



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

**FORMULACIÓN DE ÍNDICES DEL TRABAJO
RESPIRATORIO A PARTIR DE LA RELACIÓN
NO LINEAL DE LA ACTIVIDAD
ELECTROMIOGRÁFICA Y LAS SEÑALES
VENTILATORIAS DURANTE RESPIRACIÓN**

Autor

Yessika María Ortega Bedoya

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería

Medellín, Colombia

2020



Formulación de índices del trabajo respiratorio a partir de la relación no lineal de la actividad electromiográfica y las señales ventilatorias durante respiración espontánea con variaciones en PEEP y PS en sujetos sanos

Yessika María Ortega Bedoya

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ingeniería

Asesor

Alher Mauricio Hernández Valdivieso PhD

Línea de Investigación:

Bioingeniería – Procesamiento de señales biomédicas

Grupo de Investigación:

GIBIC

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería

Medellín, Colombia

2020

AGRADECIMIENTOS

Han sido varios años de trabajo acompañados de altibajos, de momentos de estrés, pero también de mucha satisfacción. En este proceso he estado acompañada por personas muy importantes que me han enseñado a crecer en el ámbito personal y profesional. Uno de ellos es mi director Mauricio Hernández a quien agradezco su dedicación, tiempo y disposición para atender mis inquietudes, al grupo de Investigación GIBIC, en especial a mis compañeras de línea, Isabel, María Bernarda y Leidy por estar siempre dispuestas a guiarme, motivarme y compartir parte del amplio conocimiento que tienen en el tema.

Agradezco también a mis amigas Mariana, Luzby y Sara por soportar mis momentos de frustración y ayudarme a despejar mi mente durante situaciones complicadas.

Quiero agradecer de manera especial a mis padres, ejemplo de perseverancia y tesón, por acompañarme en cada instante y enseñarme que el camino no es fácil pero siempre habrá una recompensa. Gracias a mi esposo Cristian, por estar siempre apoyándome, escuchándome y creyendo en mí, por toda su dedicación, paciencia y amor incondicional.

Por último, pero principalmente, quiero dar gracias a Dios por todas las experiencias vividas y aprendidas, y por alcanzar este logro, subir un peldaño más en mi carrera profesional, cumpliendo un gran objetivo.

RESUMEN

La mecánica ventilatoria permite el movimiento del gas hacia y desde los pulmones, donde se realiza el intercambio gaseoso. Esto se logra por medio de variaciones en las presiones, obtenidas a partir de las características viscoelásticas del pulmón y la contracción/relajación de los músculos respiratorios. Cuando hay insuficiencia respiratoria aguda la ventilación no puede realizarse de manera correcta, se requiere de soporte ventilatorio para lograr un buen intercambio gaseoso y disminuir el trabajo respiratorio extra que realiza el paciente en estas circunstancias. En la actualidad el trabajo respiratorio es monitoreado de forma indirecta por medio de signos clínicos, gasometría arterial y parámetros netamente ventilatorios como volumen, presión y flujo. Es importante entonces conocer índices del trabajo muscular que den cuenta del esfuerzo realizado por los músculos respiratorios, evitando así caer en fatiga o debilidad muscular.

En investigaciones previas, se plantearon índices respiratorios para poblaciones con patologías específicas, obteniendo alto grado de significancia en la clasificación del estado o evaluación del trabajo respiratorio (WOB). No obstante, se evaluaron pocos pacientes y no existía un grupo control con el que se pudieran contrastar los resultados y aumentar su validez. A partir de esto, se vio la necesidad de caracterizar una población control que permitiera tener una base del comportamiento del trabajo respiratorio en sujetos clínicamente sanos, evaluando los índices utilizados previamente y formulando nuevos índices mediante técnicas avanzadas de procesamiento de señales.

En este proyecto, se trabajó con una población inicial de 41 sujetos clínicamente sanos, mayores de edad, del género masculino y con índice de masa corporal inferior a 30. Se registraron los músculos respiratorios por medio de electromiografía de superficie (sEMG) y las señales ventilatorias mediante ventilación espontánea no invasiva. Con cada sujeto se siguió un protocolo de incremento de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y presión soporte (PS) con el fin de evaluar el comportamiento de los músculos y la mecánica ventilatoria de sujetos sanos ante la variación de estos estímulos.

A partir del análisis de las señales sEMG de los músculos respiratorios analizadas ante estímulos de PEEP y PS, en este trabajo de maestría, los resultados más relevantes se concentran en la detección de cambios en la frecuencia instantánea de las señales durante la inspiración mediante wavelet y espectrograma que, gracias a la resolución temporal, permiten identificar particularidades de los esfuerzos ante los estímulos, lo cual podría resultar útil en detección de asincronías respiratorias. La caracterización del WOB durante el ciclo respiratorio utilizando medidas convencionales a partir de las señales ventilatorias y además con índices dinámicos del WOB (WOBdyn) creados a partir de modelos matemáticos reportados en la literatura, podrán facilitar la realización de mediciones de esfuerzo respiratorio en diferentes instantes del ciclo, sin requerir el ciclo completo. Finalmente se identificaron características del acoplamiento no lineal de los músculos respiratorios ante cada estímulo, comparando índices reportados por otros autores con uno formulado en este trabajo que se basa en la dimensión fractal de las señales sEMG de los músculos y estandarizado por el RMS de la señal de presión en los primeros 100ms de la inspiración, este índice presenta un comportamiento comparable con otros índices reportados pero con un consumo computacional inferior.

Palabras claves: Ventilación Mecánica, Trabajo Respiratorio, WOB, sEMG, PEEP, PS, Dimensión Fractal, Wavelets, Espectrograma.

ABSTRACT

Ventilatory mechanics allows the movement of gas to and from the lungs, where gas exchange takes place. This mobilization is obtained by variations in the pressure, this is achieved from the viscoelastic properties of the lung and contraction / relaxation of the respiratory muscles. When a patient suffers acute respiratory failure, the ventilation cannot be done properly, it requires ventilatory support to achieve a good gasses exchange and to reduce the extra respiratory workload. Nowadays the work of breathing is monitored indirectly through clinical signs, blood gas analysis and ventilatory parameters such as volume, pressure and airflow. Therefore, it is important to know indices of muscle workload that show the effort of the respiratory muscles, thus avoiding falling into fatigue or muscle weakness.

In previous studies, respiratory indexes were proposed for populations with specific pathologies, obtaining a high degree of significance in the classification of the state or evaluation of respiratory work (WOB). However, those studies have evaluated few patients and did not include a control group which could increase their validity. From this, we saw the need to characterize a control population serving as a reference from the behavior of respiratory work in clinically healthy subjects, in which previously used indexes could be evaluated in conjunction with new indexes based in advanced signal processing techniques.

