

Modelado y optimización aplicados al desarrollo de tecnologías orientadas al análisis, diagnóstico y control de sistemas de respiración asistida

Tesis doctoral presentada por

Diego Alejandro Riva

ante la

Facultad de Ingeniería de la
Universidad Nacional de La Plata
para acceder al grado académico de

DOCTOR EN INGENIERÍA



Directores:

Dra. Carolina A. Evangelista

Dr. Paul F. Puleston

La Plata, Agosto de 2024

Agradecimientos

Al llegar al final de esta tesis, me siento realmente agradecido por todo el apoyo y la ayuda que he recibido a lo largo de este viaje. No puedo dejar de pensar en todas las personas que me han ayudado a lo largo de estos 6 años. Desde los consejos invaluable hasta los pequeños gestos de aliento, cada apoyo ha sido importante en este proceso.

En particular, quiero agradecer:

- **A mis directores Caro y Paul:** Gracias por su inigualable apoyo y orientación a lo largo de este viaje académico. Gracias por la paciencia, la dedicación y el entusiasmo que no solo guiaron mi investigación, sino que también inspiraron mi crecimiento profesional y, sobre todo, personal.
- **A mi familia:** Por el cariño y amor infinito que me dan y demuestran cada día.
- **A mis amigos:** A Emi, Facu, Valox, Berna, Pedrito y Ceci, gracias por todos estos años de mates, risas, juntadas y charlas. Sin dudas hicieron que esta experiencia sea infinitamente mas divertida y llevadera. En particular, quiero hacerle un agradecimiento especial a Emilia, quien además de todo lo anterior, fue la persona con la que pude contar en los momentos más difíciles (más en este último año), sus consejos, apoyo y preocupación fueron realmente importantes para poder lograr terminar esta tesis. Gracias infinitas por la amistad que tenemos.
- **Al Instituto LEICI:** Les agradezco la buena onda de cada día, desde el primer momento en que entré a este lugar, sentí un excelente clima laboral y una gran calidez humana. Gracias por abrirme las puertas y hacerme sentir incluido en todo momento.



Resumen

La ventilación mecánica (VM) es una terapia crucial en el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), siendo esencial en unidades de terapia intensiva (UTI), donde hasta el 50 % de los pacientes requieren VM. A pesar de las mejoras terapéuticas, la mortalidad sigue siendo significativa, particularmente en pacientes con SDRA.

El objetivo principal de la VM es mantener un intercambio gaseoso adecuado en los alvéolos, especialmente en casos de SDRA donde el colapso alveolar es común. La aplicación de presión positiva es esencial, y los ventiladores modernos son comúnmente utilizados de manera invasiva o no invasiva. Sin embargo, configuraciones incorrectas pueden causar lesiones pulmonares mecánicas, conocidas como lesiones pulmonares inducidas por el ventilador (VILI).

A pesar de avances en la VM, existe la necesidad de avanzar hacia una medicina más predictiva, personalizada y preventiva. Se busca optimizar el cuidado y prevenir lesiones pulmonares evitables. La personalización de la VM es esencial para evitar VILI y mejorar resultados.

Esta tesis propone algoritmos basados en modelos no lineales y técnicas de estimación de parámetros para obtener información relevante de pacientes bajo VM. Se exploran dos enfoques principales: uno en tiempo real, utilizando elastancia variable, y otro que obtiene parámetros de un modelo no lineal ciclo a ciclo, con mejoras como un umbral de activación del algoritmo y un entorno de usuario. Además, se presenta un algoritmo de control para regular la válvula espiratoria de un respirador, utilizando técnicas de control por modos deslizantes.

En resumen, la tesis aborda desafíos en la VM, proponiendo enfoques innovadores y personalizados para mejorar la atención, prevenir lesiones y optimizar la recuperación de pacientes bajo VM. La aplicación de modelos no lineales y técnicas de control ofrece un camino prometedor hacia una VM más efectiva y personalizada en el futuro.



Índice general

Resumen	III
Índice de figuras	XIII
Índice de tablas	XV
Nomenclatura	XVII
I Preliminares	1
1. Introducción	3
1.1. Objetivos	6
1.2. Organización de la tesis	7
1.3. Resultados y publicaciones	8
2. Sistema respiratorio	11
2.1. Aparato respiratorio humano	11
2.2. Respiración espontánea	12
2.2.1. Músculos de la respiración	13
2.2.2. Propiedades elásticas del pulmón	13
2.3. Respiración mecánica	16
2.3.1. Clasificación de ventiladores mecánicos	17
2.3.2. Presión positiva al final de la espiración	18
2.4. Resumen del capítulo	24
3. Modelos del sistema respiratorio	25
3.1. Introducción	25
3.2. Métodos basados en modelos	25
3.3. Modelo elástico-resistivo completo de la mecánica pulmonar	27
3.3.1. Ecuación de movimiento y equivalente eléctrico completo	27

3.3.2.	Consideraciones y simplificaciones	29
3.4.	Modelo lineal de un compartimento	31
3.5.	Modelos no lineales del sistema toraco-pulmonar	33
3.5.1.	Modelo cuadrático	33
3.5.2.	Modelo exponencial	33
3.5.3.	Modelo Sigmoidea	35
3.6.	Otros modelos elástico-resistivos	36
3.6.1.	Modelo RIC	36
3.6.2.	Modelo Viscolástico	37
3.6.3.	Modelos variantes en el tiempo	38
3.7.	Resumen	39
II	Contribuciones	41
4.	Simuladores de pacientes y algoritmos de estimación de parámetros	43
4.1.	Introducción	43
4.2.	Simuladores de pacientes desarrollados durante la tesis	44
4.2.1.	Simulador para dispositivo médico	44
4.2.2.	Simulador Sigmoidea	49
4.2.3.	Simulador Sigmoidea con Histéresis	52
4.3.	Algoritmo de estimación ciclo a ciclo	53
4.3.1.	Modelos utilizados	53
4.3.2.	Algoritmo de identificación no lineal	56
4.3.3.	Resultados por simulación	64
4.3.4.	Resultados con datos reales de pacientes ventilados mecánicamente	69
4.4.	Algoritmo de estimación en tiempo real	74
4.4.1.	Modelo de parámetros variantes en el tiempo	75
4.4.2.	Desarrollo del Algoritmo de Estimación y Validación de Resultados en Tiempo Real	75
4.4.3.	Diferenciador por Modos Deslizantes Filtrante	78
4.4.4.	Resultados de simulación y discusiones	80
4.4.5.	Estimaciones de un paciente bajo respiración asistida	81
4.5.	Resumen	83
5.	Desarrollo de una aplicación para la estimación del modelo pulmonar	85
5.1.	Introducción	85

5.2. Algoritmo Propuesto	86
5.2.1. Adquisición del ciclo respiratorio	86
5.2.2. Estimación Completa	88
5.2.3. Bloque Recursivo	88
5.3. Resultados utilizando datos de pacientes reales	90
5.4. Resumen	97
6. Control de válvula respiratoria empleando técnicas robustas basadas en modos deslizantes	99
6.1. Introducción	99
6.2. Modelo circuito espiratorio	101
6.3. Control	104
6.3.1. Trayectoria de referencia	104
6.3.2. Introducción al control por modos deslizantes	106
6.3.3. Diseño de la superficie de deslizamiento para la válvula espiratoria	110
6.4. Simulaciones	111
6.4.1. Escenarios de simulación	111
6.4.2. Resultados del control por modo deslizante	113
7. Conclusiones y trabajo futuro	117
7.1. Conclusiones	117
7.2. Trabajo a futuro	119
Bibliografía	121

Índice de figuras

2.1. Órganos del sistema respiratorio.	12
2.2. (a) . Músculos utilizados para el ingreso y egreso de volumen de aire del sistema pulmonar. (b) . Caracterización de los volúmenes en el sistema respiratorio.	14
2.3. Fenómeno de histéresis para distintas cantidades de volumen ingresado al sistema respiratorio (Imagen tomada de [1]).	15
2.4. Señal de presión en la boca (P_B), presión pleural (P_{pl} en líneas a trazos azules), flujo y volumen durante PCV, gráficos del lado izquierdo y durante VCV (gráficos del lado derecho). En el segundo ciclo de cada grupo de gráficos, se simula un esfuerzo del paciente. A la izquierda, cuando la ventilación es asistida, puede observarse el aumento en la presión del sistema toraco-pulmonar, junto con el flujo y el volumen. En cambio, en el grupo de gráficos de la derecha, la presión aplicada en el sistema toraco-pulmonar permanece constante, pero la ventilación asistida puede llegar a generar que P_B caiga por debajo de la PEEP (concepto explicado en la sección 2.3.2), pudiendo poner en peligro al paciente (imagen tomada de [1]).	19
2.5. Curva P-V inspiratoria para un sujeto normal (línea a rallas) y un paciente con SDRA (línea sólida). La curva se ve corrida hacia abajo en el eje del volumen y tiene un TLC reducido. La forma sigmoidea es mucho mas evidente en los pacientes con SDRA.	21
2.6. Arriba, los puntos negros y blancos simbolizan cada par (presión,volumen) medido durante la construcción de la curva. Abajo, se muestra la relación entre la histéresis total del paciente y las pequeñas histéresis que se presentan a volúmenes de respiración normales (imagen tomada de [2]).	22
2.7. Protocolo de titulación de PEEP utilizada por [3]. El tratamiento consiste en realizar una maniobra de reclutamiento (RM), seguido de la titulación de PEEP en decrementos escalonados del valor de la PEEP.	24

3.1.	Formas de onda características de P_{mus_a} y P_{pl} en función del tiempo (imagen tomada de [4]).	28
3.2.	En líneas delgadas se presentan las curvas P-V del pulmón y de la pared torácica. En línea gruesa se puede ver la curva P-V sigmoidea del sistema toraco-pulmonar, la cual se obtiene sumando a volumen constante las curvas antes mencionadas (Imagen tomada de [5]).	29
3.3.	Modelo equivalente eléctrico del sistema pulmonar.	30
3.4.	El globo representa los tejidos distensibles, mientras que el tubo representa las vías respiratorias conductivas.	31
3.5.	Modelo equivalente eléctrico del modelo lineal de un compartimento.	32
3.6.	Curva P-V de un sujeto normal. En círculos se muestran los datos medidos. En línea sólida se muestra el ajuste del modelo exponencial para los datos de volumen pulmonar mayores al 50% del TLC (imagen tomada de [6]).	34
3.7.	Los puntos cuadrados representan los datos de la parte inspiratoria de la curva P-V medidos en un paciente con SDRA. En línea continua se presenta la curva ajustada a la Ec. (3.11). Las presiones en las esquinas, P_{cl} y P_{cu} , pueden calcularse a partir de los parámetros c y d obtenidos del ajuste. Los parámetros de ajuste están representados por a , b , c y d (imagen tomada de [7]).	36
3.8.	Modelo equivalente eléctrico viscoelástico del sistema pulmonar. El paralelo C_v y R_v representan el cuerpo de Maxwell que modelan la viscoelasticidad de los tejidos del sistema toracopulmonar. La presión alveolar P_A se relocalizó pertinentemente.	38
4.1.	Simulador programado en el entorno Simulink.	46
4.2.	Curva P-V y zona ventilada de ambos pacientes simulados sin utilizar el dispositivo médico.	47
4.3.	Señales obtenidas de la simulación con la configuración de los pacientes y el ventilador mostrados en la Tabla 4.1. La presión está en unidades de cmH_2O , el flujo en $litros/min$ y el volumen de ambos pacientes está expresado en unidades de ml	48
4.4.	Curva P-V y zona ventilada de ambos pacientes simulados utilizando el dispositivo médico.	49
4.5.	Curvas P-V de las compliances no lineales diseñadas y del sistema toracopulmonar completo, obtenido como la suma de las curvas del pulmón y la caja torácica a volumen constante.	51

4.6. Arriba se gráfica el valor instantáneo de la compliance del paciente simulado. Abajo, la señal de flujo utilizada para la simulación del paciente.	51
4.7. En líneas discontinuas, se muestra la curva P-V medida desde el FRC al TLC. En líneas sólidas, se presentan las curvas ilustrativas de los ciclos respiratorios que parten de diferentes puntos de equilibrio Eq_i , $i = 1, 2, 3$, mostrando las distintas formas de curva que pueden observarse dependiendo de la región en la que el paciente esté ventilado. P_A es la presión alveolar, V_L es el volumen total y V_{PEEP_i} es el volumen extra debido a la $PEEP_i$ del ventilador.	52
4.8. Curva P-V y ciclos respiratorios simulados con histéresis. Las porciones inferiores de cada curva (1-5) corresponden a la parte inspiratoria, mientras que las porciones superiores a la parte espiratoria.	54
4.9. Ejemplo de las señales de presión, flujo y volumen adquiridas con el dispositivo FluxMed® GrE en un paciente sedado bajo respiración asistida.	57
4.10. Diagrama de flujo del algoritmo de estimación propuesto.	58
4.11. Ejemplificación de los datos utilizados del ciclo respiratorio para calcular los valores iniciales de C_{rs} y de R_{aw}	59
4.12. Comparación entre la señal de volumen medida en un paciente (línea a trazos) y el obtenido por el modelo lineal antes de realizar la identificación del LM (línea sólida).	60
4.13. Comparación de las señales V (línea a trazos) y \hat{V} luego de realizar la identificación del LM (línea sólida).	61
4.14. Curvas P-V obtenidas de forma estimada (gráfico en puntos) y estimado por ajuste polinómico (línea sólida).	61
4.15. Comparación de las señales V (línea a trazos) y \hat{V} (línea sólida), antes de realizar la identificación del NLM.	62
4.16. Comparación de las señales V (línea a trazos) y \hat{V} luego de realizar la identificación del NLM.	62
4.17. Comparación de la señal V (línea a trazos) con todas las señales \hat{V} presentadas en el apartado anterior, junto con el valor de ajuste calculado con la Ec. (4.19).	63
4.18. Componente variable de la señal de presión medida en un paciente real que, al sumar la componente $PEEP$ correspondiente, se obtiene la señal $P_B(t)$ utilizado como entrada para el simulador.	65

4.19. En azul, la curva P-V del paciente simulado. También se muestran las curvas $P_{rs}(V)$ estimada por el algoritmo (LM en negro, NLM en rojo).	65
4.20. Resultados de ajuste obtenidos por el algoritmo utilizando señales de entrada con diferentes porcentajes de ruido añadido (indicados en la parte superior de la columna). Los pacientes simulados fueron ventilados en las regiones LIP, lineal y UIP. Las barras azules corresponden al NLM y las barras verdes al LM.	66
4.21. En azul, la curva P-V programada en el simulador. Los ciclos respiratorios simulados (en rojo discontinuo) se pueden comparar con las curvas $P_{rs} - V$ estimadas por el NLM del algoritmo propuesto (en negro).	68
4.22. Señal de presión ($P_B(t)$) medida en dos pacientes durante maniobras de titulación de PEEP. Los casos 1 y 2 corresponden al mismo paciente, con dos días de diferencia.	70
4.23. Resultados de ajuste obtenidos con el modelo lineal (en azul) y el modelo no lineal (en rojo), utilizando el criterio NRMSE.	71
4.24. Curvas $P_{rs} - V$ identificadas por el algoritmo en cada ciclo respiratorio de los pacientes medidos durante las maniobras de titulación de PEEP. Los Casos 1 y 2 corresponden al Paciente #1 y el Caso 3 al Paciente #2. La columna de la izquierda muestra las curvas estimadas con la serie de PEEP ascendente, y la de la derecha muestra las curvas estimadas con la serie de PEEP descendente.	72
4.25. El análisis compara los parámetros a_1 (arriba) y a_2 (abajo) estimados para los Casos 1 y 2, de acuerdo con el valor correspondiente de PEEP.	74
4.26. Ilustración de la metodología de estimación. (Arriba) Evolución del $\lambda_{min}(R(t))$ y los umbrales de estimación. (Medio) Activación y detención del proceso de estimación. (Abajo) Se muestra la estimación de un parámetro arbitrario $\theta(t)$.	78
4.27. Arriba, señal de flujo de aire. Medio, presión medida en la boca. Abajo, evolución del mínimo autovalor $\lambda_{min}(\mathbf{R}(t))$.	80
4.28. Arriba, estimación de la capacidad en función del tiempo. Medio, estimación de la resistencia en función del tiempo. Abajo, señal de activación y precisión del algoritmo.	81
4.29. Señales de Flujo y Presión de un paciente bajo respiración asistida utilizadas en el algoritmo.	82
4.30. Compliance y resistencia estimadas con datos de paciente real totalmente sedado.	82

5.1.	Diagrama de flujo del algoritmo propuesto.	87
5.2.	Interfaz de usuario preliminar.	90
5.3.	160 ciclos respiratorios de las señales del Paciente #1, $P_B(t)$ y $F(t)$, para ser procesados por el algoritmo.	91
5.4.	Las tres primeras gráficas superiores muestran los valores de los parámetros del NLM calculados por el algoritmo, en comparación con los obtenidos mediante estimación continua. La cuarta gráfica indica si se realizó una nueva estimación para obtener el NLM del ciclo. La última gráfica muestra el ajuste obtenido en cada ciclo respiratorio.	93
5.5.	Datos de presión de la señal para cinco valores diferentes del umbral. El código de colores indica si se pudo obtener un NLM válido para cada ciclo, realizando una nueva estimación (azul) o solo mediante una comprobación de ajuste (negro), o no (rojo).	95
5.6.	Intervalo de 187 – 211,2 segundos de los volúmenes estimados \hat{V} del paciente #2, junto con sus datos originales de V , correspondientes a la prueba con $\Gamma = 95$ (Fig. 5.5, quinta fila).	96
5.7.	Ventana de cinco ciclos de los volúmenes estimados \hat{V} del paciente #2 junto con sus datos originales de V , y de la presión $P_B(t)$, correspondientes al intervalo de tiempo 452,5 – 469,5 segundos de la prueba del algoritmo con $\Gamma = 85$ (ver Fig. 5.5, tercera fila).	97
6.1.	Esquema de un sistema general de ventilación mecánica. Se indican los componentes principales, utilizados en el modelo de la Sección 6.2, como compliances y resistencias (C y R). Además, se muestra el flujo espiratorio F_e y el flujo pasante F_i	102
6.2.	Válvula tipo balance de fuerzas para el circuito espiratorio.	103
6.3.	Perfil de presión de referencia.	105
6.4.	Trayectorias en un control por MD. Idea intuitiva del deslizamiento (imagen tomada de [8]).	107
6.5.	Señales de presión y flujo. Paciente: $C_{rs} = 0,02$; ρ_{aw}^5	113
6.6.	Variable de deslizamiento, $\sigma = \Delta P - k_q \Delta F$. ($C_{rs} = 0,02$; ρ_{aw}^5).	114
6.7.	Corriente de control de la válvula i_v . Paciente: $C_{rs} = 0,02$; ρ_{aw}^5	114
6.8.	Errores de presión (arriba) y Flujos (abajo), correspondientes a 4 pacientes con $C_{rs} = 0,02$ y $C_{rs} = 0,06$, y con ρ_{aw}^5 y ρ_{aw}^{20}	115
6.9.	Corrientes de control i_v de los 4 pacientes simulados, i.e., con $C_{rs} = 0,02$ y $C_{rs} = 0,06$, y con ρ_{aw}^5 y ρ_{aw}^{20} . La línea en color verde, es el valor de i_v^*	115

Índice de tablas

4.1. Tabla con los valores elegidos para simular dos pacientes sedados bajo respiración asistida, utilizados en pruebas por simulación del dispositivo médico. Los parámetros a , b , c y d definen la curva sigmoidea para modelar la distensibilidad y R_{aw} es la resistencia en las vías aéreas de cada paciente. Los parámetros $P_{v_{max}}$ y $PEEP$ definen la configuración del respirador.	45
4.2. Resultados de identificación: las segunda y tercera columnas muestran los parámetros estimados de $P_{rs}(V)$ (en cmH_2O/ml y cmH_2O/ml^2 , respectivamente). Las cuarta y quinta columnas muestran los rangos para los términos de presión lineal y cuadrática de P_{rs} , respectivamente (en cmH_2O).	67
5.1. Promedio de la relación del tiempo por ciclo tomado para realizar la comprobación de ajuste (t_{FC}) versus el tiempo por ciclo tomado para realizar una "Estimación Continua" (t_{CE}).	94
6.1. Referencias para Fig. 6.2. Se indica, además, las variables asociadas a cada componente físico, consideradas en el modelo, cuando corresponde.	103

Nomenclatura

Abreviaturas

VM	Ventilación mecánica.
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo.
UTI	Unidad de terapia intensiva.
VILI	Lesión pulmonar inducida por el ventilador.
PEEP	Presión positiva al final de la espiración.
PDTS	Proyecto de desarrollo tecnológico y social.
RV	Volumen residual.
TLC	Capacidad pulmonar total.
FRC	Capacidad funcional residual.
VCV	Ventilación controlada por volumen.
PCV	Ventilación controlada por presión.
PSV	Presión de soporte ventilatorio.
VSV	Volumen de soporte ventilatorio.
LIP	Punto de inflexión inferior.
UIP	Punto de inflexión superior.
FEA	Análisis de elementos finitos.
FOT	Técnica de oscilación forzada.
NRMSE	Medida del error cuadrático medio normalizado.
LM	Modelo lineal
NLM	Modelo no lineal
LSF	Ajuste por mínimos cuadrados.
DMDF	Diferenciadores por modos deslizantes filtrantes.
RLS	Estimación recursiva por mínimos cuadrados.
MD	Modos deslizantes.
1-MD	Modos deslizantes de 1 ^{er} orden.
r -MD	Modos deslizantes de orden r .
2-MD	Modos deslizantes de 2 ^{do} orden.

3-ST Super Twisting generalizado de orden 3.

Símbolos

$P(t)$	Presión del ventilador mecánico.
$F(t)$	Flujo de aire.
$V_L(t)$	Volumen total del sistema respiratorio
$P_{pl}(t)$	Presión pleural.
$P_B(t)$	Presión medida en la boca del paciente.
$P_{lung}(t)$	Presión en los pulmones.
$P_{cw}(t)$	Presión en la caja torácica.
P_R	Presión en las vías aéreas.
$P_{mus}(t)$	Presión aplicada por los músculos respiratorios.
$P_{B_v}(t)$	Componente variable de P_B .
P_{mus_c}	Componente constante de P_{mus} .
$P_{mus_a}(t)$	Componente variable de P_{mus} .
R_{aw}	Resistencia de las vías aéreas al paso del flujo.
P_{atm}	Presión atmosférica.
$P_A(t)$	Presión alveolar.
P_{RS}	Presión en el sistema toraco-pulmonar completo.
$V_{e\eta}$	Volumen de equilibrio del sistema respiratorio.
$V(t)$	Volumen variable de un ciclo respiratorio.
P_{rs}	Presión en el sistema toraco-pulmonar a volumen V .
C_{rs}	Compliance del sistema respiraotio.
E_{rs}	Elastancia del sistema respiratorio.
a_1	Componente constante del modelo cuadrático de P_{rs} .
a_2	Componente lineal del modelo cuadrático de P_{rs} .
A	Constante del modelo exponencial (TLC).
K	Índice de elasticidad pulmonar.
B	Constante del modelo exponencial.
a, b, c y d	Constantes del modelo sigmoidea.
P_{cl}	Presión donde se da el punto de cambio rápido de curvatura ascendente.
P_{cu}	Presión donde se da el punto de cambio rápido de curvatura descendente.
I_{rs}	Inertancia del sistema respiratorio.

$C_{rs Pac_1}$	Compliance del Paciente 1.
$C_{rs Pac_2}$	Compliance del Paciente 2.
$R_{aw Pac_1}$	Resistencia del Paciente 1.
$R_{aw Pac_2}$	Resistencia del Paciente 2.
$R_{control_1}$	Resistencia de control del Paciente 1.
$R_{control_2}$	Resistencia de control del Paciente 2.
$PEEP_1$	PEEP del Paciente 1.
$PEEP_2$	PEEP del Paciente 2.
$P_v(t)$	Presión de perfil cuadrado ideal.
V_T	Volumen Tidal.
P_{vmax}	Máximo valor de $P_v(t)$.
cw_1 y cw_2	Constantes del modelo que describe la curva de la caja torácica.
l_1 y l_2	Constantes del modelo que describe la curva del pulmón.
θ_l	Vector de parámetros del modelo lineal.
θ_{nl}	Vector de parámetros del modelo no lineal.
$V_{T_{insp}}$	Cantidad de Volumen Tidal que ingresa durante la fase inspiratoria.
P_{plat}	Presión plateau.
PIP	Presión inspiratoria pico.
FIP	Flujo inspiratorio pico.
\hat{V}	Señal de volumen estimada.
M_N	Función de costo de mínimos cuadrados.
$NRMSE \%$	Índice de error cuadrático medio normalizado.
\bar{V}	Valor medio de V .
z_1	Variable de estado de la forma canónica generalizada de Fliess.
$\varphi_s(t)$	Regresor lineal.
$\theta_s(t)$	Vector de parámetros desconocidos.
$\hat{\theta}_s(t)$	Vector de parámetros estimados.
$\mathbf{R}(t)$ y $\mathbf{r}(t)$	VARIABLES AUXILIARES.
\mathbf{G}	Matriz de ganancia.
q	Factor de olvido.
τ_q	Constante de tiempo asociado al factor de olvido.
K_G	Ganancia de la matriz \mathbf{G} .
$\lambda_{min}(\mathbf{R}(t))$	Mínimo autovalor de la matriz $\mathbf{R}(t)$.

$\lambda_{Th_{pe}}$	Umbral para garantizar la estimación de los parámetros.
T_e	Cota de tiempo donde los parámetros tienen una exactitud del 95 %.
$\lambda_{Th_{on}}$	Valor umbral para el comienzo de la estimación.
w_{g1} y w_{g2}	variables auxiliares internas del DMDF.
\hat{u}_{g1} y \hat{u}_{g2}	variables de estimación del DMDF.
$\lambda_{g_i}, i = 0, \dots, 3$	Parámetros de diseño del DMDF.
L_g	Constante de Lipschitz de la segunda derivada de $g(t)$.
q_{insp}	Factor de olvido para el ciclo inspiratorio.
q_{esp}	Factor de olvido para el ciclo espiratorio.
k_1	Constante independiente del modelo no lineal de R_{aw} .
k_2	Constante lineal del modelo no lineal de r_{aw} .
Γ	Umbral de ajuste del algoritmo de estimación "ciclo a ciclo".
F_e	Flujo espiratorio.
P_t	Presión del circuito.
R_t	Resistencia del circuito.
C_t	Capacidad del circuito.
F_i	Flujo pasante.
ρ	Resistividad de la vía al paso del flujo.
f_v	Fuerza de comando de la válvula espiratoria.
f_c	Fuerza del circuito.
i_v	Corriente de control de la válvula espiratoria.
A_s	Asiento de la válvula.
d	Diámetro del asiento.
m	Masa del conjunto de la bobina.
k_s	Coefficiente de restitución.
b	Coefficiente de disipación de energía.
ρ_{aw} y ρ_t	Resistividad del paciente y del circuito.
x_1	Posición del cabezal de la válvula .
c_d	Coefficiente de compensación de unidades y áreas geométricas y efectivas.
P_t^*	Presión del circuito en estado estacionario.
i_v^*	Corriente de control de la válvula en estado estacionario.
F_e^*	Flujo espiratorio en estado estacionario.
$P_{ref}(t)$	Presión de referencia del circuito.

$l_1(t)$	Tramo lineal de $P_{ref}(t)$.
$l_2(t)$	Tramo cuadrático de $P_{ref}(t)$.
$l_3(t)$	Tramo constante de $P_{ref}(t)$.
P_{63}	Presión donde P_{ref} es igual al 63 % de la diferencia entre P_{plat} y PEEP.
t_{63}	Tiempo donde P_{ref} es igual al 63 % de la diferencia entre P_{plat} y PEEP.
t_{PEEP}	Tiempo donde P_{ref} es igual a la PEEP.
σ	Variable de deslizamiento.
S	Superficie de deslizamiento.
$u(x)$	Acción de control.
k_{1MD}	Constante de la ley de control por modos deslizantes de primer orden.
k_q	Factor de diseño para el término de compensación del flujo.
$i_{v,3ST}$	Componente variable de la señal de control de la válvula.

Parte I

Preliminares

Capítulo 1

Introducción

La ventilación mecánica (VM) es un recurso terapéutico que, basado en el conocimiento de la mecánica respiratoria y en los avances tecnológicos, permite proporcionar un soporte vital avanzado de manera efectiva a pacientes críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria [1]. El tratamiento de soporte vital que ofrece la VM permite facilitar el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio de los pacientes que no pueden suplir su función respiratoria. Así, el objetivo fundamental de las máquinas de VM es mantener un intercambio gaseoso adecuado en los alvéolos, en donde el oxígeno se mueve desde las unidades alveolares a los capilares cercanos, mientras que el dióxido de carbono sigue el camino opuesto.

Las primeras máquinas de ventilación mecánica, desarrolladas entre 1870 y 1950, eran grandes dispositivos donde el cuerpo del paciente era introducido en un tanque desde el cuello hasta los pies. Estos dispositivos generaban una presión negativa en relación con la presión atmosférica dentro del tanque, creando así un gradiente de presión que facilitaba el flujo de aire hacia el sistema respiratorio. Durante la pandemia de poliomielitis de la década del 30, los “Pulmones de Acero” (del inglés *Iron Lungs*, utilizado para referirse a estas máquinas) salvaron numerosas vidas y se convirtieron en uno de los pilares en el tratamiento de enfermedades respiratorias como la parálisis, neuralgia, reumatismo, entre otros [9].

A partir de la década del 50, se desarrollaron y popularizaron las máquinas de VM que utilizan una diferencia de presión positiva para permitir la entrada de un flujo de aire al paciente ventilado. La evolución de las máquinas de VM ha incorporado tecnologías avanzadas para garantizar un control preciso de la presión, el volumen y la frecuencia respiratoria, permitiendo así al médico especialista ajustar los parámetros del respirador para generar un perfil presión o flujo inspiratorio deseado [10]. Además, estos respiradores permiten realizar un monitoreo continuo de las señales y los parámetros del paciente, ayudando a los médicos en los tratamien-

tos de las diferentes enfermedades respiratorias que puede sufrir el mismo.

Una complicación frecuente en pacientes bajo ventilación mecánica es el colapso alveolar, lo que resulta en un intercambio gaseoso seriamente inhibido e hipoxemia (bajo nivel de oxígeno en sangre) [11]. Los alvéolos pueden colapsar debido a enfermedades o lesiones, aumentando el espacio no aireable del pulmón y pudiendo generar la sobredistensión de aquellos alvéolos todavía en funcionamiento [12] [13]. Para volver a poner en funcionamiento los alvéolos colapsados, existen tratamientos o maniobras de reclutamiento alveolar. El reclutamiento se logra comúnmente aplicando un volumen Tidal (cantidad de volumen que ingresa durante la inspiración, normalmente ajustada por el médico) y una presión positiva al final de la espiración (PEEP por sus siglas en inglés, *Positive End Expiratory Pressure*) para prevenir el desreclutamiento durante la fase espiratoria. Debido a que los alvéolos tienen un umbral de presión de apertura que suele ser más alta que el umbral de presión de cierre, la reexpansión de áreas pulmonares previamente colapsadas puede lograrse mediante un incremento breve y controlado de la presión en el sistema toraco-pulmonar [14] [15]. Esta terapia está dirigida a crear y mantener una situación libre de colapso con el fin de mejorar el intercambio gaseoso.

Luego de una maniobra de reclutamiento alveolar, es necesario encontrar un valor de PEEP óptimo tal que los alvéolos sigan reclutados durante la ventilación estándar, hasta su recuperación. Para ello, se han desarrollado numerosos tratamientos de ventilación protectora [16]. Entre ellos se destacan dos técnicas: el uso de las Curvas P-V y la Titulación de PEEP. El primero obtiene una caracterización de la curva presión-volumen del sistema toraco-pulmonar del paciente, y, a partir de unos puntos de inflexión característicos de esta curva, es posible seleccionar el valor de PEEP de manera tal que la ventilación ocurra en una zona del confort del paciente. El segundo, por otro lado, sitúa la PEEP en un valor alto y, realizando decrementos escalonados de éste, encuentra el valor de presión donde la compliance del paciente es máxima (la compliance es una medida de que distensible es el sistema toraco-pulmonar). Estas maniobras se basan principalmente en parámetros del paciente que son calculados ciclo a ciclo por el respirador, los cuales, en la mayoría de los casos, se obtienen a partir de unos pocos puntos medidos de las señales de presión, flujo y volumen.

A pesar de los avances en la VM que han mejorado significativamente los resultados en la UTI en las últimas décadas, aún existe espacio para mejoras. Actualmente, la mayoría de los protocolos y tratamientos de VM son generalizados y no abordan la heterogeneidad de los pacientes bajo VM. Adaptar la VM a la condición del paciente es, por lo tanto, actualmente reactivo, improvisado y variable en

su aplicación. Para evitar la lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI), las configuraciones del ventilador deben optimizarse según las características mecánicas pulmonares específicas de cada paciente y la evolución de su condición. Por lo tanto, existe margen, como mínimo, para avances en la predicción y personalización con el fin de optimizar el cuidado y prevenir lesiones pulmonares evitables. Los métodos basados en modelos son idealmente adecuados para satisfacer estas necesidades.

Los métodos basados en modelos ofrecen una manera de aprovechar la fisiología única de cada paciente en respuesta a la ventilación mecánica para sugerir ajustes óptimos del ventilador. Estos modelos y los datos que utilizan pueden proporcionar información sobre diversos parámetros de interés del paciente, según el modelo utilizado para el cálculo. Los parámetros que componen el modelo elegido varían según la lesión pulmonar o el estado de enfermedad del paciente. Es importante destacar que estos modelos permiten cuantificar aspectos de la fisiología pulmonar a lo largo del tiempo, capturando cómo cambia el estado de la enfermedad conforme evoluciona la condición del paciente. Los métodos basados en modelo tienen el potencial de facilitar enfoques predictivos, personalizados y posiblemente automatizados para la VM. Sin embargo, la mayoría de estos modelos describen la dinámica del sistema pulmonar de manera lineal, simplificando su descripción a expensas de la precisión [17].

En esta tesis, se proponen algoritmos que utilizan modelos matemáticos no lineales del sistema respiratorio y técnicas de estimación de parámetros, con el objetivo de obtener los parámetros más relevantes de pacientes totalmente sedados y bajo ventilación mecánica. Se adoptaron dos enfoques principales para la obtención de estos parámetros: uno en tiempo real, que utiliza una elastancia variable con el tiempo, y otro que obtiene un conjunto de parámetros de un modelo no lineal, en cada ciclo respiratorio. Para este último enfoque, se han incorporado mejoras con la finalidad de lograr su implementación de forma online, como por ejemplo un umbral de activación del algoritmo y un entorno de usuario para facilitar su utilización. Finalmente, en la tesis se presenta una aplicación de control, donde se desarrolla un algoritmo de control diseñado para regular la válvula espiratoria de un respirador, mediante el uso de un modelo experimentalmente validado en la bibliografía, utilizando técnicas de control por modos deslizantes de alto orden.

1.1. Objetivos

El objetivo principal de la tesis es desarrollar algoritmos capaces de calcular los valores de los parámetros del sistema respiratorio de un paciente, mientras éste se encuentra sedado bajo respiración asistida. Estos parámetros pueden dar a los médicos de terapia intensiva una visión fisiológica mas profunda del estado del paciente ventilado mecánicamente, con la seguridad de que los modelos obtenidos se ajusten de la forma mas precisa posible a cada uno de ellos, y con el potencial de poder ayudarlos a realizar mejoras en tratamientos y en maniobras de reclutamiento alveolar. Además, desarrollar aportes en el ámbito del control de sistemas dinámicos, mediante la utilización de algoritmos basados en modos deslizantes para mejorar el control espiratorio en las máquinas de respiración asistida.

Objetivos específicos

Los objetivos específicos que subyacen en el objetivo general son los siguientes:

- Desarrollar un algoritmo capaz de obtener los parámetros de un modelo de la mecánica respiratoria, utilizando señales fácilmente medibles en los pacientes sedados bajo respiración asistida, como lo son la presión y flujo. Para ello, es necesario, en primer lugar, realizar un estudio de la bibliografía existente sobre el modelado dinámico del sistema respiratorio, para luego elegir el modelo mas conveniente para el objetivo propuesto. En segundo lugar, se estudiaron diferentes métodos de estimación de parámetros que pueden ser utilizados para el cálculo de los parámetros que definen los modelos del sistema respiratorio elegidos.
- Poner a prueba los algoritmos utilizando señales obtenidas por medio de simuladores de pacientes bajo respiración asistida. Para ello, se desarrollarán distintos simuladores de la mecánica pulmonar con diferentes modelos del sistema toraco-pulmonar, capaces de generar una vasta variedad de pacientes. En la tesis se presentan los simuladores mas relevantes y se explicarán en detalle sus características.
- Con los algoritmos refinados por simulación y en funcionamiento, se utilizarán señales provenientes de pacientes reales sedados bajo ventilación mecánica, con el fin de obtener conclusiones relacionadas a la información útil que pueden aportar a través del valor de sus parámetros.

- Desarrollar un algoritmo de control por modos deslizantes de alto orden, para el control de la válvula espiratoria en respiradores comerciales. El algoritmo busca mejorar la regulación del flujo de salida de la válvula, con el objetivo de mejorar la estabilidad del ventilador mecánico.

1.2. Organización de la tesis

Esta tesis sigue el siguiente orden:

Capítulo 1: Introducción. Se presenta de forma general el problema abordado en este trabajo, que es el modelado e identificación de la mecánica pulmonar, aplicado en pacientes sedados bajo respiración asistida. En este capítulo se ubica a la tesis dentro del estado del arte, explicitando motivaciones principales, y objetivos generales y específicos. Luego se detalla la organización de la tesis y la producción científica obtenida de la misma.

Capítulo 2: Sistema respiratorio. Brevemente, se explican los conceptos mas relevantes de la respiración espontánea y la respiración mecánica. Se muestran los órganos y músculos involucrados en la respiración, se explican las propiedades elásticas del pulmón y su distensibilidad. También, se abordan los aspectos mas importantes en cuanto a la utilización de respiradores mecánicos, junto con la clasificación de sus modos ventilatorios y las maniobras terapéuticas que se realizan en las UTI para mejorar la función pulmonar de los pacientes.

Capítulo 3: Modelos del sistema respiratorio. Conociendo las características del sistema involucrado, este capítulo resume los modelos que pueden encontrarse en la bibliografía. Se explican los conceptos básicos de los métodos basados en modelo, su clasificación en modelos de elementos finitos y los modelos elástico-resistivos. Por último, se presentan los modelos elásticos-resistivos mas utilizados en la bibliografía.

Capítulo 4. Algoritmos de estimación de parámetros. En este capítulo se presentan dos algoritmos desarrollados para obtener los parámetros de dos modelos del sistema respiratorio y tres simuladores del sistema respiratorio. El primero de los algoritmos de estimación obtiene los parámetros de un modelo cuadrático en cada ciclo respiratorio. El segundo, en cambio, obtiene los parámetros del modelo lineal, pero en tiempo real. Ambos algoritmos fueron ajustados y refinados utilizan-

do señales de presión y flujo obtenidos con los simuladores desarrollados. Luego, debido a los excelentes resultados obtenidos, se utilizan señales de pacientes reales en terapia intensiva, con el fin de evaluar su performance y el potencial que pueden tener para su uso en las unidades de terapia intensiva.

Capítulo 5: Desarrollo de una aplicación para la estimación del modelo pulmonar. En este capítulo se desarrolla el entorno de usuario que permite la carga de señales de presión y flujo tomadas de pacientes bajo respiración asistida (simulados o reales), y la visualización de los resultados arrojados por el algoritmo desarrollado en el capítulo anterior. También, en este capítulo se modifica un aspecto del funcionamiento del algoritmo, en donde se adiciona un parámetro que actúa como umbral para la estimación del modelo no lineal del paciente. Esto disminuye el costo computacional del algoritmo, sin afectar la precisión en el valor de los parámetros ajustados, con la finalidad de adaptarlo a una implementación de forma online.

Capítulo 6: Control de válvula respiratoria empleando técnicas robustas basadas en Sliding Mode. En este capítulo se aplica un control por modos deslizantes de alto orden en una válvula espiratoria, presente en todos los respiradores mecánicos. El algoritmo es probado en un modelo no lineal de una válvula espiratoria validado recientemente en la literatura, con el fin de mejorar las limitaciones de los algoritmos de control tradicionales, y proveer una solución robusta y eficiente de los problemas asociados al ciclo espiratorio en la ventilación mecánica.

Capítulo 7: Conclusiones. En este capítulo se muestra una reseña de los resultados más importantes de esta tesis. Dentro del mismo, se presentan los trabajos a realizar en el futuro que siguen con la línea de investigación actual.

1.3. Resultados y publicaciones

A continuación, se muestran los trabajos científicos producidos por el autor que aportaron a esta tesis. Cabe mencionar que buena parte de los resultados obtenidos surgieron como parte de la participación en el Proyecto de Desarrollo Tecnológico y Social (PDTS N°0549) y como continuación de las actividades iniciadas en el mismo.

Publicaciones en revistas internacionales

- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P. F. Puleston, L. Corsiglia, N. Dargains, “Non-linear identification algorithm for online and offline study of pulmonary mechanical ventilation” *SAGE Simulation: Transactions of The Society for Modeling and Simulation International*, 2024, DOI: 10.1177/00375497241255149.
- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P. F. Puleston, “Efficient algorithm for pulmonary nonlinear model online estimation of patients under assisted ventilation”, *WSEAS Transactions on biology and biomedicine*, Vol. 20, pp. 257-266, 2023, DOI: 10.37394/23208.2023.20.27.
- M. Ramos, R. Orofino Giambastiani, **D. A. Riva**, M. F. Biancolini, I. Lugones, “Electronic Computer-Based Model of Combined Ventilation Using a New Medical Device”, *Revista Chilena de Anestesia: Sociedad de Anestesiología de Chile*, Vol. 51 (4), pp. 404-413, 2022, DOI: 10.25237/revchilanestv5111051509.

Publicaciones en congresos y jornadas

- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, D. García-Violini, P.F. Puleston, “Pressure control using sliding modes for the expiratory cycle in mechanical ventilation systems”, *XX Reunión de Procesamiento de la Información y Control - RPIC 2023*, Universidad Nacional de Misiones, Oberá, Misiones, Argentina. Artículo Completo, Noviembre 2023.
- J. Stella, C. A. Evangelista, **D. A. Riva**, “Modelado semifísico de la histéresis respiratoria pulmonar con el modelo Bouc-Wen asimétrico”, *XX Reunión de Procesamiento de la Información y Control - RPIC 2023 Estudiantil*, Universidad Nacional de Misiones, Oberá, Misiones, Argentina, Noviembre 2023.
- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P.F. Puleston, “Estimación online de modelos no lineales del sistema pulmonar bajo respiración asistida”, *7ma Jornadas ITEE 2023*, Facultad de Ingeniería - Universidad Nacional de la Plata, Argentina, Abril 2023.
- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P.F. Puleston, “Algoritmo para estimación de modelos pulmonares de pacientes bajo respiración asistida”, *CASE 2022*, Universidad Nacional de La Plata, Argentina, Agosto 2022.
- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P.F. Puleston L., Corsiglia, N. Dargains, “Identificación de parámetros pulmonares de pacientes con COVID-19 durante ti-

tulación de PEEP”, *XIX Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control - RPIC 2021*, Universidad Nacional de San Juan, San Juan, Argentina, Noviembre 2021.

- **D. A. Riva**, P. Fornaro, C. A. Evangelista, L. Corsiglia, N. Dargains, P.F. Puleston, “estimación sistemática de parámetros del sistema pulmonar bajo ventilación mecánica”, *6ta Jornadas ITEE 2021*, Facultad de Ingeniería - Universidad Nacional de la Plata, Argentina, Septiembre 2023.
- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P.F. Puleston L., Corsiglia, N. Dargains, “Tópicos en modelado y estimación de parámetros del sistema pulmonar bajo respiración asistida”, *IV Jornadas de Investigadores en Formación*, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina, Marzo 2021.
- **D. A. Riva**, P. Fornaro, C. A. Evangelista, P.F. Puleston, “Estimación de parámetros basada en diferenciadores por modo deslizante filtrantes para el modelado pulmonar bajo respiración asistida”, *XXVII Congreso Argentino de Control Automático - AADECA 2020*, Buenos Aires, Argentina, Octubre 2020.
- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P.F. Puleston, “Estimación sistemática de parámetros del sistema pulmonar bajo ventilación mecánica”, *5ta Jornadas ITEE 2019*, Facultad de Ingeniería - Universidad Nacional de la Plata, Argentina, Abril 2019.
- **D. A. Riva**, C. A. Evangelista, P.F. Puleston, M. Madorno, “Modelado e identificación no lineal de la mecánica pulmonar”, *XXVI Congreso Argentino de Control Automático - AADECA 2018*, Buenos Aires, Argentina, Septiembre 2018.

Capítulo 2

Sistema respiratorio

En este capítulo se explicarán brevemente los conceptos clave de la mecánica respiratoria para el entendimiento y desarrollo de la tesis doctoral. Inicialmente, se da una descripción del aparato respiratorio, su estructura y funcionamiento. Luego, se detallan las características más importantes de la respiración espontánea y la respiración mecánica, esta última empleada cuando el paciente no puede suplir parcial o totalmente las demandas respiratorias de su organismo.

2.1. Aparato respiratorio humano

El sistema respiratorio desempeña un papel fundamental en la supervivencia y el funcionamiento óptimo del organismo humano. Desde la inspiración inicial hasta la exhalación final, este sistema complejo trabaja para garantizar el intercambio eficiente de oxígeno y dióxido de carbono, esenciales para el mantenimiento de la homeostasis (es decir, mantener de forma constante los parámetros del cuerpo humano dentro de los límites normales) [5].

Los órganos principales del sistema respiratorio son la nariz, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones (Fig. 2.1). La nariz, como punto de entrada del aire, desempeña un papel crucial en la filtración y humidificación del mismo. La faringe, ubicada en la parte posterior de la boca y la nariz, sirve como canal común para el paso de alimentos y aire, mientras que la laringe, también conocida como la “caja de la voz”, contiene las cuerdas vocales y participa en la producción de sonidos durante la respiración.

La tráquea, un tubo cartilaginoso flexible, conecta la laringe con los pulmones y se ramifica en dos bronquios principales al llegar a la región torácica. Estos bronquios, a su vez, se subdividen en bronquios más pequeños que eventualmente alcanzan los alvéolos pulmonares. En estas unidades microscópicas es donde ocurre

el intercambio gaseoso entre el oxígeno inspirado y el dióxido de carbono producido por el metabolismo celular.

Los pulmones, dos órganos esponjosos y elásticos, ocupan la cavidad torácica y están rodeados por la pleura, una membrana que facilita su expansión y contracción durante la respiración. Cada pulmón se divide en lóbulos, y su superficie interna alberga una compleja red de bronquios, bronquiolos y alvéolos.

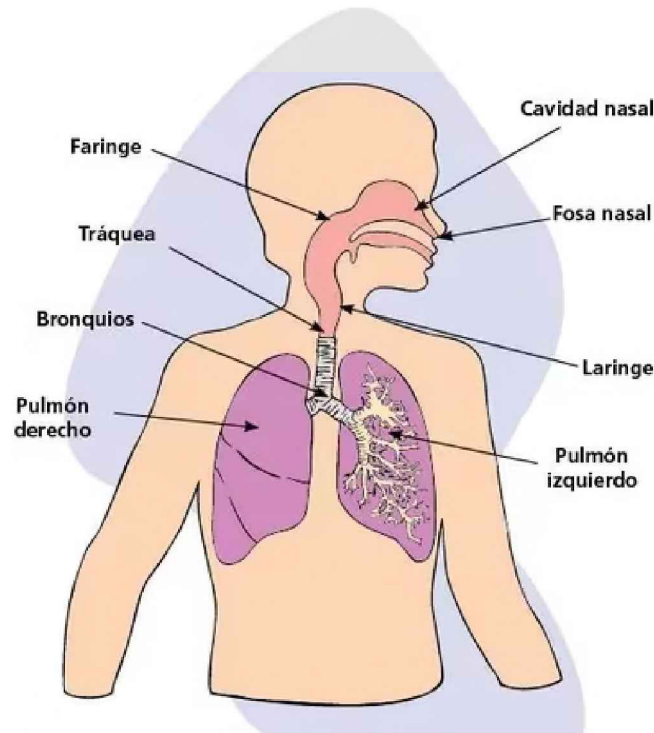


Figura 2.1: Órganos del sistema respiratorio.

