parameter mode that should be adjusted (see Fig. 16). A general description of each of them can be obtained placing the cursor on the parameter panel. This panel can be also opened by clicking the **“CONTROLS”** push button.

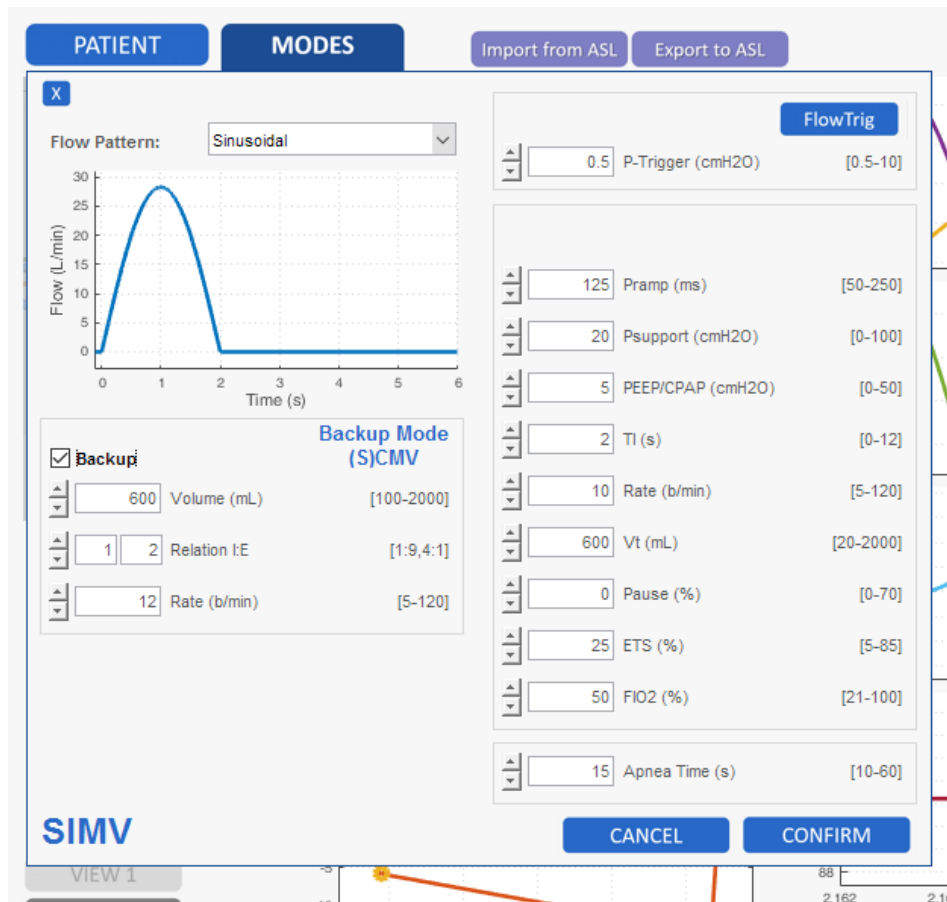


Fig. 17. Control panel of SIMV mode

4.3 Setting alarms

MV-Trainer provides the possibility to adjust alarms for airway pressure, expired minute volume, tidal volume, respiratory frequency and apnea time like in a real ventilator. For that, you should click on **ALARMS** push button. In this case, you can set up the upper and lower limit of each variable and set the alarm loudness. In this case, the alarms are prioritized like in the current mechanical ventilators do.

4.3.1 Limits

The following graph shows the panel create to set up the upper and lower alarm limits. To access it, you should click on **LIMITS** push button. For changing each limit you just have to push the upper and lower buttons. For save changes click on the save changes button.