In this project, we worked with an initial population of 41 clinically healthy male adult subjects, with a body mass index lower than 30. Respiratory muscles activity was recorded with surface electromyography (sEMG) and the ventilatory signals through spontaneous noninvasive ventilation. For each subject, we followed a protocol of Positive end-expiratory pressure (PEEP) and Pressure Support (PS) in order to evaluate the behavior of the muscles and the ventilatory mechanics of healthy subjects with the variation of these stimulus.

From the analysis of the sEMG signals of the respiratory muscles under PEEP and PS stimuli, in this work, the most relevant results are focused on the detection of changes in the instantaneous frequency of signals during the inspiration with wavelet and spectrogram that, thanks to temporal resolution, allows to identify particularities of the efforts under the stimuli, which could be useful, for instance, in the detection of respiratory asynchrony. The characterization of the WOB during the respiratory cycle using conventional measurements from the ventilatory signals and also with dynamic indexes WOB (WOBdyn) created from mathematical models reported in the literature, may facilitate the measurement of respiratory effort at different times of the cycle, without requiring the whole cycle. Finally, characteristics of the non-linear coupling of the respiratory muscles were identified with each stimulus, comparing indices reported by other authors with one formulated in this work that is based on the fractal dimension of the sEMG signals standardized by the RMS of pressure in the first 100ms of inspiration, this index shows a behavior comparable with other indexes reported but with a lower computational load.

ACRÓNIMOS

EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
sEMG	Presión positiva al final de la expiración
PEEP	Presión positiva al final de la expiración
autoPEEP	Presión positiva al final de la expiración intrínseca
PS	Presión soporte
VM	Ventilación Mecánica
VNI	Ventilación No Invasiva
ACV	Ventilación asistida controlada
SIMV	Ventilación Intermitente Mandatoria Sincronizada
FiO ₂	Fracción inspirada de Oxígeno
SO ₂	Saturación de Oxígeno
PI _{max}	Presión inspiratoria máxima
PaO ₂	Presión arterial de Oxígeno
CROP	Índice múltiple respiratorio (distensibilidad, frecuencia respiratoria, Oxigenación y presión)
IMC	Índice de Masa Corporal
WOB	Índice de trabajo respiratorio (Work of Breathing)
WOB _{dyn}	Índices dinámicos obtenidos a partir de la curva de WOB
PSD	Densidad espectral de Potencia
FFT	Transformada rápida de Fourier
STFT	Transformada corta de Fourier
CWT	Transformada de wavelet continua
KFD	Dimensión fractal de Katz
HFD	Dimensión fractal de Higuchi
RMS _{P01}	Valor cuadrático medio de la señal de presión en los primeros 100 milisegundos de la inspiración
EMG_FD	Relación entre la dimensión fractal de los músculos respiratorios y el valor RMS _{P01}
ERM	Engagement of Respiratory Muscle

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ACRÓNIMOS	5
I. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Marco Teórico	11
1.1.1 Mecánica Ventilatoria	11
1.1.2 Tratamientos con Ventilación Mecánica en EPOC Exacerbado	13
1.2 Planteamiento del Problema y Justificación	16
1.3 Objetivos	19
Objetivo General	19
Objetivos Específicos	19
1.4. Metodología	19
II. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN APTA PARA EL REGISTRO DE LAS SEÑALES VENTILATORIAS Y sEMG.	21
2.1. Metodología	21
2.1.1 Población de Estudio	21
2.1.2 Protocolos de Registro	22
2.1.3 Análisis y Preprocesamiento de Señales sEMG	23
2.1.4 Estimación de las Propiedades de la Mecánica Ventilatoria	23
2.2 Resultados	25
2.2.1 Análisis y Preprocesamiento de Señales sEMG	25
2.2.2 Caracterización de la población en función de su mecánica ventilatoria	25
2.3 Análisis de Resultados	27
III. CARACTERIZACIÓN DE LAS SEÑALES VENTILATORIAS Y sEMG EN EL DOMINIO TIEMPO FRECUENCIA	28
3.1. Metodología	28
3.1.1 Procesamiento de Señales	28
3.1.2 Frecuencia Instantánea en Representaciones Tiempo-Frecuencia	29
3.1.3 Análisis Estadístico	31
3.2 Resultados	32
3.2.1 Frecuencia Instantánea con CWT y STFT	32
3.2.2 Análisis kruskalwallis para $fm1$, $fm2$ y $fmTi$ en Basal y Máxima Presión	34
3.3 Análisis de resultados	35
IV. FORMULACIÓN Y ANÁLISIS DE INDICES DE WOB BASADOS EN MODELOS REPORTADOS EN LA LITERATURA	37