2.2. Respiración espontánea

La respiración espontánea se refiere al proceso natural y automático de la respiración que ocurre de manera inconsciente gracias a la acción de los músculos respiratorios. Estos músculos trabajan en conjunto de manera coordinada, asegurando un suministro constante de oxígeno y la eliminación adecuada de dióxido de carbono, a través del volumen de aire del sistema respiratorio, referenciado de ahora en adelante como $V_L(t)$.

2.2.1. Músculos de la respiración

Para que tenga lugar el proceso respiratorio, el motor que permite el ingreso de volumen de aire a los pulmones son los músculos. Los principales músculos involucrados en la acción respiratoria son el diafragma, los músculos intercostales, los músculos accesorios de la inspiración y los músculos abdominales (Fig. 2.2(a)).

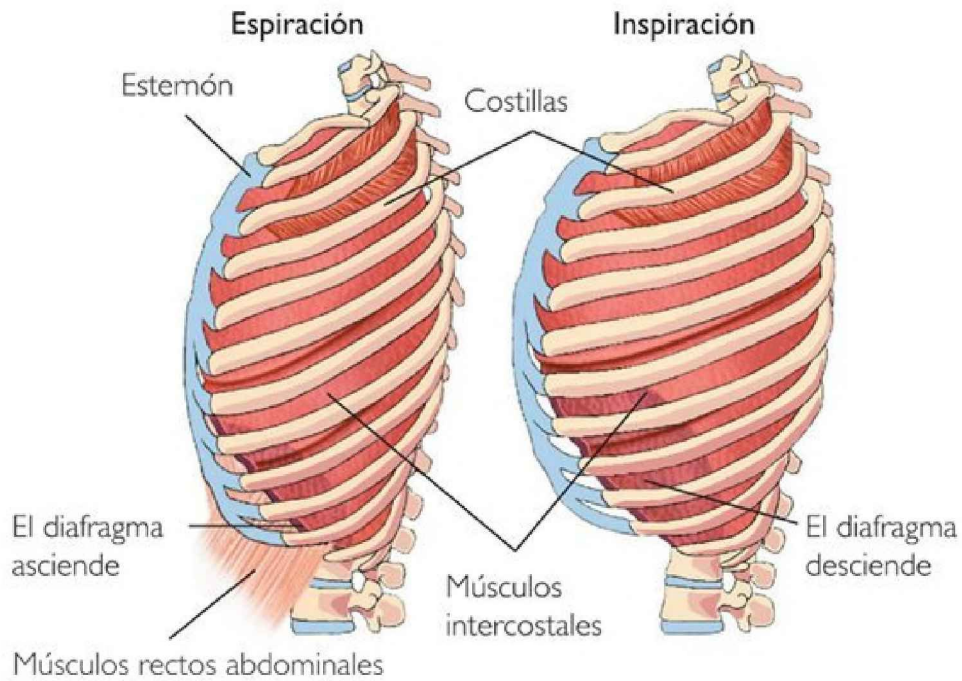
Durante la inspiración, el diafragma se contrae y se mueve hacia abajo, mientras que los músculos intercostales elevan las costillas, generando un aumento en el tamaño de la cavidad torácica. Este aumento de tamaño disminuye la presión interna a valores negativos (se considera que la presión atmosférica es el nivel de referencia), lo que origina un gradiente de presión respecto a la boca, facilitando así la entrada de aire a los pulmones. En situaciones que requieren un aumento de flujo de entrada de aire, como el ejercicio intenso, ciertos músculos accesorios de la inspiración pueden participar, como por ejemplo los músculos escalenos en el cuello y los músculos pectorales mayores [18].

La espiración ocurre de manera pasiva, donde los músculos inspiratorios se relajan, tales como el diafragma y los músculos intercostales. La relajación de estos músculos permite que los pulmones y la caja torácica vuelvan a su posición inicial, comprimiendo los pulmones y expulsando el aire. Durante este proceso, en situaciones que requieren mayor esfuerzo, los músculos abdominales también pueden contraerse ligeramente para ayudar a elevar la presión intraabdominal y facilitar la espiración.

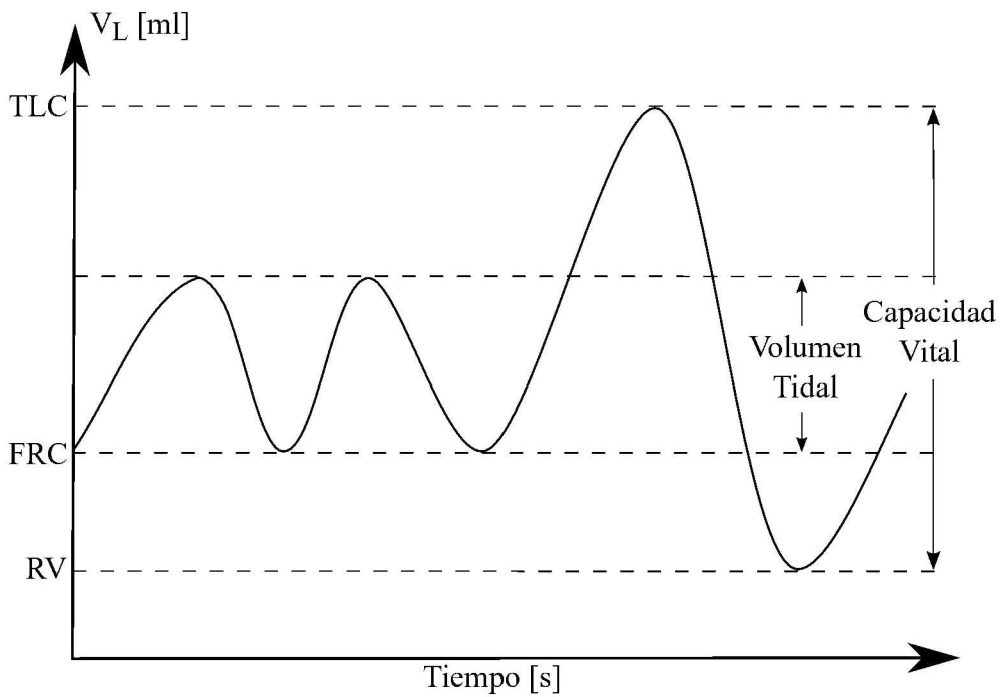
Como puede observarse en la Fig. 2.2(b), la cantidad fija de volumen que entra en cada respiración (conocido como Volumen Tidal, V_T) es considerablemente menor al volumen que puede ser inhalado en un esfuerzo inspiratorio máximo, llamado Capacidad Vital. Definiendo el Volumen Residual (RV) como la cantidad de aire que permanece en los pulmones luego de una exhalación forzada, la Capacidad Pulmonar Total (o TLC por sus siglas en inglés), es el volumen pulmonar total, considerando la Capacidad Vital sumado al Volumen Residual, como se esquematiza en la Fig. 2.2(b). Finalmente, luego de una exhalación pasiva, la cantidad de aire que queda en los pulmones se lo llama Capacidad Funcional Residual (o FRC por sus siglas en inglés), cuyo valor ronda los 3 litros en un adulto sano.

2.2.2. Propiedades elásticas del pulmón

Las propiedades elásticas del pulmón se refieren a la capacidad de distenderse y contraerse en respuesta a los cambios de presión durante el ciclo respiratorio. Estas propiedades son esenciales para la función pulmonar y están determinadas



(a)



(b)

Figura 2.2: (a). Músculos utilizados para el ingreso y egreso de volumen de aire del sistema pulmonar. (b). Caracterización de los volúmenes en el sistema respiratorio.

principalmente por la elasticidad del tejido pulmonar y la tensión superficial en los alvéolos.

Si los pulmones son inflados lentamente y luego desinflados lentamente, la curva de presión-volumen (Curva P-V) relevada en cada punto estático durante la inspiración difiere de la obtenida durante la espiración. Ambas curvas conforman un bucle que se amplía progresivamente a medida que se incrementa el volumen. Este comportamiento se conoce como histéresis (Fig. 2.3). Durante la espiración el volumen pulmonar es mayor que durante la inspiración, para cualquier presión dada. En la Fig. 2.3 pueden observarse distintas histéresis que dependen del V_T alcanzado en el ciclo respiratorio.

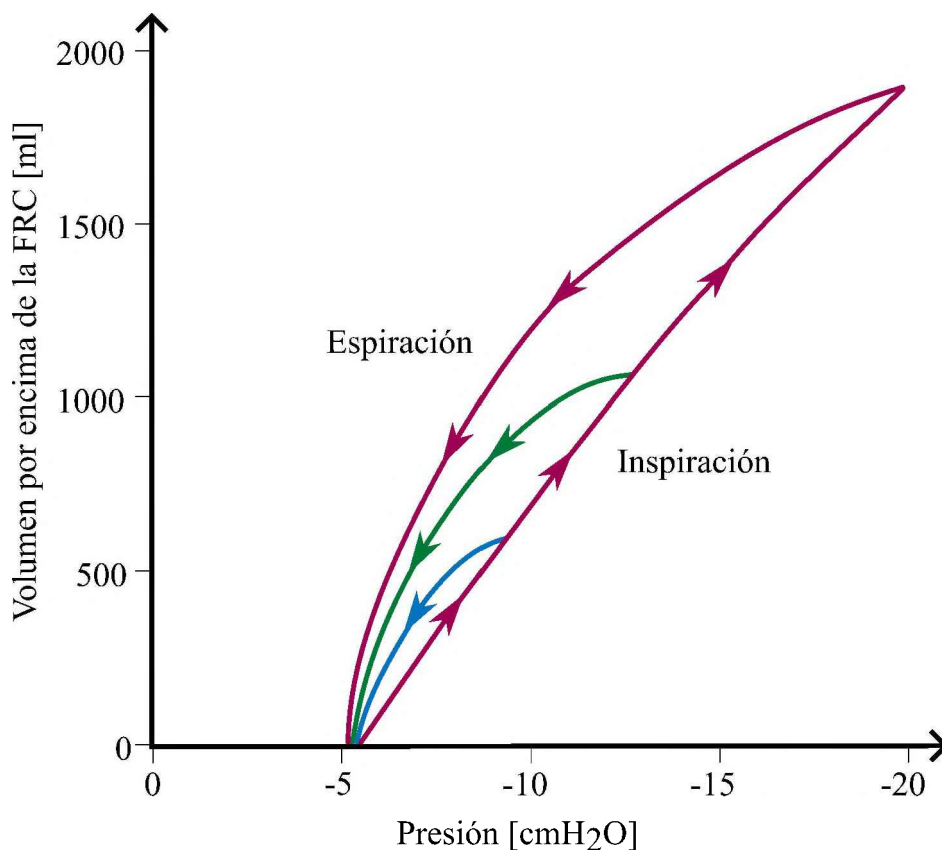


Figura 2.3: Fenómeno de histéresis para distintas cantidades de volumen ingresado al sistema respiratorio (Imagen tomada de [1]).

Entonces, la distensibilidad pulmonar se define como la relación entre el cambio de volumen y el de presión, representada por la pendiente en la Curva P-V. En el rango normal de respiración en personas sanas, los pulmones exhiben una alta distensibilidad, lo que significa que pueden expandirse eficientemente en respuesta a cambios de presión. Esta distensibilidad, que suele situarse entre los 150 y 200 mL/cmH_2O , facilita una ventilación efectiva durante la respiración.

Una distensibilidad adecuada es esencial para facilitar la ventilación pulmonar y garantizar un intercambio gaseoso eficiente. Si la distensibilidad pulmonar es baja, los pulmones se vuelven rígidos y tienen dificultades para expandirse durante la inspiración, lo que puede afectar la capacidad de respirar adecuadamente. Cuando el paciente se ve comprometido en su función pulmonar, debido a enfermedades pulmonares, lesiones neuromusculares o condiciones médicas agudas, se recurre a la respiración mecánica.

2.3. Respiración mecánica

Después de explorar los intrincados mecanismos que guían la respiración, donde los músculos respiratorios desempeñan un papel central en el proceso de inhalar y exhalar, es esencial adentrarnos en los escenarios en los cuales esta función vital puede enfrentar desafíos significativos. En ciertos casos, la capacidad del sistema respiratorio para mantener una respiración eficiente puede verse gravemente afectada. Este punto de inflexión nos lleva a explorar la respiración mecánica, una faceta esencial en la atención médica que entra en juego cuando los recursos naturales del cuerpo no son suficientes para asegurar un intercambio gaseoso adecuado.

Las razones principales del uso de la ventilación mecánica son reducir el trabajo respiratorio, respaldar el intercambio gaseoso y ganar tiempo para otras intervenciones que reviertan la causa del fallo respiratorio [19]. El objetivo último de la VM es mantener un intercambio gaseoso adecuado en los alvéolos. El colapso alveolar es muy común en pacientes de terapia intensiva, lo que conduce a un intercambio gaseoso gravemente inhibido y a hipoxemia (bajos niveles de oxígeno en sangre) [11]. Para inducir la apertura alveolar, se debe aplicar una diferencia de presión de forma física en los pulmones. Históricamente, esta diferencia de presión se lograba con dispositivos como el pulmón de hierro, el cual exponía el torso del paciente a presión negativa para provocar la expansión pulmonar y, por lo tanto, la inspiración [20]. Hoy en día, los respiradores modernos aplican una diferencia de presión positiva en la boca del paciente. Estos equipos son más pequeños que los de presión negativa, y, gracias al avance de la tecnología, pueden programarse para cualquier tipo de paciente.

En las siguientes subsecciones se explicarán los principales conceptos sobre la clasificación de los ventiladores mecánicos de presión positiva, y la utilización de estos para el tratamiento de los pacientes en terapia intensiva.

2.3.1. Clasificación de ventiladores mecánicos

Clasificar los ventiladores mecánicos es esencial para comprender la diversidad de estos dispositivos médicos, ya que su aplicación abarca una amplia gama de situaciones clínicas. Al explorar la clasificación de los ventiladores, se revelan las distintas dimensiones que definen su funcionamiento y adaptabilidad a las necesidades específicas de los pacientes. Estas categorías ofrecen una visión integral de las características y modos operativos que determinan la selección y utilización de un ventilador mecánico en entornos médicos.

Modo de ventilación

La introducción de microprocesadores en la tecnología de ventiladores ha posibilitado la programación de estos dispositivos para suministrar gas con prácticamente cualquier perfil temporal de presión o flujo. Se han logrado avances notables en la creación de máquinas más sensibles a los cambios en las demandas ventilatorias del paciente. La mayoría de los ventiladores mecánicos de servicio completo muestran información diagnóstica en formas de onda de presión ($P(t)$), volumen ($V(t)$) y flujo ($F = \dot{V}(t)$, donde $\dot{}$ representa la derivada temporal). Debido a estas capacidades adicionales, los profesionales de la salud se enfrentan a una abrumadora variedad de acrónimos descriptivos para los llamados nuevos modos de ventilación.

Para evitar confusiones innecesarias, es útil abstenerse, por el momento, de centrarse en modos específicos. Entre los modos más comunes de ventilación asistida, se destacan los modos ventilatorios asistidos y controlados, explicados a continuación:

- **Ventilación controlada:** En la ventilación controlada, el ventilador controla por completo el ciclo respiratorio sin que el paciente intervenga de forma activa, administrando los parámetros preprogramados. El sistema respiratorio actúa de forma pasiva.
 - Ventilación controlada por volumen (VCV): El ventilador controla completamente el volumen de cada respiración, independientemente de las características pulmonares y la resistencia al paso del flujo del paciente.
 - Ventilación controlada por presión (PCV): El ventilador controla el perfil de presión y su valor máximo, mientras que el volumen depende de la compliance pulmonar y la resistencia al paso del flujo del paciente.
- **Ventilación asistida:** Durante la ventilación asistida existe influencia del sistema respiratorio del paciente sobre la bomba del ventilador. La producción

ventilatoria resulta de la interacción entre ambos sistemas, permitiendo al paciente participar activamente en el proceso respiratorio.

- Presión de soporte ventilatorio (PSV): El ventilador provee un nivel predeterminado de presión durante la inspiración, disparado por el esfuerzo del paciente. El volumen depende del esfuerzo del paciente.
- Volumen de soporte ventilatorio (VSV): El ventilador provee un volumen predeterminado con cada ciclo, pudiendo el paciente incrementar la frecuencia respiratoria.

En la Fig. 2.4 se muestra una simulación con las formas de onda más comunes de la presión, flujo y volumen medidos en la boca de paciente, bajo ventilación controlada y asistida. Además, se muestra la gráfica de la presión pleural (P_{pl}) para los dos modos de ventilación. La P_{pl} es la presión que existe entre la caja torácica y los pulmones y, aunque no es posible medirla, comúnmente se utiliza la presión esofágica como su sustituto, la cual permite poder diferenciar la presión aplicada al pulmón del aplicado en la caja torácica [21].

2.3.2. Presión positiva al final de la espiración

Otra configuración crítica de ventilación es el uso de una presión positiva al final de la espiración (PEEP). La PEEP representa la presión a la cual se mantiene a los pulmones al final de la fase de espiración, y generalmente es determinada por el especialista médico de terapia intensiva. El propósito de aplicar una PEEP es incrementar el nivel de oxigenación al aumentar y mantener la cantidad de alvéolos reclutados que permanecen abiertos al final de la exhalación, mediante el aumento de la presión base en la boca del paciente.

El uso de la PEEP conlleva compensaciones y riesgos para un pulmón lesionado heterogéneo. Demasiada PEEP aumenta el riesgo de mantener alvéolos afectados por SDRA, pero también de lesionar unidades pulmonares saludables, mientras que un valor bajo de la PEEP podría causar apertura y cierre repetitivos de alvéolos, aumentando el trabajo respiratorio del paciente. Por lo tanto, el uso de un valor de la PEEP inadecuada también puede causar VILI en pacientes críticamente enfermos.

Igualmente, la elección de un nivel adecuado de la PEEP depende del objetivo clínico de la terapia ventilatoria. Según la condición del paciente, el objetivo es encontrar un equilibrio entre maximizar el reclutamiento alveolar y el intercambio gaseoso, y minimizar el estrés pulmonar evitando la sobredistensión. Si el objetivo fuera solo maximizar el intercambio gaseoso en un momento dado, entonces sería

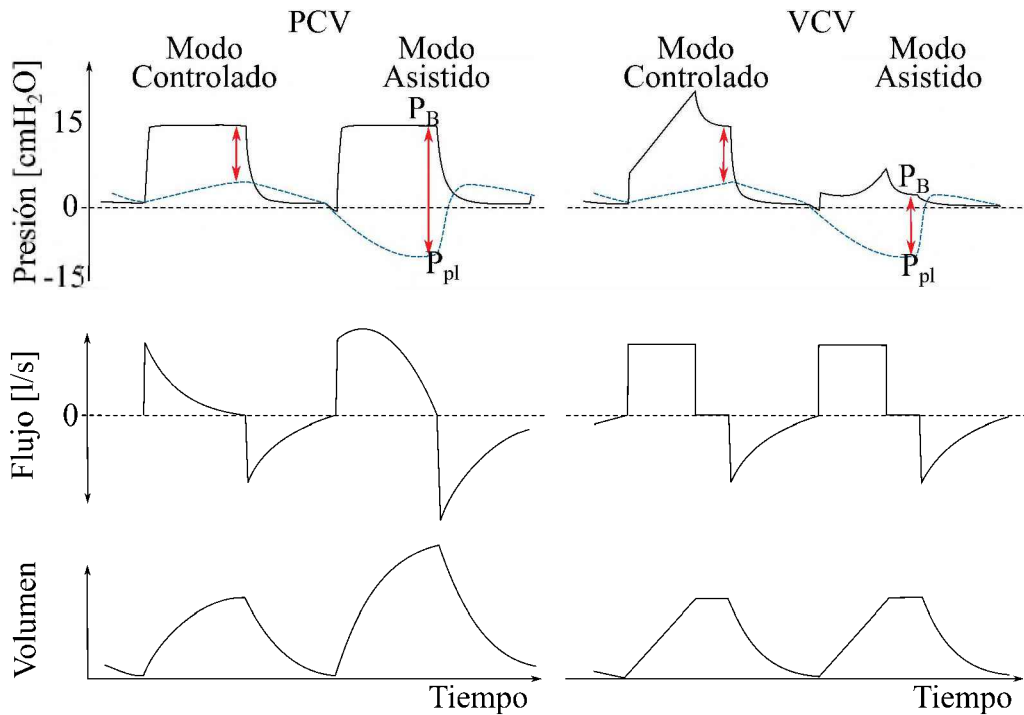


Figura 2.4: Señal de presión en la boca (P_B), presión pleural (P_{pl} en líneas a trazos azules), flujo y volumen durante PCV, gráficos del lado izquierdo y durante VCV (gráficos del lado derecho). En el segundo ciclo de cada grupo de gráficos, se simula un esfuerzo del paciente. A la izquierda, cuando la ventilación es asistida, puede observarse el aumento en la presión del sistema toraco-pulmonar, junto con el flujo y el volumen. En cambio, en el grupo de gráficos de la derecha, la presión aplicada en el sistema toraco-pulmonar permanece constante, pero la ventilación asistida puede llegar a generar que P_B caiga por debajo de la PEEP (concepto explicado en la sección 2.3.2), pudiendo poner en peligro al paciente (imagen tomada de [1]).

apropiado una PEEP muy alta. Sin embargo, si se desea minimizar el estrés pulmonar y la sobredistensión, entonces una PEEP más baja es más adecuado. Por lo tanto, el problema se define como lograr un equilibrio entre estos criterios en la PEEP seleccionada y luego optimizar este compromiso a medida que evoluciona y cambia el estado de la enfermedad específica del paciente.

La curva de Presión-Volumen (Curva P-V) proporciona un método práctico para obtener un nivel adecuado de la PEEP, ya que estas curvas pueden obtenerse de forma directa en algunos ventiladores [22][23], o de sensores ubicados en la máscara, el tubo endotraqueal o el extremo traqueal del tubo endotraqueal. La Curva P-V se obtiene mediante la representación gráfica del volumen (por encima del FRC) para una presión constante determinada en ausencia de flujo en la vía aérea. Al no haber flujo, puede despreciarse la caída de presión en las vías aéreas y entonces, la pre-

sión medida es la del sistema toraco-pulmonar [24] [25]. A través de estas gráficas, es posible obtener un valor óptimo de PEEP que permita una mejor ventilación del paciente.

Por otra parte, se puede identificar un nivel óptimo de PEEP que permita maximizar el reclutamiento alveolar sin provocar una sobredistensión mediante la maniobra de titulación de PEEP, utilizando una estrategia de reclutamiento escalonado [26]. Esto se refiere a ajustar gradualmente el nivel de PEEP en el respirador utilizando una técnica de reclutamiento en la que la PEEP se incrementa escalonadamente hasta alcanzar una presión máxima. Esta maniobra puede abrir los alveolos colapsados, mejorando la oxigenación arterial y puede ayudar a los especialistas médicos para determinar el menor valor de PEEP para garantizar una ventilación sostenida del pulmón reclutado [27].

Ambos enfoques para la determinación de una PEEP óptima son explicadas con mas detalle en las siguientes subsecciones del capítulo.

Cálculo del PEEP óptimo utilizando las curvas P-V

Utilizando las señales de volumen y presión medidas en el paciente, bajo ciertas condiciones específicas, es posible obtener una reconstrucción gráfica de la histéresis que presenta la curva P-V entre los volúmenes FRC y TLC. Esta curva es utilizada por los especialistas médicos para diagnosticar enfermedades pulmonares, personalizar la configuración del ventilador, seguir el curso de la enfermedad y realizar pronósticos del paciente. Más aún, el interés en esta curva ha crecido durante los últimos años, ya que su análisis puede guiar la terapia ventilatoria en pacientes con SDRA y lesión pulmonar aguda, dos enfermedades de emergencia que implican soporte ventilatorio [28][29].

La curva P-V inspiratoria presenta una morfología sigmoidea característica ya sea en personas sanas como en pacientes con enfermedades pulmonares. La diferencia radica en que en personas sanas, la curvatura inferior de la sigmoidea ocurre a presiones subatmosféricas, mientras que en pacientes enfermos se puede apreciar la curva sigmoidea en el rango de volúmenes utilizado en su adquisición (Fig. 2.5) [23].

La morfología sigmoidea permite identificar zonas en las cuales la curvatura (y por lo tanto la distensibilidad) cambia con mucha rapidez (ver Fig. 2.6). A estos puntos de máxima curvatura se los ha denominado puntos de inflexión inferior y superior (LIP y UIP, por sus siglas en inglés). Usando estos puntos de inflexión, las curvas P-V permiten identificar valores de PEEP que se asocien al objetivo de reclutar alvéolos sin sobredistender aquellos ya reclutados [30]. La explicación fisiológica de

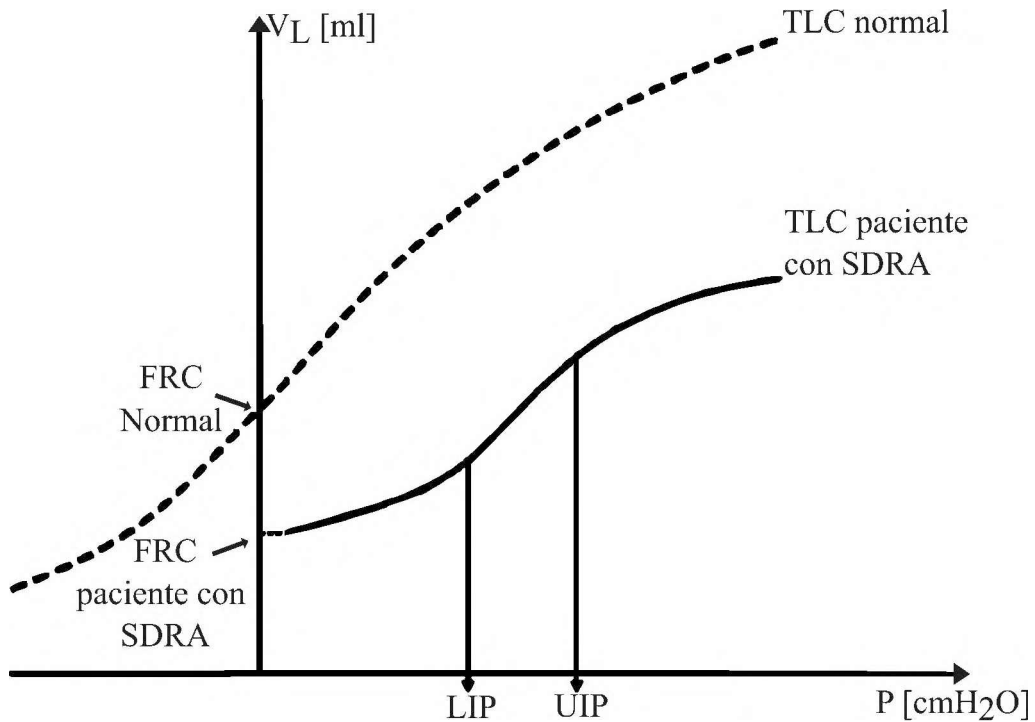


Figura 2.5: Curva P-V inspiratoria para un sujeto normal (línea a rallas) y un paciente con SDRA (línea sólida). La curva se ve corrida hacia abajo en el eje del volumen y tiene un TLC reducido. La forma sigmoidea es mucho mas evidente en los pacientes con SDRA.

los puntos UIP y LIP han sido estudiados en numerosos trabajos [31][32][33], lo que ha llevado a una mejor comprensión del comportamiento del reclutamiento alveolar en función de la PEEP. La interpretación clásica de la curva P-V proponía que el aumento rápido de la distensibilidad y la zona de máxima distensibilidad que ocurren a presiones por encima del punto LIP reflejan que la mayoría del parénquima pulmonar está ya aireado, es decir, máximo reclutamiento [34]. Por eso se propuso situar el nivel de la PEEP ligeramente por encima de este punto [35]. De manera similar, el descenso brusco de la distensibilidad que representa el punto alto de inflexión UIP se correspondería con el inicio de la sobredistensión alveolar, ya que todos los alveolos, que se reclutaron a presiones mucho menores, comenzarían a estar por encima de su límite elástico. Siguiendo este razonamiento, el punto alto de inflexión marcaría la presión que no debería sobrepasarse durante la ventilación [36] [37].

Sin embargo, la investigación continua sobre el uso de estos puntos de inflexión para determinar u optimizar la PEEP tiene algunos problemas. En primer lugar, a menudo es difícil identificar los puntos de inflexión, y su identificación precisa puede requerir de ajuste matemático de la curva [38]. En segundo lugar, aunque la PEEP

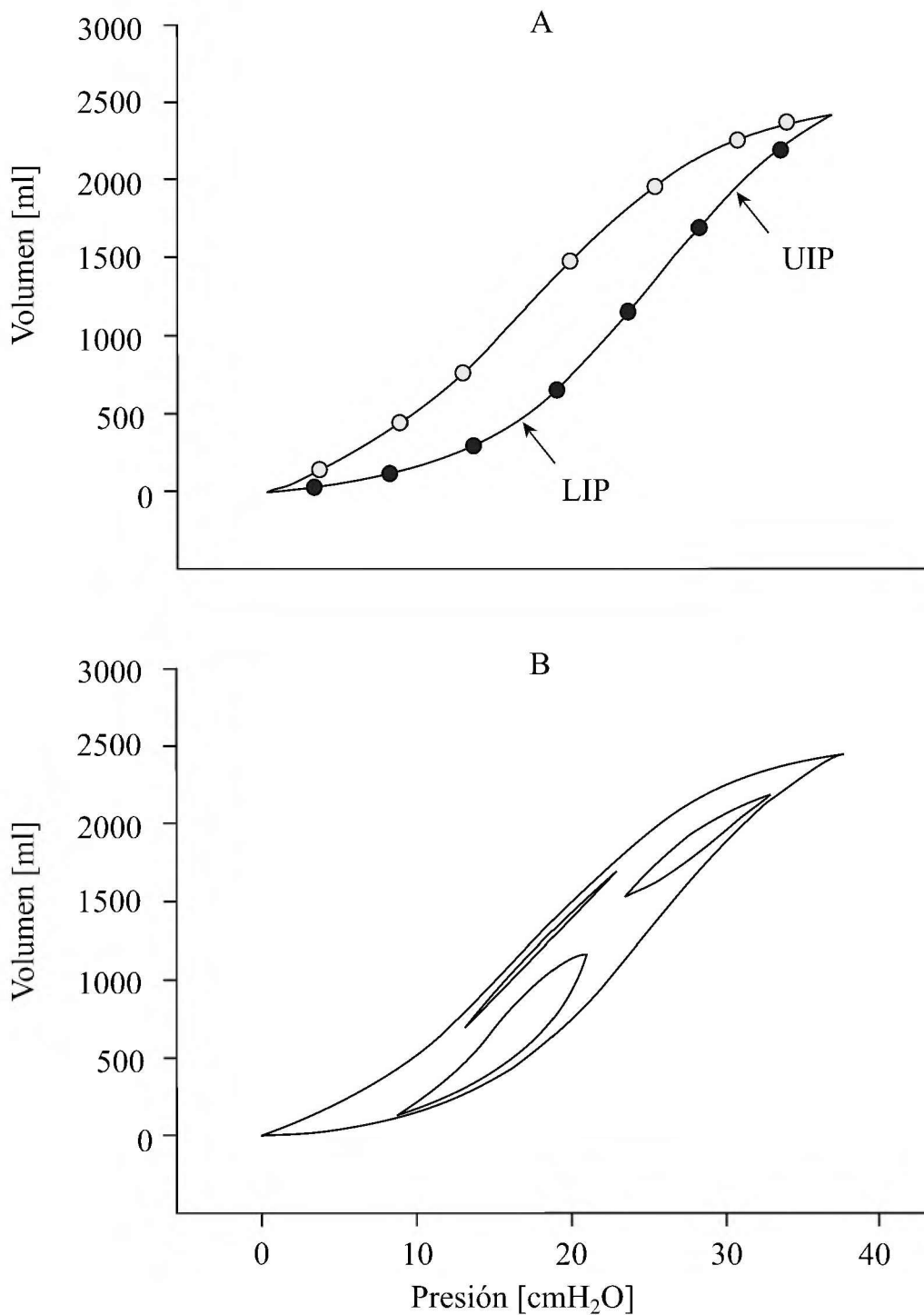


Figura 2.6: Arriba, los puntos negros y blancos simbolizan cada par (presión,volumen) medido durante la construcción de la curva. Abajo, se muestra la relación entre la histéresis total del paciente y las pequeñas histéresis que se presentan a volúmenes de respiración normales (imagen tomada de [2]).

debería establecerse entre el LIP y el UIP, la porción lineal de la curva ofrece un rango muy amplio de valores de PEEP que pueden evitar el colapso repetido de los alvéolos y la tensión excesiva añadida a los alvéolos sanos [37]. Entonces, los puntos de inflexión no ofrecen un valor exacto de la PEEP óptima. Por último, la forma de obtener el gráfico de estas curvas también presenta un problema. Actualmente, solo ciertos ventiladores de alto costo tienen las funciones necesarias para medir la curva P-V sin desconectar al paciente [39]. Debido a esto, la curva P-V no es necesariamente el método más ideal para el monitoreo regular del estado del paciente y la selección resultante de la PEEP.

Cálculo de la PEEP óptima utilizando titulación de PEEP

Los métodos de ventilación utilizados para el tratamiento de enfermedades pulmonares pueden favorecer el colapso alveolar [40][41][42]. Tal colapso también puede ser cíclico con la apertura y cierre repetidos de unidades pulmonares inestables a lo largo del ciclo respiratorio, lo que promueve lesiones pulmonares y dificulta el intercambio gaseoso.

El reclutamiento pulmonar es un proceso que se refiere a la reaireación de áreas pulmonares previamente colapsadas y puede ser realizada mediante maniobras de reclutamiento. Luego de lograr la apertura de las unidades alveolares colapsadas, es importante la elección de un valor de la PEEP que evite el desreclutamiento y que, al mismo tiempo, no sobredistienda el pulmón.

Una de las maniobras más utilizadas en el entorno médico para setear dicho valor de la PEEP es la titulación de PEEP. Luego de realizar alguna maniobra de reclutamiento alveolar, como por ejemplo los explicados en [30], generalmente se posiciona el nivel de PEEP en un valor alto (por ejemplo, 20-25 cmH_2O) y se procede con la titulación de PEEP. Esta maniobra consiste en reducir la PEEP en decrementos de 2 cmH_2O , y se miden los distintos valores de compliance para cada uno de los valores de presión. Otros han utilizado la oxigenación arterial o el espacio muerto en vez del valor de compliance para identificar el PEEP óptimo durante la titulación. Luego de identificar el valor de PEEP óptimo, se configura su valor 2 cmH_2O por encima de éste. En la Fig. 2.7 se muestra un ejemplo del tratamiento de titulación de PEEP.

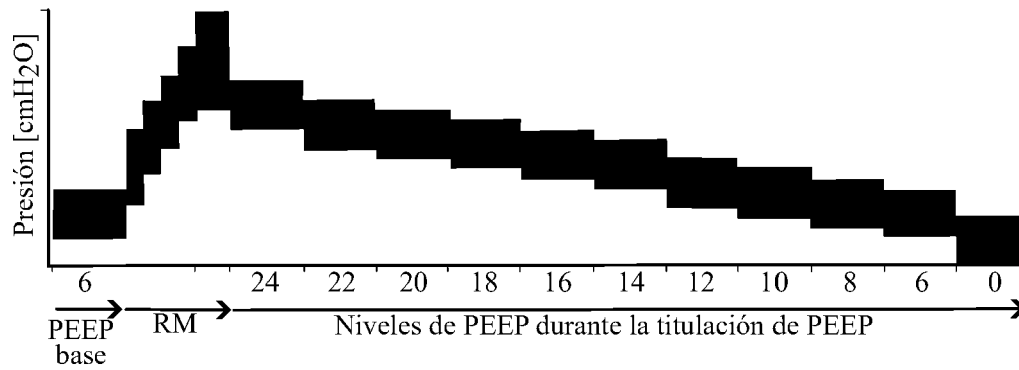


Figura 2.7: Protocolo de titulación de PEEP utilizada por [3]. El tratamiento consiste en realizar una maniobra de reclutamiento (RM), seguido de la titulación de PEEP en decrementos escalonados del valor de la PEEP.

2.4. Resumen del capítulo

En este capítulo se han presentado los conceptos generales sobre la respiración espontánea y la ventilación mecánica. Se introdujeron los conceptos de distensibilidad pulmonar e histéresis, además de presentarse los órganos y músculos que componen el sistema respiratorio y hacen posible el intercambio gaseoso. En cuanto a la ventilación mecánica, se presentaron los diferentes modos de ventilación disponibles en las unidades de terapia intensiva, junto dos métodos para poder ajustar la PEEP del paciente que serán de importancia en el resto de la tesis. En el próximo capítulo se presentarán los modelos elástico-resistivos mas utilizados en la bibliografía.

Capítulo 3

Modelos del sistema respiratorio

3.1. Introducción

En este capítulo se presentará el concepto de los métodos basados en modelos para la estimación de la mecánica respiratoria y su aplicación en el ambiente clínico. Se presentarán los distintos modelos elastico-resistivos del sistema respiratorio que se pueden encontrar en la bibliografía, empezando por el modelo lineal, el más básico y ampliamente utilizado en respiradores a nivel mundial, hasta modelos más complejos que están siendo investigados por el potencial que presentan para ser utilizados en las unidades de terapia intensiva.

3.2. Métodos basados en modelos

Como se ha dicho en el capítulo anterior, la ventilación mecánica es un soporte vital esencial para los pacientes, pero si no se maneja de manera óptima, también puede degradar su condición [43]. Las máquinas de ventilación asistida proveen presión positiva y flujo de aire en las vías respiratorias para apoyar el trabajo respiratorio, mantener la oxigenación y permitir la recuperación del paciente. En particular, el objetivo de la ventilación mecánica es proporcionar estos apoyos mientras se protege el pulmón de un mayor daño [44] [45]. Sin embargo, aunque existe cierto acuerdo general sobre qué ajustes del ventilador y parámetros clínicos son preferibles, hay pautas limitadas y resultados de ensayos conflictivos en la optimización del ajuste de los ventiladores [37] [46][47] [48] [49] [50].

Los métodos basados en modelos ofrecen formas de utilizar la fisiología individual del paciente y su respuesta a la ventilación mecánica para sugerir ajustes óptimos del ventilador [51] [52]. En particular, estos modelos, que van desde formas simples hasta más complejas [53] [54] [55], pueden ser utilizados para obtener

una comprensión de la elastancia pulmonar y la resistencia al flujo. La elastancia es la inversa de la compliance y es una medida de la rigidez pulmonar o la oposición a la expansión volumétrica. La elastancia y la resistencia cambian dependiendo del daño pulmonar o del estado de enfermedad. Estos modelos pueden ser utilizados para cuantificar aspectos de la fisiología pulmonar del paciente a lo largo del tiempo, capturando el estado de enfermedad dependiente del tiempo del paciente a medida que evoluciona la condición del mismo [56] [57] [58]. Es importante destacar que todos ellos ofrecen información sobre la condición específica del paciente que no está disponible mediante estimaciones sustitutas estáticas típicas, y pueden estimarse de respiración a respiración y ser monitorizados como un sustituto de la condición del paciente sin interrupción. Como resultado, tienen el potencial de ser aplicados en el manejo de la ventilación mecánica [59] [60].

Se han desarrollado una extensa variedad de modelos capaces de describir distintos aspectos de la mecánica pulmonar. Existe un compromiso fundamental entre la precisión fisiológica y la relevancia clínica. El beneficio de identificar aspectos de la complejidad y variabilidad de la fisiología pulmonar y la lesión pulmonar o enfermedad actualmente es ambiguo y, por lo tanto, hasta la fecha, no ha justificado los altos costos de recopilación de datos de alta fidelidad. Actualmente, solo la presión de las vías respiratorias y los caudales de flujo se consideran como práctica típica en la mayoría de los entornos de unidades de terapia intensiva. Además, la insuficiencia respiratoria es un resultado secundario para muchos estados de enfermedad o lesión, lo que complica la aplicación de la ventilación mecánica en una amplia cohorte clínica. En resumen, para que un modelo tenga relevancia clínica y uso generalizado, debe estar estructurado de manera lo suficientemente simple como para garantizar la relevancia clínica y ser identificable matemáticamente utilizando información fácilmente disponible del paciente [53] [61] [62] [63] [64].

Existen dos categorías principales de modelos pulmonares: los modelos complejos de análisis de elementos finitos (FEA) y las variantes de modelos de parámetros agrupados más simples [65] [66] [67]. La complejidad de los modelos FEA proporciona una comprensión más profunda de la mecánica pulmonar y de enfermedades, permitiendo a científicos y clínicos entender con mayor detalle los efectos locales de factores clínicos, como la posición del paciente (boca arriba, boca abajo o de costado), así como la progresión esperada de la enfermedad y los efectos en los pulmones. Sin embargo, en modelos de gran escala, la identificación y la observabilidad pueden ser limitadas, lo que podría requerir nuevos enfoques estadísticos. Además, estos modelos pueden ser demasiado complejos para ser identificados a partir de los datos clínicos disponibles, lo que los hace menos accesibles para su uso en el

entorno médico.

Por otro lado, los modelos de parámetros agrupados generalmente simplifican los comportamientos respiratorios elásticos-resistivos y tienen una resolución y complejidad fisiológica más baja que los modelos FEA. Los alvéolos y las vías respiratorias suelen modelarse inicialmente como un globo al final de un tubo o similar [68]. Aunque son más simples y accesibles para su uso clínico, la simplicidad de estos modelos a menudo significa que no capturan todas las dinámicas relevantes. Una mejora importante que podría realizarse en estos modelos sería una parametrización más detallada para mejorar la comprensión de la evolución de la enfermedad [69] [70] [71].

En esta tesis, nos concentraremos en los modelos de parámetros agrupados elástico-resistivos, y se presentarán en las siguientes secciones algunas de las diversas descripciones de la elastancia y la resistencia del sistema toracopulmonar que se pueden encontrar en la bibliografía.

3.3. Modelo elástico-resistivo completo de la mecánica pulmonar

En esta sección se presenta la ecuación de movimiento del sistema respiratorio que relaciona las presiones en el sistema con los valores de volumen y flujo. Luego, se harán unas consideraciones con el objetivo de simplificar el problema, teniendo en cuenta el estado del paciente en el momento en que se realizaron las mediciones de señales de presión y flujo.

3.3.1. Ecuación de movimiento y equivalente eléctrico completo

La dinámica del sistema respiratorio se puede describir a través de la siguiente ecuación de movimiento:

$$P_B(t) = P_{lung}(V_L) + P_{cw}(V_L) + P_R(\dot{V}_L) - P_{mus}(t) \quad (3.1)$$

donde $P_B(t)$ representa la presión de la acción mecánica de un respirador, medida en la boca del paciente, y $P_{mus}(t)$, la presión aplicada por los músculos respiratorios. Tanto $P_B(t)$ como $P_{mus}(t)$ tienen una componente variable, $P_{B_v}(t)$ y $P_{mus_a}(t)$, y una constante, $PEEP$ y P_{mus_c} , respectivamente.

En particular, P_{mus_c} modela la presión necesaria en el sistema toraco-pulmonar para que los pulmones mantengan el volumen FRC en ausencia de excitación. La

componente variable $P_{mus_a}(t)$ describe la presión de los músculos respiratorios que genera las variaciones de la presión pleural en cada ciclo respiratorio, que posibilitan la ventilación espontánea. En la Fig. 3.1 se muestran las formas de ondas características de la $P_{mus_a}(t)$ y de la presión pleural:

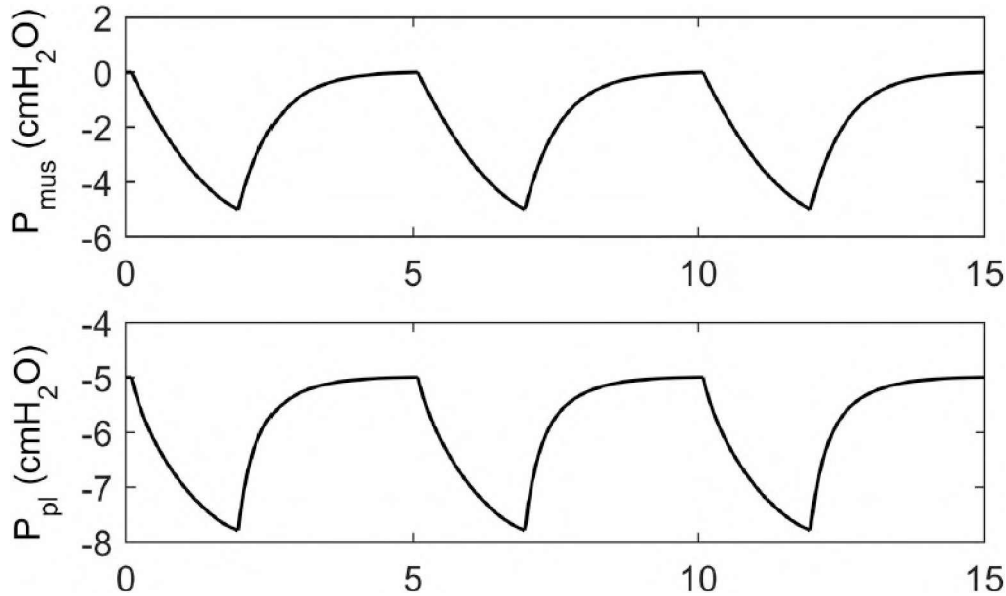


Figura 3.1: Formas de onda características de P_{mus_a} y P_{pl} en función del tiempo (imagen tomada de [4]).

De la misma manera, $P_{B_v}(t)$ y $PEEP$ representan la acción mecánica de un respirador externo: el primero es una fuente con perfil de presión configurado por el profesional de la salud que opera el respirador, y el segundo representa la presión positiva al final de la espiración, también configurable desde la máquina.

La resistencia al paso del flujo de aire de las vías respiratorias está modelado mediante $P_R(\dot{V}_L)$. Comúnmente se utiliza una constante para relacionar la presión en las vías aéreas con el flujo ($P_R = R_{aw}\dot{V}_L$). Otras expresiones que pueden encontrarse en la bibliografía plantean una resistencia dependiente del módulo del flujo ($R_{aw}(|\dot{V}_L|)$), como por ejemplo en [72].

Por último, $P_{lung}(V_L)$ y $P_{cw}(V_L)$ representan las propiedades elásticas de los pulmones y la caja torácica, respectivamente. En la Fig. 3.2 se puede observar un ejemplo de las curvas de presión-volumen características del pulmón y de la caja torácica de una persona sana. Sumando ambas a volumen constante, se obtiene la curva P-V del sistema toraco-pulmonar.