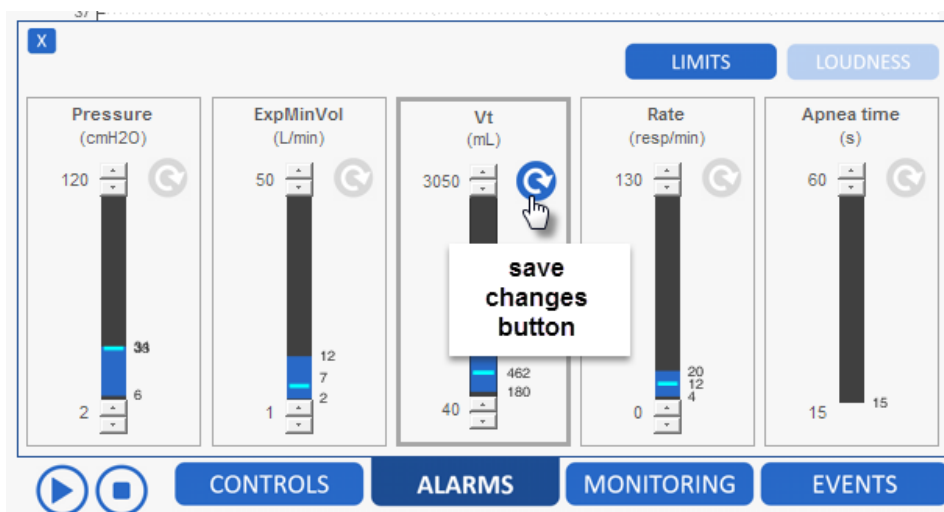


Fig. 18. Panel for setting up lower and upper alarm limits

4.3.2 Loudness

The following graph shows the panel created to set up the loudness of ventilator alarm. To access it, you should click on **LOUDNESS** push button.

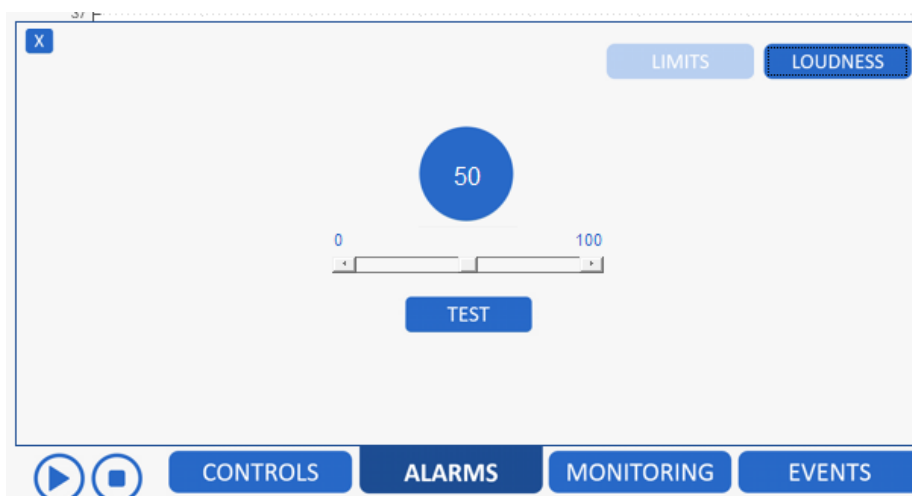


Fig. 19. Panel for setting up the alarm loudness

4.4 Monitoring panel

Click on **MONITORING** push button to access Monitoring panel. It allows you to monitor several important ventilatory variables. You can change them by click on the pop-up menu located at the top right of each parameter panel (see Fig. 19).

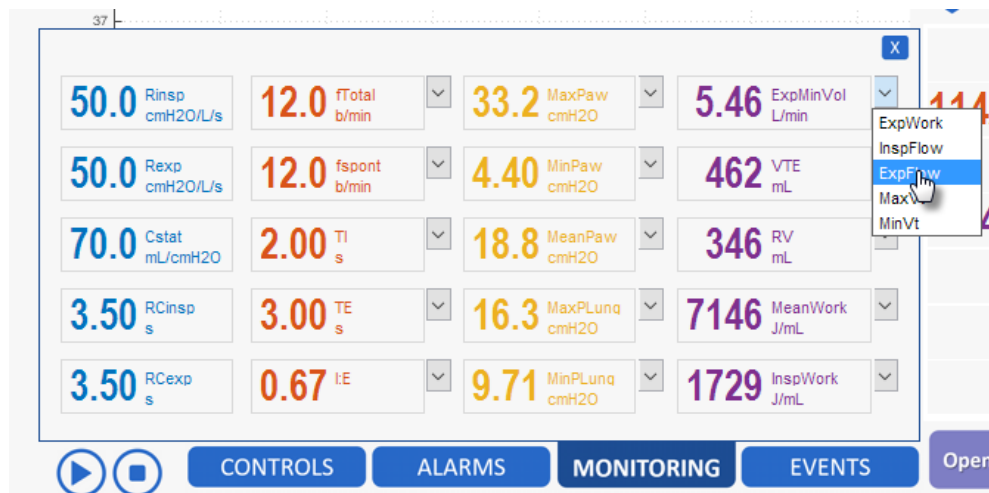


Fig. 20. Monitoring parameter panel

Trends of each parameter can be obtained click right on the parameter (see Fig. 20)