4.1 Metodología	37
4.1.1 Estimación de la Presión Muscular y el WOB	37
4.1.2 Estimación de la Curva del Trabajo Muscular (WOBdyn)	40
4.2 Resultados	40
4.2.1 Estimación de WOB para los cuatro Modelos Presentados	40
4.2.2 Formulación de Índices Derivados de las Curvas de WOBdyn	41
4.3 Análisis de Resultados	45
V. ÍNDICE DEL TRABAJO RESPIRATORIO BASADO EN EL ACOPLAMIENTO ENTRE MÚSCULOS RESPIRATORIOS MEDIDO A PARTIR DE LA DIMENSIÓN FRACTAL	48
5.1 Metodología	48
5.1.1 Métodos para Calcular la Dimensión Fractal de las Señales sEMG	48
5.1.2 Formulación de índice a partir de Dimensión fractal	51
5.1.3 Aplicación de los índices reportados en la literatura en los protocolos de PEEP y PS	51
5.2 Resultados	53
5.2.1 Dimensión fractal de los músculos respiratorios	53
5.2.2 Resultados en PEEP y PS al utilizar el índice EMG_FD	57
5.2.3 Evaluación de los índices reportados en la literatura	57
5.3 Análisis de resultados	60
VI. CONCLUSIONES GENERALES Y TRABAJO FUTURO	63
VII. PUBLICACIONES DERIVADAS	65
BIBLIOGRAFÍA	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1 Función del diafragma durante el ciclo respiratorio: (a) Contracción durante la inspiración; (b) relajación durante la espiración.	11
Figura 1-2 Evidencia del atrapamiento de aire (auto-PEEP) en la fase espiratoria de la curva flujo vs. Tiempo [13]	14
Figura 1-3 Curva presión volumen (a) características del bucle. (b) (curva delgada) en la que se observa el punto de inflexión inferior sobre el asa inspiratoria con un bajo valor de PEEP. La curva gruesa representa la PEEP óptima en la que se ha eliminado el punto de inflexión inferior al incrementar el valor de la presión de fin de espiración [15].	15
Figura 1-4 Metodología general del proyecto de investigación	20
Figura 2-1 Instrumentación para el registro de señales ventilatorias (Presión, Volumen y Flujo) y sEMG (Diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal derecho)	22
Figura 2-2 Señales ventilatorias registradas durante tres minutos con tres pausas al final de la inspiración.	24
Figura 2-3 Señal sEMG del diafragma: (a) Original - con interferencia cardíaca y actividad eléctrica apreciable; (b) Original – con interferencia cardíaca y actividad eléctrica baja; (c) Filtrada con buena actividad muscular; (d) Filtrada sin evidencia de actividad muscular	25
Figura 2-4 Propiedades mecánicas de los sujetos registrados en los 6 niveles de PEEP: (a) Distensibilidad(L/cmH ₂ O); (b) Resistencia (cmH ₂ O/L/s).....	26
Figura 2-5 Análisis clúster de la mecánica ventilatoria para condiciones basales y el PEEP máximo (10cmH ₂ O): (a)Distensibilidad; (b) Resistencia; (c) Complejo RC (Distensibilidad*Resistencia).....	27
Figura 3-1 Segmentación del sEMG del diafragma en el cuarto ciclo inspiratorio para el análisis de la frecuencia instantánea. La línea punteada corresponde a la señal de flujo a partir de la cual se obtienen las marcas de comienzo y fin de la inspiración. En escala de grises de menor a mayor intensidad se encuentran: la señal original del diafragma, la primera mitad del cuarto ciclo inspiratorio y la segunda mitad del cuarto ciclo inspiratorio.	29
Figura 3-2 Frecuencia instantánea del inicio de la inspiración (fm1) para un sujeto en condición basal (línea roja): (a) fm1 calculada sin umbrales; (b) fm1 con un umbral del 25% de la intensidad máxima del STFT.	30
Figura 3-3 Arreglos de matrices utilizados en kruskalwallis. (a) Vectores columna de las medianas de la frecuencia instantánea para las dos mitades de la inspiración: fm1basal, fm1 máximo, fm2 basal, fm2 máximo. (b) Vectores columna de las medianas de la frecuencia instantánea para una inspiración completa: fmTi en basal y fmTi en máximo.....	32
Figura 4-1 El diagrama de Campbell. Trabajo respiratorio medido por la presión esofágica: WOB resistivo, WOB elástico, WOB relacionada con la espiración activa (WOB Espiratorio) y WOB relacionada con la PEEP intrínseca (WOB PEEPi). La línea gruesa de la caja torácica representa la presión esofágica obtenida cuando los músculos están totalmente relajados y el volumen pulmonar aumenta por encima de la capacidad residual funcional, medida en condiciones estáticas. [58].	40
Figura 4-2 Curvas WOBdyn obtenidas a partir del cálculo de las integrales indefinidas de los modelos de WOB 1, 2, 3 y 4.	42
Figura 4-3 Índices obtenidos de la curva del modelo WOB4 (WOBdyn). Pendiente inspiratoria (Pendi), Pendiente espiratoria (Pende), y delta entre el valor máximo y mínimo de WOB (Δ pico).	43
Figura 4-4 Índices de WOBdyn, pendiente inspiratoria (Pendi) y delta pico (Δ peak) son presentados respecto al trabajo inspiratorio (WOBi). A y B muestran los índices para el protocolo incremental de PEEP. C y D muestran los índices para el protocolo incremental de PS. En cada figura se muestra la tendencia lineal, el R cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson (ρ).	44
Figura 4-5 Los índices WOBdyn, pendiente espiratoria (Pende) y delta pico (Δ Pico) son presentados respecto al trabajo espiratorio (WOB _e). A y B muestran los índices del protocolo incremental de PEEP. C y D muestran los índices del protocolo incremental de PS. En cada figura se muestra la tendencia lineal, el R cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson (ρ).	44
Figura 4-6 Los índices WOBdyn, pendiente inspiratoria (Pendi), pendiente espiratoria (Pende) y delta pico (Δ Pico) son presentados respecto al trabajo respiratorio (WOB). A, B y C muestran los índices del protocolo	

<i>incremental de PEEP. D, E y F muestran los índices del protocolo incremental de PS. En cada figura se muestra la tendencia lineal, el R cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson (ρ).</i>	45
<i>Figura 5-1. Descripción gráfica de \mathbf{d} como la extensión planar de una serie de tiempo \mathbf{S} formada por puntos \mathbf{s}_i de coordenadas $(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)$ [65].</i>	49
<i>Figura 5-2 Promedios de los ciclos de KFD en PEEP con diferentes amplitudes. (a) Señales normalizadas con amplitud máxima de 1. (b) Señales normalizadas con amplitud de 10. Las líneas continuas enlazan el valor basal con el máximo nivel de PEEP, mientras que las líneas punteadas indican la trayectoria de cada ciclo por cada nivel de PEEP.</i>	53
<i>Figura 5-3 Promedios de los ciclos de HFD en PEEP. (a) Vista en 3 dimensiones para los tres músculos estudiados. (b) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del esternocleidomastoideo. (c) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del Intercostal. Las líneas continuas enlazan el valor basal con el máximo nivel de PEEP, mientras que las líneas punteadas indican la trayectoria de cada ciclo por cada nivel de PEEP.</i>	55
<i>Figura 5-4 Promedios de los ciclos de HFD en PS. (a) Vista en 3 dimensiones para los tres músculos estudiados. (b) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del esternocleidomastoideo. (c) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del Intercostal. Las líneas continuas enlazan el valor basal con el máximo nivel de PEEP, mientras que las líneas punteadas indican la trayectoria de cada ciclo por cada nivel de PEEP.</i>	56
<i>Figura 5-5 Índices lineales en el dominio de la frecuencia aplicados al protocolo de PEEP. (a) Frecuencia central en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (b) frecuencia central en Diafragma vs. Intercostal. (c) Ratio HL en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (d)Ratio HL Diafragma vs. Intercostal</i>	58
<i>Figura 5-6 Índices lineales en el dominio de la frecuencia aplicados al protocolo de PS. (a) Frecuencia central en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (b) frecuencia central en Diafragma vs. Intercostal. (c) Ratio HL en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (d)Ratio HL Diafragma vs. Intercostal.</i>	58
<i>Figura 5-7 Promedios del Índice ERM para 6 ciclos calculado para el protocolo de PEEP incremental. (a)Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de flujo. (b) Diafragma vs. Intercostal con la señal de flujo. (c) Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de presión. (d) diafragma vs Intercostal con la señal de Presión.</i>	59
<i>Figura 5-8 Promedios del Índice ERM para 6 ciclos calculado para el protocolo de PS incremental. (a)Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de flujo. (b) Diafragma vs. Intercostal con la señal de flujo. (c) Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de presión. (d) diafragma vs Intercostal con la señal de Presión.</i>	60