En la Fig. 3.3 se muestra un modelo equivalente eléctrico completo del sistema respiratorio con ventilación asistida. P_{atm} es la presión atmosférica, la cual se tomará

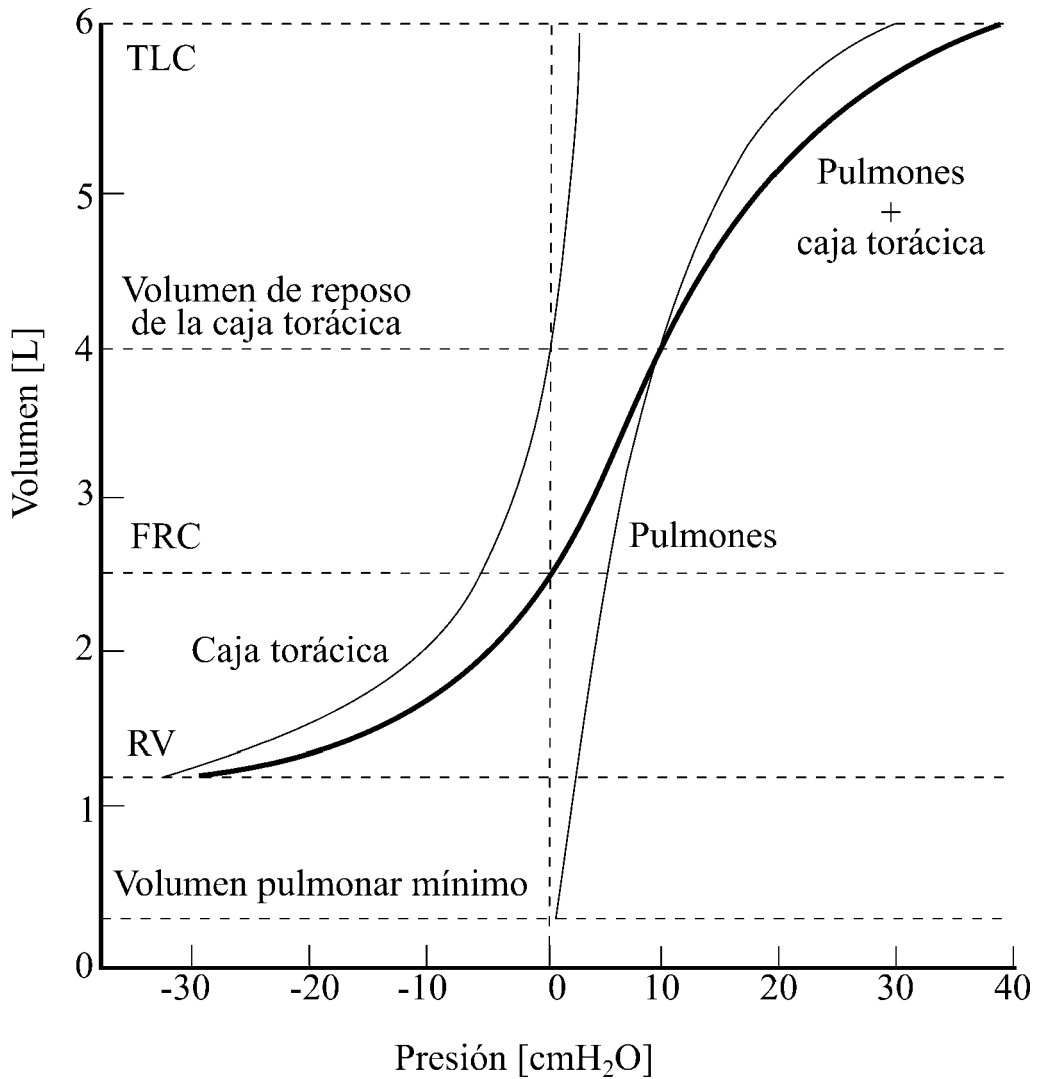


Figura 3.2: En líneas delgadas se presentan las curvas P-V del pulmón y de la pared torácica. En línea gruesa se puede ver la curva P-V sigmoidea del sistema toracopulmonar, la cual se obtiene sumando a volumen constante las curvas antes mencionadas (Imagen tomada de [5]).

como presión de referencia (nivel cero de presión), $P_A(t)$ es la presión alveolar del sistema toracopulmonar y $P_{pl}(t)$ es la presión pleural.

3.3.2. Consideraciones y simplificaciones

En esta tesis se tendrán en cuenta algunas consideraciones del tipo anatómico-físicas del paciente que simplifican su modelado y posterior identificación.

La primera de ellas es que los pacientes considerados para el desarrollo de esta tesis estarán completamente sedados. La administración de analgésico y sedante es fundamental para la comodidad del paciente, la reducción del estrés, y para evitar

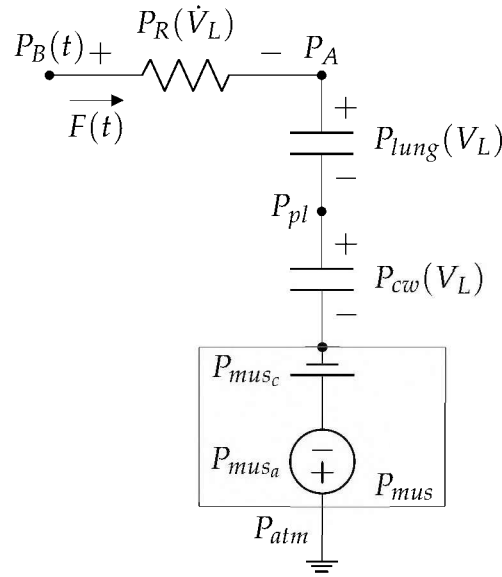


Figura 3.3: Modelo equivalente eléctrico del sistema pulmonar.

el retraso en la recuperación y la liberación de la ventilación mecánica. Esto supone entonces que ninguno de ellos tendrá acción muscular durante el ciclo respiratorio, por lo tanto la componente variable de $P_{mus}(t)$ es igual a cero.

$$P_{mus_a} = 0 \quad (3.2)$$

En segundo lugar, en esta tesis no se hará uso de la señal de $P_{pl}(t)$ (ni de su posible sustituto $P_{es}(t)$ [73] [74]). Por lo tanto, dado que $P_{lung}(V_L)$ y $P_{cw}(V_L)$ están en serie, se define entonces $P_{RS}(V_L)$ para representar la presión en el sistema toraco-pulmonar completo, de la siguiente manera:

$$P_{RS}(V_L) = P_{lung}(V_L) + P_{cw}(V_L) \quad (3.3)$$

Definiendo a $V_L(t) = V_{eq} + V(t)$, con V_{eq} el volumen de equilibrio del sistema respiratorio, compuesto por la suma del volumen FRC con el volumen que queda en el sistema toraco-pulmonar debido a la PEEP aplicada por el respirador, y que $P_{RS}(V_{eq}) = P_{mus_c} + PEEP$, se obtiene que:

$$P_{RS}(V_L) = P_{RS}(V_{eq}) + \Delta P_{RS} \quad (3.4)$$

$$= P_{mus_c} + PEEP + P_{rs}(V) \quad (3.5)$$

Teniendo en cuenta estas consideraciones y que la caída de presión en la vías aéreas se la supone lineal respecto a $\dot{V}(t)$, la ecuación de movimiento queda con la siguiente expresión:

$$P_B(t) = P_{rs}(V(t)) + \dot{V}(t)R_{aw} + PEEP \quad (3.6)$$

donde $P_{rs}(V(t))$ puede tomar diferentes expresiones. En lo que resta del capítulo, se explicarán los modelos lineales y no lineales elástico-resistivos que se pueden encontrar en la literatura, comenzando con el más utilizado en el ambiente médico, el modelo lineal de un compartimento. Además, se dejará de utilizar la dependencia con el tiempo para mayor simplicidad de notación.

3.4. Modelo lineal de un compartimento

Cuando abordamos la cuestión de cómo modelar la mecánica pulmonar en los términos más simples posibles, resulta intuitivamente evidente que el pulmón puede ser visto como un globo sellado sobre el extremo de un tubo (Fig. 3.4) [68]. Este modelo tiene una clara analogía anatómica con un pulmón real; el tubo representa las vías respiratorias y el globo representa el tejido elástico del parénquima pulmonar. También hay una analogía funcional; el globo puede inflarse y desinflarse a través del tubo de la misma manera que un pulmón inspira y exhala. Cabe destacar, por supuesto, que un pulmón real es mucho más complejo que esta construcción simple. Sin embargo, es difícil ver cómo se podría idear un modelo más simple que tenga alguna semejanza útil con la realidad. Por lo tanto, un recorrido por el universo de los modelos pulmonares comienza con el modelo de un solo compartimento.

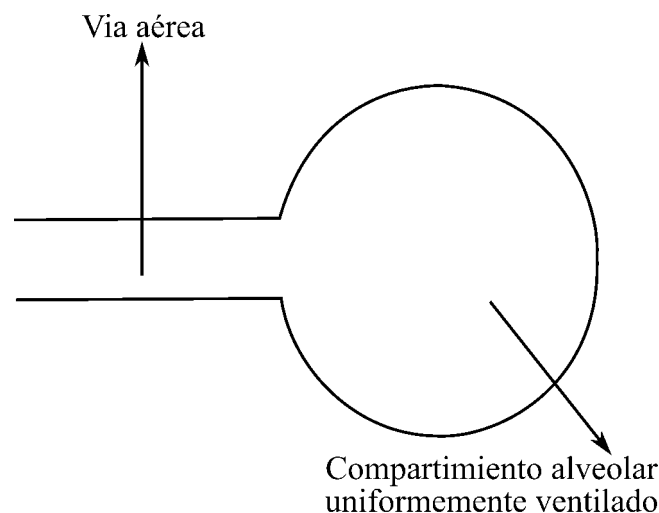


Figura 3.4: El globo representa los tejidos distensibles, mientras que el tubo representa las vías respiratorias conductivas.

De este concepto, se puede obtener el modelo lineal de un compartimento conteniendo, por un lado, una sección elástica que representa el sistema toracopulmonar

y, por otro, la componente resistiva que representa las vías respiratorias. El comportamiento elástico del sistema toraco-pulmonar queda entonces definido por la Ec. (3.7) de la siguiente manera:

$$P_{rs}(V) = \frac{V}{C_{rs}} = E_{rs}V \quad (3.7)$$

donde C_{rs} es la compliance del sistema toraco-pulmonar (ml/cmH_2O) ($E_{rs} = 1/C_{rs}$ es la elastancia), y su valor expresa una medida de la facilidad con la que se expanden los pulmones y el tórax durante los movimientos respiratorios. Reemplazando (3.7) en (3.6), se obtiene la ecuación de movimiento lineal del sistema respiratorio:

$$P_B(t) = \frac{V}{C_{rs}} + \dot{V}R_{aw} + PEEP \quad (3.8)$$

La Fig. 3.5 representa el equivalente eléctrico del modelo lineal descrito en la Ec. (3.8) del sistema respiratorio.

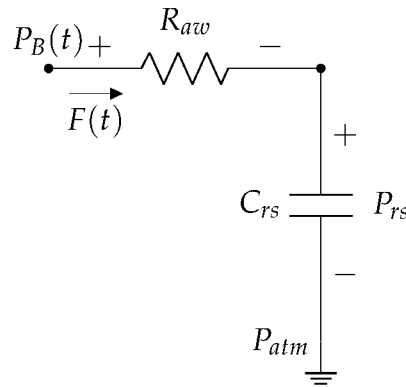


Figura 3.5: Modelo equivalente eléctrico del modelo lineal de un compartimento.

El bajo número de parámetros en este modelo significa que es fácilmente identificable utilizando datos clínicamente disponibles, además de ser computacionalmente económico en su forma básica. Por tanto, puede aplicarse ampliamente en entornos médicos utilizando nada más que señales de presión y flujo del paciente ventilado mecánicamente. Es por esto que este modelo es el más utilizado en el entorno médico, y el cálculo de los valores de compliance y resistencia es una importante herramienta utilizada por los clínicos en los diversos tratamientos utilizados en las unidades de terapia intensiva [56] [75].

Si bien este modelo es simple y efectivo para análisis básicos, asume que la presión incrementa linealmente con el volumen. Como ya se ha visto en el capítulo anterior, la relación presión-volumen del sistema pulmonar tiene zonas no lineales donde el paciente puede ser ventilado. Esto puede acarrear el incremento en el

trabajo respiratorio y hasta dañar las unidades alveolares (ya sea por apertura y colapso continuo o sobredistensión de éstos). Todas estas cuestiones se detallarán en las siguientes secciones.

3.5. Modelos no lineales del sistema toraco-pulmonar

En esta sección se presentan los modelos no lineales de la distensibilidad pulmonar mas difundidos que pueden encontrarse en la bibliografía.

3.5.1. Modelo cuadrático

Una descripción de la compliance del paciente ventilado mecánicamente con un grado mayor de complejidad puede ser mediante una ecuación cuadrática (Ec. (3.9)) [68].

$$P_{rs}(V) = (a_1 + a_2V)V \quad (3.9)$$

En esta descripción de la relación presión-volumen del sistema pulmonar, la elastancia puede aumentar o disminuir (dependiendo del signo del parámetro a_2) con el volumen. Dependiendo en que zona esté siendo ventilado el paciente, esta descripción cuadrática puede tomar una forma cóncava hacia arriba ($a_2 < 0$), cóncava hacia abajo ($a_2 > 0$) o lineal (en este caso, el valor obtenido del parámetro a_2 sería muy pequeño en comparación a la obtenida en las otras dos zonas).

3.5.2. Modelo exponencial

La función exponencial, originalmente propuesta en [76], tiene como hipótesis que la relación presión-volumen es curvilínea (incluso en el rango de volumen Tidal). Se plantea entonces que la derivada del volumen respecto de la presión disminuye con el aumento del volumen pulmonar, y parece aproximarse a cero al volumen TLC. En la Fig. 3.6 se muestra el ajuste del modelo exponencial a datos de la curva P-V recolectados en un sujeto normal (en este caso, la presión medida es la presión pleural, y el sujeto no está bajo respiración asistida).

El modelo exponencial tiene la siguiente forma:

$$\frac{dV}{dP_{rs}} = K(A - V) \rightarrow V = A - Be^{-KP_{rs}} \quad (3.10)$$

En esta ecuación, V , P_{rs} y A describen, respectivamente, el cambio de volumen real, cambio de presión y el volumen TLC, mientras que B y K representan las pro-

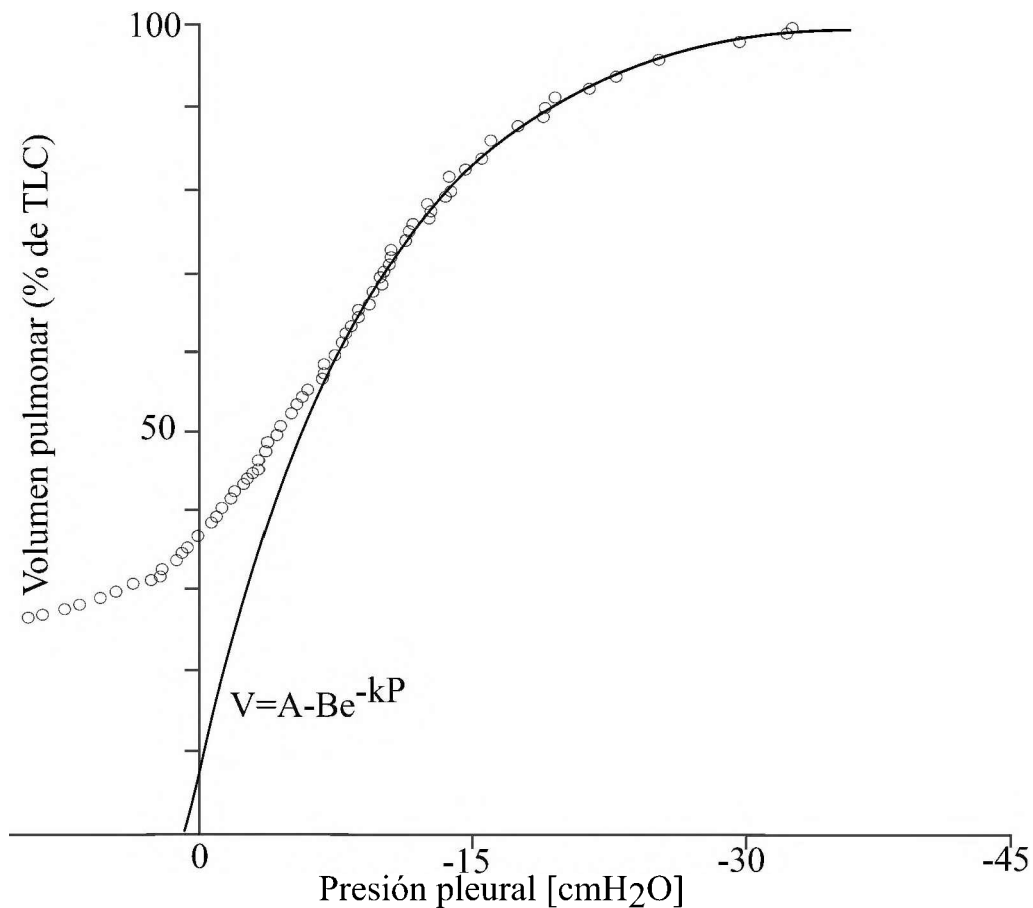


Figura 3.6: Curva P-V de un sujeto normal. En círculos se muestran los datos medidos. En línea sólida se muestra el ajuste del modelo exponencial para los datos de volumen pulmonar mayores al 50 % del TLC (imagen tomada de [6]).

propiedades elásticas del pulmón [7]. En particular, la forma de la curva está principalmente determinada por el parámetro K , el cual representa las propiedades mecánicas estáticas generales del pulmón y es un índice de elasticidad pulmonar independiente del volumen [77]. La Ec. (3.10) se ha utilizado ampliamente para caracterizar las fases de inspiración y espiración de los pulmones normales humanos y animales [78], y de los pulmones afectados por varios tipos de enfermedades, como enfisema, asma, fibrosis y sarcoidosis [79] [80] [81].

La Ec. (3.10) ajusta bien a los datos P-V para volúmenes pulmonares mayores al 50 % del TLC. Sin embargo, los datos que incluyen el rango bajo de volúmenes pulmonares son mal ajustados por la Ec. (3.10) [82], especialmente, para pacientes con problemas de desreclutamiento alveolar y/o cierre de vías respiratorias, como en el SDRA o la neumoconstricción. Para poder superar este problema, se han hecho estudios combinando la Ec. (3.10) con polinomios de primer [83] y tercer orden [6], lo que resulta en un mejor ajuste de la curva, pero a expensas de un mayor número de parámetros con poco o ningún significado fisiológico.

3.5.3. Modelo Sigmoidea

El modelo sigmoidea plantea la relación entre la presión y el volumen del sistema toraco-pulmonar de la siguiente forma:

$$V = a + \frac{b}{1 + e^{-(P_{rs}-c)/d}} \quad (3.11)$$

donde V es el volumen del pulmón, P_{rs} es la presión del sistema toraco-pulmonar, y a, b, c y d con los parámetros de ajuste del modelo. Cada uno de estos parámetros tiene una correlación fisiológica, y se muestra un ejemplo en la Fig. 3.7. El parámetro a tiene unidades de volumen y corresponde a la asíntota inferior. El parámetro b , también con unidades de volumen, corresponde a la capacidad vital o al cambio total de volumen comprendido entre la asíntota inferior y superior. El parámetro c es la presión en el punto de inflexión de la curva sigmoidea (punto en el cual la curvatura cambia de signo), y también corresponde al punto en el cual se obtiene la compliance máxima. Finalmente, el parámetro d es proporcional al rango de presiones donde se obtiene el máximo cambio de volumen.

Como se ha visto en el capítulo anterior, la parte inspiratoria de la curva P-V del sistema respiratorio puede ser utilizada para identificar un rango seguro de presiones ventilatorias durante la asistencia mecánica en pacientes con SDRA [36] [84]. En el SDRA, la parte inspiratoria de la curva tiene una forma sigmoidea, con un punto de cambio rápido de curvatura ascendente, cuyo valor de presión es llamado P_{cl} , y un punto de cambio rápido de la curvatura descendente, donde su valor en presión es referido como P_{cu} . Como ya se ha explicado en el capítulo anterior, si se ventila al paciente con presiones mantenidas dentro del rango P_{cl} a P_{cu} , se limita la sobredistensión alveolar y se maximiza el reclutamiento de unidades alveolares. En la práctica, estos puntos de máxima curvatura a menudo son determinados visualmente a partir del gráfico con los puntos de la curva P-V relevados del paciente, un método que no solo es impreciso, sino también altamente subjetivo.

El ajuste de las curvas P-V al modelo sigmoidea es un enfoque para resolver estos problemas. Permite una extrapolación más precisa de la curva sobre un rango de datos deseado. Es posible poder comparar las curvas obtenidas de diferentes sujetos o bajo condiciones cambiantes, así como también poder estimar el valor del volumen TLC, dato que difícilmente puede ser encontrado dado que rara vez se alcanzan presiones máximas durante la ventilación de los pacientes.

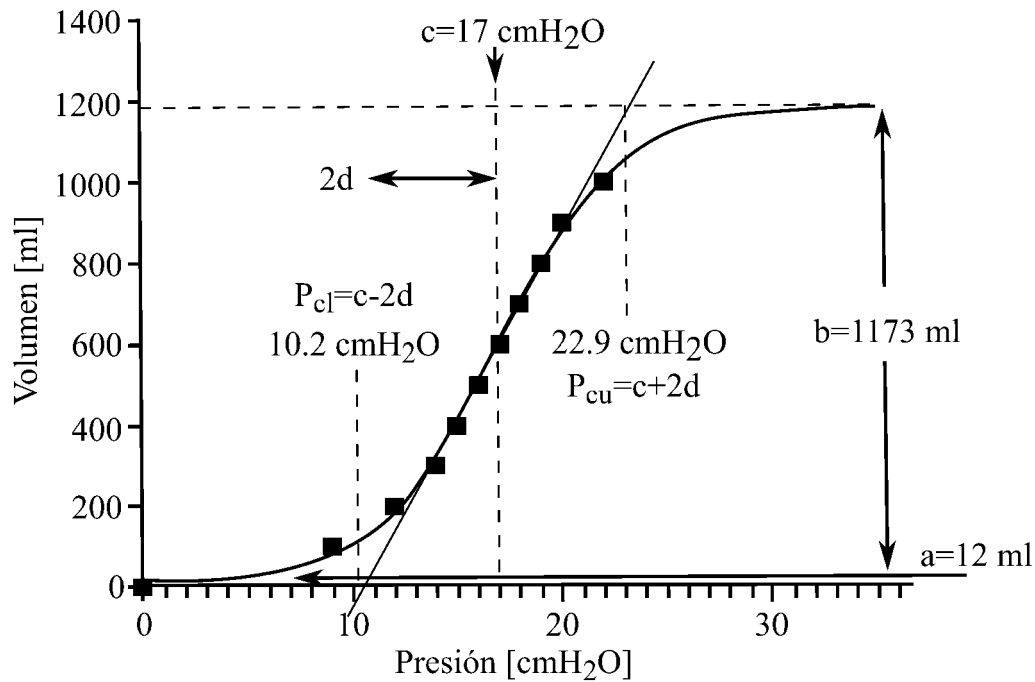


Figura 3.7: Los puntos cuadrados representan los datos de la parte inspiratoria de la curva P-V medidos en un paciente con SDRA. En línea continua se presenta la curva ajustada a la Ec. (3.11). Las presiones en las esquinas, P_{cl} y P_{cu} , pueden calcularse a partir de los parámetros c y d obtenidos del ajuste. Los parámetros de ajuste están representados por a , b , c y d (imagen tomada de [7]).

3.6. Otros modelos elástico-resistivos

En esta sección se presentan algunos modelos relevantes que se pueden encontrar en la bibliografía. Estos modelos tienen la particularidad de agregar elementos que representan fenómenos fisiológicos no contemplados anteriormente, o la variación temporal dentro del ciclo respiratorio de alguno de los parámetros previamente considerados.

3.6.1. Modelo RIC

Si se tiene en cuenta que aumentar la frecuencia de respiración aumenta la presión necesaria para acelerar el flujo y vencer la oposición del sistema, comienza a hacerse significativa la inercia del sistema respiratorio (I_{rs}). La inercia depende de la geometría del sistema y de las propiedades del gas. Por lo general, I_{rs} es un término pequeño ya que el aire que está presente en el sistema no tiene masa significativa y su aceleración no se dificulta. Para frecuencias mayores a los 10Hz, el efecto inercial comienza a hacerse notorio. La adición de este término se puede ver

en la siguiente ecuación:

$$P_B(t) = \frac{V}{C_{rs}} + \dot{V}R_{aw} + I_{rs}\ddot{V} + PEEP \quad (3.12)$$

donde \ddot{V} es la derivada segunda temporal del volumen.

Numerosos trabajos incluyen una inercia en sus modelos para describir la mecánica respiratoria en técnicas FOT (por sus siglas en inglés *Forced Oscillation Technique*) [85] [86] [87]. La técnica FOT, o Técnica de Oscilación Forzada en español, es una técnica no invasiva utilizada en medicina para evaluar la función respiratoria, la cual se centra en la medición de la respuesta del sistema respiratorio ante oscilaciones forzadas de flujo o presión mientras el paciente está bajo respiración asistida [88].

En [85], se propone el modelo "RIC aumentado" como una mejora al modelo RIC. Específicamente, se agrega una resistencia periférica (R_p) que permite la dependencia de la frecuencia observada en los datos típicos de impedancia real, lo cual está más allá de la capacidad del modelo RIC. Fisiológicamente hablando, este componente adicional modela la resistencia presente en las pequeñas ramas respiratorias del sistema toraco-pulmonar.

3.6.2. Modelo Viscolástico

Existen varias posibilidades de mejora del modelo RC que siguen las líneas del análisis de modelos lineales. El objeto de las modificaciones es lograr que las predicciones analíticas se acerquen lo más posible a los datos empíricos y, en la medida de lo posible, reflejen la física asociada al problema. Es por esto que algunos autores han recurrido al modelo *viscoelástico* para describir el sistema de estudio [89] [90] [91].

La viscoelasticidad es una característica macroscópica de la materia que exhibe propiedades tanto de sustancias líquidas como sólidas, manifestando una combinación de efectos elásticos y viscosos. La elasticidad, previamente mencionada, se refiere a la capacidad del material de regresar a su forma original después de que la fuerza que lo deformó cesa. Por otro lado, la viscosidad representa la resistencia a fluir de un líquido o gas cuando se aplica una fuerza tangencial, siendo mayor cuando hay una mayor cohesión entre las moléculas y dificultando el desplazamiento de las "capas adyacentes". Al aplicar un esfuerzo en un sólido elástico, éste se deforma y vuelve a su forma original cuando la fuerza desaparece. En contraste, un fluido viscoso se deforma con la aplicación de esfuerzo pero no se recupera completamente de la deformación al cesar la fuerza. La viscoelasticidad presenta un

comportamiento intermedio, donde hay deformación al aplicar un esfuerzo y una recuperación parcial de la forma original al extinguirlo.

Al modelo RC lineal ya presentado se incorpora una dependencia de la presión con el volumen y con su historia (matemáticamente hablando, derivadas de órdenes superiores). La idea se basa en la utilización del denominado cuerpo de Kelvin para incluir la viscoelasticidad de los tejidos pulmonares en el modelo. El mismo consiste en representar al compartimento con la compliance ya definida (resultante de su propiedad elástica) pero definiendo otra compliance con resistencia de pérdidas (estos últimos elementos conforman un cuerpo de Maxwell, e incorpora efectos viscosos). El equivalente eléctrico puede verse en la Fig. 3.8.

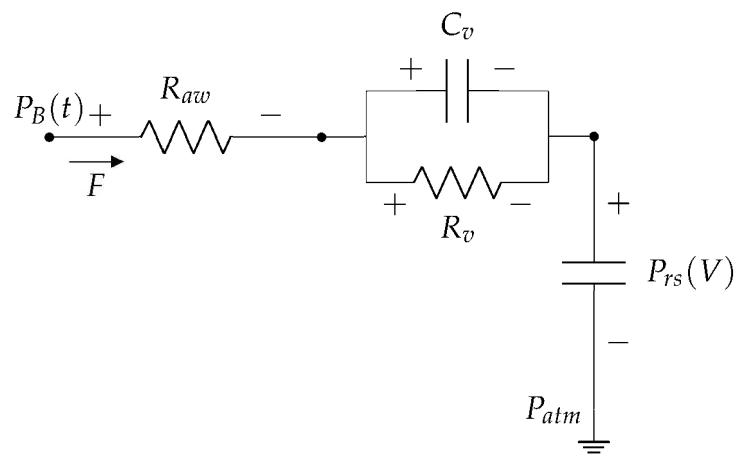


Figura 3.8: Modelo equivalente eléctrico viscoelástico del sistema pulmonar. El paralelo C_v y R_v representan el cuerpo de Maxwell que modelan la viscoelasticidad de los tejidos del sistema toracopulmonar. La presión alveolar P_A se relocalizó pertinentemente.

3.6.3. Modelos variantes en el tiempo

La elasticidad pulmonar depende del reclutamiento alveolar, es decir, de la cantidad de unidades alveolares aptos para la realización del intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. Éste es un fenómeno que varía con el tiempo [67] [92]. Por lo tanto, contar con un método para evaluar los cambios en este fenómeno a lo largo de la progresión de una enfermedad puede mejorar la terapia aplicada al paciente. La elastancia pulmonar dinámica ($E_{rs}(t)$) es una elastancia que varía a lo largo de una respiración (variante en el tiempo). Normalmente, se ajusta durante la inspiración utilizando el modelo de un solo compartimento en la Ec. (3.7). Al poder conocer los valores de $E_{rs}(t)$ y R_{aw} en cada respiración, el modelo se puede utilizar para optimizar los ajustes de PEEP [93]. También puede indicar la ocurrencia de sobredistensión

o reclutamiento dentro de la respiración [94]. Los ensayos iniciales disponibles en la literatura sobre la elasticidad dinámica solo se han realizado en pacientes completamente sedados, anulando así el esfuerzo inspiratorio del paciente, y se basaron en el modelo de un solo compartimento.

El modelo se define como:

$$P_B(t) = E_{rs}(t)V(t) + R_{aw}\dot{V} + PEEP. \quad (3.13)$$

Aquí, $E_{rs}(t)$ es una elasticidad general del sistema respiratorio que comprende la elasticidad de la pared torácica (que se trata como una constante) y la elasticidad pulmonar (que se asume que cambia durante la inspiración). Se asume que la resistencia es constante durante cada ciclo respiratorio en este modelo.

Poder conocer la elastancia que varía en el tiempo durante una respiración también permite la detección y el monitoreo de la incidencia y magnitud de las asincronías. La asincronía paciente-ventilador disminuye el confort, prolonga la ventilación mecánica e incrementa la mortalidad. Por lo tanto, el modelo de la Ec. (3.13) también se puede utilizar para abordar y monitorear este resultado clínicamente importante [95].

3.7. Resumen

En este capítulo se presentaron los conceptos básicos de los métodos basados en modelos para la estimación de la mecánica pulmonar, y algunos de los diferentes modelos del sistema pulmonar que pueden utilizarse para este fin. En el capítulo siguiente, se utilizarán gran parte de estos modelos presentados, ya sea para simulación de pacientes ventilados mecánicamente, o en los algoritmos propuestos para la identificación, utilizando datos reales medidos en pacientes sedados bajo respiración mecánica.

Parte II

Contribuciones

Capítulo 4

Simuladores de pacientes y algoritmos de estimación de parámetros

4.1. Introducción

En este capítulo se presentan los simuladores de pacientes desarrollados en el marco de la tesis y dos enfoques en lo que respecta a la estimación de parámetros de modelos del sistema respiratorio, parte de estos resultados fueron publicados en [96], [97] y [98]. Dos de estos simuladores, el “Simulador Sigmoidea” y el “Simulador Sigmoidea con histéresis” fueron utilizados para el ajuste y la validación in silico de los algoritmos de estimación desarrollados. Por otra parte, el “Simulador para dispositivo médico” fue utilizado como primera instancia de validación del dispositivo DuplicAR®, en colaboración de los médicos que lo crearon y patentaron, en el marco de la pandemia de COVID-19. Este dispositivo tiene el objetivo de poder ventilar a dos pacientes con un único respirador.

En cuanto a los dos algoritmos de estimación de parámetros desarrollados durante la tesis, el primero que se presenta es el “ciclo a ciclo”, llamado así por su capacidad de calcular un vector de valores de parámetros del modelo cuadrático presentado en la Sección 3.5.1 luego de cada ciclo respiratorio. Al segundo algoritmo de estimación se lo llamó “en tiempo real”, cuyo nombre se debe a que se estiman los valores de los parámetros del modelo en cada instante dentro del ciclo respiratorio, y utiliza como modelo de ajuste el modelo lineal variante en el tiempo.

En ambos algoritmos se utilizan señales de presión y flujo de pacientes sedados y bajo respiración asistida para poder obtener el valor de los parámetros de los modelos de ajustes. A partir de los buenos resultados obtenidos con señales obtenidas por medio de los simuladores, se testearon ambos algoritmos utilizando señales reales de flujo y presión de pacientes bajo respiración asistida, medidos con el dispositivo

FluxMed ®.

En resumen, el capítulo presenta en primer lugar los simuladores desarrollados durante la tesis. En segundo lugar, se explica el algoritmo de estimación “ciclo a ciclo” y se muestran los resultados obtenidos utilizando datos simulados y reales de pacientes ventilados mecánicamente. Por último, se explican los conceptos básicos del algoritmo de estimación “en tiempo real”, junto con los resultados obtenidos.

4.2. Simuladores de pacientes desarrollados durante la tesis

La simulación se destaca como una herramienta fundamental para analizar, diseñar y operar sistemas y procesos complejos, siendo de gran importancia en la investigación científica. Aunque no existen principios o teoremas específicos de simulación, su estudio puede aportar significativamente al avance del conocimiento científico, dado que su desarrollo se relaciona estrechamente con el proceso de investigación y descubrimiento científico.

Entre los numerosos simuladores desarrollados en la tesis, ya sea como trabajo de transferencia, investigación o los utilizados en el diseño, evaluación y perfeccionamiento de los algoritmos de estimación, se presentarán 3 de ellos:

- Simulador para dispositivo médico.
- Simulador Sigmoidea.
- Simulador Sigmoidea con Histéresis.

4.2.1. Simulador para dispositivo médico

Se ha desarrollado un simulador de un dispositivo médico que funciona como un adaptador complementario al ventilador mecánico y tiene la capacidad de ofrecer una presurización adecuada e independiente del sistema para dos pacientes, al mismo tiempo. Este dispositivo fue creado y patentado en el marco de la pandemia de COVID-19, durante el año 2020, surgiendo como una de las posibles soluciones a la creciente demanda mundial de respiradores por pacientes con esta enfermedad. El mismo consiste en dos adaptadores: uno inspiratorio que conecta al puerto inspiratorio del ventilador y a la línea inspiratoria de cada sujeto. Cada línea inspiratoria puede controlar la presión a través de un regulador de diámetro (es decir, resistencia) que permite la gestión independiente del volumen Tidal. En cambio, el

adaptador espiratorio se conecta a la línea espiratoria de cada sujeto y al puerto espiratorio del ventilador. Cada línea espiratoria tiene un controlador de PEEP para la gestión independiente de esta variable. La contaminación cruzada se previene mediante válvulas unidireccionales y filtros microbiológicos en cada línea del circuito.

El simulador se utilizó para testear y validar la efectividad del dispositivo DuplicAR[®] para la ventilación combinada, utilizando un modelo eléctrico del sistema respiratorio y del dispositivo. Ambos modelos fueron programados en Simulink, de Matlab[®]. Para el sistema respiratorio, se utilizó la descripción sigmoidea para la distensibilidad pulmonar ($C_{rs\ Pac_1}$ y $C_{rs\ Pac_2}$) y una descripción lineal para la resistencia de las vías aéreas ($R_{aw\ Pac_1}$ y $R_{aw\ Pac_2}$) (Fig. 4.1).

Por otra parte, el dispositivo fue modelado con una resistencia en la vía inspiratoria ($R_{control_1}$ y $R_{control_2}$) y una fuente de presión constante en la vía espiratoria ($PEEP_1$ y $PEEP_2$). Ambas vías respiratorias cuentan con un diodo para forzar una única dirección de la señal de flujo del paciente.

El simulador desarrollado genera una señal de presión ideal como entrada del sistema, con una componente variable $P_v(t)$ de perfil cuadrado y una componente constante de valor $PEEP$. Luego de realizar numerosas simulaciones, en la Tabla 4.1 se presenta a modo de ejemplo una configuración de ambos pacientes y respirador.

	Parámetro	Paciente 1	Paciente 2	$P_{v_{max}}$	PEEP
Configuración del paciente	a [ml]	0.1	0.1	-	
	b [ml]	1173	900	-	
	c [cmH_2O]	11	15	-	
	d [cmH_2O]	4	5	-	
	R_{aw}	0.012	0.25	-	
Respirador	-	-	-	25	5

Tabla 4.1: Tabla con los valores elegidos para simular dos pacientes sedados bajo respiración asistida, utilizados en pruebas por simulación del dispositivo médico. Los parámetros a , b , c y d definen la curva sigmoidea para modelar la distensibilidad y R_{aw} es la resistencia en las vías aéreas de cada paciente. Los parámetros $P_{v_{max}}$ y $PEEP$ definen la configuración del respirador.

En la Fig. 4.2 se puede ver la curva P-V de los dos pacientes simulados en línea a trazos, junto con la porción ventilada en el ciclo respiratorio en línea continua. Sin la acción del dispositivo médico, el V_T obtenido luego de correr la simulación es de 941 ml para el Paciente 1 y de 595 ml para el Paciente 2. Además, la presión pico en el sistema toraco-pulmonar llega a 30 cmH_2O en el Paciente 1 y a 21 cmH_2O

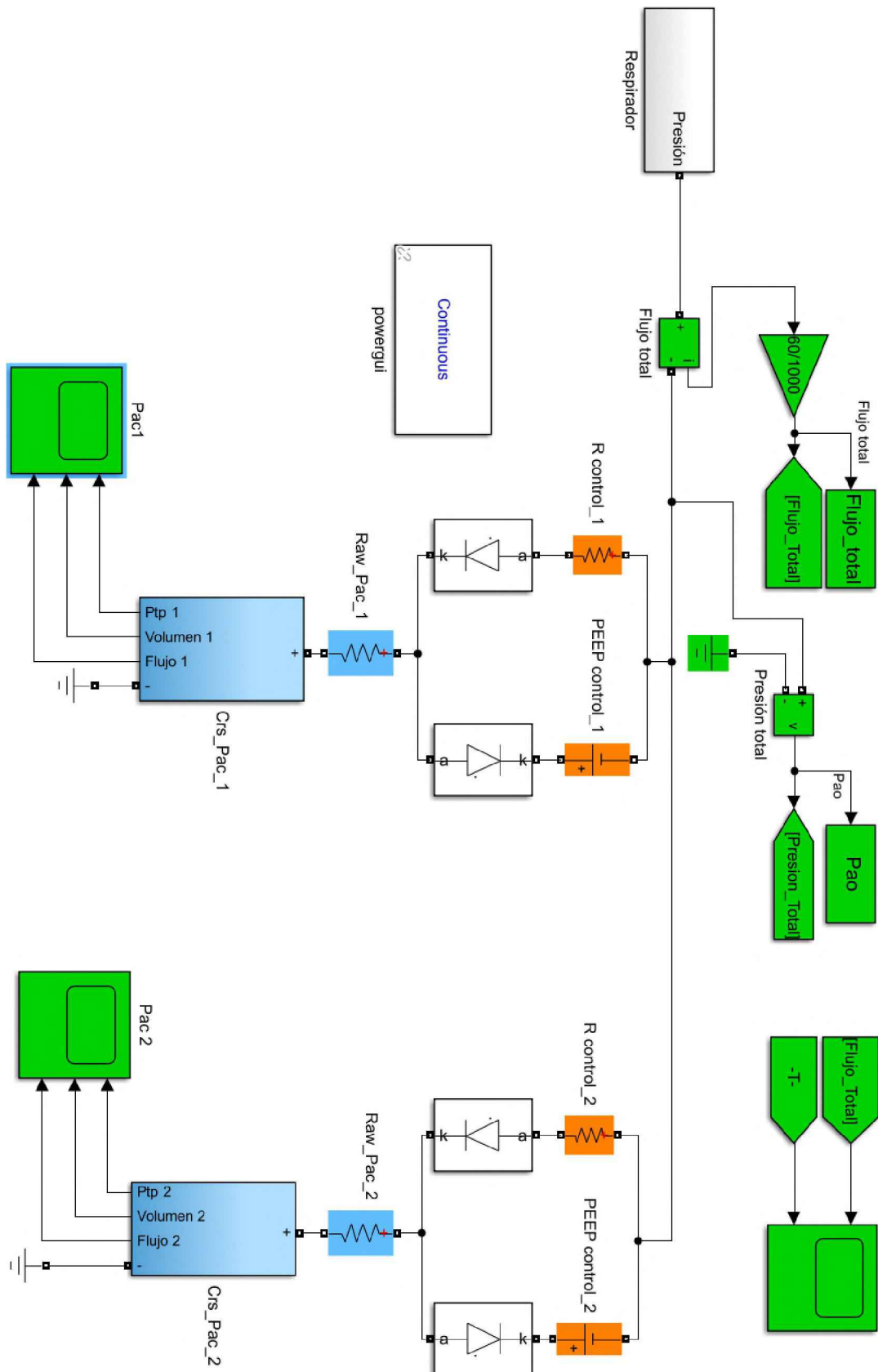


Figura 4.1: Simulador programado en el entorno Simulink.

en el Paciente 2. Este es un claro ejemplo en el que se puede ver que uno de los pacientes (en particular, el Paciente 1) experimentaría altos valores de volumen y presión en el sistema respiratorio, además de estar siendo ventilado en una zona peligrosa, donde, sin duda alguna, el paciente estaría siendo sobredistendido en cada ciclo respiratorio. En cambio, en el Paciente 2, puede verse que el comienzo de la ventilación ocurre por debajo del punto de inflexión inferior, pero el valor de V_T se considera dentro de los parámetros normales de ventilación. En la Fig. 4.3 pueden verse 4 ciclos respiratorios de las señales de presión, flujo y volumen, este último de ambos pacientes por separado.

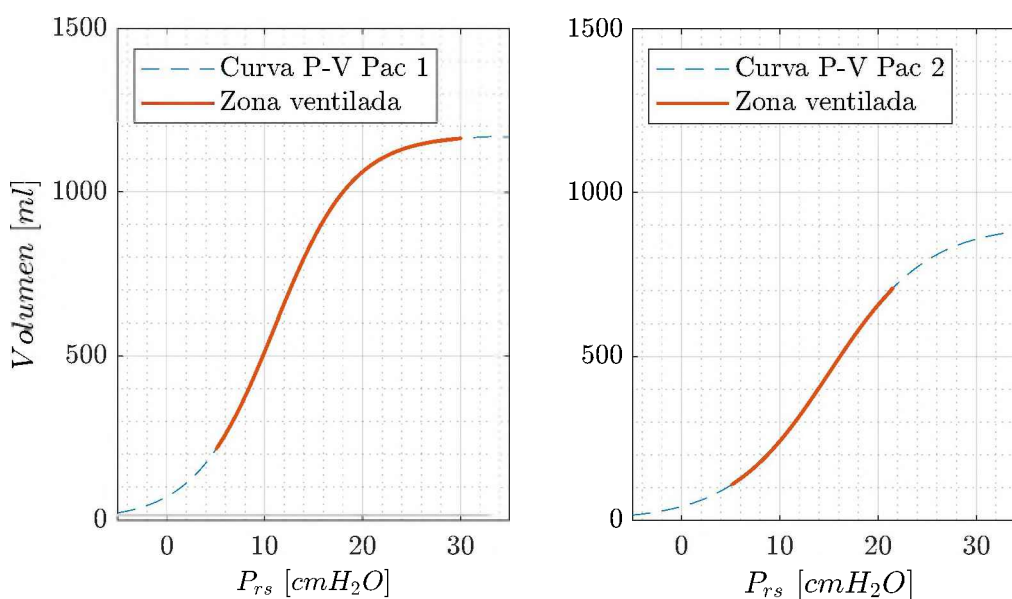


Figura 4.2: Curva P-V y zona ventilada de ambos pacientes simulados sin utilizar el dispositivo médico.

En la Fig. 4.4 se puede ver la gráfica de la curva P-V y la zona ventilada de ambos pacientes, pero ahora utilizando el dispositivo médico. El dispositivo fue configurado de forma tal que, primero, pueda corregir la cantidad de volumen Tidal que ingresa en cada paciente y, segundo, logre que la ventilación de cada paciente suceda en la zona lineal de la curva P-V, modificando el valor de PEEP de cada paciente independientemente. Luego de una gran cantidad de simulaciones, se configuraron los parámetros de $R_{control}$ y $PEEP_{control}$ en 0,025 y 2 en el Paciente 1 y en 0,005 y 3 en el Paciente 2, respectivamente. Con esta configuración del dispositivo, ambos pacientes están siendo ventilados en la zona lineal y el valor del V_T disminuyó en cada paciente (509 ml para el Paciente 1 y 486 ml para el Paciente 2), logrando así los objetivos propuestos.

El simulador fue utilizado por especialistas médicos para los primeros pasos en el testeo y validación del dispositivo DuplicAR®, bajo determinadas condiciones

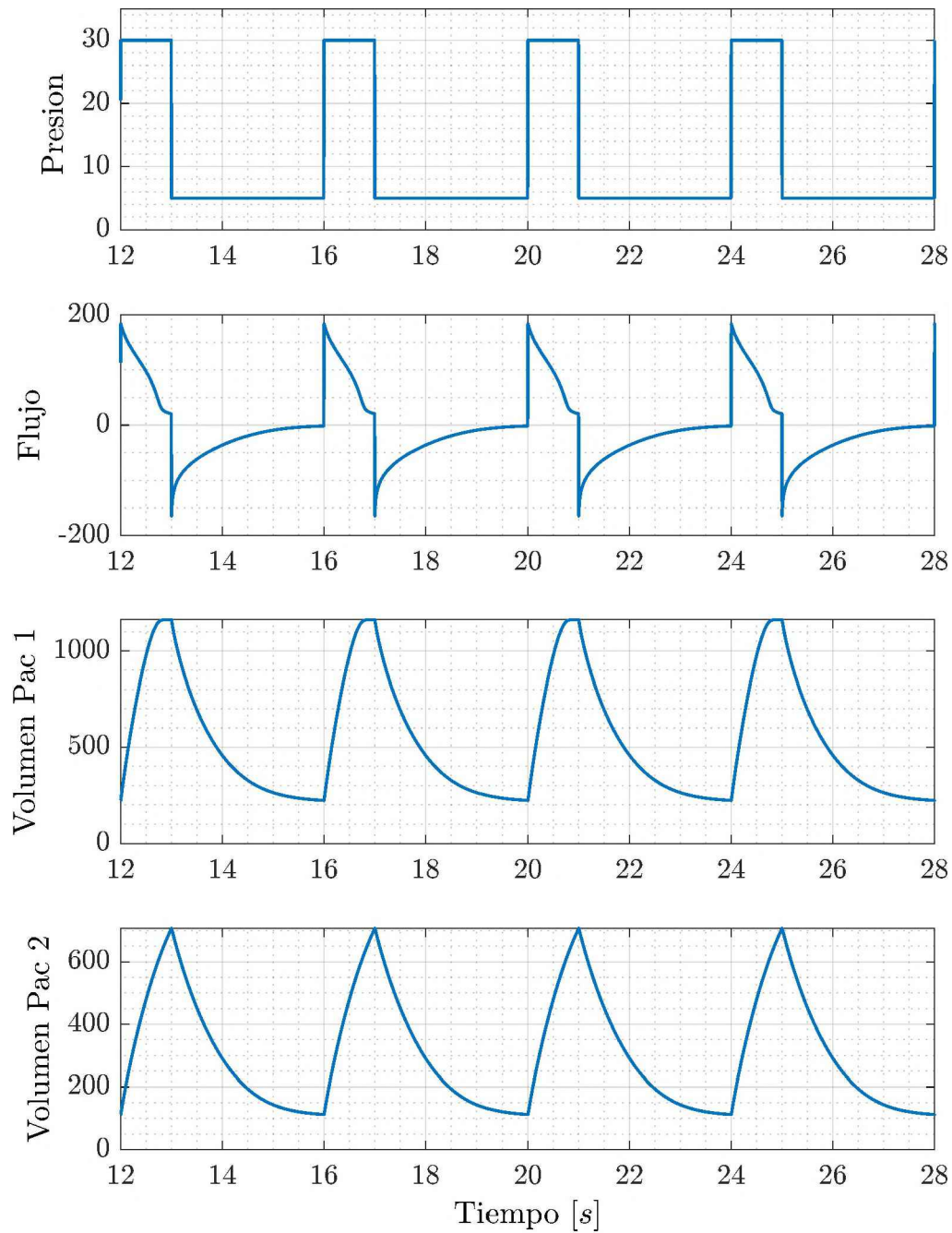


Figura 4.3: Señales obtenidas de la simulación con la configuración de los pacientes y el ventilador mostrados en la Tabla 4.1. La presión está en unidades de cmH_2O , el flujo en $litros/min$ y el volumen de ambos pacientes está expresado en unidades de ml .

de funcionamiento, como por ejemplo utilizando un amplio rango de valores de presión pico del respirador (en el caso de ventilación PVC), o utilizando un rango alto de valores de V_T cuando el respirador está funcionando en modo VCV. Parte de estos resultados fueron publicados en [96].