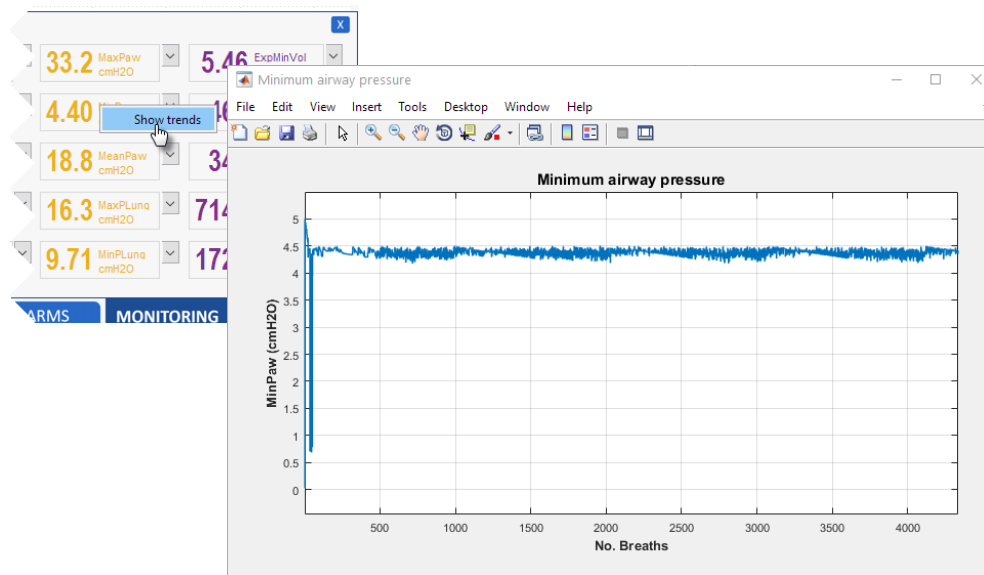


Fig. 21. Getting trends of a monitoring parameter

4.5 Events panel

Click on **EVENTS** push button to access Event panel. It allows to register data related to patient setting (**SETTING-PT**), ventilator setting (**SETTING-MV**) and detected alarms (**ALARMS**). For each register are saved the following information:

1. Date
2. Time
3. Event name
4. Class event
5. Comments: this can be created by the user

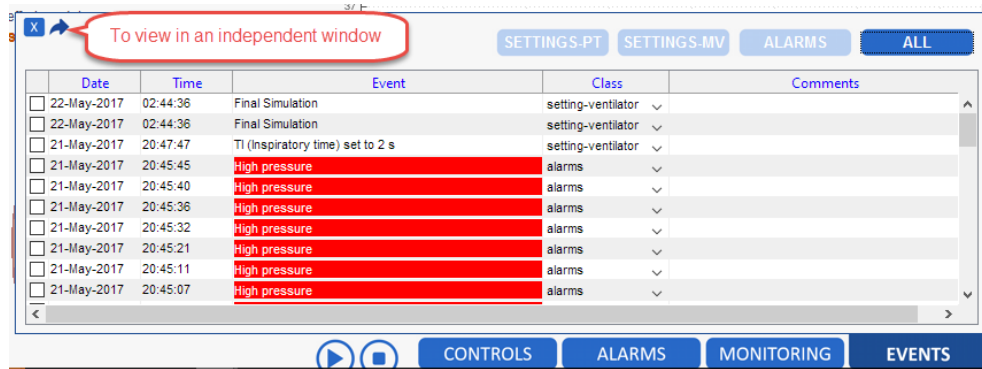


Fig. 22 Event panel

You have the possibility to see the events by class:

- **SETTING-PT:** for events related to patient parameter settings.
- **SETTING-MV:** for events related to mechanical ventilator parameter settings.
- **ALARMS:** for events of registered alarms.
- **ALL:** for seeing all events at the same time.