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1-1 Programación del ventilador mecánico en pacientes con EPOC [12]</i>	14
<i>Tabla 2-1 Ubicación anatómica de los electrodos superficiales en configuración bipolar sobre los músculos respiratorios</i>	22
<i>Tabla 3-1 Medianas y cuartiles 1 y 3 de fm1 (primera mitad de la inspiración) y fm2 (segunda mitad de la inspiración) para los 32 sujetos sometidos al protocolo de PEEP</i>	33
<i>Tabla 3-2 Medianas y cuartiles 1 y 3 de fm1 (primera mitad de la inspiración) y fm2 (segunda mitad de la inspiración) para los 32 sujetos sometidos al protocolo de PS</i>	33
<i>Tabla 3-3 Medianas y cuartiles 1 y 3 de la frecuencia instantánea para la inspiración completa (fmTi) para los 32 sujetos durante el protocolo de PEEP</i>	34
<i>Tabla 3-4 Medianas y cuartiles 1 y 3 de la frecuencia instantánea para la inspiración completa (fmTi) para los 32 sujetos durante el protocolo de PS</i>	34
<i>Tabla 3-5 p-valores de los análisis kruskalwallis realizados para cada mitad de la inspiración (Matriz a) y para la inspiración completa (Matriz b) en el protocolo de PEEP</i>	35
<i>Tabla 3-6 p-valores de los análisis kruskalwallis realizados para cada mitad de la inspiración (Matriz a) y para la inspiración completa (Matriz b) en el protocolo de PS</i>	35
<i>Tabla 4-1. Índices WOB para las señales obtenidas en el protocolo de PEEP</i>	41
<i>Tabla 4-2. Índices WOB para las señales obtenidas en el protocolo de PS</i>	41
<i>Tabla 4-3. Índices WOBdyn para los datos obtenidos en PEEP y PS</i>	43
<i>Tabla 4-4 Promedio y desviación estándar para valores de WOBt y Pendi en protocolo PEEP</i>	46
<i>Tabla 4-5 Promedio y desviación estándar para valores de WOBt y Pendi en protocolo PEEP</i>	47
<i>Tabla 5-1 Índice de acoplamiento muscular del semiciclo inspiratorio para los datos obtenidos de PEEP y PS57</i>	

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco Teórico

A continuación, se muestran conceptos básicos asociados de manera general al objeto de investigación, los conceptos necesarios para abordar el cumplimiento de cada objetivo específico se explicarán en los siguientes capítulos.

1.1.1 Mecánica Ventilatoria

La mecánica ventilatoria está compuesta por pulmones, tórax, vía aérea y los músculos. Su misión es garantizar el flujo de aire desde la atmosfera hacia los pulmones y viceversa, para intercambiar gases (O_2 - CO_2) con el exterior [1]. Las propiedades mecánicas del sistema respiratorio incluyen la resistencia al flujo por parte de las vías respiratorias y las fuerzas de retroceso elásticas de los tejidos pulmonares asociadas con la distensibilidad, tanto pulmonar como de la caja torácica, las cuales deben ser superadas con éxito por los músculos respiratorios con cada ventilación [2]. La contracción muscular favorece los cambios de la presión total en la vía aérea, modificando la dirección del flujo de aire según convenga.

▪ *Músculos respiratorios*

Los pulmones están situados en la caja torácica que se encuentra rodeada por músculos y tejido conectivo, con el diafragma en la parte inferior [3]. Estos músculos son los encargados de modificar el espacio para generar un cambio en las presiones y garantizar el intercambio gaseoso. El músculo principal en la inspiración es el diafragma [4] ya que, en circunstancias normales, desempeña el papel más relevante en la generación del flujo de aire inspiratorio mediante su contracción (figura 1.1), puede estar apoyado por los intercostales externos. Sin embargo, cuando las cargas del sistema ventilatorio se incrementan, otros músculos participan de manera progresiva en el proceso inspiratorio; tales como los escalenos, el esternocleidomastoideo y el dorsal ancho [5].

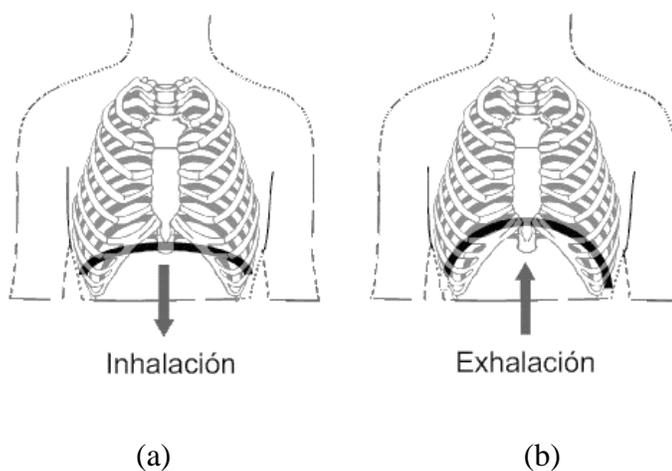


Figura 1-1 Función del diafragma durante el ciclo respiratorio: (a) Contracción durante la inspiración; (b) relajación durante la espiración.

En condiciones de reposo, la espiración es un proceso pasivo que se lleva a cabo solamente por relajación de la musculatura inspiratoria y la recuperación elástica de los pulmones previamente distendidos en la inspiración [3]. En cambio, en situaciones patológicas como la EPOC o condiciones donde se requiera de una espiración forzada, es necesario recurrir a músculos accesorios como los de la pared abdominal y los intercostales internos.

- ***Propiedades elásticas de los pulmones***

Los tejidos pulmonares están compuestos por fibras de elastina y colágeno, las primeras pueden duplicar su longitud mientras que las segundas limitan el estiramiento. Ambas están distribuidas en forma de red o malla, lo que le permite al pulmón distenderse en todas las direcciones [3]. La facilidad con la que los pulmones pueden ser deformados es representada por la distensibilidad o compliancia (C), que se define como el cambio de volumen respecto al cambio de presión y normalmente se expresa en L/cmH₂O.

- ***Resistencia al flujo***

El flujo de aire en el sistema ventilatorio se ve reducido por fuerzas opuestas que se conocen como resistencias. El mayor obstáculo al paso del flujo se encuentra en las vías aéreas, siendo el 80-90% de la resistencia total del sistema [3]. A su vez, el mayor porcentaje (40-50%) corresponde a las vías aéreas altas (entre las fosas nasales y la laringe). Los valores normales de resistencia se encuentran en 3.4 ± 1.4 cmH₂O/L/s. Este valor puede aumentar en patologías como en la EPOC donde aparece una resistencia adicional con un valor alrededor de 7.2 cmH₂O/L/s. También debe tenerse en cuenta que cuando el paciente es ventilado de forma invasiva, el tubo endotraqueal presenta una resistencia de 1.92 cmH₂O/L/s [6], sin embargo, esta resistencia se puede compensar mediante configuraciones del ventilador.