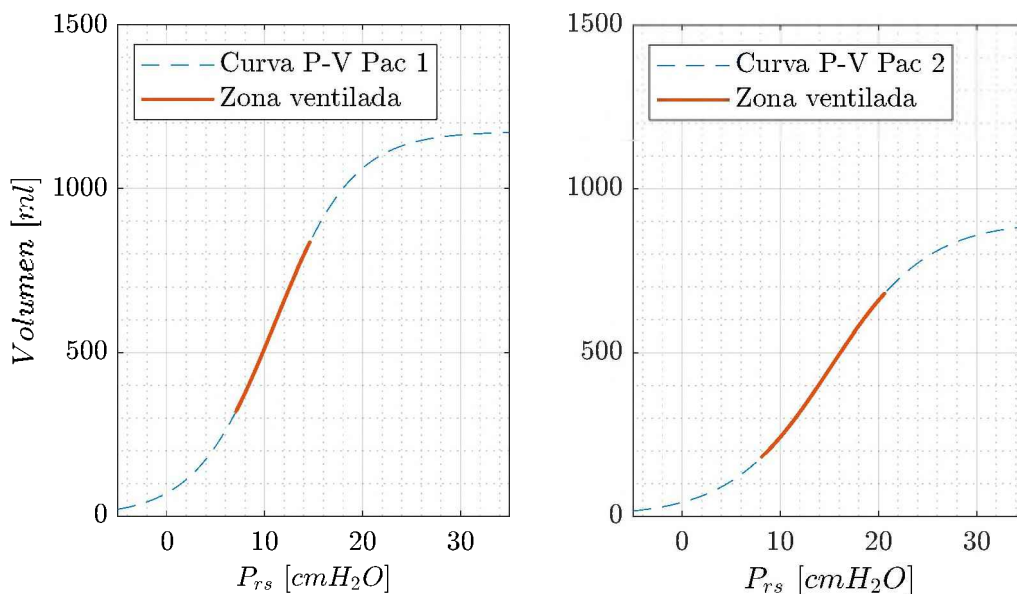


Figura 4.4: Curva P-V y zona ventilada de ambos pacientes simulados utilizando el dispositivo médico.

4.2.2. Simulador Sigmoidea

En este simulador, la distensibilidad del sistema respiratorio se modeló utilizando dos capacitores no lineales, imitando la curva P-V tanto del pulmón como de la caja torácica por separado. Utilizando como referencia las curvas de la Fig. 3.2, se propusieron las siguientes descripciones para las curvas de ambos capacitores no lineales:

$$V_{cw} = cw_1 e^{cw_2 P_{cw}} \quad (4.1)$$

$$V_{lung} = l_1 (1 - e^{-l_2 P_{lung}}) \quad (4.2)$$

Los parámetros a determinar son l_1 , l_2 , cw_1 y cw_2 . Por simple inspección de la Fig. 3.2, l_1 es igual a la capacidad vital del paciente. Se define a cw_1 como el 60% de la capacidad vital, y representa el volumen de reposo de la caja torácica. Para encontrar los valores de las constantes l_2 y cw_2 , se pensó en definir la compliance deseada en el valor de volumen FRC del sistema toraco-pulmonar. Para ello, es necesario obtener P_{rs} a partir de la suma de P_{lung} y P_{cw} , como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}
 P_{rs}(V) &= P_{lung}(V) + P_{cw}(V) \\
 &= -\frac{1}{l_2} \ln \left(1 - \frac{V}{l_1} \right) + \frac{1}{cw_2} \ln \left(\frac{V}{cw_1} \right) \\
 &= -\frac{1}{l_2} \ln(l_1 - V) + \frac{1}{cw_2} \ln(V) + cte
 \end{aligned}$$

Derivando $P_{rs}(V)$ respecto al volumen, se obtiene la elastancia (inversa de la compliance) del sistema toracopulmonar:

$$\dot{P}_{rs}(V) = \frac{1}{l_2} \frac{1}{(l_1 - V)} + \frac{1}{cw_2} \frac{1}{V} \quad (4.3)$$

Los parámetros l_2 y cw_2 pueden ser pensados como dos constantes de tiempo del sistema. Se decidió definir l_2 a priori y obtener cw_2 evaluando la Ec. (4.3) en el volumen FRC, e igualando a un valor de elastancia que se desee en el diseño, acorde a las características del paciente que se quiera simular. Entonces:

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{l_2} \frac{1}{(l_1 - FRC)} + \frac{1}{cw_2} \frac{1}{FRC} &= \frac{1}{C_{rs}} \\
 cw_2 &= \left(FRC \left(\frac{1}{C_{rs}} - \frac{1}{l_2 (l_1 - FRC)} \right) \right)^{-1}
 \end{aligned}$$

En la Fig. 4.5 se puede ver un ejemplo de una curva P-V diseñada a partir de lo antes explicado. Las curvas P-V diseñadas del pulmón y de la caja torácica se muestran en línea a trazos, mientras que en línea continua se grafica la curva sigmoidea obtenida como la suma de P_{cw} y P_{lung} a volumen constante.

Para el diseño de las curvas mostradas en la Fig. 4.5, el volumen TLC se seteó en 6000 ml, FRC= 3000 ml, y la compliance en el valor de volumen FRC se seteó en 125 ml/cmH₂O. Definiendo $l_2 = 0,13$, la ecuación de cada curva diseñada se muestra a continuación:

$$V_{cw} = 4200e^{0,06P_{cw}} \quad (4.4)$$

$$V_{lung} = 6000(1 - e^{-0,13P_{lung}}) \quad (4.5)$$

En la Fig. 4.6 se muestra el valor instantáneo de la compliance del paciente diseñado con las Ecs. (4.4) y (4.5), y la señal de flujo utilizada para realizar la simulación, tomada de un paciente real bajo respiración mecánica. Como puede apreciarse, el valor de la compliance inicial es de 125 ml/cmH₂O, y, como la curva P-V resultante es no lineal, en el ciclo inspiratorio la compliance aumenta, mientras que en el ciclo espiratorio disminuye.

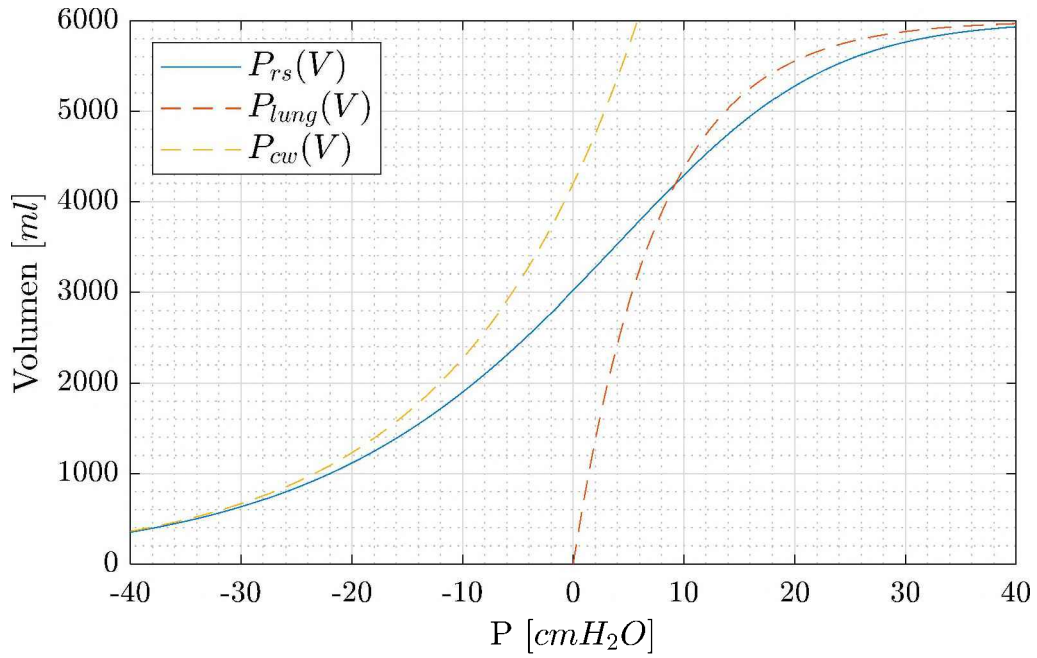


Figura 4.5: Curvas P-V de las compliances no lineales diseñadas y del sistema toracopulmonar completo, obtenido como la suma de las curvas del pulmón y la caja torácica a volumen constante.

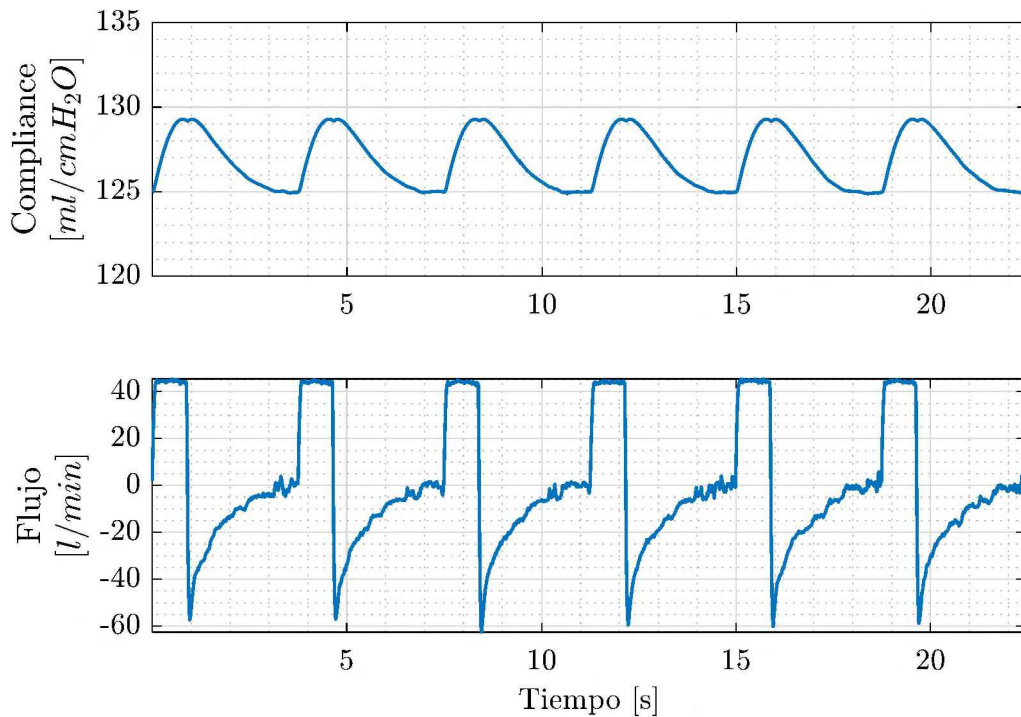


Figura 4.6: Arriba se gráfica el valor instantáneo de la compliance del paciente simulado. Abajo, la señal de flujo utilizada para la simulación del paciente.

Este modelo será utilizado en una de las secciones posteriores para realizar las pruebas y ajustes del algoritmo de estimación en tiempo real, con el objetivo de

obtener una estimación del valor instantáneo de la compliance del paciente y de su resistencia al paso del flujo.

4.2.3. Simulador Sigmoidea con Histéresis

Teniendo en cuenta lo explicado en el Capítulo 2 sobre la existencia de histéresis en el ciclo respiratorio, a volúmenes normales de ventilación (entre 400 y 700 ml), se desarrolló un simulador de paciente donde la curva P-V del ciclo respiratorio en la inspiración tome un camino diferente al de la espiración. Para diseñar estas histéresis, se tuvo en cuenta la Fig. 2.6, imagen B, donde se pueden ver tres histéresis locales, las cuales se encuentran encerradas en una curva de histéresis mayor medida entre FRC y TLC. Como se puede observar, estas histéresis varían de acuerdo a la zona donde el paciente está siendo ventilado. Por simplicidad, se definieron tres zonas características, como puede verse en la Fig. 4.7.

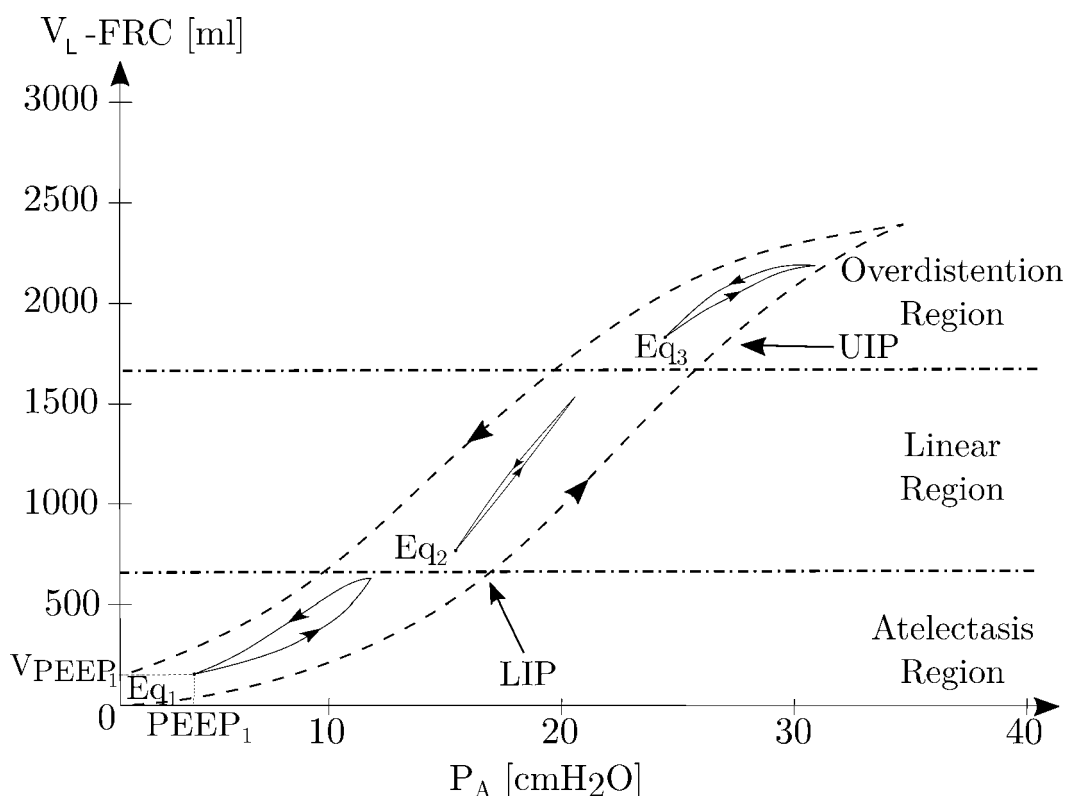


Figura 4.7: En líneas discontinuas, se muestra la curva P-V medida desde el FRC al TLC. En líneas sólidas, se presentan las curvas ilustrativas de los ciclos respiratorios que parten de diferentes puntos de equilibrio Eq_i , $i = 1, 2, 3$, mostrando las distintas formas de curva que pueden observarse dependiendo de la región en la que el paciente esté ventilado. P_A es la presión alveolar, V_L es el volumen total y V_{PEEP_i} es el volumen extra debido a la $PEEP_i$ del ventilador.

Las zonas quedan definidas por los puntos de inflexión LIP y UIP de la siguiente manera:

- **Región de Ateléctasis:** esta zona se encuentra hacia abajo del punto LIP, donde el pulmón se encuentra pobremente reclutado y una gran cantidad de alvéolos se abren y cierran en cada ciclo respiratorio, produciendo un incremento en el trabajo respiratorio del paciente.
- **Región Lineal:** en este caso, la zona se encuentra entre los puntos LIP y UIP, y representa la región donde se desea que el paciente sea ventilado. Es en esta zona donde la mayoría de los alvéolos están reclutados y la compliance del sistema respiratorio es máxima.
- **Región de sobredistensión:** esta zona se encuentra hacia arriba del punto UIP, donde el pulmón funciona cerca de su límite elástico. Algunas unidades alveolares se encuentran sobredistendidas, pudiendo causar lesión pulmonar grave en el paciente.

Para simular la histéresis, se utilizaron dos curvas P-V cuadráticas, una inspiratoria y otra espiratoria, diseñadas de tal forma que ambas comiencen y terminen en el mismo punto, pero su forma variará de acuerdo a la zona de ventilación del paciente. Se diseñó una gran cantidad de histéresis respiratorias, capaces de ser utilizadas en ambos modos de ventilación, PCV y VCV. En la Fig. 4.8 se muestran 5 de las histéresis locales diseñadas.

4.3. Algoritmo de estimación ciclo a ciclo

En esta sección se presentará el algoritmo desarrollado para obtener los valores de los parámetros del modelo cuadrático en cada ciclo respiratorio (ver Sección 3.5.1. Los modelos son descritos en el espacio de estados, y se calculan los valores de sus parámetros por medio del algoritmo de búsqueda recursivo de Levenberg-Marquardt [99], comúnmente usado para resolver problemas de mínimos cuadrados no lineales. Luego, se verifica que el ajuste del modelo sea mayor a un cierto valor de ajuste umbral mínimo elegido, utilizando como medida el error cuadrático medio normalizado (NRMSE por sus siglas en inglés), para mostrar los resultados.

4.3.1. Modelos utilizados

En el Capítulo 3 se han analizado diversas propuestas de modelos existentes en la bibliografía para representar la mecánica pulmonar. De todos ellos, el modelo que

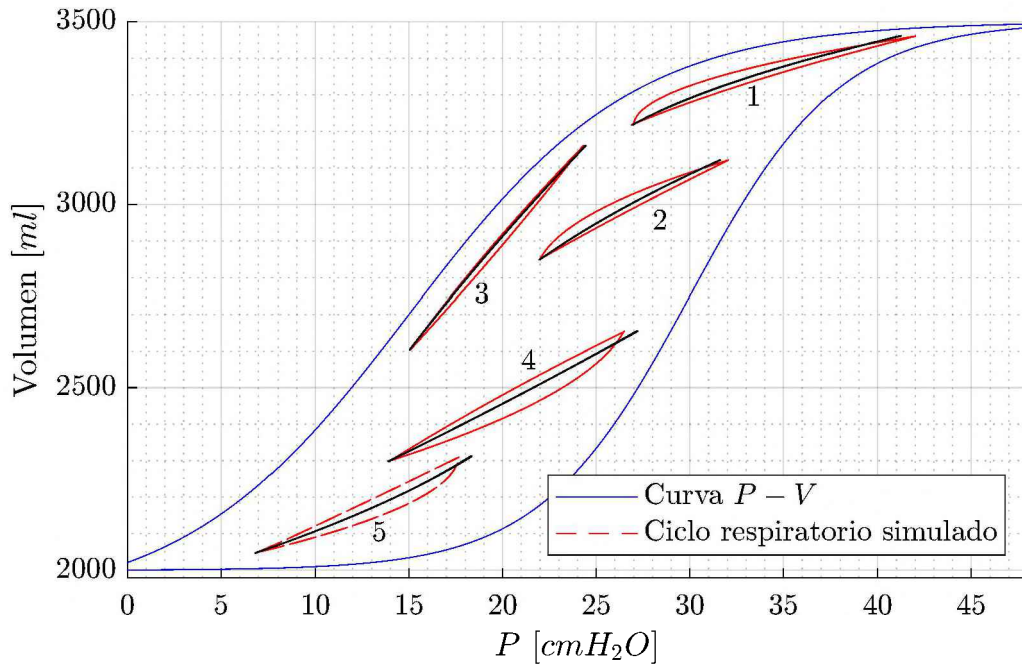


Figura 4.8: Curva P-V y ciclos respiratorios simulados con histéresis. Las porciones inferiores de cada curva (1-5) corresponden a la parte inspiratoria, mientras que las porciones superiores a la parte espiratoria.

representa el comportamiento del sistema respiratorio en todo el rango de respiración es el sigmoidea (Ec. (4.6)).

$$V = a + \frac{b}{1 + e^{-(P_{rs}-c)/d}} \quad (4.6)$$

El ajuste de este modelo es utilizado para obtener una visualización del estado del paciente en el rango de volumen entre el FRC y el TLC (se aclara al lector que, en la práctica, no es común medir a los pacientes a presiones subatmosféricas, por el riesgo que esto implicaría en la salud del paciente). Utilizando mediciones del par (volumen,presión) en el tiempo, es factible obtener la histéresis de la curva P-V donde los ciclos respiratorios pueden tomar lugar, identificando el modelo de la Ecuación (4.6), tanto para la inspiración como para la espiración, por separado. Sin embargo, la maniobra utilizada para obtener los datos empíricos de esta curva, ya explicado en la Sección 2.3.2, no puede realizarse en cada ciclo respiratorio debido a los altos valores de volumen que se requieren. Por lo tanto, deja de ser factible el uso del modelo sigmoidea como modelo de ajuste, y debe recurrirse al uso de otros modelos para poder caracterizar al paciente en cada ciclo respiratorio.

Como alternativa, en esta tesis se propone el cálculo del modelo cuadrático, presentado en la Sección 3.5.1, como modelo de ajuste de la distensibilidad pulmonar, y del parámetro R_{aw} , como modelo de la resistencia al paso del flujo por las vías

aéreas. El modelo cuadrático es un modelo mucho más simple que el modelo sigmoidea, ya que depende tan solo de 2 parámetros, a_1 y a_2 , y puede ser utilizado en el rango de volumen Tidal del ciclo respiratorio. En cuanto al vector de parámetros para su inicialización, se utilizará el modelo lineal, presentado en la Sección 3.4.

Modelo lineal en el espacio de estados (LM)

La aproximación lineal de la distensibilidad pulmonar viene dada por:

$$P_{rs}(V) = V/C_{rs} \quad (4.7)$$

y la ecuación de movimiento es la ya presentada en la Sección 3.4:

$$P_B(t) = V/C_{rs} + \dot{V}R_{aw} + PEEP \quad (4.8)$$

La variable de estado seleccionada para el modelo es el volumen V . La señal de entrada será la presión en la boca del paciente, $P_B(t)$. Por lo tanto, la ecuación de estado del modelo lineal es:

$$\dot{V} = -\frac{1}{R_{aw}C_{rs}}V + \frac{1}{R_{aw}}(P_B(t) - PEEP) \quad (4.9)$$

Se puede observar entonces que son tres los parámetros que caracterizan el sistema respiratorio en la región donde está siendo ventilado el paciente:

$$\theta_l = [C_{rs}, R_{aw}, PEEP]$$

Modelo cuadrático en el espacio de estados (NLM)

La aproximación cuadrática viene dada por la siguiente ecuación:

$$P_{rs}(V) = a_1V + a_2V^2 \quad (4.10)$$

Por lo tanto, la ecuación de movimiento será:

$$P_B(t) = a_1V + a_2V^2 + \dot{V}R_{aw} + PEEP \quad (4.11)$$

Finalmente, la ecuación de estado será

$$\dot{V} = -\frac{1}{R_{aw}}(a_1 + a_2V)V + \frac{1}{R_{aw}}(P_B(t) - PEEP) \quad (4.12)$$

El vector de parámetros que caracterizará la mecánica pulmonar del paciente será entonces:

$$\theta_{nl} = [a_1, a_2, R_{aw}, PEEP]$$

4.3.2. Algoritmo de identificación no lineal

En esta sección se presenta el proceso de identificación sistematizado propuesto. Comenzando con la estimación de los parámetros del modelo lineal, el algoritmo luego utiliza estos parámetros para inicializar y estimar los del modelo cuadrático no lineal.

El núcleo del algoritmo se basa en un enfoque de modelado de caja gris, ya que los modelos matemáticos del sistema respiratorio están disponibles (Ec. (4.9) y Ec. (4.12)). Los valores del vector de parámetros de ambos modelos se obtienen utilizando el algoritmo de Levenberg-Marquardt, que es un método iterativo para problemas de mínimos cuadrados no lineales, ampliamente adoptado en un amplio espectro de disciplinas [100] [101].

Este algoritmo desarrollado consta de tres etapas:

- **Adquisición de señales**, donde las señales de presión y flujo de aire del ciclo respiratorio son medidas, y la señal de volumen es calculada como la integral de la señal de flujo.
- **Estimación de parámetros**, donde las señales medidas son utilizadas para obtener los valores de los parámetros del modelo cuadrático. Se obtiene un juego de valores de θ_{nl} por cada ciclo respiratorio.
- **Evaluación del ajuste**, donde la señal de salida del modelo estimado es comparado con la señal de salida medida del sistema. El modelo se guarda o se descarta dependiendo del si error cuadrático medio normalizado calculado es mayor a un umbral definido.

Adquisición de señales

El algoritmo utiliza las señales de presión y flujo medidas en la boca de un paciente totalmente sedado. Estos datos se obtuvieron con el dispositivo de adquisición FluxMed® GrE con una frecuencia de muestreo de 256 Hz, medidos durante la pandemia de COVID-19 en el Hospital San Juan de Dios, en el marco del proyecto COVID-19 # 873, acreditado como Proyecto de Desarrollo Tecnológico y/o de impacto Social (PDTS-0549).

La señal de presión, $P_B(t)$, se mide utilizando un sensor de presión diferencial, que proporciona la presión en la boca del paciente.

Por otro lado, la señal de flujo $F(t)$ se mide a través de un neumotacógrafo de orificio fijo, en el que la diferencia de presión en ambos lados del orificio es proporcional al valor del flujo al cuadrado.

La señal de volumen V se obtiene indirectamente mediante la integración trapezoidal de la señal de flujo. Esta integración numérica se realiza para cada ciclo respiratorio.

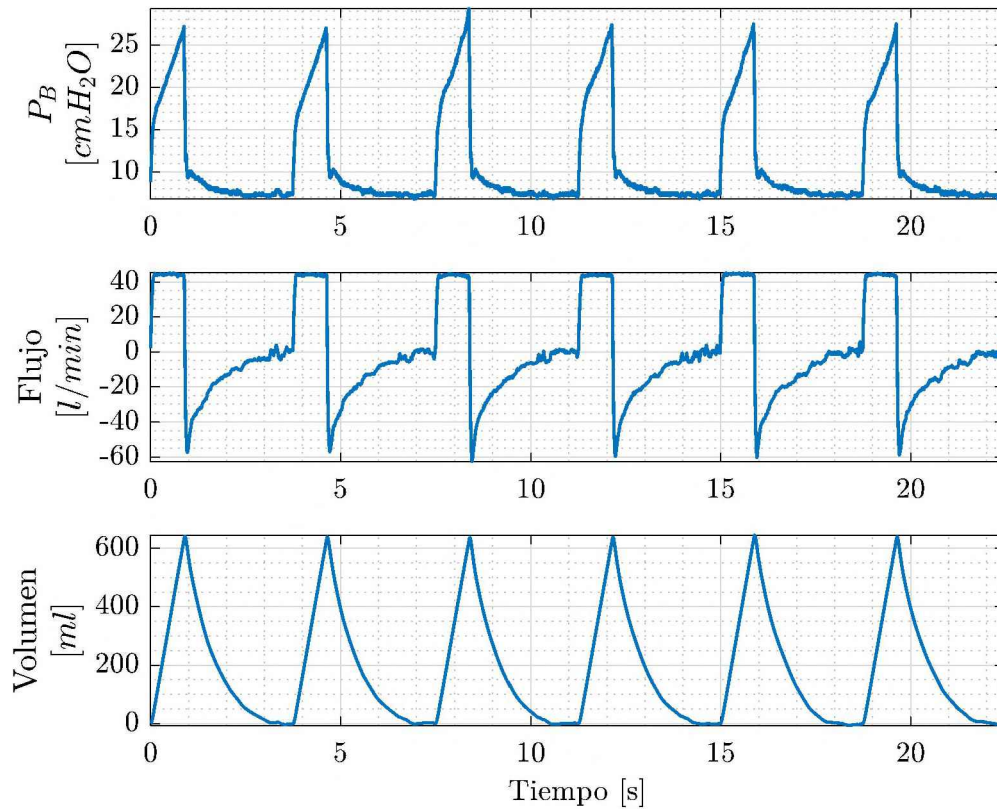


Figura 4.9: Ejemplo de las señales de presión, flujo y volumen adquiridas con el dispositivo FluxMed® GrE en un paciente sedado bajo respiración asistida.

A modo de ejemplo, en la Fig. 4.9 se muestran 6 ciclos respiratorios de las señales P_B , F y V de un paciente sedado bajo respiración asistida, medido con el dispositivo FluxMed® GrE.

Para cerrar esta etapa, se establece una variable auxiliar Aux igual a cero cuando se detecta el final del ciclo. Esta variable se utilizará, durante las etapas posteriores, para evitar un posible bucle infinito cuando la estimación falle.

Estimación de Parámetros

El proceso de estimación de parámetros propuesto puede resumirse de la siguiente manera (en la Fig. 4.10 se muestra el diagrama de flujo, para mayor clarificación):

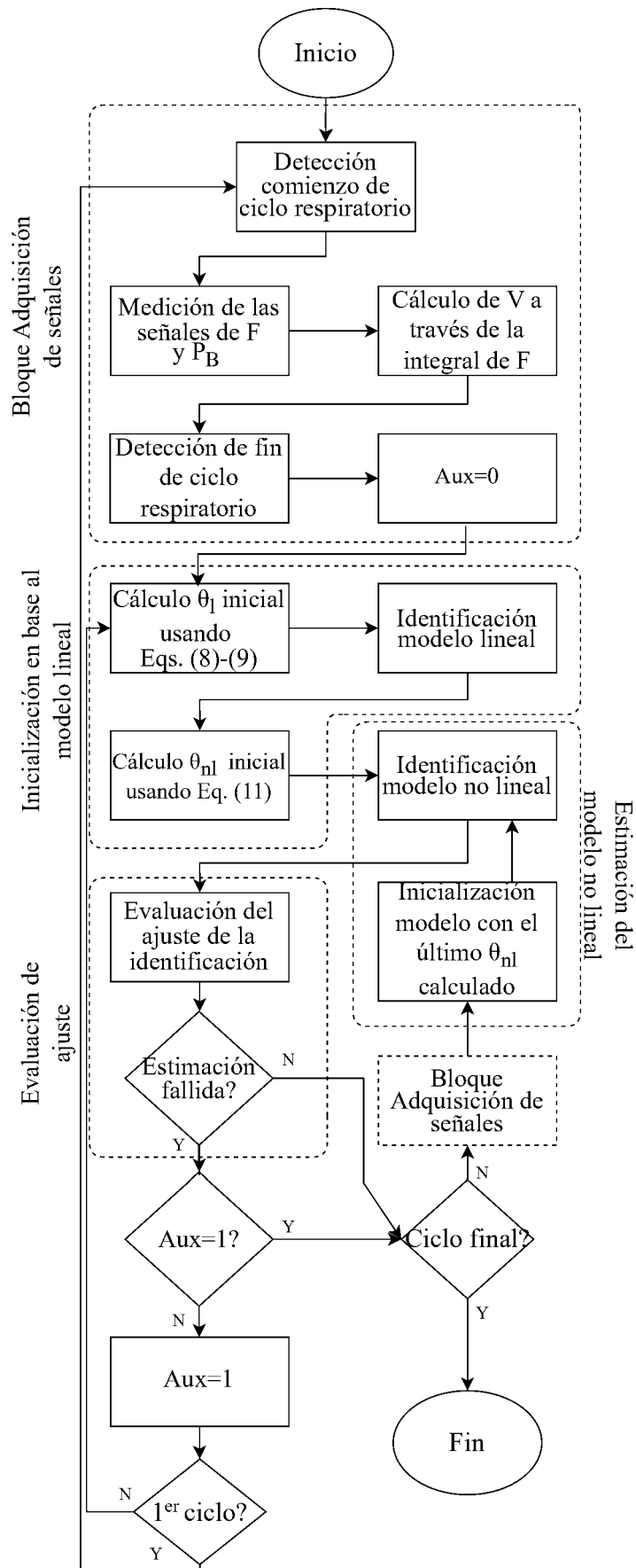


Figura 4.10: Diagrama de flujo del algoritmo de estimación propuesto.

- *Inicialización del LM.* El algoritmo calcula valores iniciales para los parámetros del modelo lineal, C_{rs} , R_{aw} y $PEEP$, utilizando datos del primer ciclo de las señales registradas. El valor de $PEEP$ utilizado para la inicialización del modelo se calcula como el menor valor de presión de la señal P_B . La compliance y la resistencia se calculan utilizando las Ec. (4.13) y (4.14):

$$C_{rs} = \frac{V_{Tinsp}}{P_{Plat} - PEEP} \quad (4.13)$$

$$R_{aw} = \frac{PIP - P_{Plat}}{PIF} \quad (4.14)$$

donde V_{Tinsp} es el volumen Tidal que ingresa al sistema respiratorio durante el semiciclo de inspiración, P_{Plat} es la presión plateau, definida como el valor de la señal de presión cuando $F = 0$ (en el cambio de inspiración a espiración), PIP es el valor de la presión pico alcanzada durante la inspiración y PIF es el valor pico del flujo inspiratorio. Ésta es la forma en la que la mayoría de los respiradores actuales calculan los parámetros de compliance y resistencia del paciente, se desaprovecha una gran cantidad de datos del ciclo respiratorio, y, como veremos mas adelante, el ajuste obtenido por este modelo es muy pobre comparado con el calculado mediante el algoritmo desarrollado.

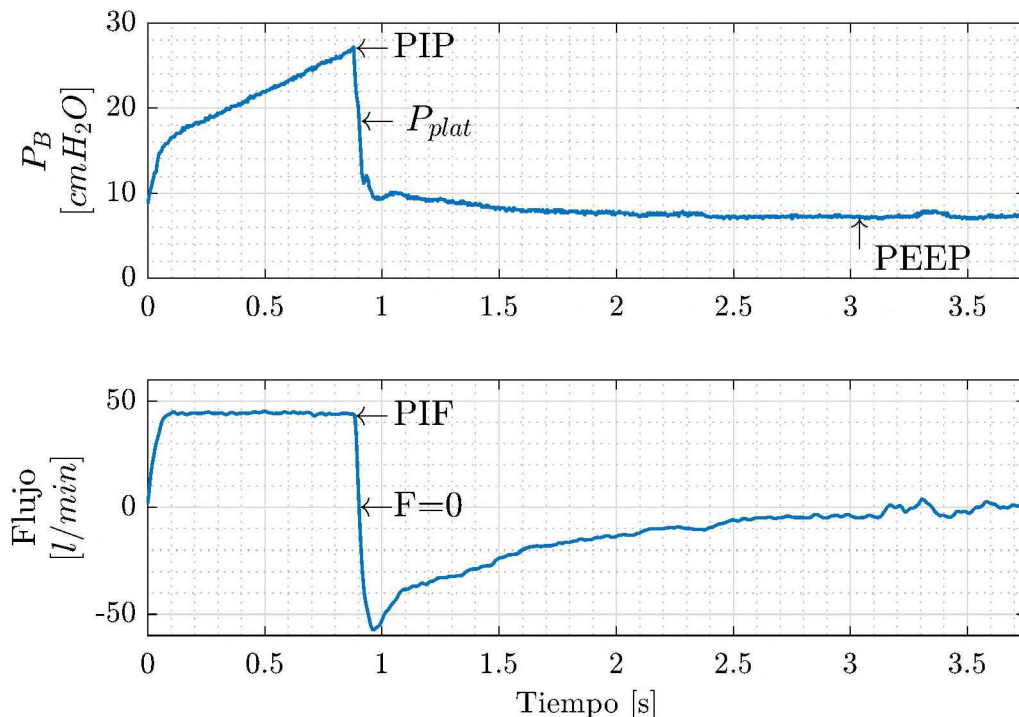


Figura 4.11: Ejemplificación de los datos utilizados del ciclo respiratorio para calcular los valores iniciales de C_{rs} y de R_{aw} .

En la Fig. 4.11 se muestran de forma gráfica los datos que se extraen de las señales de presión y flujo para realizar el cálculo de C_{rs} y R_{aw} . En este caso, los

valores iniciales de C_{rs} , R_{aw} , y $PEEP$ calculados con las Ec. (4.13) y (4.14) son $49,89 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$, $0,008 \text{ cmH}_2\text{O/ml/s}$ y $6,8 \text{ cmH}_2\text{O}$.

En la Fig 4.12 se grafica la señal V medida de un paciente ventilado mecánicamente y la señal \hat{V} obtenida del modelo LM inicial. Se puede apreciar el apartamiento de \hat{V} respecto a V , indicando que los valores de los parámetros del vector inicial θ_l no representa fielmente al paciente.

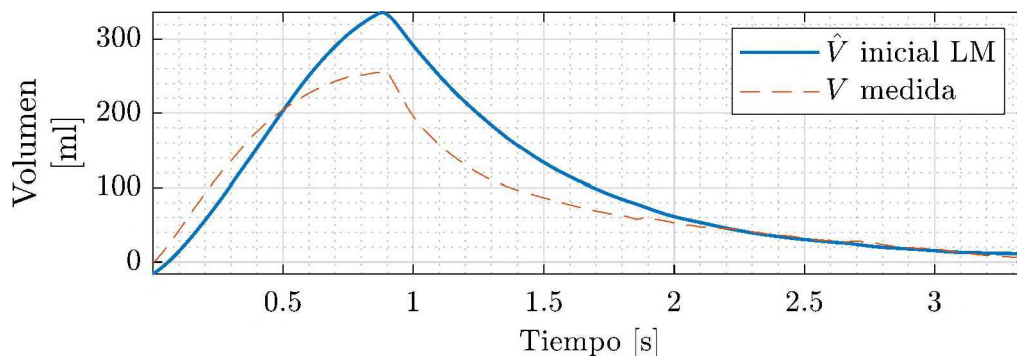


Figura 4.12: Comparación entre la señal de volumen medida en un paciente (línea a trazos) y el obtenido por el modelo lineal antes de realizar la identificación del LM (línea sólida).

- *Identificación de LM.* El algoritmo encuentra los valores de los parámetros del vector θ_l que mejor ajustan el modelo lineal a la señal de volumen V medida del paciente, utilizando el algoritmo de identificación de Levenberg-Marquardt, con el objetivo de minimizar la función de costo de mínimos cuadrados siguiente:

$$M_N(\theta_l) = \sum_{k=1}^n (\hat{V}[k] - V[k])^2 \quad (4.15)$$

donde n es el número de muestras del ciclo respiratorio y $\hat{V}[k] = f(P_B(k), \theta_l)$ es la señal de volumen calculado por el modelo (en este paso, el modelo lineal) con $P_B(k)$ como señal de entrada.

En la Fig. 4.13 se muestra la comparación entre la señal de volumen V medida en el paciente y la señal de volumen \hat{V} calculada por el modelo LM después de ejecutar el proceso de identificación que minimiza la Ec. (4.15). Se puede observar que la señal de \hat{V} se acerca más a la señal de V que en la Fig. 4.12, indicando que el nuevo conjunto de parámetros del vector θ_l , calculado en el proceso de identificación, ajusta de manera más precisa la mecánica pulmonar del paciente.

Los valores obtenidos de los parámetros del vector θ_l son:

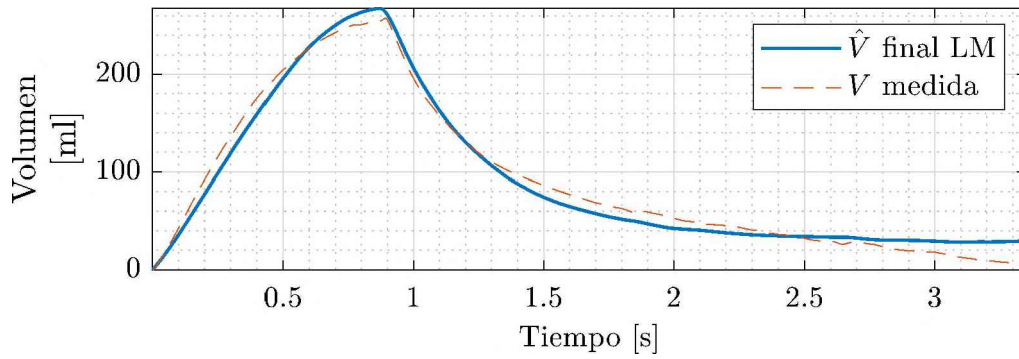


Figura 4.13: Comparación de las señales V (línea a trazos) y \hat{V} luego de realizar la identificación del LM (línea sólida).

$$\theta_l = [53,46 ; 0,01; 7,49] \quad (4.16)$$

- *Inicialización del NLM.* Los valores iniciales del vector θ_{nl} para la identificación del NLM se establecen en función de los parámetros lineales estimados en el paso anterior. Así, los valores de R_{aw} y $PEEP$ obtenidos en el paso anterior se utilizan directamente para la inicialización, mientras que los valores iniciales de los parámetros a_1 y a_2 se obtienen mediante un ajuste polinómico empleando la Ec. (4.12), que puede reescribirse como:

$$P_B(t) - PEEP - F R_{aw} = a_1 V + a_2 V^2 = P_{rs}. \quad (4.17)$$

En la Fig. 4.14 se muestra la curva P-V estimada utilizando el lado derecho de la Ec. (4.17), y la curva P-V ajustada con los valores iniciales de a_1 y a_2 .

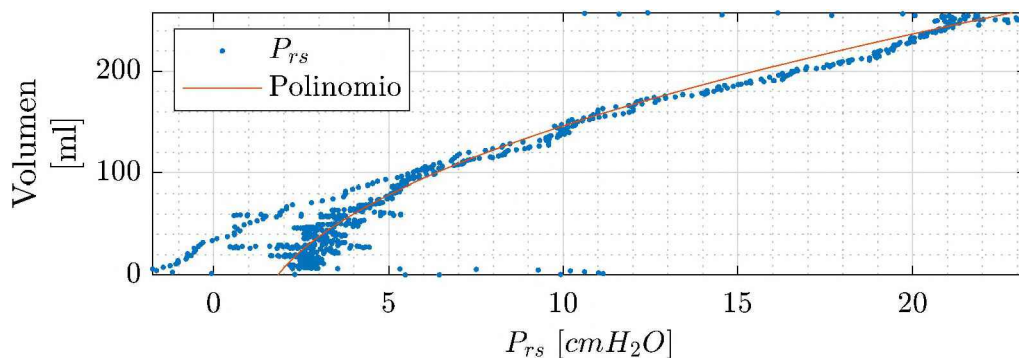


Figura 4.14: Curvas P-V obtenidas de forma estimada (gráfico en puntos) y estimado por ajuste polinómico (línea sólida).

En la Fig. 4.15 se muestra la señal de volumen obtenida con el modelo NLM inicial y la medida en el paciente.

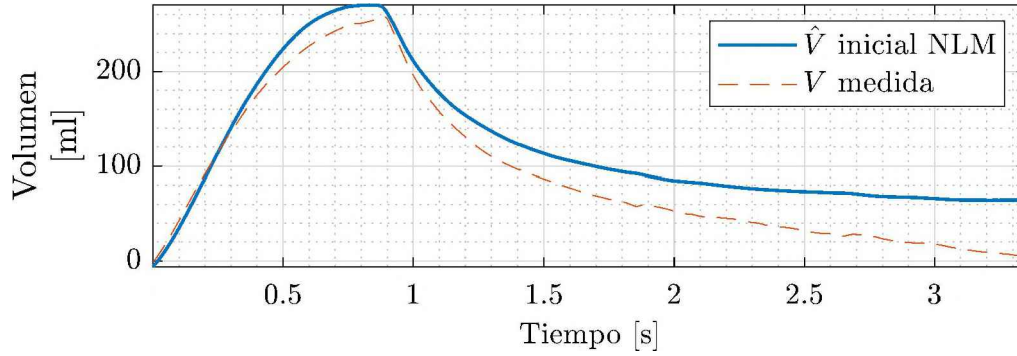


Figura 4.15: Comparación de las señales V (línea a trazos) y \hat{V} (línea sólida), antes de realizar la identificación del NLM.

Los valores de a_1 y a_2 son $0,022 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{ml}$ y $2,30 \cdot 10^{-4} \text{ cmH}_2\text{O}/\text{ml}^2$, mientras que los valores de R_{aw} y $PEEP$ iniciales son los calculados en el paso anterior. Por lo tanto, el vector θ_{nl} del NLM inicial es:

$$\theta_{nl} = [0,022; 2,30 \cdot 10^{-4}; 0,01; 7,49] \quad (4.18)$$

- **Identificación NLM.** Con el vector θ_{nl} , el algoritmo inicia un proceso de identificación para obtener el modelo no lineal (se minimiza la Ec. (4.15) utilizando la salida del NLM, $\hat{V} = f(P_B(t), \theta_{nl})$).

En la Fig. 4.16 se muestra el resultado final del proceso de identificación, donde puede verse que la salida del NLM se ajusta de manera precisa a la señal de volumen medida en el paciente.

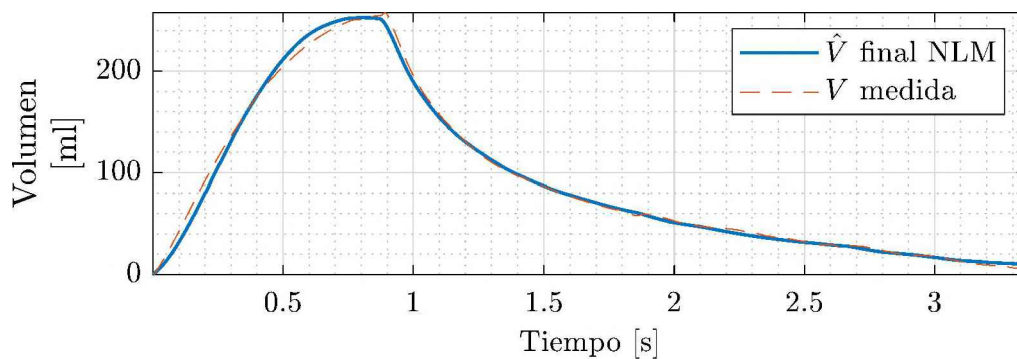


Figura 4.16: Comparación de las señales V (línea a trazos) y \hat{V} luego de realizar la identificación del NLM.

Para ciclos posteriores, el algoritmo inicializa el proceso de identificación con los valores de parámetro del NLM calculados en el ciclo respiratorio previo, como se ve en el diagrama de flujo (Fig. 4.10).

Evaluación de ajuste

En esta etapa, el modelo cuadrático estimado para cada ciclo respiratorio se valida utilizando el criterio del error cuadrático medio normalizado ($NRMSE\%$):

$$NRMSE\% = 100 \left(1 - \frac{\|V - \hat{V}\|}{\|V - \bar{V}\|} \right) \quad (4.19)$$

donde \bar{V} es el valor medio de V . Este índice es igual a 100 % cuando hay un ajuste perfecto entre la predicción del modelo y los datos reales ($\|V - \hat{V}\| = 0$), y disminuye con un ajuste más pobre. En caso de que la predicción del modelo no sea mejor que usar el promedio de los datos, el índice de error puede dar igual o menor que 0 %, ya que $\|V - \hat{V}\| \geq \|V - \bar{V}\|$. En la Fig. 4.17 se muestran las señales \hat{V} calculadas en las distintas etapas explicadas del proceso de estimación, junto con el valor de ajuste que logran respecto a la señal V medida en el paciente. Puede verse como el NLM ajusta mejor al paciente que el LM.

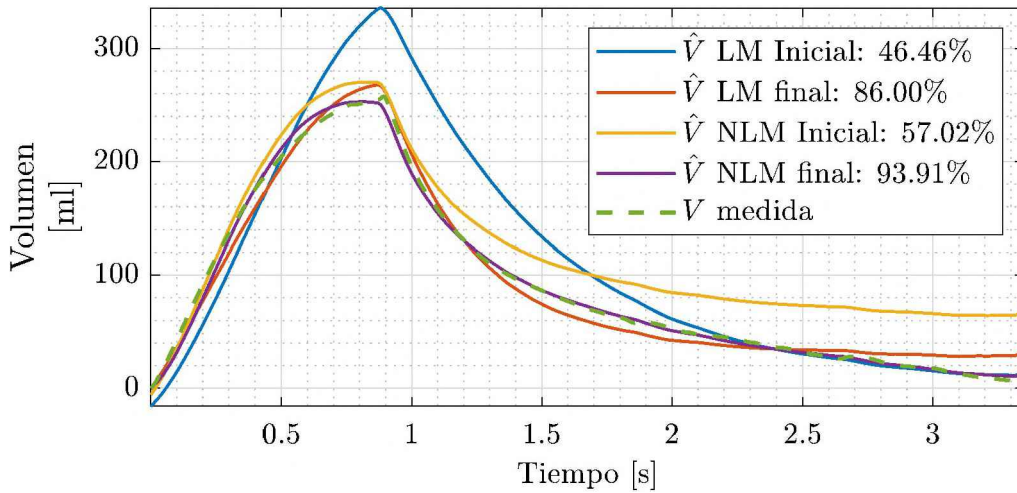


Figura 4.17: Comparación de la señal V (línea a trazos) con todas las señales \hat{V} presentadas en el apartado anterior, junto con el valor de ajuste calculado con la Ec. (4.19).

La etapa de validación utiliza un umbral mínimo para decidir si mantener o descartar el modelo estimado. Si el resultado es mayor que este umbral, el algoritmo guarda los parámetros del modelo no lineal estimado. Luego de guardar, ejecuta el Bloque de Adquisición de Señal, inicializando posteriormente la siguiente estimación del modelo no lineal. Se debe tener en cuenta que pueden utilizarse diferentes enfoques para diseñar el umbral. En el presente caso, el umbral se estableció igual al $NRMSE\%$ obtenido con el modelo lineal, con los parámetros calculados con las Ecs. (4.13) y (4.14).