4.6 Interacting with the ASL-5000 Breathing simulator

Extras features has been incorporated in the MV-Trainer in order to make comparison between the simulations obtained by MV-Trainer and an ASL-5000 simulator breathing (see Fig. 22). In this case, you have the possibility to import a patient setting from ASL to simulate it in MV-Trainer (**Import from ASL** push button), export a patient setting from MV-Trainer to simulated it in ASL-5000 (**Export to ASL** push button) and visualize simulation results like in ASL interface (**Open ASL Monitor** push

button) in order to view simulation results like in real ASL interface in an independent window.

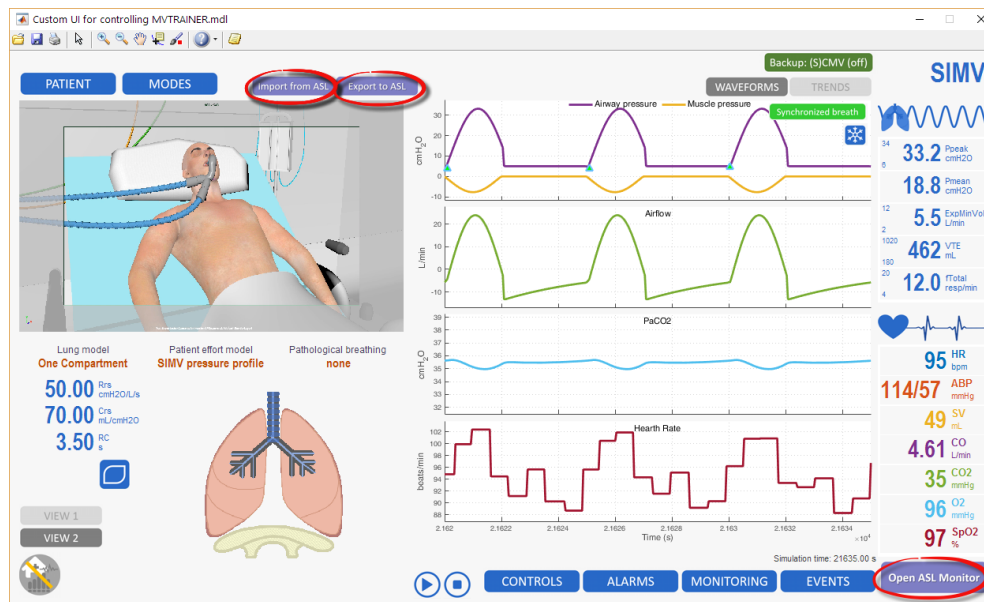


Fig. 23. Tools implemented to interact with ASL 5000 breathing simulator

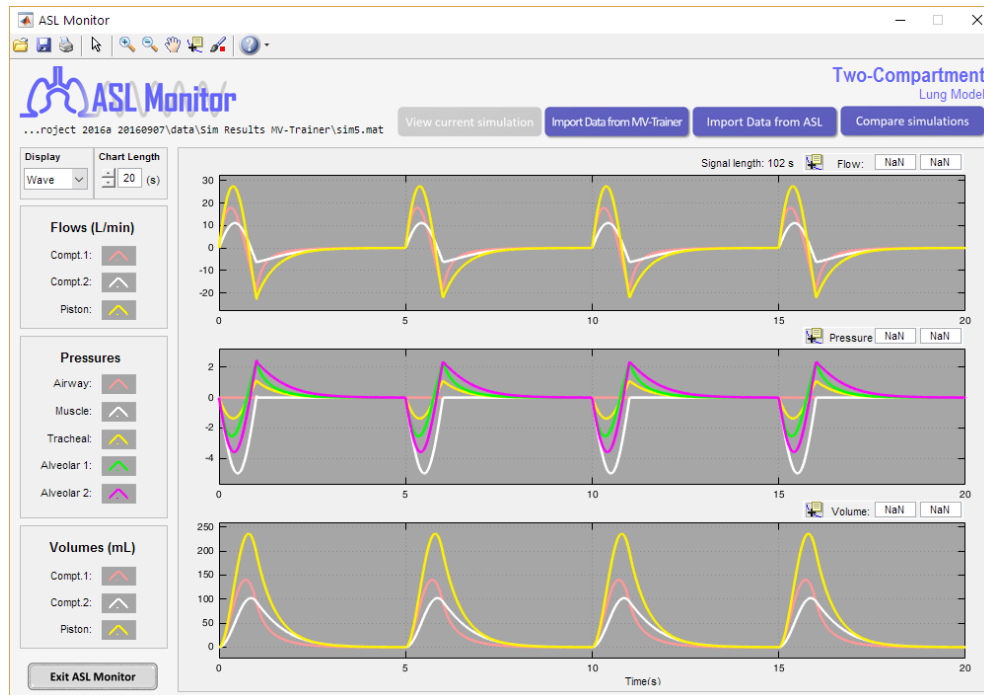


Fig. 24. ASL monitor

In ASL Monitor you have the possibility of:

- To see the current simulation
- Import data from MV-Trainer (previous simulated data which has been saved)
- Import data from ASL: data of simulations carried out by the ASL-5000
- Compare simulations: performed by MV-Trainer and ASL-5000. In this case, you should be sure that both simulation data come from similar clinical situations (same patient and ventilator setting).

5.Contact and Support

For questions and suggestions about MV-Trainer you can send your valuable comments and feedbacks to e-mail leidy.yanet.serna@upc.edu or mhernand@udea.edu.co. Once we have the solution, then we will post it so that other users can benefit from it.

6. References

- [1] L. Cheng, M.C.K. Khoo, Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study, *Front. Physiol.* 2 (2012) 1–20. doi:10.3389/fphys.2011.00111.
- [2] L. Cheng, O. Ivanova, H.-H. Fan, M.C.K. Khoo, An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing, *Respir. Physiol. Neurobiol.* 174 (2010) 4–28.
- [3] W. Fincham, F.T. Tehrani, On the regulation of cardiac output and cerebral blood flow, *J. Biomed. Eng.* 5 (1983) 73–75.