- ***Ventilación mecánica***

El objetivo principal de la ventilación mecánica es la sustitución total o parcial de la función ventilatoria, mientras se mantienen niveles apropiados de presión de oxígeno y dióxido de carbono (PO₂ y PCO₂) en sangre arterial y la musculatura respiratoria se recupera. El soporte ventilatorio constituye la principal razón para el ingreso de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos [7]. La ventilación mecánica moderna consiste en la aplicación de una presión positiva cíclica capaz de vencer la resistencia en la vía aérea y contraponerse a las propiedades elásticas tanto del pulmón como de la caja torácica, permitiendo así la insuflación pulmonar propia del proceso de inspiración y reduciendo a la vez el trabajo respiratorio [8].

A pesar del innegable beneficio de la ventilación mecánica, esta debe mantenerse durante el menor tiempo posible después de superar el motivo por el cual el paciente llegó a necesitarla, con el fin de evitar complicaciones tales como, lesión en la vía aérea, lesión pulmonar, barotraumas y neumonías asociadas a la ventilación mecánica prolongada [9]. Para decidir si se requiere del uso de la ventilación mecánica, es necesario tener clara la fisiología de la ventilación, los beneficios y riesgos que se obtendrán al usarla, las configuraciones del ventilador y los datos de monitorización que conlleven a un apoyo

ventilatorio óptimo. En el tratamiento con ventilación mecánica se deben minimizar las complicaciones que pueden producirse por uso inadecuado [10].

Una de las posibilidades de la ventilación mecánica es la ventilación no invasiva, que busca aumentar la ventilación alveolar sin tener que colocar un tubo endotraqueal. El objetivo es corregir el intercambio de gases y reducir el trabajo para la musculatura respiratoria mientras el tratamiento farmacológico se encamina a corregir la causa subyacente del fallo respiratorio [11]. Aunque la intubación endotraqueal es indiscutible como soporte ventilatorio a largo plazo en pacientes con fallo respiratorio agudo, en principio, es difícil saber qué pacientes van a necesitar ventilación mecánica prolongada. La ventilación no invasiva con presión positiva es un soporte que se usa en la UCI para tratar principalmente el aumento del trabajo respiratorio.

Comparada con métodos invasivos (intubación orotraqueal), presenta ventajas tales como que se puede aplicar de forma intermitente, es fácil de retirar y de reinstaurar en caso de que se precise, permite que el mismo paciente busque la mejor posición de la mascarilla o que se la pueda retirar para toser, expectorar o hablar, evitando la ansiedad por no poderse comunicar, así como el dolor o incomodidad derivada del tubo orotraqueal. El paciente permanece alerta y se reduce el trabajo resistivo impuesto por el tubo endotraqueal, lo cual puede reducir la incidencia de atrofia de la musculatura respiratoria. Además, se evitan las complicaciones causadas por la postextubación como disfonía, estridor, estenosis traqueales, entre otros.

A pesar de sus grandes ventajas, la ventilación no invasiva también tiene inconvenientes, dentro de los que se destacan que existan fugas aéreas por mal sellado de la mascarilla, irritación conjuntival, sequedad de mucosas en vías aéreas superiores, dificultad para humidificar el sistema, lesiones de piel sobre todo a nivel de la nariz, llegando a producir incluso necrosis, dificultad para aspirar secreciones en caso de que sea necesario.

1.1.2 Tratamientos con Ventilación Mecánica en EPOC Exacerbado

En los pacientes con EPOC exacerbado se deben controlar las consecuencias generadas por la hiperinsuflación dinámica, tales como el aumento del autoPEEP, disminución de la distensibilidad dinámica, aumento de la disfunción de la musculatura inspiratoria, del espacio muerto y del riesgo de barotrauma, disnea, disminución del retorno venoso, aumento de la resistencia vascular pulmonar y aumento de la poscarga del ventrículo derecho. Estos problemas pueden tratarse con ventilación mecánica, sin embargo, se debe tener en cuenta que para tomar la decisión de tratar un paciente EPOC desde UCI se debe contemplar el estado funcional de base del paciente, su comorbilidad y algunos rasgos que refieren el desgaste de pérdida de masa muscular del paciente por su condición de EPOC [12].

Después de decidir utilizar la ventilación mecánica, es necesario conocer los parámetros con los que se debe configurar el ventilador, el patrón ventilatorio que se sugiere seguir en estos pacientes se muestra en la tabla 1.1.

Tabla 1-1 Programación del ventilador mecánico en pacientes con EPOC [12]

Modo	ACV o SIMV con Presión soporte
Volumen circulante	6-8 ml por kilogramo de peso ideal
Frecuencia respiratoria	10-15 respiraciones por minuto
Flujo inspiratorio alto	60-100 litros por minuto (onda de flujo rectangular)
Fracción inspiratoria de oxígeno	100% inicial, luego FiO2: 30%-40% para lograr una SO2 de mínimo 92%
PEEP	5 cmH2O, aumentar de acuerdo con el autoPEEP
Presión Plateau	<30 cmH2O

ACV: Ventilación Asistida Controlada por Volumen; SIMV: Ventilación mandatoria intermitente; PS: Presión Soporte; PEEP: Presión positiva al final de la espiración; FiO2: Fracción inspirada de oxígeno; SO2: Saturación de oxígeno

Para saber si existe un correcto vaciamiento espiratorio se puede observar la fase espiratoria de la curva flujo-tiempo, siendo deseable que el flujo respiratorio tienda a cero en el momento de iniciar el siguiente ciclo, si esto no ocurre es porque el paciente presenta hiperinflación dinámica o autoPEEP (ver figura 1.2), este autoPEEP será más grande entre más grave sea la crisis.

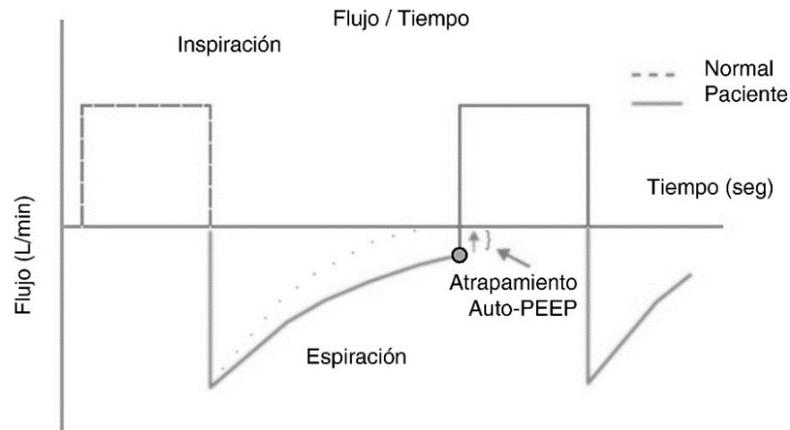


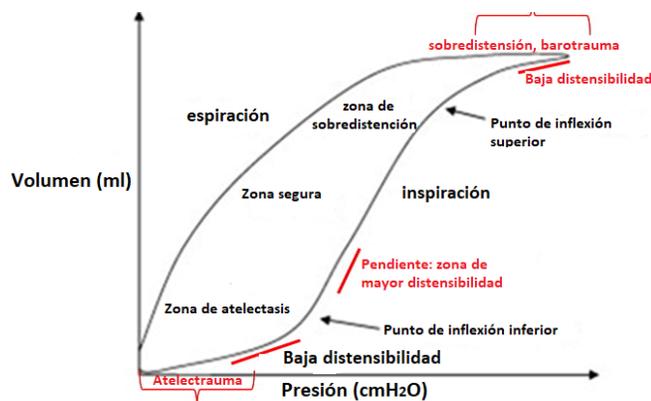
Figura 1-2 Evidencia del atrapamiento de aire (auto-PEEP) en la fase espiratoria de la curva flujo vs. Tiempo [13]