Por otro lado, si el resultado es menor que el umbral, el algoritmo considera que el proceso de estimación no tuvo éxito. En este caso, si $Aux = 0$, el algoritmo pasa a la Inicialización Basada en el Modelo Lineal para una segunda oportunidad con una condición inicial diferente. Por el contrario, si esta segunda oportunidad falla ($Aux = 1$), el algoritmo descarta el ciclo respiratorio actual y continúa con el siguiente, mediante el Bloque de Adquisición de Señal.

En el caso específico de que la estimación falle para el primer ciclo, el algoritmo lo descarta en lugar de regresar a la Inicialización Basada en Modelo Lineal.

4.3.3. Resultados por simulación

Se simulan diversos pacientes para obtener señales de flujo y presión con el fin de evaluar, analizar y validar el algoritmo. Los objetivos principales son, en primer lugar, confirmar la superioridad de la identificación cuadrática (no lineal) sobre la lineal, para aproximar localmente a un paciente simulado caracterizado con el modelo sigmoidea, utilizado en el simulador presentado en 4.2.1, especialmente en las Regiones de Atelectasis y Sobredistensión. En segundo lugar, sacar conclusiones sobre el grado de información que el estimador puede proporcionar al tratar con un simulador que tiene en cuenta el fenómeno de la histéresis del sistema respiratorio, presentado en 4.2.3, los cuales ofrecen una representación más precisa de los pacientes reales.

(a) **Primer Objetivo:** se probó el algoritmo de identificación propuesto utilizando datos adquiridos de un paciente modelado con la curva sigmoidea sin histéresis, utilizando la Ec. (3.11).

Como señal de entrada para los ensayos de simulación, se utilizó la componente variable de la presión real medida de un paciente sedado (en la Fig. 4.18 se pueden ver 10 ciclos P_{B_v} ilustrativos). Las simulaciones se llevaron a cabo para obtener la señal de flujo $F(t)$ correspondiente en diferentes valores de PEEP sumados a P_{B_v} , cerca del LIP con $PEEP = 4 \text{ cmH}_2\text{O}$, en la región Lineal con $PEEP = 13 \text{ cmH}_2\text{O}$ y cerca del UIP con $PEEP = 22 \text{ cmH}_2\text{O}$.

El algoritmo se implementó para cada simulación, lo que permitió obtener modelos estimados tanto lineales como no lineales. En la Fig. 4.20, se presentan las $P_{rs}(V)$ estimadas de ambos modelos, donde el modelo LM está representado en negro y el NLM en rojo, superpuestos en la curva P-V del paciente simulado (en azul). Se observa que el modelo cuadrático se ajusta mejor que el modelo lineal cuando el paciente está ventilado en las cercanías del LIP (94.40 % vs 99.01 %) y en la región UIP (89.10 % vs 97.28 %). Como era de esperar, para el paciente ventilado en la re-

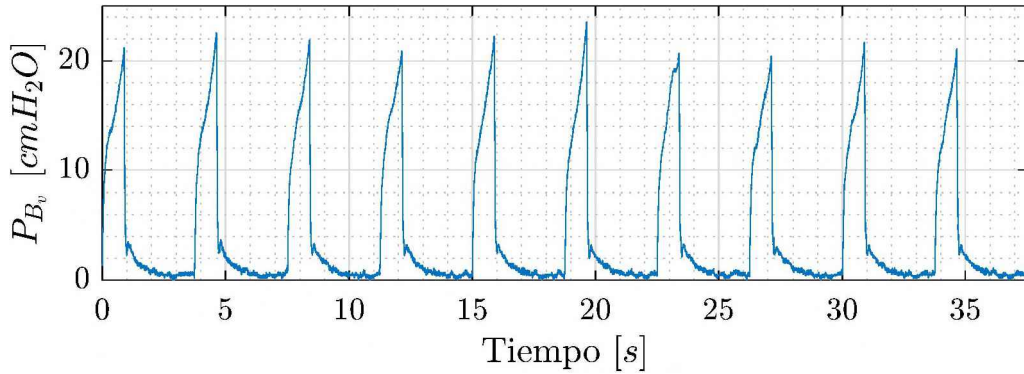


Figura 4.18: Componente variable de la señal de presión medida en un paciente real que, al sumar la componente $PEEP$ correspondiente, se obtiene la señal $P_B(t)$ utilizado como entrada para el simulador.

gión lineal, ambos modelos logran un ajuste similar y bueno (99.28% LM, 99.60% NLM).

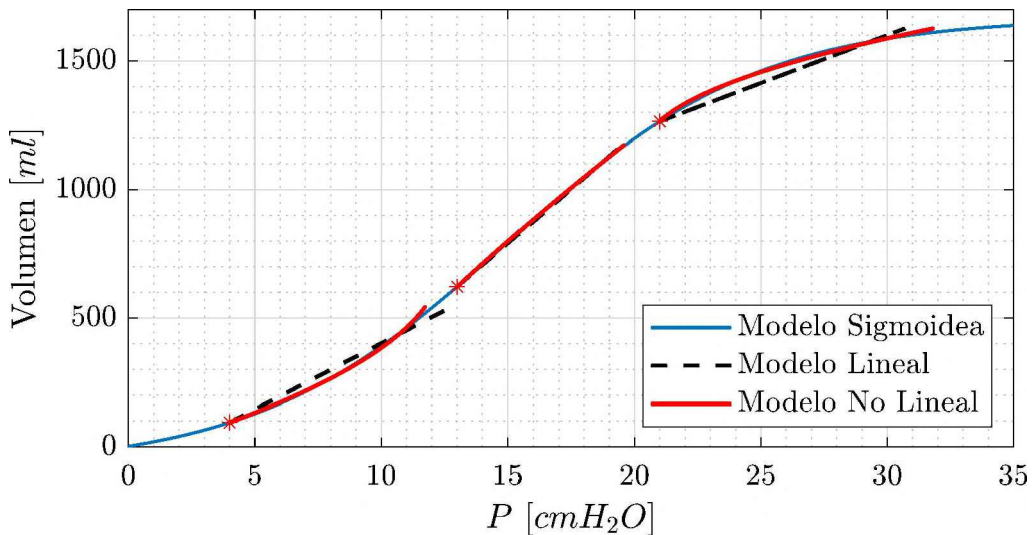


Figura 4.19: En azul, la curva P-V del paciente simulado. También se muestran las curvas $P_{rs}(V)$ estimada por el algoritmo (LM en negro, NLM en rojo).

Posteriormente, para evaluar el algoritmo propuesto bajo condiciones no ideales, se añadió ruido uniformemente distribuido a ambas señales $P_B(t)$ y $F(t)$, para tener en cuenta los errores de medición y digitalización introducidos por los sensores y los ADCs del FluxMed® GrE [102]. Para estos ensayos, se realizaron simulaciones considerando tres pacientes, cada uno modelado con diferentes curvas P-V sigmoideas y varios valores de R_{aw} , y se utilizaron diferentes valores de PEEP, seleccionados para cubrir todo el rango de ventilación.

Los ajustes obtenidos con los modelos estimados se muestran en la Fig. 4.20, donde las barras azules representan el ajuste obtenido con el NLM y las verdes

el obtenido con el LM. Se observa que, incluso con niveles elevados de ruido, los modelos cuadráticos estimados presentan valores de ajuste muy buenos y más altos que los lineales en las regiones LIP y UIP, mientras que en la región Lineal ambos modelos ofrecen buenos resultados similares.

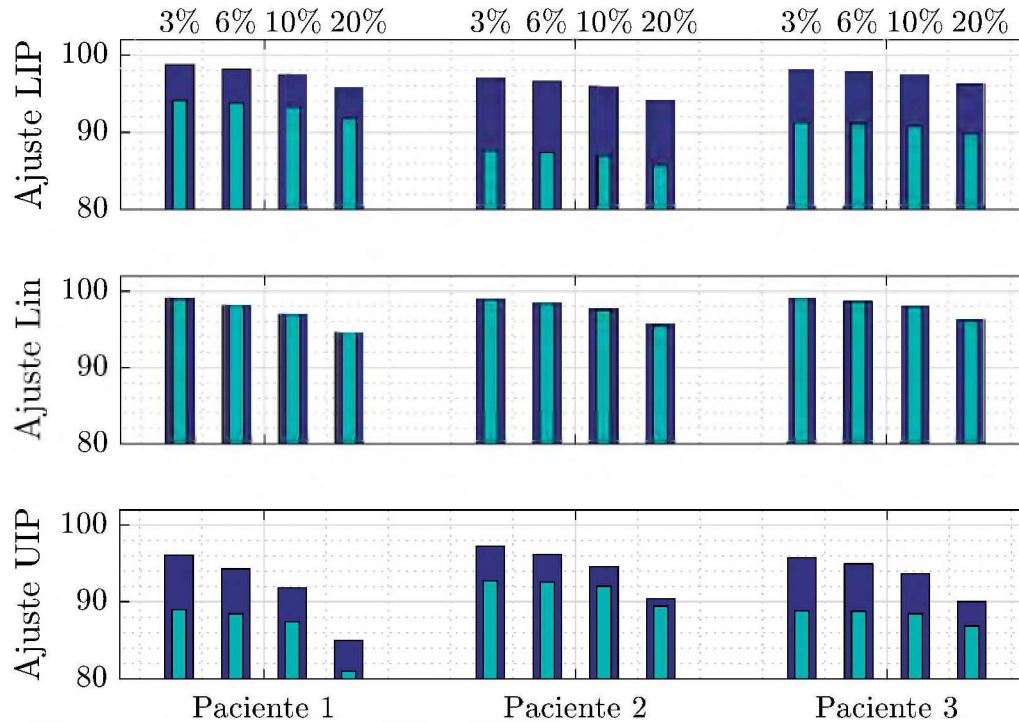


Figura 4.20: Resultados de ajuste obtenidos por el algoritmo utilizando señales de entrada con diferentes porcentajes de ruido añadido (indicados en la parte superior de la columna). Los pacientes simulados fueron ventilados en las regiones LIP, lineal y UIP. Las barras azules corresponden al NLM y las barras verdes al LM.

Es importante destacar que el ruido considerado en estos ensayos supera significativamente los límites de errores de medición y digitalización proporcionados por el fabricante del FluxMed® GrE, que son del 3% para la señal $P_B(t)$ y del 3.5% para la señal $F(t)$. En consecuencia, estos resultados confirman la eficacia del algoritmo propuesto basado en modelos cuadráticos no lineales para la identificación en las diferentes regiones de pacientes modelados con curvas sigmoideas, incluso bajo condiciones no ideales.

(b) Segundo Objetivo: evaluar la capacidad del algoritmo para extraer información a partir de datos más realistas. Para ello, se probó el algoritmo de identificación cuadrática no lineal con datos obtenidos del simulador presentado en la Sección 4.2.3, utilizando los dos modos de ventilación.

La presión $P_{B_v}(t)$ mencionada anteriormente de un paciente sedado real (Fig. 4.18) también se utilizó como señal de entrada junto con los valores de PEEP corres-

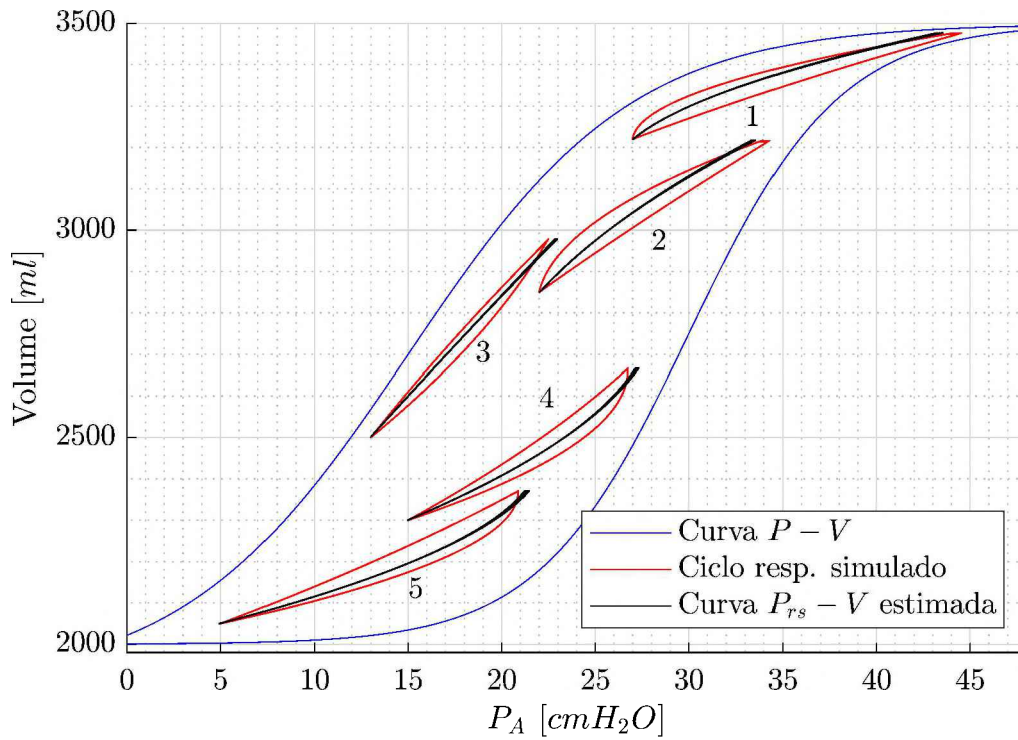
pendiente en cada simulación, para obtener las señales de flujo. Las curvas simuladas se presentan en líneas rojas en la Fig. 4.21.

Luego, el algoritmo utilizó los pares correspondientes P_B - F para llevar a cabo el proceso de estimación. Las curvas $P_{rs}(V)$ estimadas resultantes se representan en negro en la Fig. 4.21, donde cabe destacar que en su mayoría están confinadas dentro de su curva de histéresis modelada correspondiente, y sus parámetros estimados correspondientes se muestran en la Tabla 4.2.

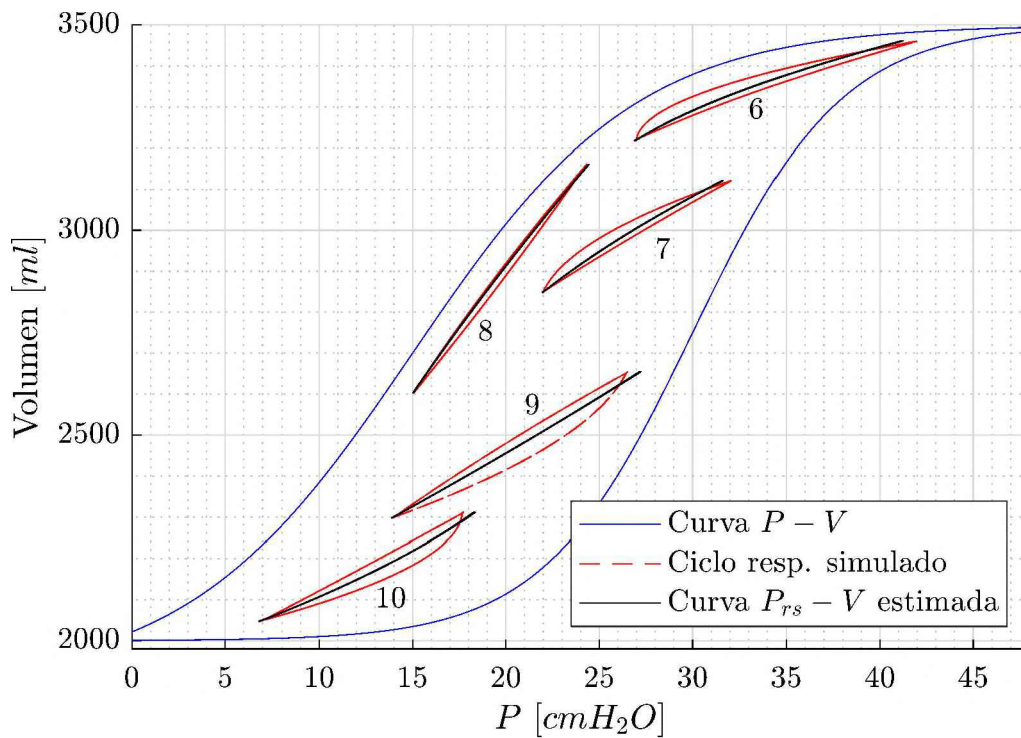
Sim #	a_1	a_2	$a_1 V_T$	$a_2 V_T^2$
1	0.026	1.45e-4	6.7	9.7
2	0.025	1.84e-5	7.4	4.1
3	0.020	1.38e-6	9.6	0.3
4	0.052	-5.09e-5	19.1	-6.8
5	0.084	-1.02e-4	26.9	-10.5
6	0.036	9.7e-5	8.6	5.6
7	0.028	2.80e-5	7.6	2.1
8	0.015	3.36e-6	8.4	1.1
9	0.040	-7.29e-6	14.1	-0.8
10	0.056	-4.83e-5	14.6	-3.3

Tabla 4.2: Resultados de identificación: las segunda y tercera columnas muestran los parámetros estimados de $P_{rs}(V)$ (en cmH_2O/ml y cmH_2O/ml^2 , respectivamente). Las cuarta y quinta columnas muestran los rangos para los términos de presión lineal y cuadrática de P_{rs} , respectivamente (en cmH_2O).

Se puede observar que la concavidad de las curvas estimadas tiene una relación directa con la región respiratoria donde el paciente está siendo ventilado. Por ejemplo, cuando el parámetro estimado a_2 es despreciable, significa que el paciente está siendo ventilado en la Región Lineal, mientras que a_1 proporciona información sobre la compliance pulmonar. Por otro lado, cuanto más negativo sea a_2 , más hacia la Región de Ateléctasis está respirando el paciente. Por el contrario, cuanto más positivo sea a_2 , mayor será el riesgo de sobredistensión alveolar. Además, los médicos podrían utilizar los parámetros estimados junto con información empírica del paciente (por ejemplo, datos de maniobras de titulación) para tener un mejor conocimiento de su condición. De esta manera, podrían establecer rangos cuantitativos para a_1 y a_2 que indiquen más precisamente la región respiratoria donde se está realizando la ventilación. Parece probable que un análisis adicional pueda proporcionar una relación entre esos parámetros y el Stress Index del paciente, cuyo valor



(a) Paciente simulado ventilado en modo de control de volumen.



(b) Paciente simulado ventilado en modo de control de presión.

Figura 4.21: En azul, la curva P-V programada en el simulador. Los ciclos respiratorios simulados (en rojo discontinuo) se pueden comparar con las curvas $P_{rs} - V$ estimadas por el NLM del algoritmo propuesto (en negro).

representa cuantitativamente si el paciente está o no siendo ventilado en la región lineal [103].

Con los resultados satisfactorios mencionados anteriormente, el algoritmo de identificación no lineal propuesto demuestra ser una herramienta poderosa para extraer información del paciente ventilado. Por lo tanto, se utilizará a continuación con datos de pacientes reales.

4.3.4. Resultados con datos reales de pacientes ventilados mecánicamente

En esta sección, el algoritmo se prueba con señales de P_B y F de pacientes sedados bajo ventilación asistida, medidas durante una maniobra de titulación de PEEP (esta maniobra fue explicada en la Sección 2.3.2).

Se consideran tres casos de estudio, mostrados en la Fig. 4.22. En los dos primeros casos, las señales $P_B(t)$ son mediciones del mismo paciente, realizadas durante maniobras de titulación de PEEP realizadas con dos días de diferencia. El caso 3 corresponde a un paciente diferente, también bajo una maniobra de reclutamiento de titulación de PEEP. Es importante destacar que, para facilitar la interpretación de los resultados, especialmente para visualizar la correlación entre la Fig. 4.22 y la Fig. 4.24, las señales se distinguieron por secciones de colores, donde el gris corresponde al nivel más alto de PEEP en la maniobra, y el negro al más bajo.

La Fig. 4.23 muestra de manera comparativa el ajuste obtenido con ambos modelos de identificación (LM en azul y NLM en rojo). Para los tres casos en estudio, el NLM demuestra un mejor ajuste que el LM cuando el paciente está ventilado con niveles altos de PEEP (correspondientes a la Región de Sobredistensión o sus alrededores inmediatos). Por el contrario, cuando la PEEP disminuye y el paciente está ventilado en la Región Lineal, los ajustes de ambos modelos son similares.

En este contexto, el Caso 3 es especialmente ilustrativo. Se puede apreciar que se obtiene un ajuste considerablemente peor con el LM. A partir de esta información, se puede inferir que la maniobra de titulación de PEEP se realizó principalmente en la Región de Sobredistensión, en lugar de en la Región Lineal.

Los resultados de las curvas $P - V$ proporcionados por el algoritmo de estimación propuesto se muestran en la Fig. 4.24, subfigura (b), mientras que en la subfigura (a) se muestran los resultados utilizando el modelo lineal del sistema respiratorio. Para mayor claridad, las curvas obtenidas para los ciclos con la serie de PEEP ascendente se presentan en la columna de la izquierda y las obtenidas con la serie de PEEP descendente están en la columna de la derecha.

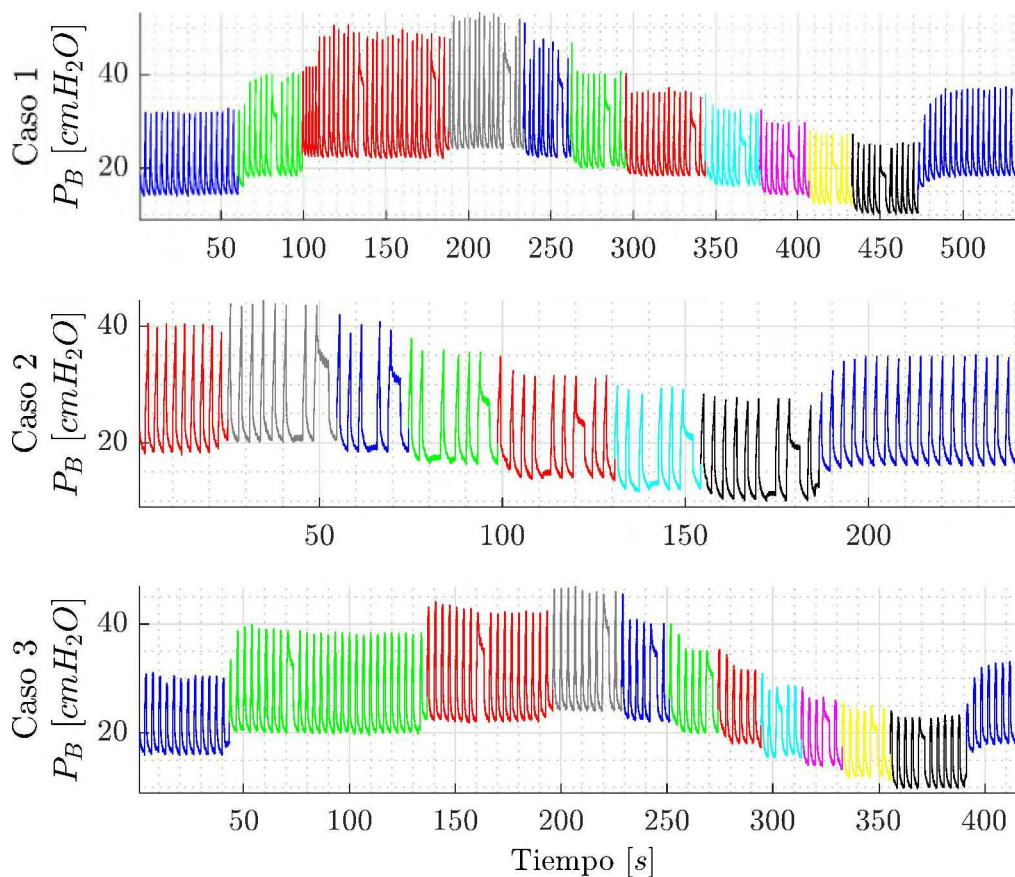


Figura 4.22: Señal de presión ($P_B(t)$) medida en dos pacientes durante maniobras de titulación de PEEP. Los casos 1 y 2 corresponden al mismo paciente, con dos días de diferencia.

Nótese que las pendientes de las líneas obtenidas con el modelo lineal (Fig. 4.24(a)) proporcionan información sobre una compliance promedio para las diferentes regiones donde el paciente está siendo ventilado, siendo de esperar que la más alta corresponda a la Región Lineal. Esta compliance promedio es típicamente utilizada por los médicos, pero es incompleta si se compara con la información disponible del algoritmo de identificación cuadrático propuesto. En efecto, las pendientes de la identificación lineal por sí solas, en ciertos casos, no son suficientes para determinar si el paciente está dentro o fuera de la Región Lineal. La información sobre la curvatura es de importancia decisiva.

La mejor manera de ilustrar esta situación es con el Caso 3. Se realizó una maniobra de titulación de PEEP estándar en el Paciente #2. Como resultado, se obtuvo una serie de líneas rectas con el LM (Fig. 4.24(a) abajo). Un análisis de sus pendientes (relativamente bajas, si se asume que la titulación ha cubierto gran parte de la Región Lineal) podría llevar a la conclusión de que el paciente sufre una reducción severa de la compliance. La situación real es bastante diferente y se puede detec-

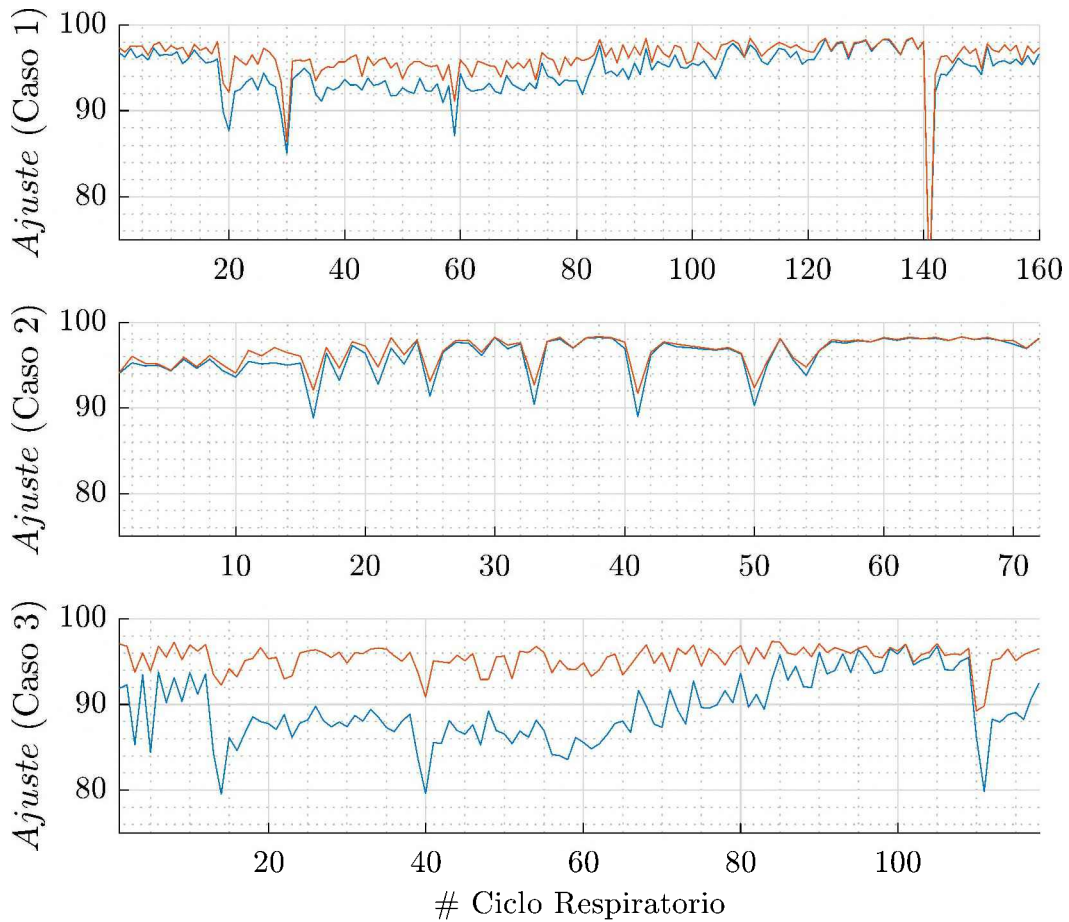
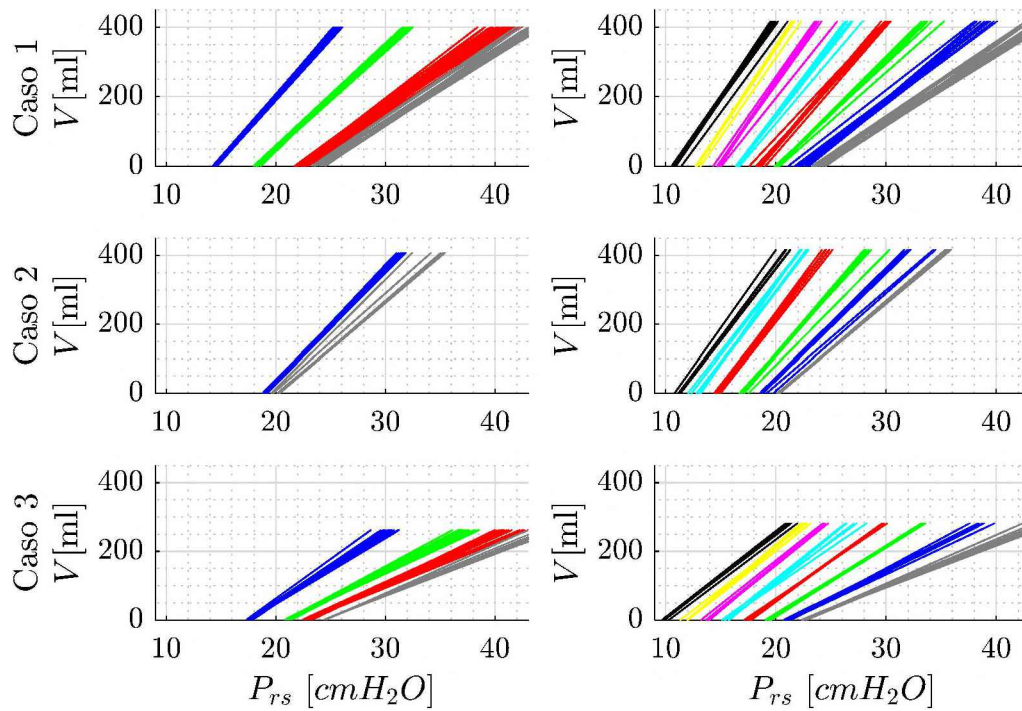


Figura 4.23: Resultados de ajuste obtenidos con el modelo lineal (en azul) y el modelo no lineal (en rojo), utilizando el criterio NRMSE.

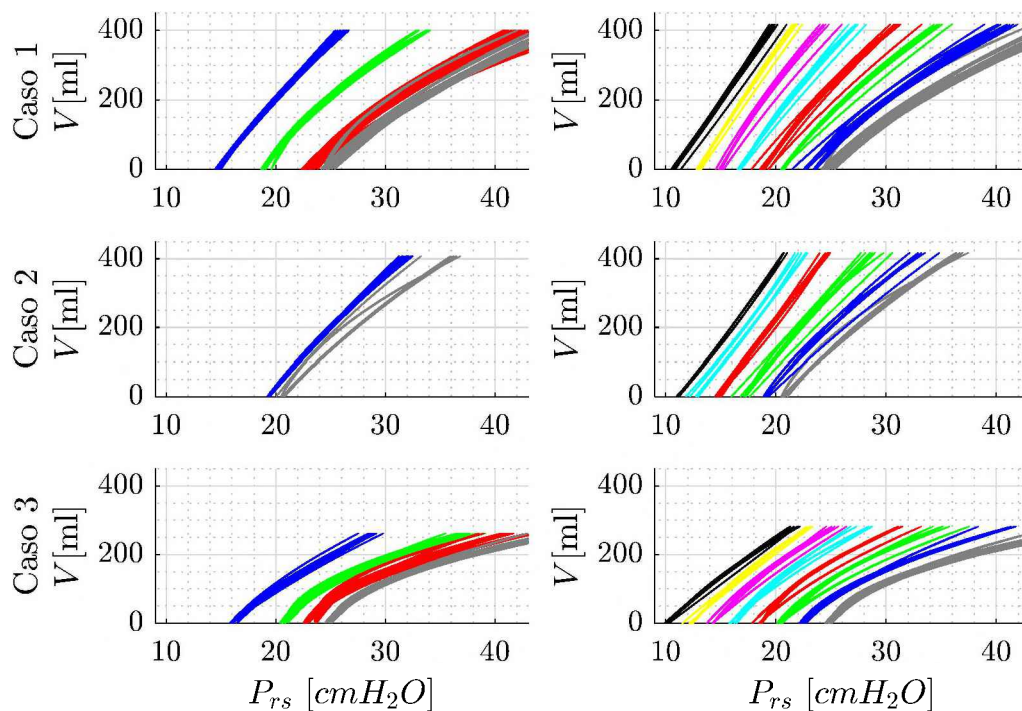
tar fácilmente a partir de las curvas en la Fig. 4.24(b), Caso 3. Como se mencionó anteriormente, las curvaturas revelan que la maniobra de titulación se realizó principalmente en la Región de Sobredistensión.

A continuación se presenta un análisis más detallado de los resultados obtenidos con el algoritmo de identificación no lineal propuesto. Centrándose en la Fig. 4.24(b), en los Casos 1 y 2 (Paciente #1), columna derecha, se puede observar un ligero cambio de concavidad (concavidad hacia la izquierda, es decir, a_2 negativo) para los valores más bajos de PEEP. Esto significa que el paciente está entrando en la Región de Atelectasis. Por lo tanto, no es deseable reducir aún más esa PEEP mínima con este paciente. Por otro lado, en el Caso 3 (Paciente #2) la concavidad aún no ha cambiado (a_2 es positivo) para el valor más bajo de PEEP. Con este resultado, el médico puede inferir que todavía hay margen para reducir el PEEP en la maniobra de titulación del Paciente #2.

Por su parte, la información del extremo superior de la maniobra de titulación de PEEP se puede ver fácilmente analizando la columna de la izquierda de la Fig.



(a) Resultados utilizando el modelo lineal (LM).



(b) Resultados utilizando el modelo cuadrático (NLM).

Figura 4.24: Curvas $P_{rs} - V$ identificadas por el algoritmo en cada ciclo respiratorio de los pacientes medidos durante las maniobras de titulación de PEEP. Los Casos 1 y 2 corresponden al Paciente #1 y el Caso 3 al Paciente #2. La columna de la izquierda muestra las curvas estimadas con la serie de PEEP ascendente, y la de la derecha muestra las curvas estimadas con la serie de PEEP descendente.

4.24(b). Por ejemplo, la curvatura pronunciada del Paciente #2 durante la PEEP más alta es un indicador claro de que el paciente está siendo ventilado en la Región de Sobredistensión. En consecuencia, es posible que la PEEP máxima aplicado durante la maniobra de titulación sea excesivo. Este es el tipo de retroalimentación en línea que los médicos pueden utilizar para tomar la decisión de aumentar o no la PEEP, ya que en este caso el paciente podría generar una lesión pulmonar debido a la sobredistensión de las unidades alveolares.

Lo anterior no es la única información sobre la condición pulmonar que se puede extraer de los resultados del algoritmo. Las pendientes de las curvas en la Fig. 4.24(b) proporcionan una idea sobre la compliance del paciente, la cual está inversamente relacionada con el parámetro a_1 , correspondiendo este parámetro a la elasticidad del pulmón en la Región Lineal.

Por lo tanto, cuanto más empinada sea la pendiente (menor a_1), mayor será la compliance. Por ejemplo, al comparar el Paciente #1 con el Paciente #2, es evidente que el pulmón de este último presenta una compliance más baja, requiriendo más presión para mover la misma cantidad de volumen Tidal.

Este análisis comparativo también puede ayudar a evaluar la evolución de un solo paciente con el tiempo. Para este ejemplo, comparemos el Caso 1 y el Caso 2, recordando que esos resultados se obtuvieron a partir de datos del Paciente #1 medidos con una diferencia de dos días. Examinando las curvas en la Fig. 4.24(b), se puede apreciar que la condición del paciente es relativamente estable. Sin embargo, a partir de la observación directa de las pendientes, se manifiestan indicios de un ligero declive. Esto se puede confirmar mejor trazando los parámetros a_1 y a_2 contra la PEEP en la Fig. 4.25. Efectivamente, se observa una tendencia creciente en a_1 , lo que implica una reducción de la compliance. Además, la inspección comparativa del parámetro a_2 muestra que, dos días después, el Paciente #1 se está acercando a la Región de Atelectasis con valores más altos de PEEP (nótese que en el Caso 2, el signo de a_2 es negativo para PEEP por debajo de 15 cmH_2O).

Por supuesto, para acciones médicas concluyentes, es necesario tener en cuenta más datos complementarios y evidencia clínica, pero estos ejemplos ilustran cómo la información proporcionada por el algoritmo propuesto puede ayudar a los profesionales de la salud en tareas de toma de decisiones, tratamiento y diagnóstico.

Como observación adicional, al comparar las técnicas empleadas, basadas en el algoritmo de Levenberg-Marquardt, con las técnicas conocidas de ajuste por mínimos cuadrados (LSF), nuestro enfoque logra un ajuste más alto a los datos, pero a expensas de un mayor tiempo de procesamiento. Dependiendo del microprocesador y la programación, hemos notado que este tiempo extra puede provocar que no

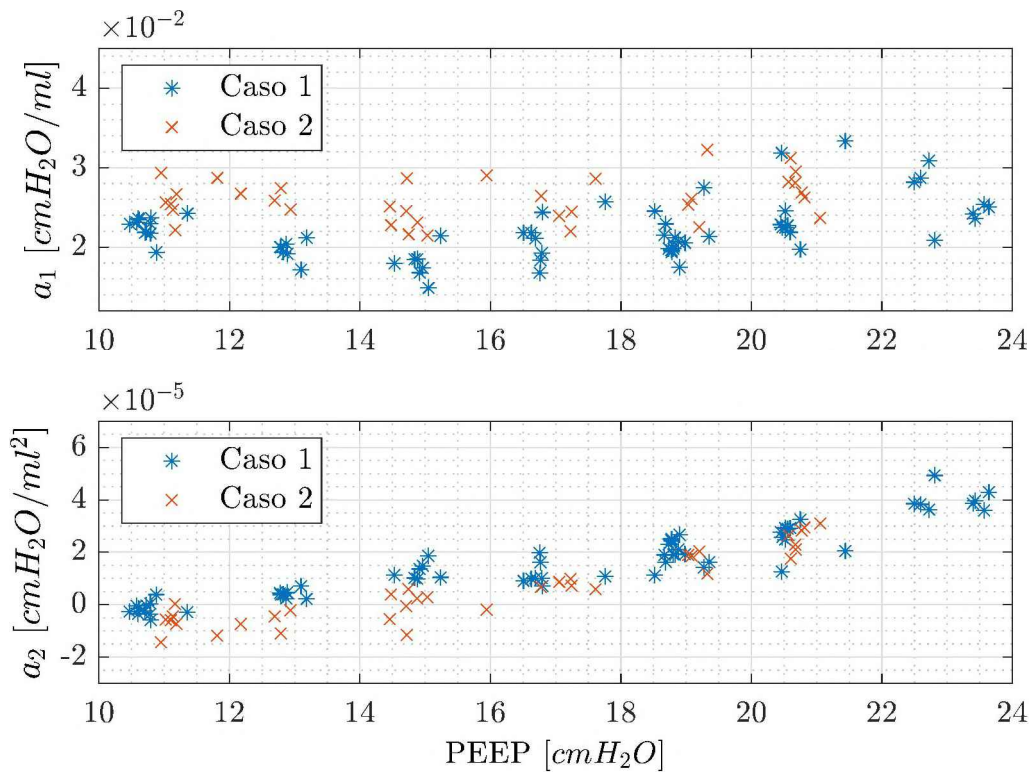


Figura 4.25: El análisis compara los parámetros a_1 (arriba) y a_2 (abajo) estimados para los Casos 1 y 2, de acuerdo con el valor correspondiente de PEEP.

se identifique un ciclo cada dos. Esto no es significativo, ya que no es una pérdida poco común en el monitoreo respiratorio.

4.4. Algoritmo de estimación en tiempo real

Este método fue inicialmente desarrollado para estimar los parámetros de un sistema híbrido de almacenamiento de energía basado en baterías de Ion-Litio y Supercapacitores para aplicaciones móviles [104]. El algoritmo se adaptó para determinar los valores de C_{rs} y R_{aw} del modelo lineal a lo largo de la inspiración y la espiración en tiempo real. La metodología de estimación empleada está basada en la combinación de dos técnicas: Diferenciadores por Modos Deslizantes Filtrantes (DMDF)[105], y estimación recursiva por mínimos cuadrados (RLS) con factor de olvido. Los DMDF son utilizados para obtener en tiempo finito derivadas robustas de las señales de presión y flujo del paciente, lo que posibilita escribir una ecuación de error generalizada [106]. Esta última es empleada por un RLS con factor de olvido para estimar los parámetros variantes del sistema descrito a través de la forma canónica generalizada de Fliess [107]. Por último, la metodología utilizada permite validar las estimaciones en tiempo real, asegurando la precisión deseada, median-

te una evaluación de la persistencia de las señales de entrada y salida del sistema (una señal es persistente si tiene suficiente cantidad de frecuencias para excitar todos los modos de respuesta del sistema a identificar). Todos estos conceptos serán desarrollados en las secciones siguientes.

4.4.1. Modelo de parámetros variantes en el tiempo

La variable de estado utilizada en este algoritmo es la presión del sistema respiratorio $P_{rs}(V)$. Por lo tanto, las ecuaciones de estado del sistema completo son:

$$\dot{P}_{rs} = F/C_{rs}(t) \quad (4.20)$$

$$P_B(t) = F R_{aw} + P_{rs} \quad (4.21)$$

siendo P_B la salida, la presión medida en la boca.

Para llevar a cabo la metodología de estimación propuesta, se requiere una ecuación lineal en los parámetros a ser estimados. Es por este motivo que los estados del sistema serán descritos en la forma Canónica Generalizada de Fliess [107], la cual se realiza mediante el cambio de variables $z_1 = P_B$. Así:

$$\begin{aligned} \mathbf{z} &= \Phi(P_{rs}, F) = \\ z_1 &= F R_{aw} + P_{rs} \\ \dot{z}_1 &= \dot{P}_B(t) = \dot{F}R_{aw}(t) + F/C_{rs}(t) \end{aligned} \quad (4.22)$$

Como puede verse en la Ec. (4.22), el estimador utilizará las señales $P_B(t)$ y $F(t)$ y sus derivadas para poder encontrar el valor de R_{aw} y C_{rs} en cada instante de tiempo. En la siguiente sección se desarrolla el algoritmo propuesto, mientras que en la Sección 4.4.3 se explica cómo obtener derivadas robustas de $P_B(t)$ y $F(t)$ empleando un diferenciador basado en Modos Deslizantes.

4.4.2. Desarrollo del Algoritmo de Estimación y Validación de Resultados en Tiempo Real

En esta sección se desarrolla la metodología empleada para obtener los parámetros del sistema (R_{aw} y C_{rs}). Como se mencionó previamente, la misma está basada en un estimador por mínimos cuadrados recursivo (RLS) con factor de olvido y posee un método para validar los parámetros estimados. Para llegar a describir la metodología utilizada, se discuten en primer lugar y brevemente los aspectos teóricos más relevantes.

Estimación recursiva basada en mínimos cuadrados

Para desarrollar el algoritmo de estimación, se utilizará la ecuación lineal en los parámetros mostrada en Ec. (4.22), reescrita cómo:

$$\eta_s(t) = \dot{z}_{s1} = \boldsymbol{\theta}_s(t)^T \boldsymbol{\varphi}_s(t) = \begin{bmatrix} m_{s1} & m_{s2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{I}_s & I_s \end{bmatrix}^T \quad (4.23)$$

siendo $\boldsymbol{\varphi}_s(t) \in \mathbb{R}^2$ el llamado regresor lineal, que emplea las señales I_s e \dot{I}_s , y $\boldsymbol{\theta}_s \in \mathbb{R}^2$ el vector de parámetros desconocidos, m_{s1} y m_{s2} . Definiendo $\hat{\boldsymbol{\theta}}(t)$ como el vector que contiene los parámetros estimados, la expresión recursiva que provee la estimación de los parámetros está dada acorde a [108] por:

$$\dot{\hat{\boldsymbol{\theta}}}(t) = -\mathbf{G} [\mathbf{R}(t)\hat{\boldsymbol{\theta}}(t) + \mathbf{r}(t)] \quad (4.24)$$

$$\dot{\mathbf{R}}(t) = -q\mathbf{R}(t) + \boldsymbol{\varphi}(t)\boldsymbol{\varphi}^T(t) \quad (4.25)$$

$$\dot{\mathbf{r}}(t) = -q\mathbf{r}(t) - \boldsymbol{\varphi}(t)\eta(t) \quad (4.26)$$

donde $\mathbf{r}(t) \in \mathbb{R}^{2 \times 1}$ y $\mathbf{R}(t) \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ son variables auxiliares. Estas últimas se inicializan en cero: $\mathbf{r}(t_0) = \mathbf{0}_{2 \times 1}$ y $\mathbf{R}(t_0) = \mathbf{0}_{2 \times 2}$. Los parámetros de diseño son la matriz de ganancia \mathbf{G} y el factor de olvido q .

Selección de parámetros del estimador

Los parámetros de diseño del RLS:

- El factor de olvido q pesa exponencialmente los datos medidos otorgando mayor relevancia a los datos actuales, con una constante de tiempo $\tau_q = 1/q$. Teniendo en cuenta la dinámica de la variación esperada de los parámetros, se otorgó un valor inicial a q , el cual fue iterativamente mejorado. Finalmente, en este caso, $q = 15$ resultó ser un factor de olvido adecuado.
- \mathbf{G} es una matriz constante de ganancia que permite determinar la velocidad de convergencia de las estimaciones. Debe ser simétrica y definida positiva, y diseñada de forma que la dinámica del proceso de estimación sea más rápida que la variación de los parámetros a estimar. En este trabajo:

$$\mathbf{G} = k_G \begin{bmatrix} k_1 & 0 \\ 0 & k_2 \end{bmatrix} = 10 \begin{bmatrix} 0,5 & 0 \\ 0 & 0,005 \end{bmatrix}$$

fue obtenida luego de exhaustivos análisis de simulación considerando diversos perfiles de presión y flujo.

Metodología de estimación en tiempo real

Aquí se presenta la metodología que permite verificar la validez de los parámetros estimados. Se basa en la evaluación del mínimo autovalor de la matriz $\mathbf{R}(t)$, $\lambda_{\min}(\mathbf{R}(t))$. Durante los períodos en los que se verifica que $\lambda_{\min}(\mathbf{R}(t))$ se encuentra por encima de un umbral diseñado, $\lambda_{Th_{pe}}$, puede garantizarse la estimación de los parámetros en un intervalo de tiempo menor que un determinado tiempo deseado T_e , tal como se muestra a continuación.

En primer lugar, a partir de la demostración de convergencia del algoritmo de estimación, se obtiene una expresión de una cota superior del tiempo de convergencia del algoritmo [108]:

$$\begin{aligned} T_{min} &= \frac{n_\tau}{2 \cdot \lambda_{\min}(\mathbf{G}) \cdot \lambda_{\min}(\mathbf{R}(t))} \leq \\ &\leq \frac{n_\tau}{2 \cdot \lambda_{\min}(\mathbf{G}) \cdot \lambda_{Th_{pe}}} = T_e \end{aligned} \quad (4.27)$$

Con $n_\tau = 3$, al menos un 95 % de exactitud en la estimación de parámetros puede ser garantizada en el tiempo T_e .

La desigualdad de la Ec. (4.27) se cumple si se verifica la llamada *Condición de estimación*

$$\lambda_{\min}(\mathbf{R}(t)) \geq \lambda_{Th_{pe}} \quad (4.28)$$

En la misma, tanto la cota de tiempo T_e , como el umbral $\lambda_{Th_{pe}}$, son parámetros de diseño de la metodología de estimación. Por un lado, el umbral es definido analizando las variaciones de $\lambda_{\min}(\mathbf{R}(t))$. Por otro lado, el tiempo T_e se define en función de la velocidad con la que se desee tener información veraz. En este caso, tomando en consideración la duración de los períodos inspiratorio y espiratorio, y los perfiles de presión y flujo, $T_e = 0,3s$ y $\lambda_{Th_{pe}} = 100$ resultaron ser valores satisfactorios.