- [4] C.S. Poon, S.L. Lin, O.B. Knudson, Optimization character of inspiratory neural drive, *J Appl Physiol.* 72 (1992) 2005–2017.
- [5] R.P. Hamalainen, A. Sipila, Optimal control of inspiratory airflow in breathing, *Optim. Control Appl. Methods.* 5 (1984) 177–191.
- [6] Y.C. Zhao, S.E. Rees, S. Kjaergaard, S. Andreassen, Simulation of Pulmonary Pathophysiology During Spontaneous Breathing, in: *Eng. Med. Biol. Soc. 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annu. Int. Conf.*, 2006: pp. 6128–6131. doi:10.1109/IEMBS.2005.1615892.
- [7] P. Barbini, G. Cevenini, G. Avanzolini, Nonlinear Mechanisms Determining Expiratory Flow Limitation in Mechanical Ventilation: A Model-Based Interpretation, *Ann. Biomed. Eng.* 31 (2003) 908–916.
- [8] A.M. Hernández Valdivieso, *Análisis del sistema de control respiratorio ante estímulos ventilatorios y patologías ventilatorias*, Universidad Politécnica de Cataluña, 2007.
- [9] M. Karcz, A. Vitkus, P.J. Papadacos, D. Schwaiberger, B. Lachmann, State of the Art Mechanical Ventilation, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 26 (2011) 486–506.
- [10] A. Wang, M. Mahfouf, G.H. Mills, G. Panoutsos, D. a Linkens, K. Goode, H.-F. Kwok, M. Denai, Intelligent model-based advisory system for the management of ventilated intensive care patients. Part II: Advisory system design and evaluation, *Comput. Methods Programs Biomed.* 99 (2010) 208–217. doi:10.1016/j.cmpb.2010.03.009.

- [11] F.T. Tehrani, S. Abbasi, A model-based decision support system for critiquing mechanical ventilation treatments, *J. Clin. Monit. Comput.* 26 (2012) 207–215. doi:10.1007/s10877-012-9362-0.
- [12] R.L. Chatburn, E. Mireles-cabodevila, Closed-Loop Control of Mechanical Ventilation : Description and Classification of Targeting Schemes, *Respir. Care.* 56 (2011) 85–102.
- [13] R.L.C.R. Faarc, Special Articles Classification of Ventilator Modes : Update and Proposal for Implementation, (2007) 301–323.