▪ **Presión positiva al final de la espiración (PEEP)**

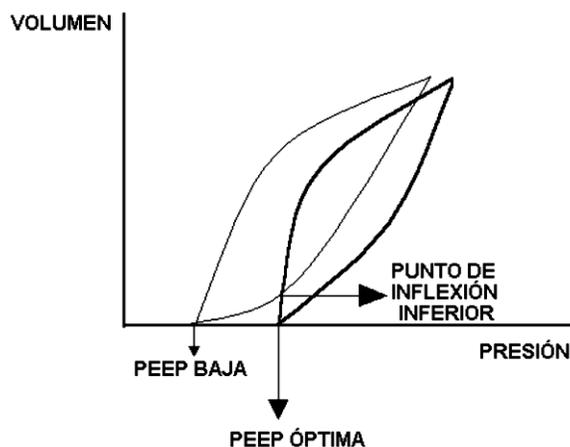
En muchos casos, para compensar el autoPEEP se utiliza el parámetro PEEP del ventilador [14]. La PEEP es la presión positiva de la vía aérea al final de la espiración, generalmente dicha presión es cero, sin embargo, existen diferentes situaciones clínicas en las que puede ser diferente de cero. La PEEP es un parámetro que se ajusta con el fin de mejorar la capacidad funcional residual, obtener un aumento en la PaO2, disminución del riesgo potencial de toxicidad por oxígeno, disminución del “shunt” intrapulmonar (fenómeno que representa el gas que ingresa al sistema pero no participa en el intercambio de gases) mantenimiento del reclutamiento alveolar conseguido en fase inspiratoria, prevención del atelectrauma, prevención de atelectasias, redistribución del líquido alveolar [15]. No obstante, la configuración de este parámetro debe ser controlada cuidadosamente ya que un aumento de este puede producir esfuerzos innecesarios para el paciente [16] [17].

Las desventajas se relacionan con el incremento en la presión media en la vía aérea: disminución del retorno venoso, aumento en la resistencia vascular pulmonar y disminución del gasto cardiaco. A nivel pulmonar puede ser el punto de partida del barotrauma y puede

causar disminución de la distensibilidad. Estos efectos desventajosos ocurren cuando se utilizan niveles excesivos. Por lo anterior es importante establecer niveles óptimos de PEEP, esto se puede lograr a partir del monitoreo hemodinámico, pero también se puede configurar luego de observar el bucle de presión – volumen, este diagrama (figura 1.3a) presenta dos puntos de inflexión, superior e inferior. Una de las estrategias utilizadas para encontrar la PEEP óptima es establecer el valor de presión en el que se presenta el punto de inflexión inferior, de manera que se desplaza el bucle a este punto y se aumenta la pendiente de la fase inspiratoria del bucle, de modo que se obtienen mejores niveles de distensibilidad (figura 1.3b) [15].



(a)



(b)

Figura 1-3 Curva presión volumen (a) características del bucle. (b) (curva delgada) en la que se observa el punto de inflexión inferior sobre el asa inspiratoria con un bajo valor de PEEP. La curva gruesa representa la PEEP óptima en la que se ha eliminado el punto de inflexión inferior al incrementar el valor de la presión de fin de espiración [15].

- **Presión soporte (PS)**

Otro parámetro útil en los pacientes con EPOC y mencionado en la tabla 1.1 es la presión soporte (PS). Esta presión, programada por el operador, asiste durante la fase inspiratoria hasta que el nivel prefijado se alcanza; con ella se disminuye parcial o totalmente

el trabajo muscular, el impuesto por la vía aérea artificial y el generado en los circuitos del ventilador. En este se utiliza un flujo desacelerado y servocontrolado por el ventilador que permite al aparato sensar la relajación muscular [15].

Se emplean niveles de presión altos en las etapas iniciales, que se disminuyen gradualmente dependiendo de la respuesta del paciente, relacionada principalmente con la frecuencia respiratoria y la contracción de músculos accesorios de la inspiración. Si se detecta taquipnea o actividad de accesorios, la PS debe ser incrementada [15]. Su valor habitual está entre 5 y 10 cmH₂O, con continua vigilancia, debido a que puede no ser suficiente para la condición clínica del paciente, derivando en soporte insuficiente [10].

1.2 Planteamiento del Problema y Justificación

Existen diferentes patologías que alteran el curso normal de la respiración al punto de generar insuficiencia respiratoria aguda, la principal es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que se caracteriza por la limitación del flujo de aire a los pulmones causada por anomalías en las vías respiratorias y/o los alveolos ante la exposición a partículas o gases nocivos. Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la gravedad general en cada paciente en lo individual [18]. En la actualidad es la cuarta causa de muerte a nivel mundial y se proyecta como tercera causa para el 2020 [19]. Estudios epidemiológicos como PLATINO y PREPOCOL evidenciaron una prevalencia en Latinoamérica del 14% y un promedio en Colombia de 8,9% (desde 6,2% en Barranquilla a 13,5% en Medellín) [20].

A pesar de ser una enfermedad prevenible y tratable, muchas personas pueden sufrir de EPOC por años y mueren prematuramente por causa de ella o de sus complicaciones [19]. Por tanto, es importante encontrar estrategias que mejoren su evaluación, diagnóstico y tratamiento. Aunque se ha visto que una de las causas más comunes de la enfermedad es la exposición al humo de cigarrillo, existen otros factores genéticos, ambientales y socioeconómicos que pueden estar relacionados con el desarrollo de la EPOC. Así mismo, el reconocimiento de las peculiaridades de los distintos fenotipos debe permitir guiar un tratamiento más personalizado en el que las características del paciente se sumen a su gravedad para dirigir la terapia de la enfermedad que dificulta la clasificación de los pacientes de forma generalizada [21]. En la última guía rápida publicada por la GOLD [19], se plantearon nuevas estrategias para la evaluación y el diagnóstico de la EPOC, debe existir una combinación entre el nivel de limitación de flujo obtenido en la prueba espirométrica y el riesgo de exacerbaciones medido desde evaluaciones de disnea o síntomas (mMRC o CATTM), así como exacerbaciones y hospitalizaciones previas.