Tomando en consideración todo lo expresado anteriormente, la metodología que garantiza la estimación en tiempo real, asegurando convergencia de los parámetros en tiempo menor a T_e , es descripta a continuación:

- *Paso 1. Cálculo de persistencia:* $\lambda_{\min}(\mathbf{R}(t))$ es evaluado de forma continua, resolviendo las Ec. (4.25)-(4.26). En esta etapa la actualización de las variables estimadas debe estar desactivada, para evitar el fenómeno de *bursting* [109], por lo cual la Ec. (4.24) es "inhabilitada" seteando la ganancia $k_G = 0$. Este paso corresponde al intervalo $t_0 - t_1$ de la Fig. 4.26. En la misma, la Fig. 4.26 muestra el estado de la estimación.
- *Paso 2. Disparo:* Al detectar suficiente persistencia (t_1 en la Fig. 4.26), la estimación es habilitada, cambiando el valor de la ganancia k_G a su valor diseñado.

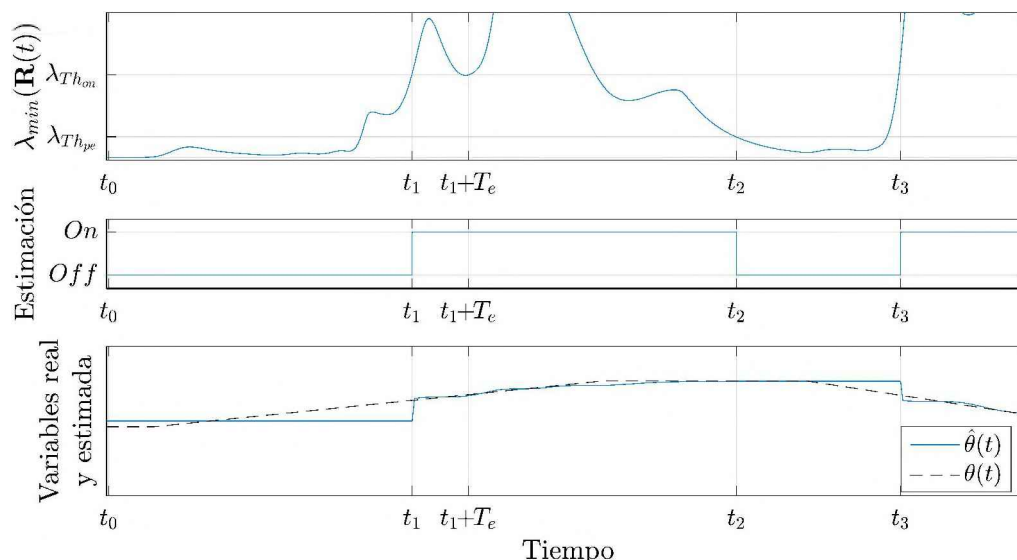


Figura 4.26: Ilustración de la metodología de estimación. (Arriba) Evolución del $\lambda_{\min}(R(t))$ y los umbrales de estimación. (Medio) Activación y detención del proceso de estimación. (Abajo) Se muestra la estimación de un parámetro arbitrario $\theta(t)$.

Para evitar ciertos efectos transitorios indeseados, el valor umbral para comenzar la estimación ($\lambda_{Th_{on}}$) es seteado en un valor distinto y mayor que el que indica persistencia suficiente ($\lambda_{Th_{pe}}$ diseñado). En este caso, se empleó $\lambda_{Th_{on}} = 2,5$; $\lambda_{Th_{pe}} = 250$.

- *Paso 3. Proceso de estimación:* una vez que se comienza a estimar, la actualización recursiva de los valores estimados continúa en tanto se cumpla la Ec. (4.28) (intervalo $t_1 - t_2$, en Fig. 4.26).
- *Paso 4. Pérdida de persistencia:* si en algún momento, $\lambda_{\min}(R(t))$ cae por debajo del umbral diseñado, $\lambda_{Th_{pe}}$ (t_3 en Fig. 4.26), se retorna al *Paso 1*.

4.4.3. Diferenciador por Modos Deslizantes Filtrante

Como se describió en la Sección 4.4.1, el algoritmo de estimación requiere conocer en tiempo real las derivadas temporales de las señales de flujo y presión en la boca. Para realizar tales cálculos de manera eficiente y confiable, se desarrollan un conjunto de DMDFs [105] [110]. Los mismos permiten obtener hasta la derivada de orden n de la señal de entrada, con tiempo de convergencia finito e insensibilidad a ruido de baja media [111],[112],[113],[114],[115], en tanto se verifique que

- La señal a diferenciar está definida en el intervalo $[t_i, \infty)$, y posee ruido medible en el sentido de Lebesgue acotado.

- La derivada n -ésima de la señal a diferenciar es Lipschitz.

A diferencia de los diferenciadores convencionales por MDSO, los propuestos en esta tesis incluyen un filtro de segundo orden por MD que rechaza eficazmente ruido no acotado de valor medio pequeño [105][110].

La convergencia de los DMDFs se demuestra en [114] empleando conceptos de homogeneidad con coeficientes de peso, donde se muestra, además, que el esquema general para los DMDFs (particularizado en (4.29)-(4.32) para este trabajo) es homogéneo de grado -1 . Esto último permite asegurar la convergencia en tiempo finito, con la adecuada selección de los parámetros de diseño del algoritmo.

DMDFs para el sistema respiratorio

Para disponer de las primeras derivadas temporales de $F(t)$ y $P_B(t)$, que se requieren para estimar los parámetros del modelo empleando Ec. (4.22), se proponen dos DMDF de primer orden en su forma no recursiva:

$$\dot{w}_{g1} = -\lambda_{g3}L_g^{1/4}|w_{g1}|^{3/4}\text{sign}(w_{g1}) + w_{g2} \quad (4.29)$$

$$\dot{w}_{g2} = -\lambda_{g2}L_g^{2/4}|w_{g1}|^{2/4}\text{sign}(w_{g1}) + (\hat{\mu}_{g1} - g(t)) \quad (4.30)$$

$$\dot{\hat{\mu}}_{g1} = -\lambda_{g1}L_g^{3/4}|w_{g1}|^{1/4}\text{sign}(w_{g1}) + \hat{\mu}_{g2} \quad (4.31)$$

$$\dot{\hat{\mu}}_{g2} = -\lambda_{g0}L_g\text{sign}(w_{g1}), \quad (4.32)$$

donde $g = F, P$, para indicar flujo o presión, w_{g1} y w_{g2} son variables auxiliares internas, $\hat{\mu}_{g1}$ y $\hat{\mu}_{g2}$ son las variables de estimación, L_g es la constante de Lipschitz de la segunda derivada de la $g(t)$ correspondiente, y los coeficientes λ_{gi} , $i = 0, \dots, 3$, son parámetros de diseño. En este trabajo se utilizan para estos últimos los valores $\lambda_{g1} = 1, 1$; $\lambda_{g2} = 3, 06$; $\lambda_{g3} = 4, 16$ y $\lambda_{g4} = 3$, conjunto que resulta adecuado según [105, 110]. Con respecto a las constantes de Lipschitz de las derivadas a calcular, si se tomaran en consideración las formas de onda ideales de la presión y el flujo, no sería posible hallar cotas teóricas válidas. Sin embargo en la práctica, tanto el flujo como la presión poseen un tiempo de subida finito, lo que permitió encontrar valores razonables para las cotas. Mediante un análisis de los datos que se poseen de pacientes ventilados, se definieron los valores de $L_F = 600 \text{ l/seg}^3$ y $L_P = 10,10^3 \text{ cmH}_2\text{O/s}^2$.

En estas condiciones, y en ausencia de ruido de medición, cada DMDF proporcionará convergencia exacta en tiempo finito a las variables deseadas [111, 112], es decir, $\hat{\mu}_{g1} = g(t)$ y $\hat{\mu}_{g2} = \dot{\hat{\mu}}_{g1} = \dot{g}(t)$.

4.4.4. Resultados de simulación y discusiones

En esta sección se presentan los resultados obtenidos al aplicar la metodología de estimación basada en DMDF para el cálculo de los parámetros del modelo pulmonar, utilizando datos del simulador presentado en la Sección 4.2.2.

La señal de flujo utilizada para la evaluación del algoritmo de estimación proviene de un paciente sedado, mientras que la señal de presión $P_B(t)$ utilizada se obtiene del simulador. En la Fig. 4.27 se muestran estas dos señales y la persistencia obtenida a partir de ellas. Para un mejor entendimiento de los resultados obtenidos, los ciclos inspiratorios se encontrarán resaltados con un fondo rojo.

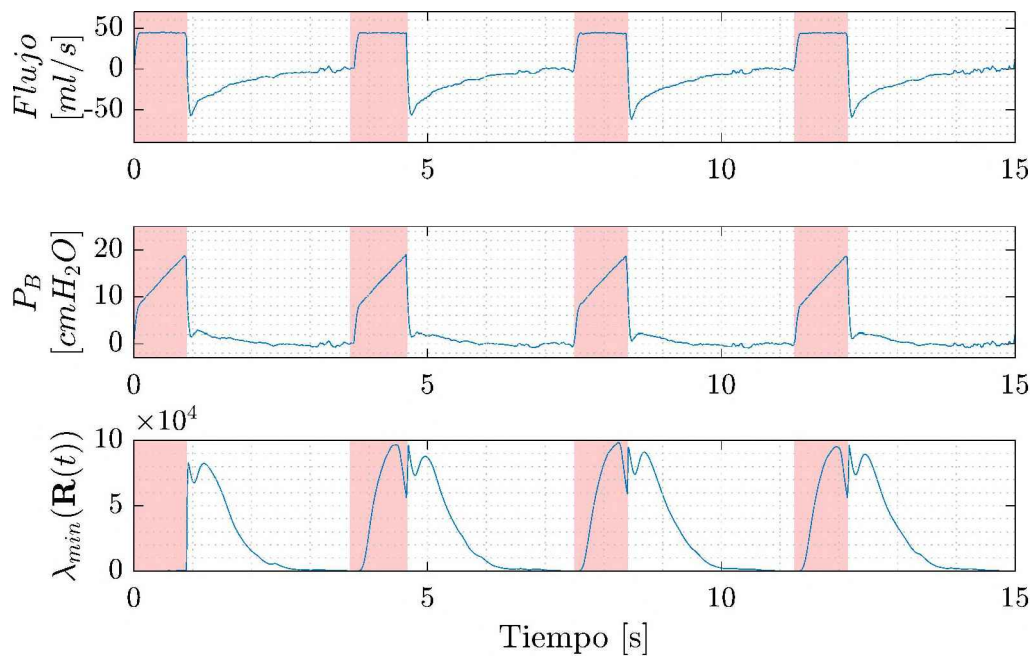


Figura 4.27: Arriba, señal de flujo de aire. Medio, presión medida en la boca. Abajo, evolución del mínimo autovalor $\lambda_{min}(\mathbf{R}(t))$.

En la Fig. 4.28 se grafican las evoluciones temporales de R_{aw} y C_{rs} reales (línea a trazos) y estimadas (línea continua). Además, se muestra la señal de activación, la cual vale 1 en los periodos en los que el algoritmo estima, y cero cuando no se cumple (4.28).

Puede observarse que los resultados de simulación son altamente satisfactorios: las estimaciones se mantienen dentro de una banda de error inferior al 3%. En particular, debe notarse la efectividad del algoritmo para realizar los seguimientos en la variación de la compliance del paciente simulado.

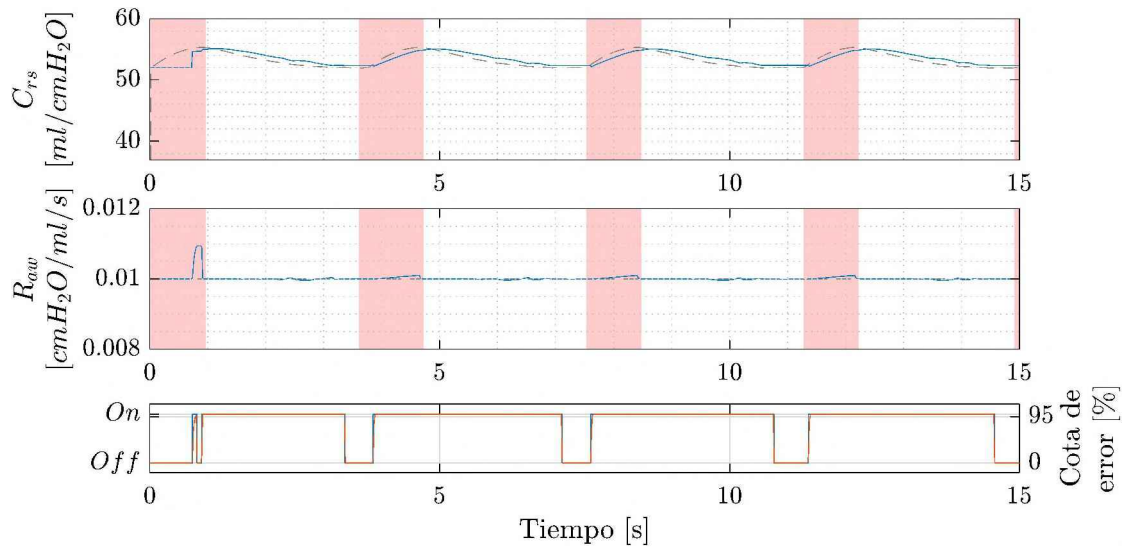


Figura 4.28: Arriba, estimación de la capacidad en función del tiempo. Medio, estimación de la resistencia en función del tiempo. Abajo, señal de activación y precisión del algoritmo.

4.4.5. Estimaciones de un paciente bajo respiración asistida

Debido a los auspiciosos resultados obtenidos con pacientes simulados, se realizaron evaluaciones preliminares utilizando el método de estimación con señales de presión y flujo medidas en un paciente real sedado ventilado mecánicamente (Fig. 4.29). Las estimaciones obtenidas se muestran en la Fig. 4.30.

Se destaca que en el comportamiento de la compliance en un paciente real, a diferencia del paciente simulado, se espera encontrar una histéresis. Esto se debe a la progresiva apertura de alveolos colapsados que ocurre durante el periodo de insuflación, representando la oposición del pulmón a aceptar un cambio de volumen y a volver a su volumen inicial [116].

Teniendo esto último en consideración, se detectó que la utilización de dos factores de olvido diferentes (q_{insp} y q_{esp}) y dos matrices de ganancia G diferentes resultaba ventajosa para obtener mejores estimaciones. El hecho de que las variaciones de la compliance durante la inspiración son mucho mayores que en la espiración (Fig. 4.30), justifica lo observado.

En cuanto a la \hat{R}_{aw} se puede ver que el comportamiento obtenido se corresponde con el propuesto en [117], donde $R_{aw} = k_1 + |F|k_2$. Esto se corresponde con los resultados obtenidos para el paciente ventilado en modo VCV, ya que la R_{aw} , función del flujo, mantiene un valor aproximadamente constante en los períodos inspiratorios y decrece en los espiratorios (donde el módulo del flujo decrece progresivamente).

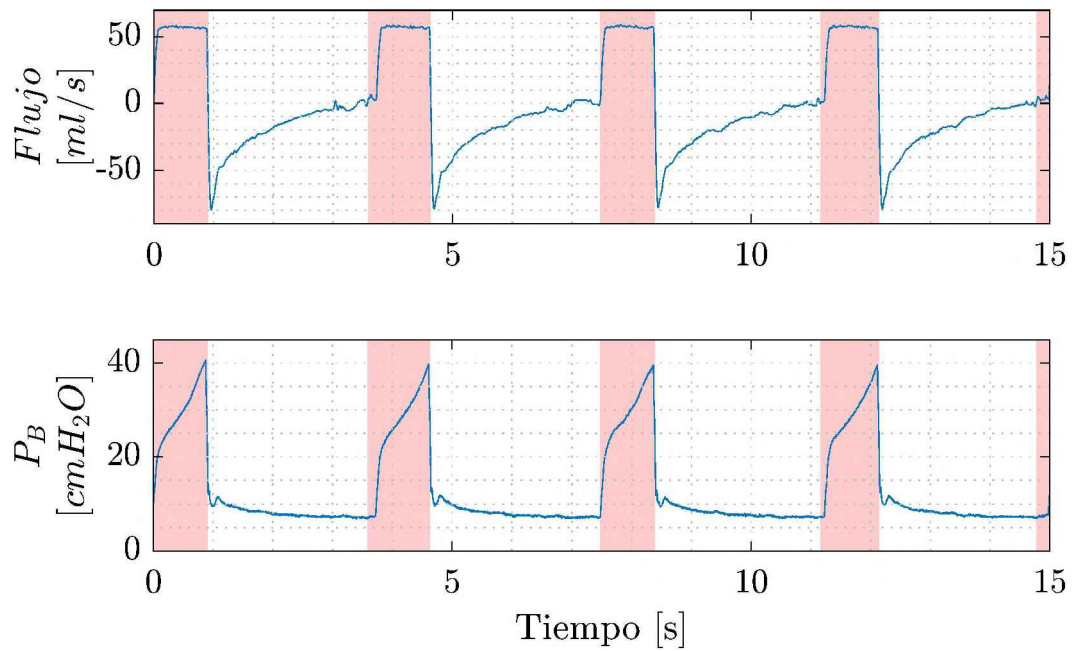


Figura 4.29: Señales de Flujo y Presión de un paciente bajo respiración asistida utilizadas en el algoritmo.

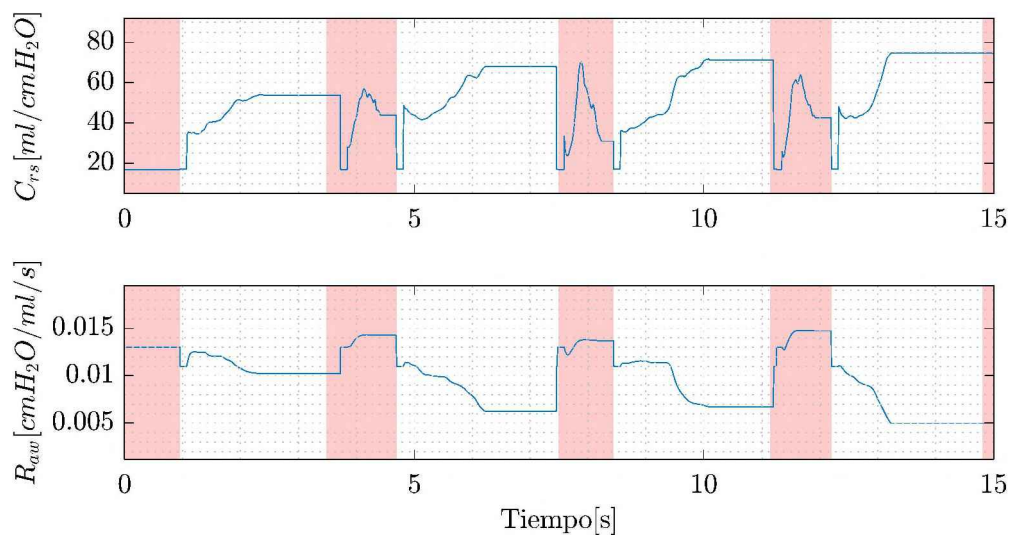


Figura 4.30: Compliance y resistencia estimadas con datos de paciente real totalmente sedado.

4.5. Resumen

En este capítulo se mostraron gran parte de los desarrollos realizados en el marco de la tesis. En primer lugar, se explicaron 3 simuladores de pacientes ventilados mecánicamente, utilizando algunos de los distintos modelos del sistema toraco-pulmonar presentados en el Capítulo 3. En segundo lugar, se presentaron los dos algoritmos de estimación de parámetros desarrollados en la tesis. El primero de ellos obtiene un valor de los parámetros del modelo cuadrático para cada ciclo respiratorio, ha sido refinado utilizando señales de los simuladores explicados en la primer aparte, y luego se expusieron los resultados obtenidos con las señales medidas en pacientes reales bajo respiración mecánica. El segundo algoritmo, diseñado para el cálculo de parámetros en baterías de Ion-Litio y Supercapacitores, y luego adaptado al marco de la respiración mecánica, obtiene el valor de los parámetros del modelo lineal en tiempo real, y los resultados obtenidos confirman la existencia de una histéresis en el sistema toraco-pulmonar, y la dependencia de la resistencia R_{aw} con el flujo. En el capítulo siguiente, se muestra el desarrollo del algoritmo “ciclo a ciclo” con el fin de adaptarlo a aplicaciones online.

Capítulo 5

Desarrollo de una aplicación para la estimación del modelo pulmonar

5.1. Introducción

En este capítulo se propuso el desarrollo de una interfaz de usuario capaz de proveer de forma online los parámetros del modelo cuadrático del paciente bajo respiración asistida, en cada ciclo respiratorio, basado en el algoritmo de estimación ‘ciclo a ciclo’. En este nuevo desafío, se requiere considerar nuevos estándares para garantizar el correcto funcionamiento de la aplicación, incluyendo aspectos como el costo computacional asociado a la ejecución del algoritmo de estimación.

Para lidiar mejor con los requisitos de tiempos de procesamiento, se ejecuta un proceso de verificación de ajuste, empleando el modelo del ciclo anterior, para evitar una nueva estimación completa del modelo en cada ciclo respiratorio. Utilizando la señal de presión de entrada del ciclo respiratorio actual y el último modelo estimado, el proceso calcula el ajuste de su salida a los datos reales y lo compara con un umbral especificado. Si el ajuste es mayor que el umbral, se omite una nueva estimación del modelo, considerando que el último realmente continúa representando al paciente, es decir, se mantiene el modelo anterior como válido. La verificación de ajuste es el mecanismo que tiene como objetivo disminuir la cantidad de estimaciones de modelos del paciente, reduciendo consecuentemente el tiempo computacional y la carga con respecto al caso de estimación continua. El umbral que define el ajuste mínimo aceptable puede setearse de forma online por el médico, dependiendo de la precisión requerida para cada paciente particular, condición o caso en estudio.

Se presentan algunos resultados obtenidos al utilizar el algoritmo con datos medidos en doce pacientes sedados con COVID-19, dos de ellos medidos durante una

maniobra de titulación de PEEP. Dicha maniobra modifica la condición del sistema respiratorio del paciente, lo que hace que esos datos sean particularmente apropiados para mostrar las características principales del algoritmo.

5.2. Algoritmo Propuesto

En esta sección se presenta una descripción detallada del algoritmo propuesto. Alimentado con datos de $P_B(t)$ y $F(t)$ como señales de entrada, ambas medidas en la boca del paciente, el algoritmo calcula y proporciona el conjunto de valores de parámetros del NLM que mejor describen los datos del paciente para cada ciclo respiratorio.

Comienza realizando una etapa de estimación completa, que consiste en estimar rápidamente los valores de los parámetros del LM para un primer ciclo respiratorio, y luego, utilizarlos para establecer las condiciones iniciales del NLM, obteniendo los valores de los parámetros del NLM para ese primer ciclo. Para los ciclos respiratorios siguientes, en lugar de repetir todo el proceso, el algoritmo verifica si los parámetros del NLM obtenidos previamente se ajustan correctamente. En caso afirmativo, se mantienen como el modelo NLM válido para el nuevo ciclo, sin necesidad de realizar ningún otro cálculo.

En cambio, será necesario obtener un nuevo modelo si el ajuste a los nuevos datos es deficiente (por ejemplo, esto puede ocurrir cuando la condición del paciente cambia de manera significativa). En este caso, primero se ejecuta la rutina de estimación del NLM, pero inicializada utilizando los últimos parámetros del NLM válidos. Solo en caso de que esta nueva estimación del NLM no sea lo suficientemente buena, se realiza la etapa completa de Estimación Completa. El nivel mínimo aceptado se establece mediante el valor umbral Γ establecido por el usuario en términos de porcentaje de ajuste.

El diagrama de flujo del algoritmo se presenta en la Fig. 5.1 y su funcionamiento detallado se explica en las siguientes subsecciones, junto con cada uno de sus bloques.

5.2.1. Adquisición del ciclo respiratorio

El algoritmo propuesto utiliza datos digitales de la presión $P_B(t)$ y la señal de volumen (V) del paciente para estimar los modelos. Éste último se obtiene indirectamente, calculado mediante el condicionamiento e integración de la señal $F(t)$ en cada ciclo respiratorio.

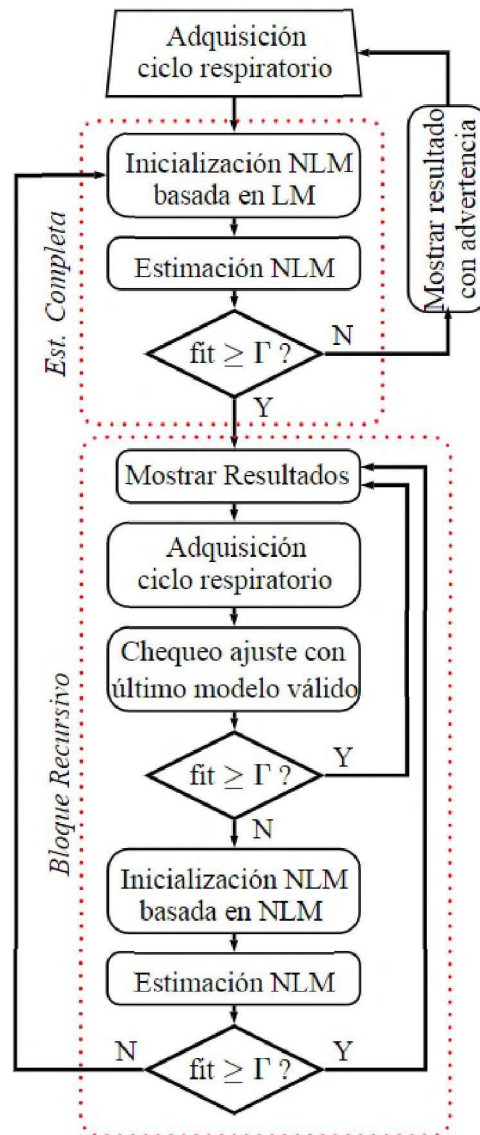


Figura 5.1: Diagrama de flujo del algoritmo propuesto.

Las señales digitales de $P_B(t)$ y $F(t)$ del paciente pueden obtenerse directamente del ventilador que está asistiendo su respiración o mediante un monitor respiratorio externo interconectado. En particular, se ha utilizado un monitor respiratorio FluxMed[®] GrE [118] para obtener las señales utilizadas por el algoritmo. Este dispositivo obtiene la señal de presión $P_B(t)$ utilizando un sensor de presión diferencial, que mide la presión en la boca del paciente en relación con la presión atmosférica. En el caso de la señal de flujo de aire $F(t)$, utiliza un pneumotacógrafo de orificio fijo, el cual puede medir su valor y dirección.

5.2.2. Estimación Completa

En el bloque *Estimación Completa* se realiza una etapa de estimación completa para obtener el modelo no lineal del sistema respiratorio de un paciente a partir de sus señales de presión y flujo en un ciclo respiratorio. Esta etapa corresponde al proceso detallado previamente en el capítulo anterior (ver Sección 4.3.2): implica una primera estimación rápida de los dos parámetros del Modelo Lineal, que permiten obtener una inicialización aproximada de la rutina de estimación del Modelo No Lineal (bloque *Inicialización NLM basado en LM*), que se lleva a cabo posteriormente (bloque *Estimación NLM*). Luego, se obtiene el ajuste de este modelo con las señales utilizadas para su cálculo, utilizando el ya presentado $NRMSE\%$.

Evaluación de ajuste: $fit \geq \Gamma$?

Finalmente, el ajuste del modelo no lineal a los datos se compara con un valor umbral Γ , que corresponde al 'porcentaje de ajuste' aceptado, seleccionado y predefinido por el usuario.

En caso de que el ajuste sea igual o supere a Γ , el modelo no lineal se considera válido para el ciclo respiratorio actual, y el algoritmo entra en el *Bloque Recursivo*.

Si, por el contrario, el ajuste es menor que Γ , los parámetros obtenidos del modelo no lineal no se consideran válidos y se muestran en un color distintivo como advertencia. Luego se adquiere un nuevo ciclo respiratorio y se debe ejecutar una etapa de estimación completa con él (el algoritmo vuelve a entrar en el bloque *Estimación Completa*).

5.2.3. Bloque Recursivo

Una vez que hay un ciclo respiratorio con un NLM válido, sus parámetros se agregan a las gráficas en la ventana de la interfaz de usuario (descrito en la sección *Mostrar Resultados*), y el algoritmo inicia un bucle en el que se decide, en cada ciclo respiratorio, si se actualiza o no el último modelo válido.

Para tomar la decisión, se adquieren los datos del siguiente ciclo respiratorio y, en lugar de realizar una etapa de estimación completa, se realiza un cálculo más simple para verificar cómo el último NLM válido se ajusta a los datos reales. En caso de que sea lo suficientemente preciso, es decir, el ajuste calculado es mayor que Γ , el último NLM se considera válido para el nuevo ciclo.

En caso de que el NLM no sea lo suficientemente bueno, se realiza una *Estimación del NLM*, pero esta vez, inicializada utilizando el último NLM válido. Es probable que la condición del paciente no haya cambiado demasiado y que esas condiciones iniciales permitan una convergencia rápida y de bajo costo. Se realiza una nueva

verificación del ajuste y, solo si esta verificación está por debajo de Γ , se realiza una etapa de estimación completa con los datos, volviendo al bloque *Estimación Completa*.

La idea detrás de realizar estas comprobaciones en primer lugar es reducir la carga computacional y el uso de los recursos del microprocesador, mientras se mantiene un seguimiento preciso de la evolución del sistema respiratorio del paciente.

A continuación, se presenta una explicación detallada de los bloques que aún no se han presentado.

Validación con último modelo

Para verificar cómo se ajusta el último NLM válido a los datos reales, se calcula un \hat{V} , obtenido alimentando al último NLM válido con el $P_B(t)$ del ciclo respiratorio actual como entrada. Luego, se evalúa El $NRMSE\%$ con ese \hat{V} y la señal de V actual (comprobación de ajuste), y este ajuste se compara con Γ , lo que resulta en dos posibles acciones:

En caso de que el ajuste sea aceptable (ajuste $\geq \Gamma$), significa que el NLM aún es válido, por lo que no es necesario realizar una nueva estimación y sus parámetros se mantienen como el NLM válido para el ciclo actual. Así, el bloque de bucle está listo para mostrar los resultados, adquirir los datos del siguiente ciclo respiratorio y repetir el proceso de comprobación de ajuste con ellos.

De lo contrario, un ajuste $< \Gamma$ indica que el último NLM válido ya no representa al paciente con la fidelidad requerida. Por lo tanto, se debe obtener un nuevo modelo.

Muestra de resultados

Cuando el algoritmo termina de procesar las señales del ciclo respiratorio actual, los resultados se guardan (opcionalmente) y se añaden a los recuadros de visualización de parámetros en la ventana de la interfaz de usuario. Una presentación ilustrativa de su versión actual, aún preliminar, se puede ver en la Fig. 5.2.

La ventana presenta tres áreas distinguibles. Una de ellas es el área de *Configuration*, donde el usuario puede establecer el umbral mínimo de ajuste aceptado y seleccionar algunas opciones de guardado (opcional) y visualización. En cuanto a esto último, se puede elegir el número de ciclos a mostrar, con un valor predeterminado de 100. En caso de establecerse en 1, solo se mostrarán los valores actuales de las señales, parámetros y ajuste asociado. También se encuentran allí los botones para iniciar y detener manualmente el proceso de estimación.

Una segunda área se identifica como *Signals*, y allí se muestran las señales de entrada, flujo de aire $F(t)$ y presión $P_B(t)$, en los rangos de tiempo correspondientes

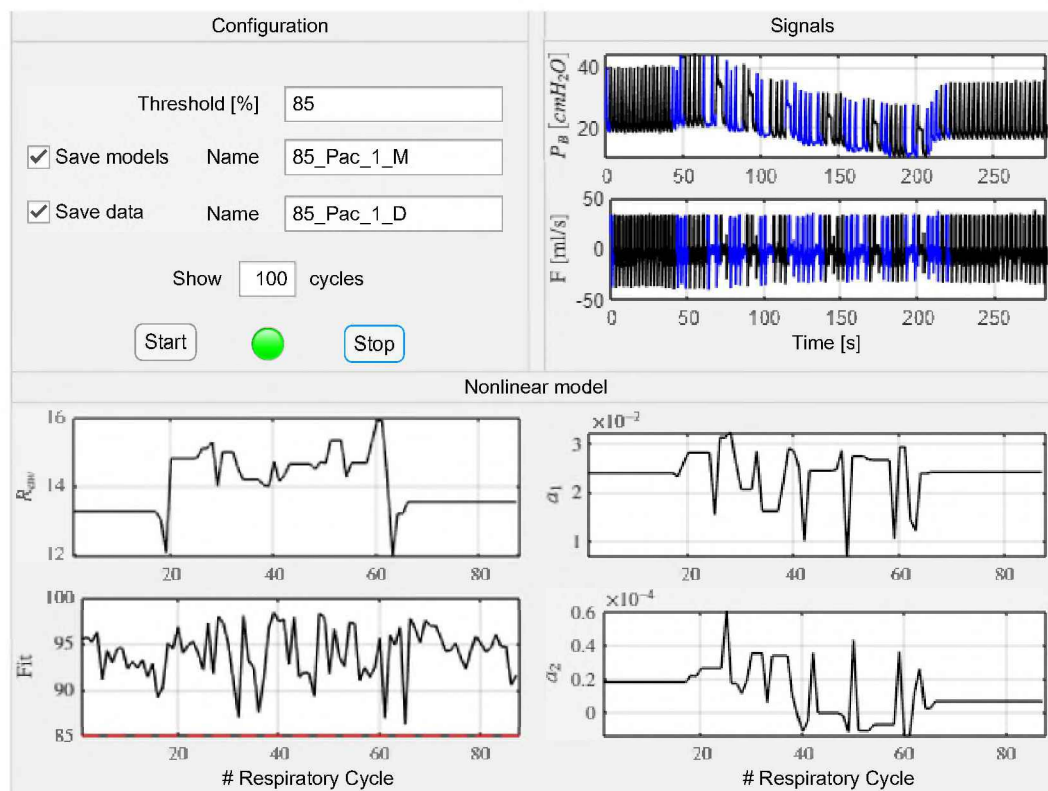


Figura 5.2: Interfaz de usuario preliminar.

al número de ciclos establecido.

Finalmente, el área en la parte inferior, titulada *Nonlinear Model*, muestra los valores de los parámetros válidos del NLM para el rango de los últimos ciclos elegidos, así como su ajuste logrado.

En caso de que el algoritmo no pueda alcanzar un ajuste $\geq \Gamma$, entonces se muestran al usuario los parámetros resultantes 'inválidos' y las señales del ciclo, pero utilizando un color rojo distintivo.

En cuanto a los gráficos mostrados, solo se presenta una primera versión de la interfaz de usuario, mientras que actualmente se está llevando a cabo una investigación para establecer qué información presentar y cómo mostrarla, de manera que ayude mejor a los médicos.

5.3. Resultados utilizando datos de pacientes reales

Las principales características del algoritmo se demuestran y analizan a través de algunas pruebas y comparaciones realizadas con datos obtenidos de doce pacientes sedados con COVID-19 bajo ventilación asistida. Los resultados gráficos corresponden a los pacientes #1 y #2. Cabe señalar que los resultados presentados en esta tesis no se muestran dentro de la interfaz de usuario.

Primero, se presentan y discuten los resultados obtenidos por el algoritmo para 160 ciclos respiratorios del paciente #1. Se pueden ver sus señales originales de $P_B(t)$ y $F(t)$ en la Fig. 5.3.

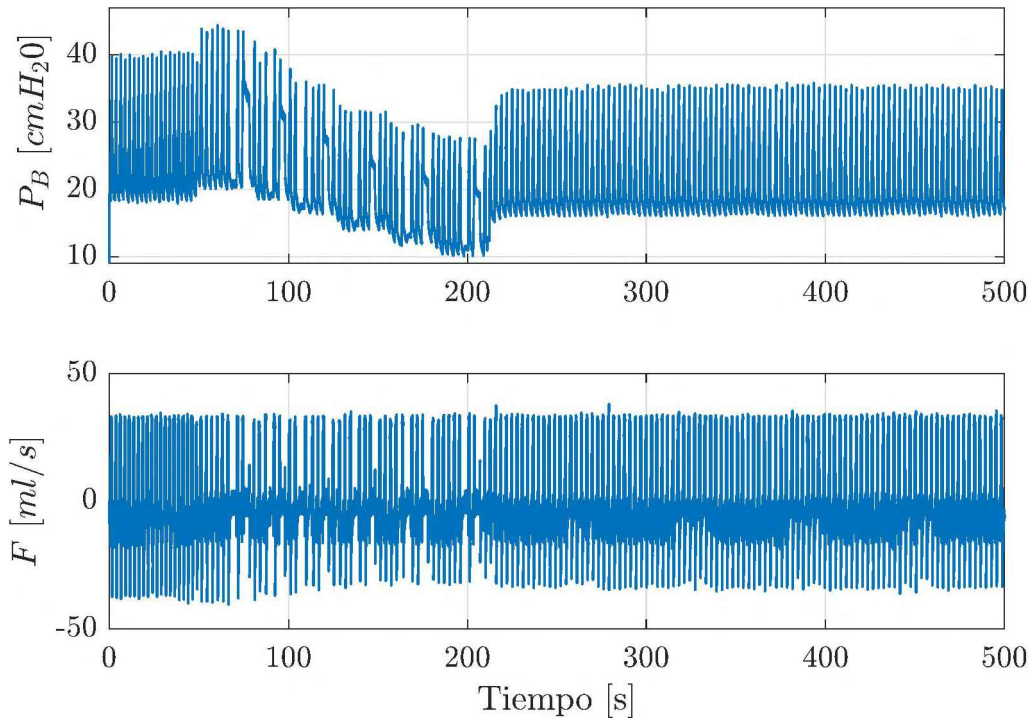


Figura 5.3: 160 ciclos respiratorios de las señales del Paciente #1, $P_B(t)$ y $F(t)$, para ser procesados por el algoritmo.

Se realizó una maniobra de titulación de PEEP en el paciente durante el intervalo de 50 a 215 segundos. Durante una maniobra de este tipo, se producen cambios significativos en la mecánica respiratoria de los pacientes [119], y por lo tanto, se espera que el algoritmo necesite reestimar el NLM al menos en cada cambio del valor de PEEP, dependiendo del valor de Γ seteado.

Además, para comparar resultados y rendimiento, las mismas señales se procesan utilizando un ciclo de “Estimación Continua”, donde se realiza una estimación del modelo no lineal para cada ciclo respiratorio. Excepto para el primer ciclo respiratorio, donde se realiza una Estimación Completa, el proceso de “Estimación Continua” consiste en adquirir el siguiente ciclo respiratorio y realizar una estimación del NLM, inicializada en función del último NLM. La estimación obtenida se toma como el NLM válido independientemente del ajuste, a menos que ocurra el raro caso en el que el algoritmo no logra converger. Aunque esto no ocurrió para los datos probados, en dicho caso, el ciclo se descartaría y se marcaría como “sin modelo disponible”, y el nuevo ciclo se inicializaría utilizando el NLM previo anterior.

Por lo tanto, las tres primeras gráficas en la Fig. 5.4 representan los parámetros

del NLM de cada ciclo respiratorio obtenido al utilizar el algoritmo desarrollado con $\Gamma = 85\%$, en comparación con los obtenidos al estimar un nuevo modelo en cada ciclo (Estimación Continua). Además, la cuarta gráfica indica si se realizó una nueva estimación para obtener el NLM del ciclo ('on'), en contraposición a considerar válido el anterior después de la comprobación de ajuste ('off'). Por supuesto, la indicación correspondiente al proceso de estimación continua es permanentemente 'on'. Por último, la quinta fila muestra los ajustes obtenidos en los dos casos, junto con el umbral seleccionado Γ .

Como se puede observar por las indicaciones de 'on', hay varias reestimaciones durante la maniobra de titulación de PEEP, pero después de ella, cuando se establece y se deja fija la configuración del ventilador, el NLM estimado permanece válido durante el resto del intervalo, con una precisión mayor que Γ . Se espera que el algoritmo active una nueva estimación de modelo solo cuando haya un cambio significativo en el sistema respiratorio, debido a alguna condición de salud, o cuando ocurra un evento irregular, es decir, el ventilador hace una pausa inspiratoria para medir la presión en meseta, el médico modifica la PEEP u otro ajuste, entre otros.

Como se puede ver, una vez que se estima un nuevo NLM para un ciclo respiratorio con el algoritmo propuesto, ese NLM permanece válido durante algunos de los ciclos siguientes, donde el ajuste se encuentra entre el umbral establecido y el ajuste máximo alcanzable, dado por la estimación continua.

Para ilustrar las ventajas de realizar solo una comprobación de ajuste en lugar de tener que reestimar un modelo, tanto el algoritmo propuesto como el bucle de "Estimación Continua" se aplicaron a los datos correspondientes a doce pacientes sedados de diferentes características. Se contaron, promediaron y compararon los tiempos tomados para procesar esas dos etapas. Por lo tanto, la Tabla 5.1 muestra la relación entre el tiempo promedio tomado para realizar una comprobación de ajuste y el tiempo promedio tomado para ejecutar una 'estimación continua'.

Como se puede apreciar, la comprobación de ajuste requiere una parte muy pequeña del tiempo de procesamiento requerido por una "Estimación Continua". Por lo tanto, es inmediato inferir que el algoritmo desarrollado permite un uso más eficiente de los recursos de procesamiento, lo que resulta en una reducción de la carga computacional y del tiempo. La mejora del algoritmo presentado sobre el método de estimación continua es notable, teniendo un impacto favorable en cuanto a un menor consumo de energía, es decir, un menor uso de batería y una mayor vida útil del dispositivo de monitoreo.

Un segundo conjunto de pruebas tiene como objetivo aclarar el papel del umbral

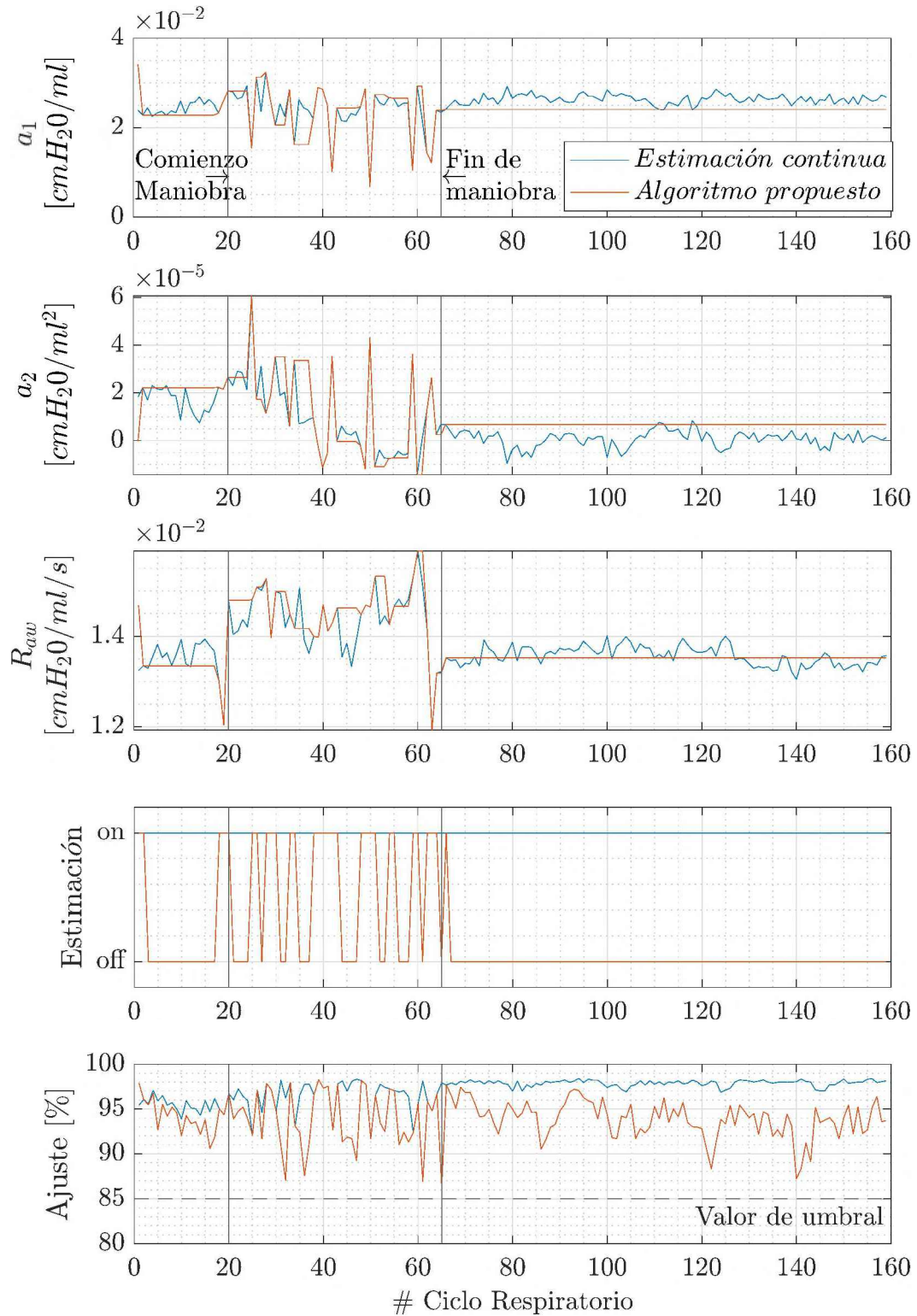


Figura 5.4: Las tres primeras gráficas superiores muestran los valores de los parámetros del NLM calculados por el algoritmo, en comparación con los obtenidos mediante estimación continua. La cuarta gráfica indica si se realizó una nueva estimación para obtener el NLM del ciclo. La última gráfica muestra el ajuste obtenido en cada ciclo respiratorio.

Patient	$t_{FC}/t_{CE}, 100\%$
#1	4.16 %
#2	3.68 %
#3	3.94 %
#4	4.72 %
#5	5.08 %
#6	3.87 %
#7	4.06 %
#8	4.82 %
#9	4.02 %
#10	3.91 %
#11	4.89 %
#12	3.29 %

Tabla 5.1: Promedio de la relación del tiempo por ciclo tomado para realizar la comprobación de ajuste (t_{FC}) versus el tiempo por ciclo tomado para realizar una “Estimación Continua” (t_{CE}).

Γ , ilustrando cómo una selección adecuada de su valor podría reducir drásticamente el tiempo y los recursos de estimación requeridos, mientras que exigir una precisión demasiado alta puede resultar en cálculos prolongados y terminar sin poder obtener modelos válidos. Con este fin, el algoritmo se ejecutó utilizando el conjunto de datos del paciente #2 con cinco valores diferentes para la precisión mínima deseada, en particular $\Gamma = 75, 80, 85, 90$ y 95 fueron seleccionados. También se realizó una maniobra de titulación de PEEP en el paciente, en este caso durante casi todo el intervalo mostrado (160 ciclos respiratorios, aproximadamente 500 segundos). Las señales $P_B(t)$ de cada uno de los casos se muestran en la Fig. 5.5.

el algoritmo muestra el ciclo respiratorio de color azul cuando se obtuvo un NLM válido a través de una etapa de estimación completa; en cambio, el ciclo se muestra en negro cuando el NLM válido del ciclo anterior fue adecuado para representarlo y, por lo tanto, se mantuvo como válido; finalmente, el ciclo respiratorio en color rojo indica que no se pudo obtener un modelo válido para esos datos con la precisión requerida.

Se puede notar de inmediato que, cuando se solicita una alta precisión, como al seleccionar $\Gamma = 95$, el algoritmo intenta obtener un nuevo modelo en casi cada ciclo respiratorio, aumentando así la carga computacional. Además, al analizar los ajustes finales, se observó que cuando se especificaba un valor alto para Γ , había un gran

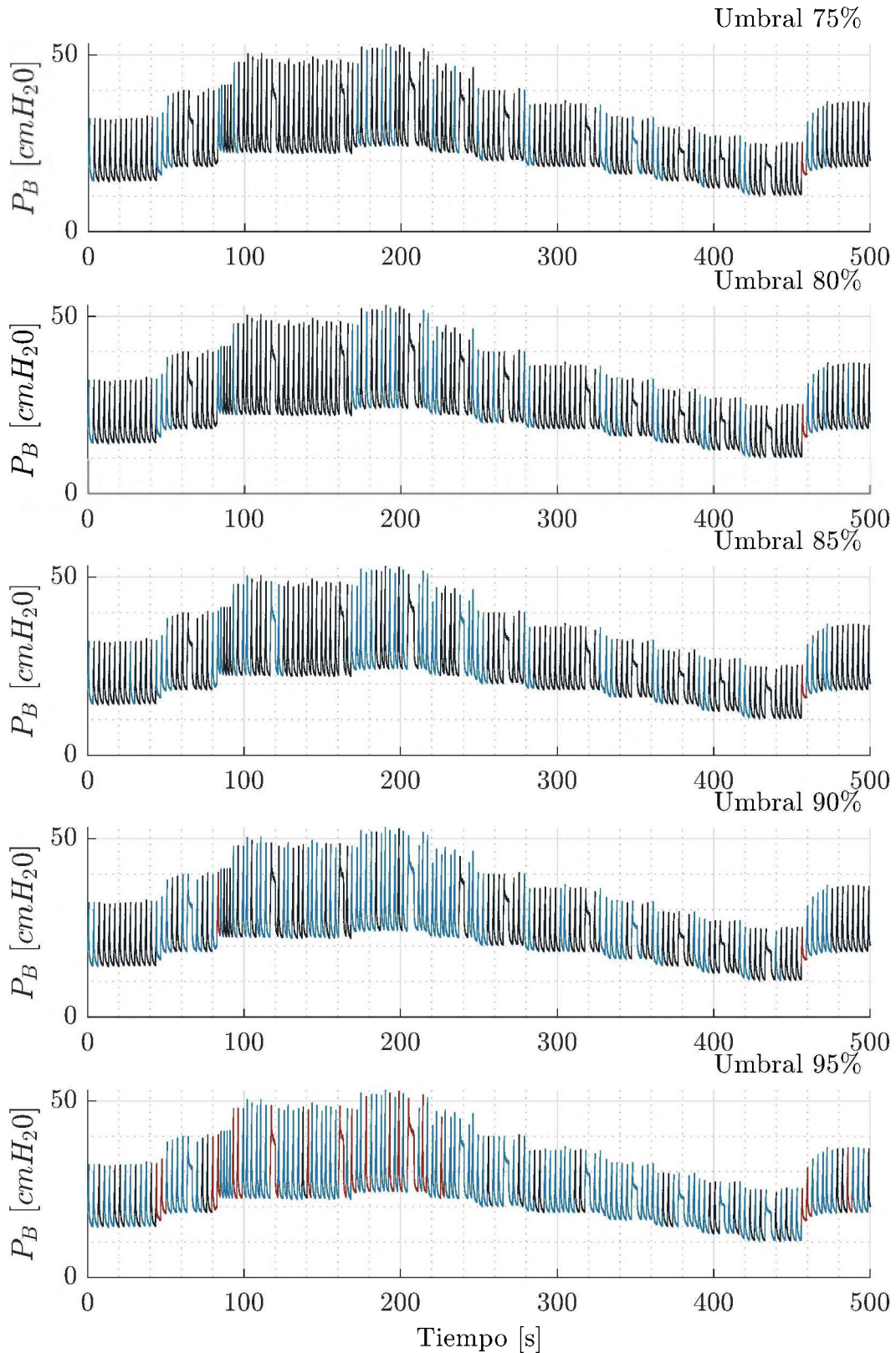


Figura 5.5: Datos de presión de la señal para cinco valores diferentes del umbral. El código de colores indica si se pudo obtener un NLM válido para cada ciclo, realizando una nueva estimación (azul) o solo mediante una comprobación de ajuste (negro), o no (rojo).

número de ciclos donde muchos de los NLM, incluso los reestimados, no lograban alcanzar el ajuste mínimo establecido. Por ejemplo, en la prueba con $\Gamma = 95$, solo en el 88 % de los ciclos fue posible obtener un NLM válido, y en la mayoría de ellos, el 79 %, se tuvo que reestimar el NLM. Sin embargo, si se establece Γ en el 85 %, se obtuvo un NLM válido en el 99,35 % de los ciclos, y solo el 30 % de ellos se reestimaron.

Para ilustrar esta situación, la Fig. 5.6 muestra algunos ciclos de la señal de volumen estimado \hat{V} , calculados con los modelos obtenidos por el algoritmo con $\Gamma = 95$, junto con los datos originales de V del paciente. Aunque las señales se superponen y parecen prácticamente coincidentes, tres de los modelos no pudieron alcanzar el ajuste mínimo requerido (95 %), por lo que el algoritmo los considera inválidos y se muestran en rojo.

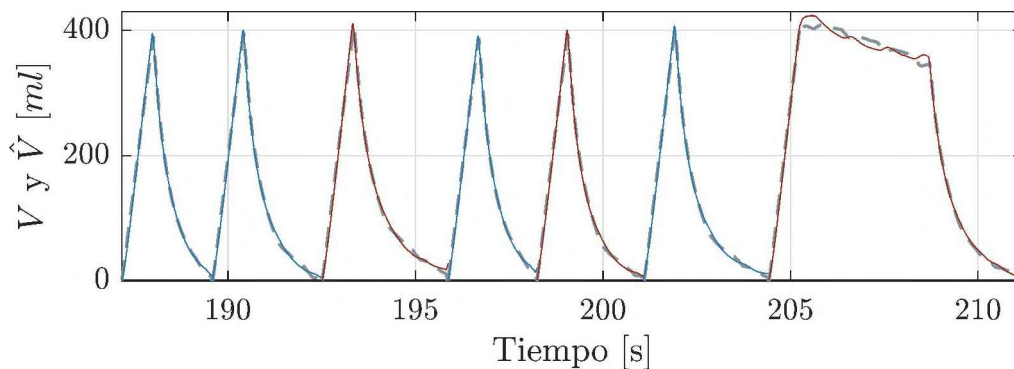


Figura 5.6: Intervalo de 187 – 211,2 segundos de los volúmenes estimados \hat{V} del paciente #2, junto con sus datos originales de V , correspondientes a la prueba con $\Gamma = 95$ (Fig. 5.5, quinta fila).

Por el contrario, cuando se selecciona un valor bajo para Γ , el algoritmo realiza menos cálculos a expensas de mostrar valores de parámetros que representan menos precisamente al paciente. Cuando Γ está alrededor del 85 o 90 %, se logra un buen compromiso entre obtener un buen modelo y la carga computacional. En algunos casos, no se observa una mejora notable, como durante la maniobra de titulación de PEEP en los ejemplos, ya que la descripción del paciente necesitaba ser constantemente actualizada y el proceso de estimación se activaba al menos en cada cambio de valor de PEEP, independientemente de Γ . Sin embargo, una vez finalizada la maniobra y el paciente estaba ventilado con señales estables de $P_B(t)$ y $F(t)$, una nueva estimación solo tenía que activarse en unos pocos ciclos respiratorios, excepto cuando se solicita un ajuste casi perfecto (ver tanto las Fig. 5.4 como 5.5).

Tener en cuenta que, durante algunas situaciones o cambios, no es posible obtener un NLM válido, incluso con un requisito de precisión no tan exigente. Este es el

caso que se puede observar para el intervalo de tiempo de 452,5 – 469,5 segundos, donde un ciclo se muestra en rojo para todas las cinco pruebas presentadas (ver Fig. 5.5). Los volúmenes estimados \hat{V} para estos ciclos se muestran junto con sus datos originales de V , correspondientes a la prueba del algoritmo con $\Gamma = 85$, como se muestra en la Fig. 5.7.

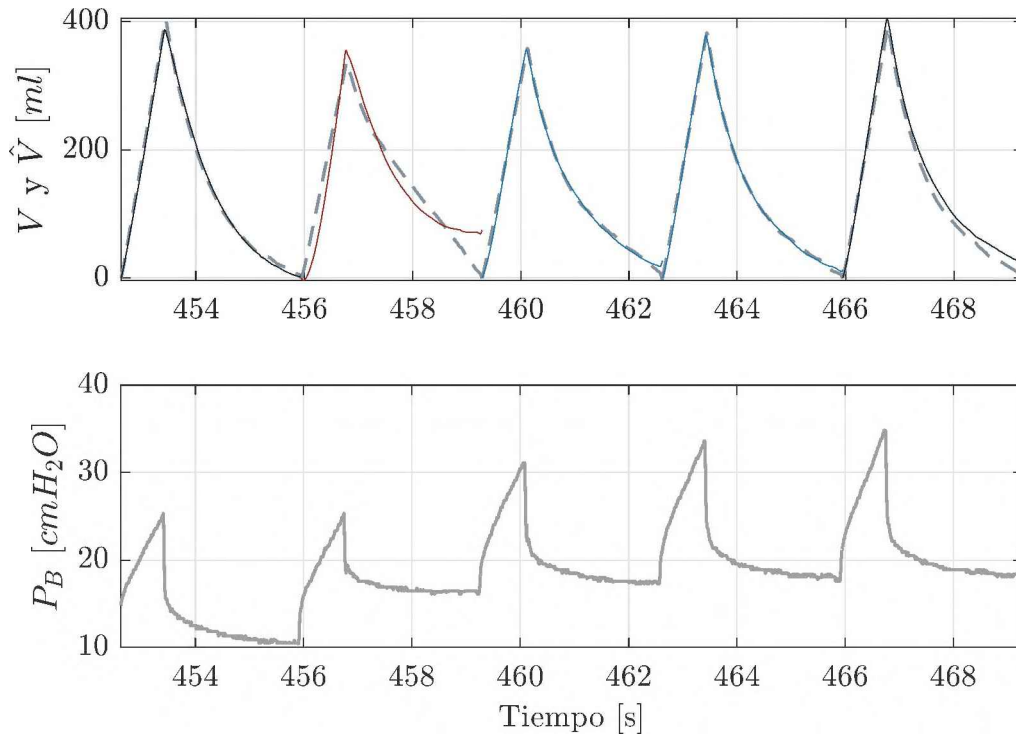


Figura 5.7: Ventana de cinco ciclos de los volúmenes estimados \hat{V} del paciente #2 junto con sus datos originales de V , y de la presión $P_B(t)$, correspondientes al intervalo de tiempo 452,5 – 469,5 segundos de la prueba del algoritmo con $\Gamma = 85$ (ver Fig. 5.5, tercera fila).

El ciclo rojo, donde no se pudo obtener ningún valor de NLM válido con ninguno de los umbrales probados, se corresponda con el incremento de la PEEP justo en el segundo ciclo respiratorio. Este salto de PEEP deja un volumen atrapado en el sistema toraco-pulmonar, el cual no se ve reflejado en la señal V del paciente medido.

5.4. Resumen

En este capítulo se explicaron los cambios introducidos en el algoritmo de estimación “ciclo a ciclo” para adaptar su futura utilización de forma online. La nueva configuración del umbral Γ para seleccionar cuales ciclos son necesarios volver a

estimarlos trae como beneficio una reducción en el costo computacional, ahorrando principalmente energía, y la posibilidad de programar dicho umbral de acuerdo a las necesidades del paciente. En el siguiente capítulo se explicarán los primeros pasos en el desarrollo de un control por modos deslizantes para una válvula espiratoria, utilizando un modelo no lineal de un respirador comercial validado experimentalmente en la bibliografía.

Capítulo 6

Control de válvula respiratoria empleando técnicas robustas basadas en modos deslizantes

6.1. Introducción

En este capítulo se abordan los desafíos asociados con el control de la etapa de espiración en los sistemas de ventilación mecánica mediante una solución robusta y efectiva basada en control por modos deslizantes. En particular, la propuesta de control que se presenta se encuentra basada en un modelo no lineal que ha sido recientemente validado. Así, el objetivo es superar las limitaciones de los enfoques tradicionales y proporcionar una solución robusta y eficaz, que supere las soluciones disponibles en la literatura. Los resultados demuestran el potencial de esta estrategia de control en entornos clínicos reales. El enfoque de control por modos deslizantes mejora el desempeño y la estabilidad de los sistemas de VM, lo que contribuye a una terapia de ventilación más efectiva y a una mejor recuperación de los pacientes.

La respiración, y en particular la VM, puede dividirse en dos fases: inspiración y espiración. Durante la inspiración, se suministra un flujo de gas al paciente y se aumentan las presiones en el circuito (esto es el sistema de tubos que conecta el paciente con el respirador) y el sistema toraco-pulmonar, mediante la regulación de las válvulas correspondientes. En la espiración, las presiones disminuyen por acción de la válvula de exhalación, logrando una presión PEEP al final de la espiración adecuada [120],[121]. Los sistemas dinámicos involucrados y los enfoques de modelado y control desempeñan un papel crucial en la correcta ejecución de la VM, contribuyendo así a la recuperación exitosa del paciente.

El desempeño de los sistemas de VM presenta desafíos desde la perspectiva de los sistemas dinámicos. El rango dinámico paramétrico del sistema puede extenderse por *más de cuatro órdenes de magnitud* [10], resultando especialmente desafiante para el control [120]. Además, la interacción no lineal entre el paciente y el circuito durante la etapa de espiración, a través de válvulas basadas en un esquema de equilibrio de fuerzas [122],[123], introduce cierto nivel de complejidad adicional. Así, se requiere un control preciso para cumplir con los requisitos de desempeño en el dominio del tiempo, como una rápida caída de la presión sin superar el nivel de PEEP (evitar *overshoot*) y el mantenimiento del flujo espiratorio dentro de los límites establecidos (sin oscilaciones). El control de la etapa de espiración es el desafío más complejo en los sistemas de VM [10]. Para abordar estas dificultades, el uso de tecnologías de control es fundamental.

En cuanto a los enfoques de control existentes, se pueden encontrar referencias en la literatura, como, por ejemplo, en [121], [124] o en [125], que aunque resultan ser casos típicos, presentan serias restricciones, según se discute en [126]. En el estudio presentado en [127], se propone el diseño de un sistema de VM basado en un sistema de suministro de flujo mediante una turbomáquina [10], donde también se presenta una metodología de control para las etapas de inspiración y espiración. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el modelo utilizado en [127] para el diseño del control se deriva bajo suposiciones de linealidad, mientras que solo se considera un conjunto de parámetros del sistema, que cubre solo un paciente, para los resultados subsiguientes en simulación. Puede citarse el estudio en [126] como una de las propuestas de control más reciente para el sistema espiratorio, donde además se deriva un modelo dinámico del ciclo espiratorio completo (incluyendo paciente, circuito, y válvula por balance de fuerzas). Sin embargo, es fundamental observar que el sistema de control propuesto en [126] no se desarrolla con rigurosidad analítica, lo cual impide proporcionar garantías de desempeño, y, fundamentalmente, de estabilidad.

Ante estos desafíos, el control por modos deslizantes puede destacarse como una estrategia prometedora para abordar la problemática del control en la etapa de espiración en sistemas de VM [128],[129]. Los modos deslizantes ofrecen una solución efectiva para lidiar con sistemas altamente no lineales, y también robusta, lo que permite abordar el amplio rango de variación paramétrica del sistema espiratorio. Así, la capacidad de los controladores por modos deslizantes para lograr un seguimiento preciso de referencias de control y su inmunidad a ciertas perturbaciones y variaciones paramétricas hacen que sean especialmente adecuados para abordar la complejidad dinámica de los sistemas de VM. Es importante mencionar que re-

cientemente se han presentado estudios donde se aplican metodologías basadas en modos deslizantes a sistemas de ventilación mecánica [130],[131]. Sin embargo, en estos estudios, los sistemas de control por modos deslizantes se apoyan en estrategias adicionales, algo más complejas de implementar, como por ejemplo el uso de métodos adaptivos [130], o simulaciones en condiciones particulares sin considerar rangos de variación paramétrica del sistema [131]. Adicionalmente, los resultados presentados en los mismos, por simulación, corresponden a modelos teóricos del sistema, sin validación experimental.

En este contexto, en este capítulo se aborda el diseño y la implementación de un controlador por modos deslizantes para el control de presión en la etapa de espiración de sistemas de VM. Así, el objetivo es superar las limitaciones de los enfoques tradicionales y proporcionar una solución robusta y eficaz para el control de ciclo espiratorio en VM. En particular, se considera un modelo de un respirador real, que ha sido experimentalmente validado en [126]. En resumen, se aborda el desafío del control preciso y efectivo en la etapa de espiración de los sistemas de VM con técnicas de control no lineales con sólida base teórica. A través del enfoque del control por modos deslizantes, se busca proporcionar una solución robusta y eficiente para mejorar el desempeño y la estabilidad de los sistemas de VM. Los resultados obtenidos demuestran el potencial de esta estrategia de control y su aplicabilidad en entornos clínicos reales.

6.2. Modelo circuito espiratorio

En esta sección se define el marco teórico del modelo matemático que define al circuito espiratorio. Es importante notar que esta sección se encuentra esencialmente tomada de [126], donde el modelo utilizado en este capítulo fue validado experimentalmente y empleado para diseñar el control de la válvula, obteniéndose buenos resultados. El lector interesado es referido a aquél para una discusión en detalle de la derivación del modelo considerado para este estudio.

En la Fig. 6.1 se presenta el modelo neumático de un paciente conectado a un sistema de VM. En este modelo, a diferencia de los anteriores, se toma en cuenta la resistencia y compliance del circuito del respirador, debido a que las mediciones de flujo y presión que se disponen son aquellas medidas en el respirador, y no en la boca del paciente como ocurría en los capítulos anteriores. Además, se establece una relación estándar de flujo volumétrico $F(t)$ a través de un área efectiva A , basándose en la suposición de flujo isotrópico y una diferencia de presión relativamente baja entre las ubicaciones corriente arriba y corriente abajo. Según los resultados presen-

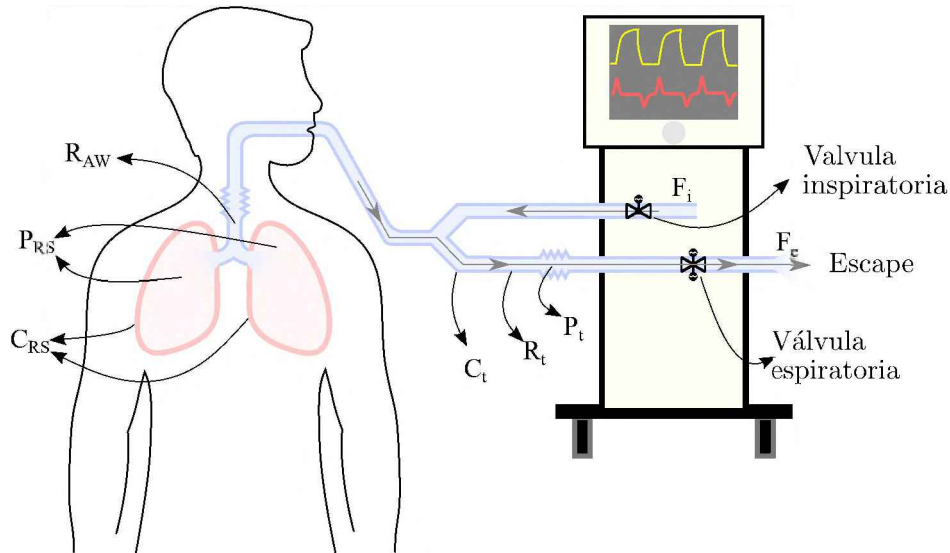


Figura 6.1: Esquema de un sistema general de ventilación mecánica. Se indican los componentes principales, utilizados en el modelo de la Sección 6.2, como compliancias y resistencias (C y R). Además, se muestra el flujo espiratorio F_e y el flujo pasante F_i .

tados en [132], esta relación puede expresarse como:

$$F = \frac{1}{\rho} \sqrt{|\Delta P|} \text{sign}(\Delta P) \quad (6.1)$$

donde $\text{sign}(\cdot)$ representa el operador de signo utilizado para determinar la dirección del flujo y ρ es un parámetro relacionado con la resistividad de la vía al paso del flujo, expresado en $\sqrt{\text{cmH}_2\text{O}}/\text{L}/\text{s}$. El flujo se expresa en L/s (litros por segundo) y ΔP es la diferencia de presión medida en cmH_2O [10]. Por otro lado, como se ha explicado en capítulos anteriores, la relación entre volumen y presión puede describirse mediante la compliance. Aunque la compliance del paciente y del circuito son no lineales, la hipótesis de asumirla lineal es utilizada ampliamente para el modelado y diseño de control en sistemas de VM [10], [123]. Por último, el flujo pasante F_i , constante y de un valor muy bajo, es usado específicamente para detectar el esfuerzo del paciente durante el ciclo espiratorio y, por lo tanto, comenzar con la fase inspiratoria. El respirador impone este flujo desde el circuito inspiratorio y lo mide en el circuito espiratorio. Cuando el paciente realiza un esfuerzo, parte de este flujo es dirigido hacia él, lo cual se refleja en una disminución del valor medido en el circuito espiratorio en comparación con el inspiratorio. De esta forma se detecta el esfuerzo del paciente por inspirar, facilitando así el cambio del respirador de la fase de espiración a la de inspiración de manera sincronizada con el paciente.

La válvula de exhalación en el sistema general de VM se basa en un esquema de equilibrio de fuerzas, como se muestra en la Fig.6.2, donde se indican los com-

ponentes principales y las variables utilizadas en el modelado, cuyas referencias vienen dadas en la Tabla 6.1. En este tipo de válvulas, la posición se determina por

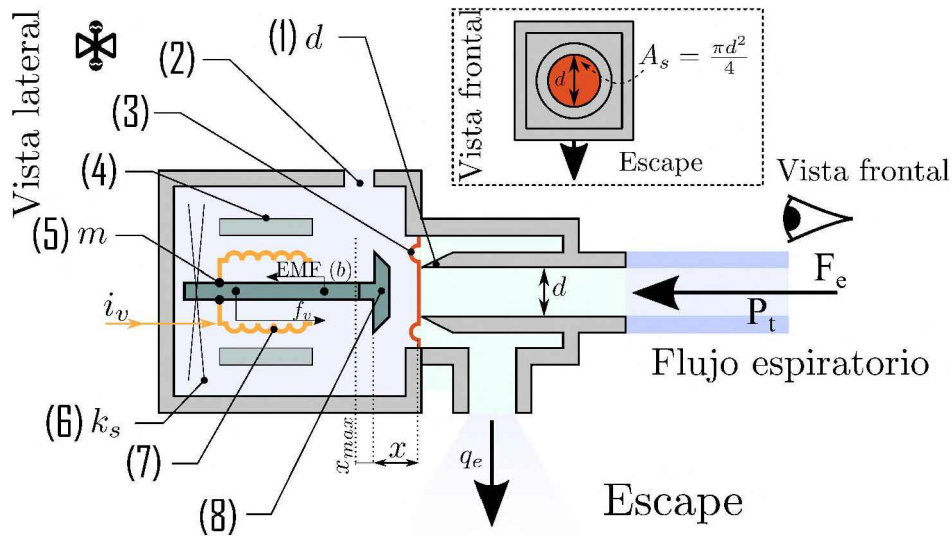


Figura 6.2: Válvula tipo balance de fuerzas para el circuito espiratorio.

Tabla 6.1: Referencias para Fig. 6.2. Se indica, además, las variables asociadas a cada componente físico, consideradas en el modelo, cuando corresponde.

Referencia	Descripción	Variable
1	Diámetro del Asiento	d
2	Cámara de alivio	
3	Diafragma	
4	Imán	
5	Ensamble de bobinado	m
6	Resorte	k_s
7	Bobinado	
8	Cabezal	

el equilibrio entre la fuerza de comando f_v , controlada por la entrada (corriente) de control i_v , y la fuerza del circuito f_c , generada por la presión del circuito en el asiento de la válvula (A_s). Cabe destacar que estas válvulas no tienen un mecanismo de restitución. Por otro lado, para evitar el efecto de restitución debido a la compresión del aire, se utiliza una cámara de alivio, como se muestra en la Fig. 6.2 (indicado con el número 2). Durante el funcionamiento, el flujo de gas del paciente empuja el diafragma con una fuerza f_c hacia la salida, mientras que el cabezal contrarresta con una fuerza f_v controlada de sentido opuesto f_v mediante la acción del ensamble

de bobinado. Así, una válvula de equilibrio de fuerzas para la exhalación, como se ilustra en la Fig. 6.2, se puede modelar utilizando un enfoque estándar basado en la segunda ley de Newton como:

$$m\ddot{x} = b\dot{x} + k_s x + f_c - f_v, \quad (6.2)$$

donde x , \dot{x} y \ddot{x} denotan la posición, velocidad y a celeración del cabezal de la válvula, respectivamente, b el coeficiente de disipación de energía, definido por la fuerza electromotriz (*EMF*, del inglés) inversa, $k_s \approx 0$ el coeficiente de restitución, y m la masa del conjunto de la bobina (ver Fig. 6.2). Además, $f_c = A_s p_t$ representa la fuerza debido a la presión del circuito, mientras que $f_v = k_v i_v$ denota la fuerza de control, con k_v la constante de fuerza dada por la válvula.

Utilizando un enfoque estándar de conservación de masa y las expresiones en las ecuaciones (6.1) y (6.2), el modelo completo de exhalación se puede definir mediante una correspondencia no lineal de la siguiente manera:

$$\begin{cases} \dot{P}_t = \frac{\varphi(P_{rs}, P_t)}{C_t(\rho_{aw} + \rho_t)} - \frac{x_1 A_v \varphi(P_t, 0)}{C_t} + \frac{\rho_{aw}}{C_t(\rho_{aw} + \rho_t)} F_i, \\ \dot{P}_{rs} = -\frac{\varphi(P_{rs}, P_t)}{C_{rs}(\rho_{aw} + \rho_t)} + \frac{\rho_t}{C_{rs}(\rho_{aw} + \rho_t)} F_i, \\ \dot{x}_1 = x_2, \\ \dot{x}_2 = \frac{1}{m} (k_s x_1 + b x_2 + P_t A_s - k_v i_v), \end{cases} \quad (6.3)$$

donde $\varphi(P_1, P_2) = \sqrt{|P_1 - P_2|} \text{sign}(P_1 - P_2)$, con P_1 y P_2 valores de presión, x y \dot{x} introducidos en la Ec. (6.2), han sido reemplazados por x_1 y x_2 , respectivamente, C_t y C_{rs} denotan las compliancias relacionadas con el circuito y el paciente, respectivamente, y ρ_t y ρ_{aw} indican las resistencias al flujo relacionadas con el circuito y las vías respiratorias superiores del paciente, respectivamente. Además, la cantidad constante F_i en la Ec. (6.3) indica el flujo pasante. En la Ec. (6.3), se han reemplazado las fuerzas del circuito f_c y de control de la válvula f_v por sus definiciones. Similarmente, en la Ec. (6.3), $A_v = \pi d c_d$, con c_d el coeficiente necesario para compensar las unidades y las áreas geométricas y efectivas de la válvula. Finalmente, el flujo espiratorio (salida del sistema), puede expresarse como $F_e = x_1 A_v \varphi(P_t, 0)$.

6.3. Control

6.3.1. Trayectoria de referencia

Durante el ciclo espiratorio, P_t debe ser llevada desde la presión plateau hasta el valor de PEEP deseado en una trayectoria rápida. Las especificaciones para el

control pueden listarse como siguen:

- La presión en el circuito debe disminuir hasta el valor de PEEP lo más rápidamente posible, para preservar la condición clínica del paciente. Esto permite respetar la velocidad natural de exhalación libre del mismo, evitando fatigas musculares o acumulación de dióxido de carbono.
- No debería haber ni sobrepasos (overshoot) ni oscilaciones en el flujo ni en la presión. Esto es, evitar que $P_t(t)$ y $F_e(t)$ caigan por debajo de la PEEP o del flujo F_i , respectivamente, u oscilen en la trayectoria hacia esos valores deseados.
- El sistema debe funcionar adecuadamente para el rango completo de valores de PEEP y de potenciales pacientes.

En el estado estacionario de la espiración, se tendrá:

$$\begin{aligned} P_t^* &= PEEP, \\ F_e^* &= F_i, \\ i_v^* &= \frac{A_s}{k_v} \left[PEEP + (R_{aw} F_i)^2 \right] \approx \frac{A_s}{k_v} PEEP \end{aligned} \quad (6.4)$$

Teniendo en cuenta las especificaciones antes mencionadas, se construye una trayectoria (P_{ref}) para la presión de referencia constituida por tres tramos [126] (ver Fig. 6.3).

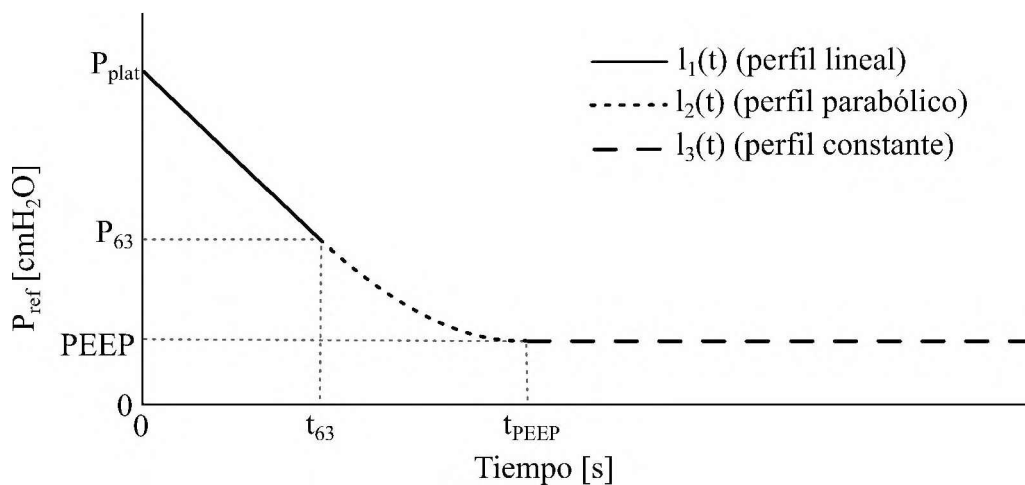


Figura 6.3: Perfil de presión de referencia.

El primero es lineal, siendo diseñado con una velocidad de espiración rápida, mayor a la de exhalación libre, a los efectos de que el control entre en saturación y de ese modo, con la válvula abierta, la espiración progrese inicialmente sin interferencia. El segundo se define en términos de una función cuadrática, para proveer

una transición suave entre el primer y el tercer tramo. Este último queda definido como el valor constante de PEEP deseado. Así, los segmentos lineal, cuadrático y constante, denotados como $l_1(t)$, $l_2(t)$ y $l_3(t)$, respectivamente, son expresados como:

$$\begin{aligned} l_1(t) &= m_r t + P_{plat}, \quad 0 \leq t < t_{63} \\ l_2(t) &= k_r(t - t_{PEEP})^2 + PEEP, \quad t_{63} \leq t < t_{PEEP} \\ l_3(t) &= PEEP, \quad t \geq t_{PEEP} \end{aligned} \quad (6.5)$$

con

$$\begin{aligned} P_{63} &= P_{plat} - 0,63(P_{plat} - PEEP); \quad m_r = \frac{P_{63} - P_{plat}}{t_{63}}; \\ t_{PEEP} &= t_{63} - \frac{2(P_{63} - PEEP)}{m_r}; \quad k_r = \frac{m_r}{2(P_{63} - PEEP)} \end{aligned} \quad (6.6)$$

donde P_{plat} representa la presión plateau, P_{63} el 63% de la diferencia entre P_{plat} y $PEEP$, y $t = 0$ indica el comienzo del ciclo espiratorio. Entonces, el perfil de referencia es definido como:

$$P_{ref}(t) = \begin{cases} l_1(t) & \text{si } 0 \leq t < t_{63}, \\ l_2(t) & \text{si } t_{63} \leq t < t_{PEEP}, \\ l_3(t) & \text{si } t \geq t_{PEEP} \end{cases} \quad (6.7)$$

Usando el perfil de referencia (6.7), la señal de error de presión (definida como $\Delta P = P_{ref} - P_t$) es gradualmente regulada para evitar errores transitorios no deseados, que podrían impactar negativamente en el desempeño del sistema, o en la salud o comodidad del paciente.

6.3.2. Introducción al control por modos deslizantes

En este apartado se explican a modo introductorio las ideas básicas del control de sistemas por modos deslizantes. En primer lugar se presenta el control por modos deslizantes de primer orden. En segundo lugar, se introducen de forma breve los modos deslizantes de segundo orden. Por último, en base a las cualidades obtenidas con el algoritmo *Super-Twisting* original, de segundo orden, se presenta el algoritmo de control elegido en esta tesis, el *Super-Twisting* Generalizado de orden 3.

Esta breve introducción de los modos deslizantes está desarrollada en base a [128], [8] y [133].

Modos deslizantes de primer orden

La teoría del modo deslizante (MD) clásico para el control de sistemas fue establecida en la década de 1980 [128]. Consiste en una acción de control discontinua,

idealmente conmutando a frecuencia infinita, que garantiza la convergencia de los estados del sistema a una “superficie” de deslizamiento \mathcal{S} definida en el espacio de estados, y la permanencia en ella de manera robusta, siendo teóricamente insensible a ciertas perturbaciones e incertidumbre de modelado. La superficie de deslizamiento (Ec. (6.8)) queda determinada a través de una *variable de deslizamiento* σ dependiente de los estados x del sistema y del tiempo, y de grado relativo 1 respecto del control ($\sigma : \mathbb{X} \rightarrow \mathbb{R}$), diseñada tal que el objetivo de control se cumple cuando $\sigma(x) = 0$.

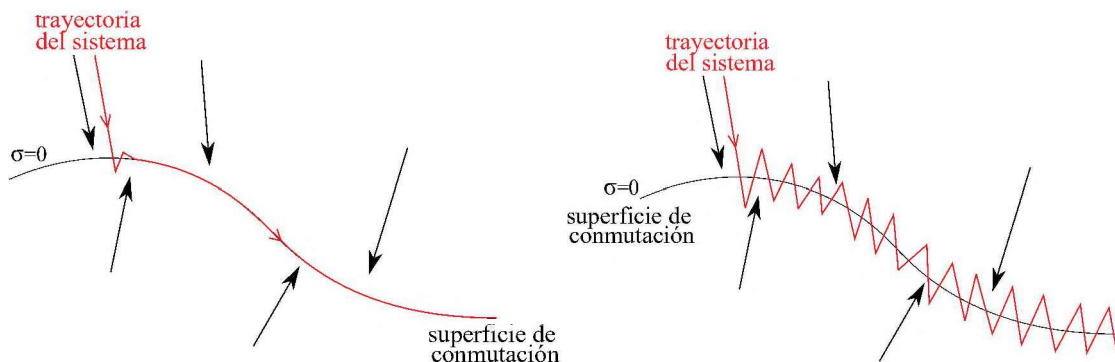
$$\mathcal{S} = \{x \in \mathbb{X} \subset \mathbb{R}^n : \sigma(x) = 0\} \quad (6.8)$$

La ley de control más sencilla que puede plantearse, con la idea de lograr que el sistema opere sobre la superficie de conmutación, consiste en alternar los valores de la acción de control $u(x)$ entre dos valores posibles, según el signo de $\sigma(x)$:

$$u(x) = -k_{1MD} \text{sign}(\sigma(x)) \quad (6.9)$$

donde k_{1MD} es una constante a ajustar según las especificaciones del sistema.

En la Fig. 6.4(a) se ilustra un control por MD con conmutaciones a frecuencia infinita, mientras que en la Fig. 6.4(b) se muestra el caso en que la frecuencia de conmutación es finita, como puede suceder en cualquier aplicación práctica. Las conmutaciones generan oscilaciones de amplitud finita y alta frecuencia en las trayectorias al evolucionar sobre la superficie de deslizamiento. Este fenómeno es conocido como el efecto de *chattering* y representa el principal inconveniente de los MD.



(a) Conmutación a frecuencia infinita. Operación en modo deslizante ideal.

(b) Conmutación a frecuencia finita.

Figura 6.4: Trayectorias en un control por MD. Idea intuitiva del deslizamiento (imagen tomada de [8]).

Con la idea de eliminar o reducir el *chattering*, diversas propuestas fueron estudiadas e implementadas en numerosos trabajos. Para los fines de esta tesis, se introduce la propuesta de los modos deslizantes de orden superior (MDOS).

Modos Deslizantes de Orden Superior

La idea detrás de los modos deslizantes de orden superior, r -MD ($r > 1$), consiste en restringir el movimiento a la superficie de conmutación manteniendo, además, $r - 1$ derivadas nulas. Desde finales de los '80 se le dio impulso a este enfoque, el cual por un lado provee atenuación del *chattering*, y por otro, permite disponer de controles con fuertes características de robustez cuando el grado relativo es uno o mayor. Un algoritmo de MD de orden r , es capaz, en teoría, de eliminar el *chattering* en un sistema cuando el grado relativo de la planta, incluyendo actuadores y sensores, es r . Aunque en la práctica no es posible tener en cuenta el total de las dinámicas parásitas ni conmutar a frecuencia infinita, y por lo tanto no puede eliminarse el *chattering* en una aplicación real, se han obtenido muy buenos resultados con estos métodos.

La diferencia conceptual entre 1-MD clásicos y los MD de orden superior r -MD, es que en estos últimos la acción de control discontinua actúa sobre la r -ésima derivada de sigma, por lo que su efecto sobre σ es suavizado. Este comportamiento es el que redundará en una reducción del *chattering* sobre la salida $\sigma(t)$, aunque implica pérdida de algún grado de robustez, frente a variaciones muy abruptas [134].

En la literatura es posible encontrar ejemplos de algoritmos de modos deslizantes de orden r asintóticamente estables, con r arbitrario, pero no muchos poseen la característica de convergencia en tiempo finito, salvo en el caso de $r = 1$ (caso trivial), 2 y 3.

2-MD

Durante años se han desarrollado una gran cantidad de nuevos algoritmos de control por modos deslizantes de orden 2. A grandes rasgos, éstos pueden clasificarse en dos grupos:

- Algoritmos pensados para variables de deslizamiento σ de grado relativo 2 y cuya acción de control es discontinua. Estos algoritmos requieren información adicional relacionada a la derivada de σ , como, por ejemplo, el algoritmo *Twisting*, el cual necesita la medición de $\dot{\sigma}$, o el algoritmo Sub-Óptimo, que necesita los puntos donde $\dot{\sigma} = 0$ para su funcionamiento. Igualmente, en sistemas de grado relativo 1, estos algoritmos pueden utilizarse en la derivada de la acción

de control en vez de en la acción misma, incorporando un integrador antes de la entrada real y generando así una entrada virtual de grado relativo 2. De este modo, la entrada de control real del sistema es la integral de la ley discontinua por 2-MD, que es continua y permite reducir el efecto de *chattering*.

- Algoritmo pensado para variables de deslizamiento de grado relativo 1 y cuya acción de control es continua. Este algoritmo, llamado *Super-Twisting* (STA), sólo requiere información de la variable de deslizamiento σ , y representa una mejor alternativa al control 1-MD cuando la variable de deslizamiento es de grado relativo 1, debido a la acción de control no discontinua sintetizada por el STA, lo cual reduce significativamente el *chattering*. El controlador STA se presenta en la Ec. (6.10):

$$u(\sigma) = -k_1|\sigma|^{1/2} \text{sign}(\sigma) - k_2 \int \text{sign}(\sigma) \quad (6.10)$$

donde k_1 y k_2 son los parámetros de diseño.

Las ventajas del algoritmo STA motivaron su estudio y desarrollo para lograr su implementación en sistemas donde el grado relativo sea mayor a 1. Como resultado, unto con algunas variantes, en [133] se puede encontrar el algoritmo CSTSMA, renombrado en esta tesis como algoritmo *Super-Twisting* Generalizado de orden 3 (3-ST).

3-ST

El algoritmo utilizado se muestra en la Ec. (6.11):

$$u_{3ST} = -k_1|\phi|^{1/2} \text{sign}(\phi) - k_3 \int \text{sign}(\phi(\tau)), \quad (6.11)$$

$$\phi = \dot{\sigma} + k_2|\sigma|^{2/3} \text{sign}(\sigma), \quad (6.12)$$

donde k_1, k_2 y k_3 son ganancias positivas adecuadas [133], según las especificaciones de diseño definidas en la introducción de la Sección 6.3.

Este algoritmo se puede aplicar cuando la variable de deslizamiento es de grado relativo 2 con respecto a la acción de control. Como puede verse en las Ecs. (6.11) y (6.12), la ley de control es continua. Por lo tanto, la principal ventaja de este algoritmo es que la única información necesaria para la convergencia en tiempo finito a la superficie de deslizamiento es σ y su derivada $\dot{\sigma}$. Además, provee convergencia en tiempo finito para $\sigma = \dot{\sigma} = \ddot{\sigma} = 0$, simultáneamente.

6.3.3. Diseño de la superficie de deslizamiento para la válvula espiratoria

Para el sistema bajo estudio, de acuerdo al enfoque adaptado en [126], se propone la siguiente variable de deslizamiento:

$$\sigma = \Delta P(t) - k_q \Delta F(t), \quad (6.13)$$

donde $\Delta P = P_{ref}(t) - P_t(t)$ y $\Delta F = F_i - F_e(t)$ es un término de compensación de flujo, con el factor k_q , parámetro de diseño. Así, una vez en modo deslizante, la presión P_t copiará la referencia de presión diseñada, que se establece finalmente en el valor de PEEP estipulado y, además, el flujo espiratorio igualará el flujo pasante.

Para determinar el grado relativo de la variable de deslizamiento respecto al control, aplicaremos la derivada temporal a σ hasta que aparezca de forma explícita el la variable de control del sistema, es decir, i_v .

La primera derivada de σ es:

$$\dot{\sigma} = \dot{P}_{ref}(t) - \dot{P}_t - k_q \dot{F}_i + k_q \dot{F}_e \quad (6.14)$$

Como F_i es un escalón, su derivada es nula para casi todo t (menos en un punto), el término $k_q \dot{F}_i$ se lo puede considerar nulo por simplicidad. Además, \dot{P}_{ref} sólo depende del tiempo, por lo tanto no se desarrollará su derivada. Se reescribe al flujo espiratorio $F_e = x_1 A_v \mathcal{F}(P_t, 0)$ como función de las variables x_1 y P_t , es decir, como $F_e = g(x_1, P_t)$. Por último, se reescribe el sistema de la Ec. (6.3) de la siguiente manera:

$$\begin{cases} \dot{P}_t = f_1(P_{rs}, P_t, x_1, F_i) \\ \dot{P}_{rs} = f_2(P_{rs}, P_t, F_i) \\ \dot{x}_1 = f_3(x_2) \\ \dot{x}_2 = f_4(x_1, x_2, P_t, i_v) \end{cases} \quad (6.15)$$

Por lo tanto, el desarrollo de la Ec. (6.14) queda de la siguiente manera:

$$\dot{\sigma} = \dot{P}_{ref} - f_1(P_{rs}, P_t, x_1, F_i) + k_q \frac{\partial g}{\partial x_1} \dot{x}_1 + k_q \frac{\partial g}{\partial P_t} \dot{P}_t \quad (6.16)$$

$$\dot{\sigma} = \dot{P}_{ref} - f_1(P_{rs}, P_t, x_1, F_i) [1 - k_q g_{P_t}(x_1, P_t)] + k_q g_{x_1}(P_t) f_3(x_2) \quad (6.17)$$

donde $g_{x_1}(P_t) = \frac{\partial g}{\partial x_1}$ y $g_{P_t}(x_1, P_t) = \frac{\partial g}{\partial P_t}$.

La derivada segunda de σ se muestra a continuación:

$$\ddot{\sigma} = \ddot{P}_{ref} + k_q [g_{x_1 P_t}(x_1, P_t) \dot{P}_t f_3(x_2) + \mathbf{g}_{x_1}(\mathbf{P}_t) \dot{\mathbf{x}}_2] - f_5(P_{rs}, P_t, x_1, \dot{P}_{rs}, \dot{P}_t, \dot{x}_1) \quad (6.18)$$

Desarrollando las derivadas parciales, se encuentra la relación:

$$\ddot{\sigma} = \ddot{P}_{ref} + k_q [g_{x_1 P_t}(x_1, P_t) \dot{P}_t f_3(x_2) + \mathbf{g}_{x_1}(\mathbf{P}_t) \mathbf{f}_4(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \mathbf{P}_t, \mathbf{i}_v)] - f_5(P_{rs}, P_t, x_1, \dot{P}_{rs}, \dot{P}_t, \dot{x}_1) \quad (6.19)$$

donde $g_{x_1 P_t}(x_1, P_t) = \frac{\partial g_{x_1}}{\partial P_t}$ y $f_5(P_{rs}, P_t, x_1, \dot{P}_{rs}, \dot{P}_t, \dot{x}_1)$ es una función que contiene todos los demás términos del desarrollo de la derivada segunda de σ que no dependen de \dot{x}_2 y, por lo tanto, tampoco de la señal de control i_v .

Como puede verse en las Ecs. (6.18) y (6.19), σ resulta de grado relativo 2 con respecto a la acción de control de la válvula (términos resaltados en negrita). En este sentido, se propone en este trabajo el uso del algoritmo *Super-Twisting* Generalizado de Orden 3, que aplica una acción de control continua y garantiza convergencia en tiempo finito a la superficie de deslizamiento, en las condiciones de diseño descritas en al inicio de la Sección 6.3.1.

Para esta aplicación, se propone la estructura de control aplicada como dos componentes aditivas. En primer lugar, el algoritmo de control de modo deslizante 3-ST y, en segundo lugar, el valor esperado de la corriente de control en estado estable, calculado como en la Ec. (6.4). Esto se realiza para reducir el esfuerzo de control que hace el término de modos deslizantes, para que solo se encargue de lidiar con incertidumbre paramétrica, perturbaciones o a las variaciones debidas a la variabilidad entre pacientes, entre otros problemas. De esta manera se reduce el valor de las ganancias k_1, k_2 y k_3 requeridas para el control 3ST. Así, la acción de control propuesta para controlar la válvula es la siguiente:

$$i_v = i_{v,3ST} + i_v^* \quad (6.20)$$

Los coeficientes del componente 3-ST se establecieron siguiendo [135], basados en el modelo nominal de la Ec. (6.3) y pruebas de simulación extensas. Se consideraron rangos amplios para los parámetros y señales, para tener en cuenta una variedad de circuitos, pacientes y presiones PEEP factibles, en relación con posibles terapias médicas.

6.4. Simulaciones

6.4.1. Escenarios de simulación

Para analizar la viabilidad del control por modos deslizantes propuesto, se realizaron pruebas por simulación, variando los parámetros del paciente en un rango amplio, de manera de contemplar diferentes escenarios realistas. Asimismo, se

trabajó sobre un modelo de válvula espiratoria de un respirador validado experimentalmente. Para ello, se utilizó un respirador comercial [136] con un sistema TTL [137] para emular los pulmones de un paciente adulto, conectado con tubos de circuito estándar desechables. Además, se incluyó una discretización para contemplar el conversor A/D del respirador comercial, con frecuencia de muestreo 250Hz. A continuación, se presentan algunos resultados ilustrativos.

Se realizaron numerosas pruebas, a continuación se muestran solo algunos resultados ilustrativos. Para las pruebas mostradas se consideraron un flujo pasante y una presión PEEP de valores típicos [126]:

$$F_i = 1/15 \frac{L}{s}; \quad PEEP = 5 \text{ cmH}_2\text{O} \quad (6.21)$$

y, del mismo modo, se supuso un circuito de tubuladuras elásticas estándar, por lo que éste queda caracterizado por:

$$C_t = 0,00025 \frac{L}{\text{cmH}_2\text{O}} \quad (6.22)$$

$$\rho_t = 1,04 \frac{\sqrt{\text{cmH}_2\text{O}}}{L/s}. \quad (6.23)$$

Respecto de las características de los pacientes, se contempló una amplia variedad de casos. En este sentido, en general la resistividad al flujo de un paciente adulto suele encontrarse en el rango comprendido entre los valores $[\sqrt{2,7}, \sqrt{17,6}] \frac{\sqrt{\text{cmH}_2\text{O}}}{L/s}$. Con la idea de proveer una plataforma de pruebas completa, el dispositivo TTL considerado incluye un conjunto de resistividades al flujo calibrados y de valor estándar. En particular, para este estudio, se consideraron dos valores estándar, el ρ_{aw}^5 y ρ_{aw}^{20} , cuyos valores son:

$$\rho_{aw} \in [\rho_{aw}^5; \rho_{aw}^{20}] = \left[\sqrt{2,7}; \sqrt{17,6} \right] \frac{\sqrt{\text{cmH}_2\text{O}}}{L/s}. \quad (6.24)$$

mostrándose resultados empleando los valores extremos. Por su parte, se consideraron tres valores de compliancia, suficientes para incluir tanto el caso de adultos sanos como con alguna patología [137]:

$$C_{rs} \in [0,02; 0,03; 0,06] \frac{L}{\text{cmH}_2\text{O}}. \quad (6.25)$$

Finalmente, para determinar las condiciones de diseño y seleccionar las ganancias acorde a [133], se realizaron pruebas con diferentes valores de P_{plat} , $PEEP$ y diferentes combinaciones de parámetros de los pacientes y del circuito. Las ganancias del algoritmo 3-ST que mejor lograban los objetivos de control se establecieron en:

$$k_1 = k_3 = 1,97 \times 10^{-4}; \quad k_2 = 700. \quad (6.26)$$

6.4.2. Resultados del control por modo deslizante

Como primeros resultados, se muestran los obtenidas al simular un paciente con $C_{rs} = 0,02 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ y ρ_{aw}^5 . En particular, la Fig. 6.5 presenta las señales de presión y flujo espiratorio. También se muestra el flujo pasante proporcionado por el ventilador, F_i , que comienza 150 ms después del inicio de la espiración.