En los últimos años se ha manifestado la necesidad de atacar la EPOC de manera personalizada [21] [34] [35] [36], buscando un cambio de la estrategia del tratamiento en la EPOC que pase de la unidimensionalidad de la FEV₁ a esquemas multidimensionales, ayudando a los médicos a instaurar un tratamiento adecuado a la realidad clínica de cada caso. Existen diferentes tipos o fenotipos de EPOC que varios investigadores han identificado y cuantificado, esto ha puesto de manifiesto la gran confusión que existe entre las diversas formas etiopatogénicas, clínicas y morfológicas de la EPOC, que incluso se ha sugerido que no se defina como una enfermedad o síndrome sino como un conjunto de enfermedades huérfanas [34].

En la actualidad, un tratamiento de primera elección para pacientes con EPOC con exacerbaciones, y en general con insuficiencia respiratoria aguda, es la ventilación mecánica no invasiva (VNI) [22]. Esta técnica busca garantizar el correcto intercambio gaseoso y reducir el trabajo respiratorio de dichos pacientes. Sin embargo, se debe tener cuidado con la configuración y ejecución de la terapia, ya que el fracaso de la VNI puede desencadenar en una ventilación invasiva prolongada que puede traer complicaciones como: lesión en la vía aérea, lesión pulmonar, barotraumas y neumonías. Situaciones que aumentan la probabilidad de mortalidad [9].

A pesar de las ventajas que tiene la ventilación mecánica, es indispensable utilizarla durante un tiempo prudencial para evitar complicaciones [9]. Para proceder a la retirada del ventilador, se realiza la prueba de ventilación espontánea, se debe tener en cuenta que el fracaso en la extubación presenta morbilidad y mortalidad significativas y no existen en la actualidad parámetros adecuados para predecir su éxito o fracaso [23]. La prueba de ventilación espontánea puede realizarse por medio del tubo en T o con presión soporte (PS) [24]. Después de entre 30 y 120 minutos de iniciada la prueba, se evalúan parámetros como la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la saturación de oxígeno y la existencia de signos clínicos de aumento del trabajo respiratorio o fatiga muscular inspiratoria [23]. Estos signos clínicos son mediciones indirectas, ya que se basan en la gasometría arterial y parámetros medidos por el ventilador que permiten calcular índices predictores de extubación exitosa como el CROP, P_Imax y Tobin [23]. No existe un parámetro en este proceso que describa de forma directa el comportamiento de la presión muscular del diafragma o del trabajo muscular respiratorio realizado por el paciente.

En algunos estudios como se indica en [25], miden el esfuerzo respiratorio por medio de catéter esofágico, allí demostraron que con este procedimiento se disminuyen los esfuerzos ineficaces del paciente debido a que se tiene una continua monitorización de la presión esofágica. Pese al buen resultado, esta técnica es poco utilizada en el ámbito clínico debido a su carácter invasivo y a la incomodidad producida al paciente [26] [27]. En los últimos años también se ha estimado el trabajo respiratorio por medio del cálculo de la presión muscular a partir de los parámetros entregados por el ventilador mecánico [28]. Sin embargo, estos cálculos se realizan con ecuaciones simplificadas de las presiones implicadas en la ventilación [29]. Esto hace que, aunque hay una buena aproximación, no se obtengan datos confiables del trabajo respiratorio realizado.

Teniendo en cuenta el problema de salud Pública que representa la EPOC, la utilización de la VNI como tratamiento y las condiciones clínicas actuales para la retirada del ventilador, se evidencia la necesidad de nuevas estrategias de bajo costo y no invasivas que logren un buen índice del trabajo respiratorio. Una opción para la obtención de estos valores es encontrar una relación entre la Electromiografía de superficie (sEMG) de los músculos respiratorios durante la ventilación mecánica [30] y las curvas ventilatorias arrojadas por el ventilador mecánico a partir de las mediciones de flujo, presión y volumen.

En los últimos años el grupo de investigación GIBIC ha trabajado en técnicas que permiten encontrar índices del trabajo respiratorio a partir de la caracterización de señales de sEMG, se han estudiado señales en pacientes posquirúrgicos, específicamente tras cirugía cardiovascular y en pacientes intoxicados [31]. Estos estudios han arrojado muy buenos

resultados, sin embargo, las bases de datos tienen pocos pacientes, lo cual es habitual en estos estudios, y no se cuenta con un grupo control con el que se puedan contrastar los resultados.

En las revisiones realizadas no se encontraron estudios de sujetos sanos que permitieran evaluar el trabajo respiratorio con técnicas no invasivas. Además, dada la complejidad en la clasificación de los pacientes EPOC, la necesidad de personalizar su atención y su prevalencia en Colombia, específicamente en Medellín, es de gran importancia caracterizar una población control que permita identificar el comportamiento del trabajo respiratorio de sujetos asintomáticos, por medio de su patrón ventilatorio y las señales sEMG en condiciones fisiológicamente normales. Cabe destacar que un grupo control con características ambientales propias puede facilitar la evaluación y el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria, más aún en el contexto de la medicina personalizada, que cada vez adquiere más peso en su objetivo de adaptar tratamientos a las características individuales de cada paciente, así como buscar la prevención, detección y diagnóstico temprano de las enfermedades [35] [35] [36]. Por tanto, un grupo control constituido por sujetos asintomáticos que habitan Medellín, donde, debido a sus hábitos, el consumo de cigarrillo es común en los jóvenes, como muestra la encuesta realizada por el ministerio de salud en 2018 a nivel nacional, según la cual en Medellín se presentó la prevalencia en jóvenes consumidores más alta con el 28.3%, así mismo, el 25,6% de los estudiantes encuestados declaró que el colegio es uno de los espacios de exposición al humo del tabaco [32]. Estas características asociadas a los hábitos del consumo de cigarrillo sumado a las condiciones ambientales de la ciudad, que se caracteriza por tener partículas suspendidas en el aire de efecto tóxico, resulta muy interesante para el estudio, pues si bien la EPOC tiene una mayor relación con el hábito de fumar, cerca de un 20 por ciento de los casos detectados en el mundo tiene una causalidad diferente, y entre esas causas, también está el permanente contacto con un ambiente que tiene aire contaminado [33].

También es pertinente evaluar los índices formulados anteriormente en pacientes, ya que al identificar su comportamiento en una población control con características ambientales semejantes a las de los pacientes de estudios previos, se pueden contrastar mejor los resultados, validarlos y complementarlos con índices nuevos. Así mismo, es posible conocer con mayor precisión la utilidad de la sEMG en maniobras como PEEP y PS.

Debido a lo anterior, se propuso el registro de sEMG de los músculos respiratorios de sujetos sanos durante ventilación espontánea no invasiva, mientras se realizan maniobras de PEEP y PS incrementales, con el fin de asemejarse a configuraciones como las utilizadas en el tratamiento de patologías de insuficiencia respiratoria como la EPOC exacerbada [12] y a la prueba de ventilación espontánea que se realiza antes de retirar el ventilador. Las señales obtenidas por medio de este protocolo servirán para evaluar los índices de trabajo respiratorio ya existentes, así como para la formulación de nuevos índices a partir de la relación no lineal entre ellas. Con lo anterior, se pretende fortalecer los índices existentes orientados a estimar el trabajo respiratorio, así como sentar las bases de estudios futuros con patologías relacionadas con la insuficiencia respiratoria.