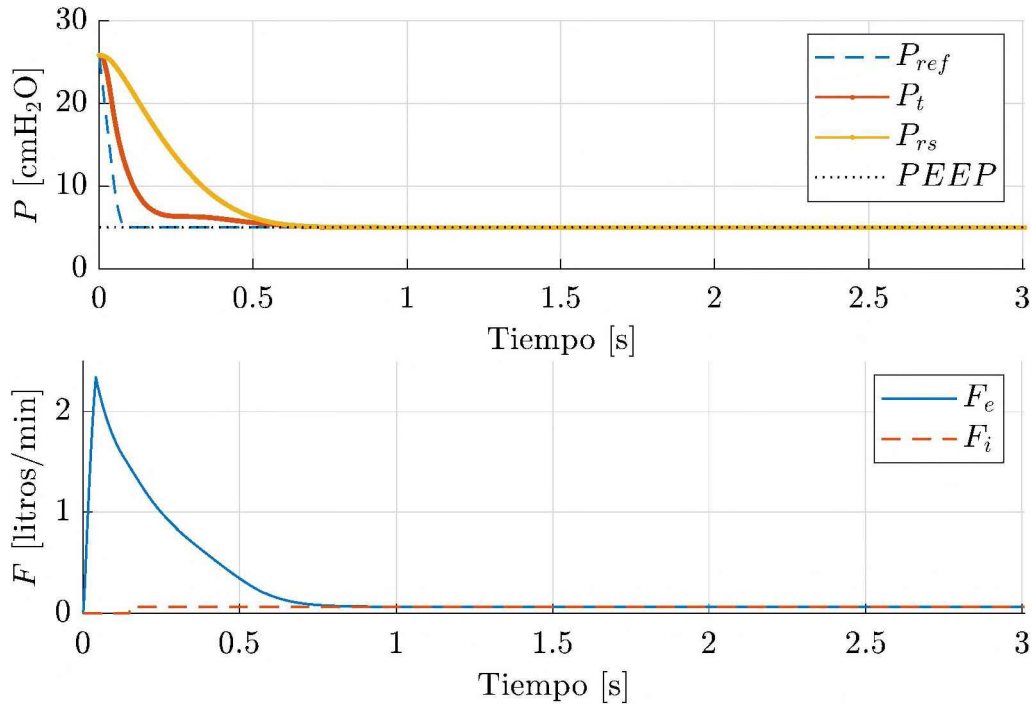


Figura 6.5: Señales de presión y flujo. Paciente: $C_{rs} = 0,02$; ρ_{aw}^5 .

Debe tenerse en cuenta que, aunque en situaciones reales solo es accesible la presión del circuito P_t , en la simulación no solo la presión del circuito sino también las pulmonares, como parte del vector de estado, pueden ser estudiadas. Por lo tanto, tanto P_{rs} como P_t , junto con P_{ref} , se muestran en la Fig. 6.5. En un esquema realista, la presión pulmonar podría ser medida utilizando técnicas sofisticadas y altamente invasivas, como por ejemplo el uso de un balón esofágico para medir la presión esofágica y así obtener la presión pulmonar $P_{lung} = P_A - P_{es}$.

Como se puede apreciar, tanto el error de flujo $\Delta F = F_e - F_i(t)$ como el error de presión $\Delta P = P_{ref}(t) - P_t(t)$ se anulan en tiempo finito, es decir, P_t alcanza la presión de referencia diseñada P_{ref} , y el flujo espiratorio iguala al flujo pasante. El resto de las variables del sistema convergen a sus valores de estado estable de acuerdo con la dinámica reducida determinada por el algoritmo de modo deslizante de tercer orden ($\sigma = \dot{\sigma} = \ddot{\sigma} = 0$), y a la dinámica estable del paciente. En este sentido, la variable de deslizamiento $\sigma = \Delta P - k_q \Delta F$ se presenta en la Fig. 6.6, donde se puede observar su convergencia a cero.

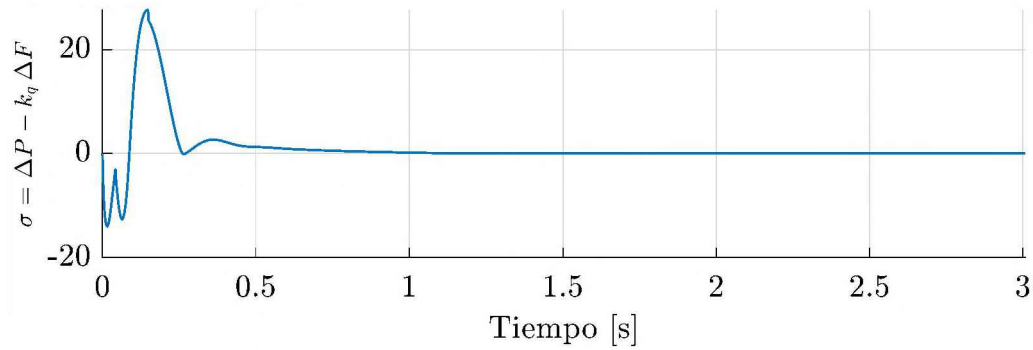


Figura 6.6: Variable de deslizamiento, $\sigma = \Delta P - k_q \Delta F$. ($C_{rs} = 0,02$; ρ_{aw}^5).

En la Fig. 6.7 puede verse la corriente de control de la válvula i_v , en su evolución temporal según el algoritmo propuesto. Como puede observarse, la misma es continua y relativamente suave, estableciéndose finalmente en el valor de estado estacionario esperado.

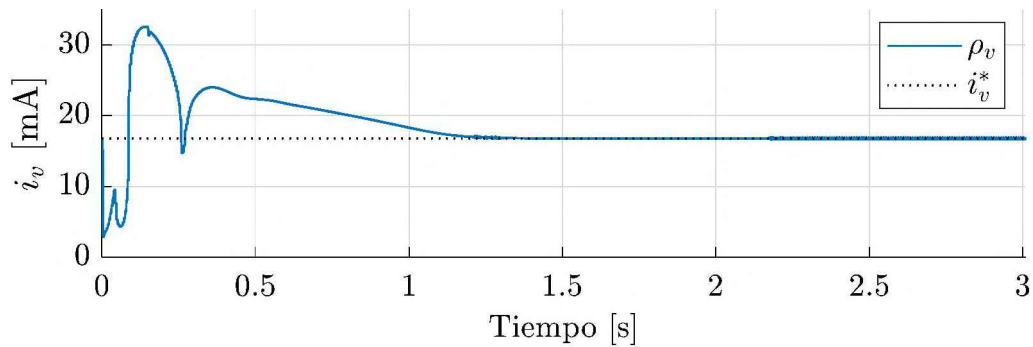


Figura 6.7: Corriente de control de la válvula i_v . Paciente: $C_{rs} = 0,02$; ρ_{aw}^5 .

Como se mencionó previamente, el controlador diseñado se evaluó considerando amplias condiciones de operación (pacientes y circuitos), comprobando en cada caso que se logra un desempeño aceptable según las especificaciones de diseño pre-establecidas.

A modo de ejemplo se presentan aquí cuatro resultados, correspondientes a pacientes con valores de compliance y resistencia en los extremos de los rangos correspondientes considerados (Ecs. (6.24) y (6.25)). En la Fig. 6.8 se muestran las curvas de presión y de flujo obtenidas en los 4 casos, en tanto que en la Fig. 6.9 puede verse la corriente de control según el algoritmo propuesto. Se puede observar que en todos los casos, las dos variables de interés, P_t y F_e , convergen a sus referencias esperadas (P_{ref} y F_i , respectivamente) sin presentar ni sobrepasos. Estas respuestas satisfactorias fueron logradas mediante las corrientes de control adecuadas i_v , que se muestran en la Figura 6.9. Se puede apreciar que todas son continuas en el tiempo y relativamente suaves.

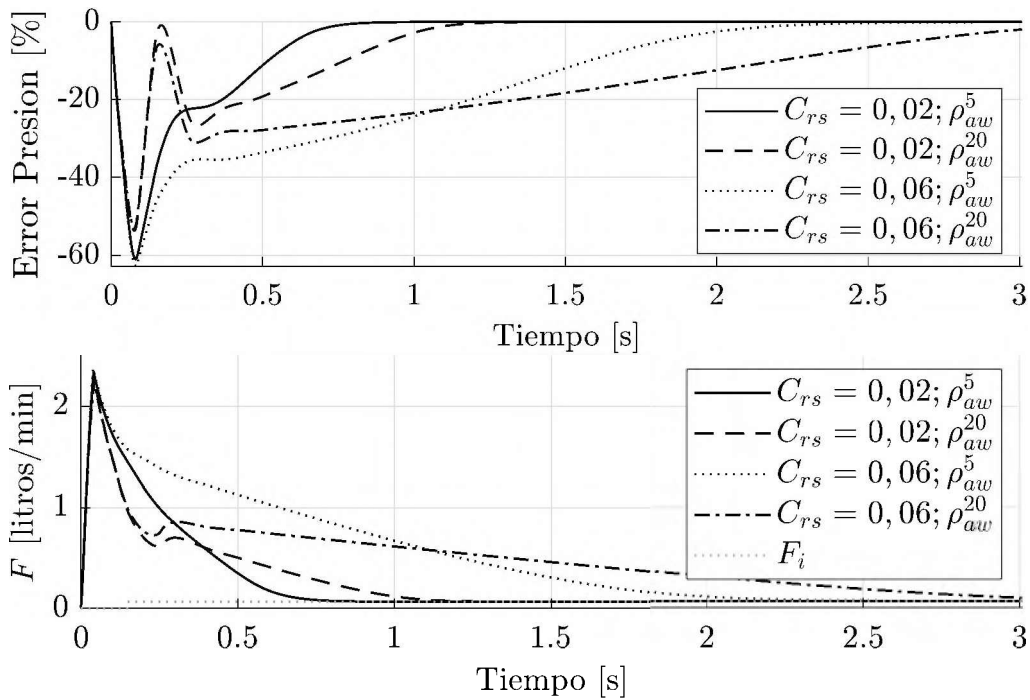


Figura 6.8: Errores de presión (arriba) y Flujos (abajo), correspondientes a 4 pacientes con $C_{rs} = 0,02$ y $C_{rs} = 0,06$, y con ρ_{aw}^5 y ρ_{aw}^{20} .

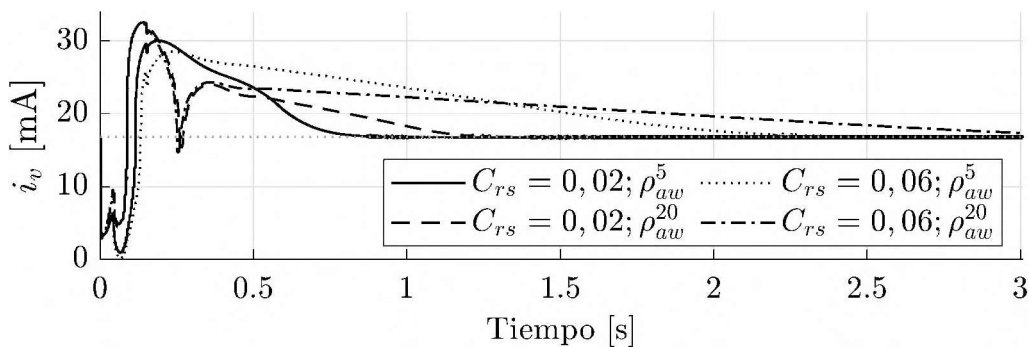


Figura 6.9: Corrientes de control i_v de los 4 pacientes simulados, i.e., con $C_{rs} = 0,02$ y $C_{rs} = 0,06$, y con ρ_{aw}^5 y ρ_{aw}^{20} . La línea en color verde, es el valor de i_v^* .

En términos generales, los resultados obtenidos muestran un nivel aceptable de desempeño, en línea con las especificaciones de diseño establecidas. Destacan los tiempos de convergencia y la dinámica adecuada, que cumplen con las especificaciones de control y los requisitos médicos, así como las fluctuaciones suaves en la señal de actuación. Es relevante señalar que una manipulación suave del actuador garantiza una mayor durabilidad del dispositivo (válvula), y además contribuye positivamente al rendimiento dinámico preciso del sistema de control.

Es necesario señalar que, como muestra la amplia gama de casos estudiados, el tiempo de convergencia se logra de manera casi óptima, dado el tiempo de descarga natural del paciente. Además, el sistema no puede acelerarse más allá de sus límites

naturales (acelerar la espiración supondría “aspirar” flujo de aire del paciente, lo cual sin dudas puede generar daños al sistema respiratorio). Notablemente, el controlador diseñado garantiza de manera consistente una respuesta subamortiguada, sin oscilaciones y con un rendimiento casi óptimo, sin sobrepasos. Esta estrategia de control fiable y precisa garantiza el cumplimiento de todas las recomendaciones médicas, proporcionando un proceso de ventilación seguro y efectivo para los pacientes. Por último, la acción del flujo pasante, que es una entrada adicional fundamental de propósito múltiple, no afecta la respuesta general del sistema.

Capítulo 7

Conclusiones y trabajo futuro

7.1. Conclusiones

En esta tesis se expone, en primer lugar, el desarrollo de dos algoritmos capaces de obtener el valor de los parámetros de diferentes modelos de la mecánica pulmonar y, en segundo lugar, el diseño del control por modos deslizantes de una válvula espiratoria, para el cual se utilizó un modelo no lineal de la válvula validado experimentalmente en la bibliografía.

En cuanto a los algoritmos de estimación desarrollados, se utilizaron dos técnicas y modelos del sistema toraco-pulmonar diferentes. El primer enfoque obtiene un valor numérico del vector de parámetros de un modelo no lineal de la mecánica pulmonar en cada ciclo respiratorio. Su refinamiento fue realizado utilizando señales de presión y flujo provenientes de dos simuladores, también desarrollado y explicado en esta tesis, de un paciente sedado bajo respiración asistida. El algoritmo fue evaluado en dos etapas, en primer lugar, utilizando señales con y sin ruido tomadas de un simulador de paciente caracterizado mediante una curva sigmoidea, se compararon los resultados contra un modelo lineal y se confirmó la eficiencia del algoritmo propuesto para la identificación de las diferentes regiones donde pueden ser ventilados los pacientes, incluso bajo condiciones no ideales. Luego, en segundo lugar, utilizando el modelo de paciente con histéresis, se pudo observar que la concavidad de las curvas estimadas del modelo cuadrático tienen una relación directa con la región respiratoria donde el paciente está siendo ventilado. Estos buenos resultados propiciaron el uso del algoritmo con señales provenientes de pacientes reales sedados y bajo respiración asistida. Se consideraron tres pacientes sedados bajo ventilación mecánica con COVID-19, medidos durante una maniobra de Titulación de PEEP. A partir de la concavidad de las curvas obtenidas para cada ciclo respiratorio, cuantificada por el parámetro a_2 , el algoritmo demostró ser una herra-

mienta útil para determinar cuándo el paciente sale de la región lineal y entra en la región de Atelectasia o Sobredistensión. Además, la pendiente de la curva y su evolución, cuantificada por el parámetro a_1 , proporcionan al clínico información sobre la distensibilidad torácico-pulmonar y su progreso a lo largo del tiempo.

Por otra parte, el segundo enfoque de estimación desarrollado obtiene el valor de la compliance y la resistencia en tiempo real, utilizando un algoritmo de mínimos cuadrados con factor de olvido. En primer lugar, se ajustó el algoritmo utilizando un simulador de paciente que utiliza dos capacitores no lineales, las cuales representan el pulmón y la caja torácica por separado. Los resultados obtenidos fueron claramente satisfactorios. El enfoque en tiempo real consiguió seguir los cambios instantáneos de compliance, y el error máximo obtenido en el cálculo de la resistencia fue del 2.5%. Los excelentes resultados incentivaron su uso con una ristra de datos medido en un paciente bajo ventilación mecánica, donde se pudo visualizar una resistencia no lineal, la cual parece decrecer con el valor del flujo, y una compliance con histéresis.

Luego, en la tesis se muestran las modificaciones que se le realizaron al algoritmo de estimación ciclo a ciclo para permitir su implementación en forma online. Para ello, en primer lugar se debió atacar el problema del consumo de recursos computacionales que se tiene al utilizar métodos de estimación de parámetros para la obtención de los modelos del paciente. En este sentido, la adición del umbral Γ para decidir si reestimar el modelo cuadrático o no al algoritmo permitió que este redujera su costo computacional, sin perder un mínimo de precisión deseada por el especialista en los modelos obtenidos del paciente. Luego de un análisis empírico, se estableció que al fijar el umbral Γ para obtener un ajuste entre el 85% y el 90%, se lograba un equilibrio satisfactorio entre buena precisión y un costo computacional reducido (este porcentaje puede ajustarse si es necesario para algún paciente en particular). Efectivamente, para este rango de Γ , se observó que la estimación se activaba en aquellos ciclos respiratorios con un evento irregular, pero durante los ciclos regulares el proceso rara vez se activaba. La consiguiente disminución del tiempo de computación, en comparación con los algoritmos de estimación continua, contribuye a la posibilidad de su implementación de forma online.

Por último, en el último capítulo de la tesis se muestran los aportes en lo que respecta al control de sistemas dinámicos. En este caso, se aplicó una técnica de control por modos deslizantes de alto orden en una válvula espiratoria de un respirador comercial. El diseño e implementación del algoritmo se realizó sobre un simulador no lineal de la válvula recientemente validado en la literatura. El rendimiento dinámico obtenido supera a muchas estrategias de control existentes en la literatura. Además,

es notable la suavidad de la acción de control, vital para el adecuado funcionamiento de los sistemas de ventilación mecánica y la integridad y vida útil del sistema de actuación.

7.2. Trabajo a futuro

Durante el desarrollo de esta tesis, se observó que existen numerosas posibilidades de mejora en el ámbito de la ventilación mecánica, desde el punto de vista de la ingeniería electrónica. En primer lugar, en el campo del modelado pulmonar, se puede avanzar en el análisis de la histéresis presente en cada ciclo ventilatorio. Hay una amplia gama de modelos generales de histéresis, diseñados principalmente para describir el comportamiento físico observado en materiales de construcción o ferromagnéticos. Uno de los modelos más utilizados en la bibliografía, es el llamado "Modelo Bouc-Wen". En este caso, los parámetros del modelo de histéresis no tienen sentido físico, sino que se deben adaptar para que el modelo obtenga la geometría y comportamiento a grandes rasgos del sistema toraco-pulmonar. Obtener un modelo de histéresis dinámico del sistema pulmonar sería de gran utilidad para el estudio de la fisiología respiratoria de pacientes ventilados mecánicamente, pudiéndose con esta herramienta desarrollar un nuevo simulador de paciente más realista.

En cuanto a los algoritmos de estimación de parámetros, el trabajo a futuro se centra en la recolección de más datos de pacientes sedados bajo respiración asistida para utilizar los algoritmos en un amplio rango de pacientes, con distintas enfermedades y bajo los efectos de diversos tratamientos. Esto puede ayudar a depurarlo aún más, con el fin de correlacionar los resultados de acuerdo a la patología, evolución de la salud y otros datos representativos del paciente. Se espera que esto proporcione indicadores cuantitativos para describir de manera más precisa la condición del paciente y los parámetros de ventilación, asistiendo al médico en mejorar el diagnóstico, ajustar el tratamiento y facilitar la recuperación.

Otro enfoque de investigación, más práctico, es la implementación del algoritmo de estimación de parámetros ciclo a ciclo en un dispositivo embebido. En este contexto, es esencial la buena elección del lenguaje de programación, los sensores destinados a medir las señales respiratorias y el dispositivo de procesamiento. Con esto se espera poder utilizar este algoritmo en forma online, mientras el paciente está siendo ventilado mecánicamente, y poder darle a los médicos especialistas la posibilidad de utilizar los parámetros de un modelo mejor ajustado en el diagnóstico fisiológico del paciente.

Por último, respecto al control de la válvula espiratoria, se planea realizar su implementación en un respirador comercial y realizar un estudio experimental del algoritmo de control desarrollado. Para ello, es necesario profundizar en la comparación de esta estrategia con enfoques de control clásicos, tales como estrategias PI y/o PID, para resaltar ventajas y áreas de mejora. En particular, el análisis se extenderá para evaluar la aplicabilidad y adaptabilidad del sistema de control en diferentes escenarios clínicos.

Bibliografía

- [1] Martin J Tobin. Principles and practice of mechanical ventilation. (*No Title*), 2013.
- [2] Guillermo Muñiz-Albaiceta. Pressure-volume curves in acute pulmonary injury. *Medicina Intensiva*, 33(5):243–250, 2009.
- [3] Fernando Suarez Sipmann. *Titration Open Lung PEEP in Acute Lung Injury: A clinical method based on changes in dynamic compliance*. PhD thesis, Acta Universitatis Upsaliensis, 2008.
- [4] Limei Cheng, Antonio Albanese, Mauro Ursino, and Nicolas W Chbat. An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model validation under hypercapnia and hypoxia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 310(7):H922–H937, 2016.
- [5] John B West and Andrew M Luks. *West’s Respiratory Physiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2020.
- [6] M Gugger, PK Wraith, and MF Sudlow. A new method of analysing pulmonary quasi-static pressure-volume curves in normal subjects and in patients with chronic airflow obstruction. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 78(4):365–369, 1990.
- [7] José G Venegas, R Scott Harris, and Brett A Simon. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. *Journal of applied physiology*, 84(1):389–395, 1998.
- [8] Carolina A Evangelista. Control de sistemas no lineales por modos deslizantes de segundo orden. aplicación a la conversión de energía eólica. *Universidad Nacional de la Plata, Argentina*, 2012.
- [9] JH Emerson and JA Loynes. The evolution of iron lungs: respirators of the body-encasing type. *Cambridge, MA: JH Emerson Co*, 1978.

- [10] Mike Borrello. Modeling and control of systems for critical care ventilation. In *Proceedings of the IEEE American Control Conference*, pages 2166–2180, 2005.
- [11] David G Ashbaugh, D Boyd Bigelow, Thomas L Petty, and Bernard E Levine. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, 290(7511):319–323, 1967.
- [12] Henry J Schiller, Ulysse G McCann, David E Carney, Louis A Gatto, Jay M Steinberg, Gary F Nieman, et al. Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung. *Critical care medicine*, 29(5):1049–1055, 2001.
- [13] Joseph D DiRocco, David E Carney, and Gary F Nieman. Correlation between alveolar recruitment/derecruitment and inflection points on the pressure-volume curve. *Intensive care medicine*, 33:1204–1211, 2007.
- [14] HU Rothen, B Sporre, G Engberg, G Wegenius, and G Hedenstierna. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 71(6):788–795, 1993.
- [15] G Tusman, SH Böhm, GF Vazquez De Anda, JL Do Campo, and B Lachmann. ‘alveolar recruitment strategy’ improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 82(1):8–13, 1999.
- [16] V Tomicic, A Fuentealba, E Martínez, J Graf, and J Batista Borges. Fundamentos de la ventilación mecánica en el síndrome de distrés respiratorio agudo. *Medicina intensiva*, 34(6):418–427, 2010.
- [17] Umberto Lucangelo, Francesca Bernabé, and Lluís Blanch. Respiratory mechanics derived from signals in the ventilator circuit. *Respiratory care*, 50(1):55–67, 2005.
- [18] Andrew B Lumb and Caroline R Thomas. *Nunn’s applied respiratory physiology eBook*. Elsevier Health Sciences, 2020.
- [19] Jean-Jacques Rouby, Jean-Michel Constantin, Cassio Roberto de A Girardi, Mao Zhang, Qin Lu, and Richard B Weiskopf. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 101(1):228–234, 2004.
- [20] A Corrado and M Gorini. Negative-pressure ventilation: is there still a role? *European respiratory journal*, 20(1):187–197, 2002.
- [21] Evangelia Akoumianaki, Salvatore M Maggiore, Franco Valenza, Giacomo Bellani, Amal Jubran, Stephen H Loring, Paolo Pelosi, Daniel Talmor, Salvatore

- Grasso, Davide Chiumello, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 189(5):520–531, 2014.
- [22] R Scott Harris. Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respiratory care*, 50(1):78–99, 2005.
- [23] Qin Lu and Jean-Jacques Rouby. Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Critical Care*, 4:1–10, 2000.
- [24] R Fernandez, J Mancebo, Ll Blanch, S Benito, N Calaf, and A Net. Intrinsic peep on static pressure-volume curves. *Intensive care medicine*, 16:233–236, 1990.
- [25] Michael Lichtwarck-Aschoff, V Kessler, UH Sjöstrand, A Hedlund, G Mols, Sten Rubertsson, AM Markström, and J Guttmann. Static versus dynamic respiratory mechanics for setting the ventilator. *British journal of anaesthesia*, 85(4):577–586, 2000.
- [26] The National HeartLung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with ards. *New England Journal of Medicine.*, 351:327–336, 2004.
- [27] Robert M Kacmarek, Jesús Villar, Demet Sulemanji, Raquel Montiel, Carlos Ferrando, Jesús Blanco, Younsuck Koh, Juan Alfonso Soler, Domingo Martínez, Marianela Hernández, et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Critical care medicine*, 44(1):32–42, 2016.
- [28] Salvador Benito and Francois Lemaire. Pulmonary pressure-volume relationship in acute respiratory distress syndrome in adults: role of positive end expiratory pressure. *Journal of critical care*, 5(1):27–34, 1990.
- [29] E Correger, G Murias, E Chacon, A Estruga, B Sales, J Lopez-Aguilar, J Montanya, Umberto Lucangelo, O Garcia-Esquirol, A Villagra, et al. Interpretation of ventilator curves in patients with acute respiratory failure. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 36(4):294–306, 2012.
- [30] Dean R Hess. Recruitment maneuvers and peep titration. *Respiratory care*, 60(11):1688–1704, 2015.

- [31] Bjorn Jonson, Jean-Christophe Richard, Christian Straus, Jordi Mancebo, Francois Lemaire, and Laurent Brochard. Pressure–volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(4):1172–1178, 1999.
- [32] Björn Jonson and Cecilia Svantesson. Elastic pressure–volume curves: what information do they convey? *Thorax*, 54(1):82–87, 1999.
- [33] Luciano Gattinoni, Antonio Pesenti, Leonello Avalli, Francesca Rossi, and Michela Bombino. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *American Review of Respiratory Disease*, 136(3):730–736, 1987.
- [34] Christian Putensen, Marcel Baum, and Christoph Hörmann. Selecting ventilator settings according to variables derived from the quasi-static pressure/volume relationship in patients with acute lung injury. *Anesthesia & Analgesia*, 77(3):436–447, 1993.
- [35] M Mergoni, A Volpi, C Bricchi, and A Rossi. Lower inflection point and recruitment with peep in ventilated patients with acute respiratory failure. *Journal of applied physiology*, 91(1):441–450, 2001.
- [36] Eric Roupie, Michele Dambrosio, Giuseppe Servillo, Herve Mentec, SOUHAIL el Atrous, Laurent Beydon, Christian Brun-Buisson, Francois Lemaire, and Laurent Brochard. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(1):121–128, 1995.
- [37] Marcelo Britto Passos Amato, Carmen Silvia Valente Barbas, Denise Machado Medeiros, Ricardo Borges Magaldi, Guilherme Paula Schettino, Geraldo Lorenzi-Filho, Ronaldo Adib Kairalla, Daniel Deheinzelin, Carlos Munoz, Roselaine Oliveira, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338(6):347–354, 1998.
- [38] R Scott Harris, Dean R Hess, and José G Venegas. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(2):432–439, 2000.
- [39] Enrique Piacentini, Marc Wysocki, and Lluís Blanch. A new automated method versus continuous positive airway pressure method for measuring

- pressure–volume curves in patients with acute lung injury. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes-Technical Notes-Seminal Studies in Intensive Care*, pages 159–164, 2012.
- [40] Roy G Brower, Michael A Matthay, Alan Morris, David Schoenfeld, B Taylor Thompson, Arthur Wheeler, et al. Acute respiratory distress syndrome network. ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 342(18):1301–1308, 2000.
- [41] A Reber, G Engberg, G Wegenius, and G Hedenstierna. Lung aeration: The effect of pre-oxygenation and hyperoxygenation during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*, 51(8):733–737, 1996.
- [42] Hajo Reissmann, Stephan H Böhm, Fernando Suárez-Sipmann, Gerardo Tushman, Claas Buschmann, Stefan Maisch, Tanja Pesch, Oliver Thamm, Christoph Plümers, Jochen Schulte am Esch, et al. Suctioning through a double-lumen endotracheal tube helps to prevent alveolar collapse and to preserve ventilation. *Intensive care medicine*, 31:431–440, 2005.
- [43] Arthur S Slutsky. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*, 116:9S–15S, 1999.
- [44] Michael Mertens, Arata Tabuchi, Sven Meissner, Alexander Krueger, Kerstin Schirrmann, Ulrich Kertzsch, Axel R Pries, Arthur S Slutsky, Edmund Koch, and Wolfgang M Kuebler. Alveolar dynamics in acute lung injury: heterogeneous distension rather than cyclic opening and collapse. *Critical care medicine*, 37(9):2604–2611, 2009.
- [45] Eddy Fan, Daniel Brodie, and Arthur S Slutsky. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *Jama*, 319(7):698–710, 2018.
- [46] National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 351(4):327–336, 2004.
- [47] Jesús Villar, Robert M Kacmarek, Lina Pérez-Méndez, Armando Aguirre-Jaime, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical care medicine*, 34(5):1311–1318, 2006.

- [48] Maureen O Meade, Deborah J Cook, Gordon H Guyatt, Arthur S Slutsky, Yaseen M Arabi, D James Cooper, Andrew R Davies, Lori E Hand, Qi Zhou, Lehana Thabane, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(6):637–645, 2008.
- [49] Alain Mercat, Jean-Christophe M Richard, Bruno Vielle, Samir Jaber, David Osman, Jean-Luc Diehl, Jean-Yves Lefrant, Gwenaël Prat, Jack Richecoeur, Ania Nieszkowska, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 299(6):646–655, 2008.
- [50] Yuji Oba, Danish M Thameem, and Tareq Zaza. High levels of peep may improve survival in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Respiratory medicine*, 103(8):1174–1181, 2009.
- [51] Paul D Docherty, Christoph Schranz, Yeong-Shiong Chiew, Knut Möller, and J Geoffrey Chase. Reformulation of the pressure-dependent recruitment model (prm) of respiratory mechanics. *Biomedical Signal Processing and Control*, 12:47–53, 2014.
- [52] Shaun M Davidson, Daniel P Redmond, Hamish Laing, Richard White, Faizi Radzi, Yeong Shiong Chiew, Sarah F Poole, Nor Salwa Damanhuri, Thomas Desai, Geoffrey M Shaw, et al. Clinical utilisation of respiratory elastance (cure): Pilot trials for the optimisation of mechanical ventilation settings for the critically ill. *IFAC Proceedings Volumes*, 47(3):8403–8408, 2014.
- [53] Christoph Schranz, Paul D Docherty, Yeong Shiong Chiew, J Geoffrey Chase, and Knut Möller. Structural identifiability and practical applicability of an alveolar recruitment model for ards patients. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 59(12):3396–3404, 2012.
- [54] Kristoffer Lindegaard Steimle, Mads Lause Mogensen, Dan S Karbing, J Bernardino de la Serna, and Steen Andreassen. A model of ventilation of the healthy human lung. *computer methods and programs in biomedicine*, 101(2):144–155, 2011.
- [55] Jason HT Bates and Gilman B Allen. The estimation of lung mechanics parameters in the presence of pathology: a theoretical analysis. *Annals of biomedical engineering*, 34:384–392, 2006.

-
- [56] Yeong Shiong Chiew, J Geoffrey Chase, Geoffrey M Shaw, Ashwath Sundaresan, and Thomas Desaive. Model-based peep optimisation in mechanical ventilation. *Biomedical engineering online*, 10:1–16, 2011.
- [57] Stephen E Rees. The intelligent ventilator (invent) project: The role of mathematical models in translating physiological knowledge into clinical practice. *Computer methods and programs in biomedicine*, 104:S1–S29, 2011.
- [58] Anake Pomprapa, David Schwaiberg, Burkhard Lachmann, and Steffen Leonhardt. A mathematical model for carbon dioxide elimination: an insight for tuning mechanical ventilation. *European journal of applied physiology*, 114:165–175, 2014.
- [59] Ashwath Sundaresan, J Geoffrey Chase, Geoffrey M Shaw, Yeong Shiong Chiew, and Thomas Desaive. Model-based optimal peep in mechanically ventilated ards patients in the intensive care unit. *Biomedical engineering online*, 10:1–18, 2011.
- [60] Leidy Yanet Serna Higueta. Modelado dinámico del sistema respiratorio ante incrementos de demanda ventilatoria, enfermedades pulmonares y ventilación mecánica asistida. 2017.
- [61] Oana-Teodora Chis, Julio R Banga, and Eva Balsa-Canto. Structural identifiability of systems biology models: a critical comparison of methods. *PloS one*, 6(11):e27755, 2011.
- [62] Claudio Cobelli and Joseph J Distefano 3rd. Parameter and structural identifiability concepts and ambiguities: a critical review and analysis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 239(1):R7–R24, 1980.
- [63] Lennart Ljung et al. Theory for the user. *System identification*, 1987.
- [64] Axel Riedlinger, Jörn Kretschmer, and Knut Möller. On the practical identifiability of a two-parameter model of pulmonary gas exchange. *BioMedical Engineering OnLine*, 14:1–15, 2015.
- [65] Kelly S Burrowes and Merryn H Tawhai. Computational predictions of pulmonary blood flow gradients: gravity versus structure. *Respiratory physiology & neurobiology*, 154(3):515–523, 2006.

- [66] Edmund J Crampin, Matthew Halstead, Peter Hunter, Poul Nielsen, Denis Noble, Nicolas Smith, and Merryn Tawhai. Computational physiology and the physiome project. *Experimental Physiology*, 89(1):1–26, 2004.
- [67] Baoshun Ma and Jason HT Bates. Modeling the complex dynamics of derecruitment in the lung. *Annals of biomedical engineering*, 38:3466–3477, 2010.
- [68] Jason HT Bates. Lung mechanics: an inverse modeling approach. 2009.
- [69] BN Feinberg and EH Chester. A dynamic model of pulmonary mechanics to simulate a panting maneuver. *Bulletin de physio-pathologie respiratoire*, 8(2):305–322, 1972.
- [70] AFM Verbraak, JM Bogaard, JEW Beneken, Ewout Hoorn, and Adrian Versprille. Serial lung model for simulation and parameter estimation in body plethysmography. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 29:309–317, 1991.
- [71] Guido Avanzolini, Paolo Barbini, Fabrizio Bernardi, Gabriele Cevenini, and Gianni Gnudi. Role of the mechanical properties of tracheobronchial airways in determining the respiratory resistance time course. *Annals of biomedical engineering*, 29:575–586, 2001.
- [72] Arthur B Otis, Colin B McKerrow, Richard A Bartlett, Jere Mead, MB McIlroy, NJ Selverstone, and EP Radford Jr. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *Journal of applied physiology*, 8(4):427–443, 1956.
- [73] Iacopo Pasticci, Paolo Cadringer, Lorenzo Giosa, Michele Umbrello, Paolo Formenti, Matteo M Macri, Mattia Busana, Matteo Bonifazi, Federica Romitti, Francesco Vassalli, et al. Determinants of the esophageal-pleural pressure relationship in humans. *Journal of Applied Physiology*, 128(1):78–86, 2020.
- [74] Tatsutoshi Shimatani, Miyako Kyogoku, Yukie Ito, Muneyuki Takeuchi, and Robinder G Khemani. Fundamental concepts and the latest evidence for esophageal pressure monitoring. *Journal of Intensive Care*, 11(1):22, 2023.
- [75] Silvia Coppola, Alessio Caccioppola, Sara Froio, Paolo Formenti, Valentina De Giorgis, Valentina Galanti, Dario Consonni, and Davide Chiumello. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ards patients. *Critical Care*, 24:1–10, 2020.

- [76] Eduardo Salazar and John H Knowles. An analysis of pressure-volume characteristics of the lungs. *Journal of applied physiology*, 19(1):97–104, 1964.
- [77] DH Eidelman, H Ghezzi, and JH Bates. Exponential fitting of pressure-volume curves: confidence limits and sensitivity to noise. *Journal of applied physiology*, 69(4):1538–1541, 2022.
- [78] RC Schroter. Quantitative comparisons of mammalian lung pressure volume curves. *Respiration physiology*, 42(2):101–107, 1980.
- [79] GJ Gibson, NB Pride, J Davis, and RC Schroter. Exponential description of the static pressure-volume curve of normal and diseased lungs. *American Review of Respiratory Disease*, 120(4):799–811, 1979.
- [80] IA Greaves and HJH Colebatch. Elastic behavior and structure of normal and emphysematous lungs post mortem. *American Review of Respiratory Disease*, 121(1):127–136, 1980.
- [81] IA Greaves and HJH Colebatch. Large lungs after childhood asthma: a consequence of enlarged airspaces. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 15(4):427–434, 1985.
- [82] LD Pengelly. Curve-fitting analysis of pressure-volume characteristics of the lungs. *Journal of Applied Physiology*, 42(1):111–116, 1977.
- [83] JM Bogaard, SE Overbeek, AF Verbraak, C Vons, HT Folgering, Th W van der Mark, CM Roos, and PJ Sterk. Pressure-volume analysis of the lung with an exponential and linear-exponential model in asthma and copd. dutch cnsls study group. *European Respiratory Journal*, 8(9):1525–1531, 1995.
- [84] MB Amato, CS Barbas, DENISE MACHADO Medeiros, G de P Schettino, Geraldo Lorenzi Filho, Ronaldo Adib Kairalla, Daniel Deheinzelin, Cristiane Moraes, E de O Fernandes, and TY Takagaki. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. a prospective randomized study on mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(6):1835–1846, 1995.
- [85] Bill Diong, Homayoun Nazeran, Patricia Nava, and Michael Goldman. Modeling human respiratory impedance. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 26(1):48, 2007.

- [86] Bill Diong, A Rajagiri, M Goldman, and H Nazeran. The augmented ric model of the human respiratory system. *Medical & biological engineering & computing*, 47:395–404, 2009.
- [87] Pardis Ghafarian, Hamidreza Jamaati, and Seyed Mohammadreza Hashemian. A review on human respiratory modeling. *Tanaffos*, 15(2):61, 2016.
- [88] D Navajas and R Farré. Forced oscillation technique: from theory to clinical applications. *Monaldi archives for chest disease*, 56(6):555–562, 2001.
- [89] Christoph Schranz, Christian Knöbel, Jörn Kretschmer, Zhanqi Zhao, and Knut Möller. Hierarchical parameter identification in models of respiratory mechanics. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 58(11):3234–3241, 2011.
- [90] ANNE M Lorino and ALAIN Harf. Techniques for measuring respiratory mechanics: an analytic approach with a viscoelastic model. *Journal of Applied Physiology*, 74(5):2373–2379, 1993.
- [91] Steven Ganzert, Knut Möller, Daniel Steinmann, Stefan Schumann, and Josef Guttmann. Pressure-dependent stress relaxation in acute respiratory distress syndrome and healthy lungs: an investigation based on a viscoelastic model. *Critical Care*, 13:1–10, 2009.
- [92] Christopher B Massa, Gilman B Allen, and Jason HT Bates. Modeling the dynamics of recruitment and derecruitment in mice with acute lung injury. *Journal of Applied Physiology*, 105(6):1813–1821, 2008.
- [93] Yeong Shiong Chiew, Christopher Pretty, Paul D Docherty, Bernard Lambermont, Geoffrey M Shaw, Thomas Desaive, and J Geoffrey Chase. Time-varying respiratory system elastance: a physiological model for patients who are spontaneously breathing. *PloS one*, 10(1):e0114847, 2015.
- [94] Erwin J Van Drunen, Yeong Shiong Chiew, Christopher Pretty, Geoffrey M Shaw, Bernard Lambermont, Nathalie Janssen, J Geoffrey Chase, and Thomas Desaive. Visualisation of time-varying respiratory system elastance in experimental ards animal models. *BMC pulmonary medicine*, 14(1):1–9, 2014.
- [95] Yeong Shiong Chiew, Chee Pin Tan, J Geoffrey Chase, Yeong Woei Chiew, Thomas Desaive, Azrina Md Ralib, and Mohd Basri Mat Nor. Assessing mechanical ventilation asynchrony through iterative airway pressure reconstruction. *Computer methods and programs in biomedicine*, 157:217–224, 2018.

- [96] Matias Ramos, Roberto Orofino Giambastiani, Diego Riva, María Fernanda Biancolini, and Ignacio Lugones. Electronic computer-based model of combined ventilation using a new medical device. *Revista Chilena de Anestesia*, (4):404–413, 2021.
- [97] Diego A. Riva, Carolina A. Evangelista, and Paul F. Puleston. Efficient algorithm for pulmonary nonlinear model online estimation of patients under assisted ventilation. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 20:257–266, 2023.
- [98] Diego A. Riva, Carolina A. Evangelista, Paul F. Puleston, Luis Corsiglia, and Nahuel Dargains. Nonlinear identification algorithm for online and offline study of pulmonary mechanical ventilation, 2024.
- [99] Jorge J Moré. The levenberg-marquardt algorithm: implementation and theory. In *Numerical analysis: proceedings of the biennial Conference held at Dundee, June 28–July 1, 1977*, pages 105–116. Springer, 2006.
- [100] Henri P Gavin. The levenberg-marquardt algorithm for nonlinear least squares curve-fitting problems. *Department of civil and environmental engineering, Duke University*, 19, 2019.
- [101] Manolis IA Lourakis et al. A brief description of the levenberg-marquardt algorithm implemented by levmar. *Foundation of Research and Technology*, 4(1):1–6, 2005.
- [102] Bernard Widrow, Istvan Kollar, and Ming-Chang Liu. Statistical theory of quantization. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 45(2):353–361, 1996.
- [103] V Marco Ranieri, HAIBO Zhang, Luciana Mascia, Michael Aubin, Chang-Yi Lin, J Brendan Mullen, Salvatore Grasso, Matthew Binnie, George A Volgyesi, P Eng, et al. Pressure–time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(5):1320–1328, 2000.
- [104] Pedro Osvaldo Fornaro. *Desarrollo de metodologías de estimación para sistemas de almacenamiento de energía no convencionales en topologías híbridas*. PhD thesis, Universidad Nacional de La Plata, 2023.
- [105] Jean-Pierre Barbot, Arie Levant, Miki Livne, and Davin Lunz. Discrete differentiators based on sliding modes. *Automatica*, 112:108633, feb 2020.

- [106] Paul Michel Lion. Rapid identification of linear and nonlinear systems. *AIAA Journal*, 5(10):1835–1842, oct 1967.
- [107] M. Fliess. Generalized controller canonical form for linear and nonlinear dynamics. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1990.
- [108] G. Kreisselmeier. Adaptive observers with exponential rate of convergence. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1977.
- [109] Brian D.O. Anderson. Adaptive systems, lack of persistency of excitation and bursting phenomena. *Automatica*, 1985.
- [110] Arie Levant and Miki Livne. Robust exact filtering differentiators. *European Journal of Control*, aug 2019.
- [111] A. Levant. Higher-order sliding modes, differentiation and output-feedback control. *International Journal of Control*, 76(9-10):924–941, jan 2003.
- [112] Arie Levant. Robust exact differentiation via sliding mode technique. *Automatica*, 34(3):379–384, mar 1998.
- [113] Yuri Shtessel, Christopher Edwards, Leonid Fridman, and Arie Levant. *Sliding mode control and observation*. Springer, New York, USA, 2014.
- [114] A. Levant. Homogeneity approach to high-order sliding mode design. *Automatica*, 41(5):823–830, may 2005.
- [115] A. S. Poznyak. Stochastic output noise effects in sliding mode state estimation. *International Journal of Control*, 2003.
- [116] J Mead, JL Whittenberger, and ELP Radford Jr. Surface tension as a factor in pulmonary volume-pressure hysteresis. *Journal of Applied Physiology*, 10(2):191–196, 1957.
- [117] K Brown, PD Sly, J Milic-Emili, and JHT Bates. Evaluation of the flow-volume loop as an intra-operative monitor of respiratory mechanics in infants. *Pediatric pulmonology*, 6(1):8–13, 1989.
- [118] MBMed Creating Medical Solutions. FluxMed GrE description. <https://www.mbmed.com/fluxmed-gre>. Accessed: 2023-Aug-01.
- [119] Sarina K. Sahetya, Ewan C. Goligher, and Roy G. Brower. Fifty years of research in ards: Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory

- distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195:1429–1438, 2017.
- [120] DW Guillaume and MA Borrello. Simulating gas flow through the exhalation leg of a respirator’s patient circuit. *Journal of biomedical engineering*, 13(1):77–82, 1991.
- [121] Göran Cewers. Expiratory pressure regulation in a ventilator, 7 2012.
- [122] Per Bergqvist and Linus Kemmler. Voice coil controlled inspiration and expiration valves. Master’s thesis, KTH Royal Institute of Technology, School of Industrial Engineering and Management, Stockholm, 2012.
- [123] Erik Bergman. Pressure control using sensorless voice coil. Master’s thesis, KTH Royal Institute of Technology, School of Industrial Engineering and Management, Stockholm, 2013.
- [124] Fleur T Tehrani. A closed-loop system for control of the fraction of inspired oxygen and the positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Computers in biology and medicine*, 42(11):1150–1156, 2012.
- [125] EP Martinoni, Ch A Pfister, Konrad S Stadler, Peter Matthias Schumacher, Daniel Leibundgut, Thomas Bouillon, Thomas Böhlen, and Alex M Zbinden. Model-based control of mechanical ventilation: design and clinical validation. *British journal of anaesthesia*, 92(6):800–807, 2004.
- [126] Demián García-Violini, Nicolás Faedo, and Eduardo Cafiero. Modelling and pressure control of the expiratory cycle for mechanical ventilation systems. *Control Engineering Practice*, 118:104976, 2022.
- [127] Bram Hunnekens, Sjors Kamps, and Nathan Van De Wouw. Variable-gain control for respiratory systems. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 28(1):163–171, 2018.
- [128] V. I. Utkin. *Sliding Modes in Control and Optimization*. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1992.
- [129] Hassan K Khalil. *Nonlinear Systems*. Prentice-Hall, New Jersey, 1996.
- [130] Ibrahim M Mehedi, Heidir SM Shah, Ubaid M Al-Saggaf, Rachid Mansouri, and Maamar Bettayeb. Adaptive fuzzy sliding mode control of a pressure-controlled artificial ventilator. *Journal of Healthcare Engineering*, 2021, 2021.

- [131] Nasim Ullah and Al-sharef Mohammad. Cascaded robust control of mechanical ventilator using fractional order sliding mode control. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 19(2):1332–1354, 2022.
- [132] Blaine W Andersen and Raymond C Binder. *The analysis and design of pneumatic systems*. Krieger Publishing Company, 2001.
- [133] Leonid Fridman, Jaime A. Moreno, Bijnan Bandyopadhyay, Shyam Kamal, and Asif Chalanga. *Continuous Nested Algorithms: The Fifth Generation of Sliding Mode Controllers*, pages 5–35. Springer International Publishing, 2015.
- [134] Giorgio Bartolini, Alessandro Pisano, Elisabetta Punta, and Elio Usai. A survey of applications of second-order sliding mode control to mechanical systems. *International Journal of control*, 76(9-10):875–892, 2003.
- [135] Shyam Kamal, Jaime A Moreno, Asif Chalanga, Bijnan Bandyopadhyay, and Leonid M Fridman. Continuous terminal sliding-mode controller. *Automatica*, 69:308–314, 2016.
- [136] CEGENS S.A. CEGENS HT-109 Mechanical Ventilator (technical data). <http://www.mecamed.com/productos/Brochure-HT-109.pdf>, 2020. [Online accessed 4-Jan-2021].
- [137] Michigan Instruments. *Adult/Infant TTL Training/Test Lung - Model 1601. User Manual*. Michigan Instruments, 4717 Talon Court SE, Grand Rapids, MI 49512 USA, 11 2018. [Online accessed 4-Jan-2021].