1.3 Objetivos

Objetivo General

Formular y evaluar índices del trabajo respiratorio en sujetos sanos bajo ventilación espontánea, a partir de la relación no lineal entre la actividad muscular registrada con electromiografía de superficie (sEMG) y señales ventilatorias durante maniobras de PEEP y PS incrementales.

Objetivos Específicos

- Caracterizar la población en términos de la mecánica ventilatoria para la selección del grupo control.
- Caracterización de las señales ventilatorias y electromiográficas en el dominio del tiempo y la frecuencia utilizando espectrogramas y wavelets.
- Formular y evaluar índices de trabajo respiratorio basados en modelos reportados en la literatura que utilizan variables como volumen, presión, flujo y tiempos inspiratorios y espiratorios
- Formular y evaluar índices de trabajo respiratorio basados en modelos no lineales de acoplamiento entre músculos respiratorios, en comparación con índices de trabajo respiratorio reportados en la literatura.

1.4. Metodología

Esta investigación está enmarcada dentro del proyecto *Análisis de la actividad muscular respiratoria en ventilación mecánica no invasiva y su relación con la configuración del ventilador* aprobado por el comité de bioética de la sede de investigación universitaria (CBE-SIU) de la Universidad de Antioquia mediante el acta 15-59-664 del 9 de septiembre de 2015, para el desarrollo de la investigación CODI desde la Convocatoria Programática, Ingeniería y Tecnología de 2016. En la figura 1.4 se presenta el diagrama donde se describen, de manera general, las etapas llevadas a cabo para la ejecución del proyecto. La primera parte del proyecto, desarrollada en el capítulo II, corresponde al diseño de los protocolos, el aval del comité de ética, el registro de las señales y un preprocesamiento de señales que consiste en la aplicación del filtrado inicial para garantizar el ancho de banda de la señal y la mitigación de la señal cardiaca en la actividad muscular registrada. Con lo anterior se obtiene la base de datos definitiva, que hace referencia a las señales escogidas para el estudio a partir de una evaluación previa de la mecánica ventilatoria de cada sujeto y de la calidad de las señales sEMG luego del filtrado. Con las señales de los sujetos de la base de datos definitiva se realizan los procesos asociados al cumplimiento de los objetivos 2, 3 y 4. Las actividades del capítulo III, mostradas en color mandarina, corresponden al análisis de la frecuencia instantánea mediante análisis tiempo-frecuencia de las señales sEMG. En el capítulo IV (bloques azules), se estimó la presión muscular y el WOB con el fin de analizar la dinámica de este índice y formular un nuevo índice a partir de la curva del WOB. Los bloques amarillos corresponden al capítulo V, en el que se calculó la dimensión fractal de las señales sEMG de los músculos respiratorios por medio de dos técnicas, Katz y Higuchi, para luego formular y evaluar el índice propuesto a partir de estos resultados. Al final se presenta el análisis de resultados y las conclusiones generales del trabajo de investigación realizado.

Para mayor claridad, las metodologías de cada proceso se explican con más detalle en los siguientes capítulos.

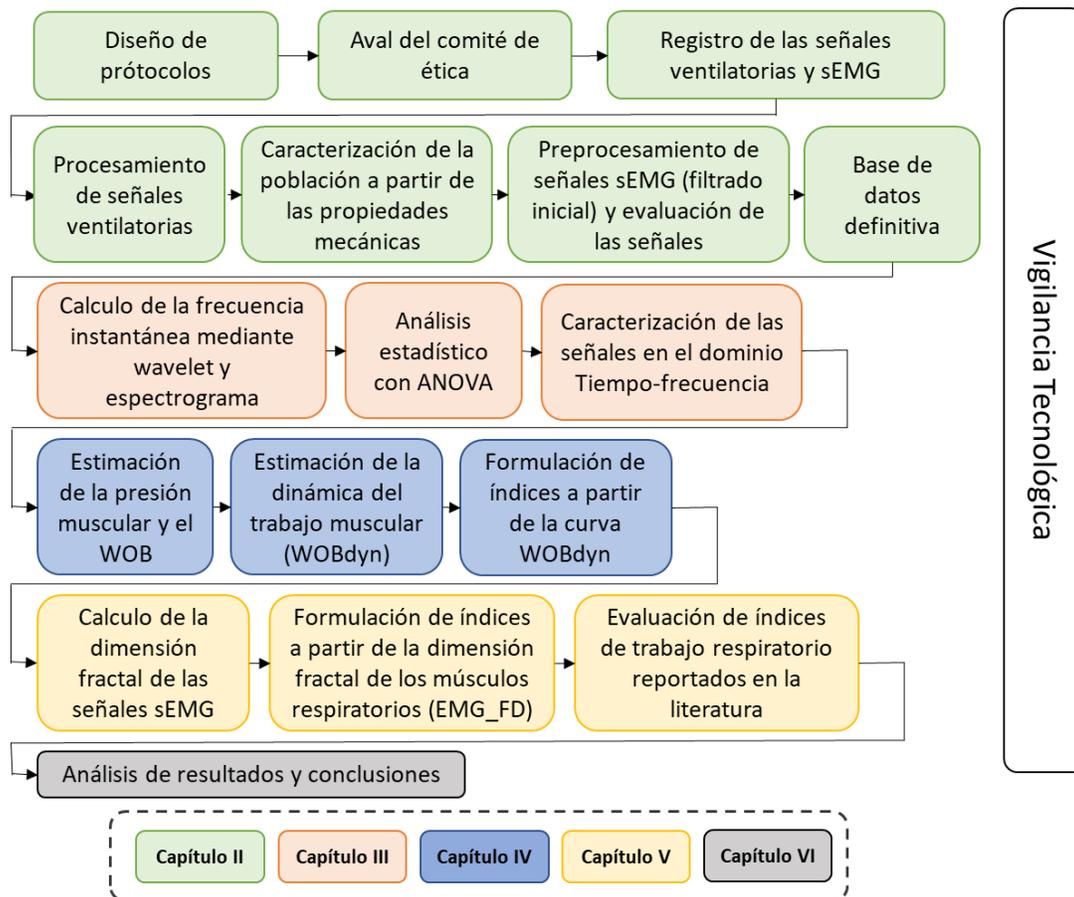


Figura 1-4 Metodología general del proyecto de investigación

II. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN APTA PARA EL REGISTRO DE LAS SEÑALES VENTILATORIAS Y sEMG.

En este capítulo se explican los criterios de inclusión de los voluntarios de la población de estudio, los protocolos de registro de la base de datos obtenida, la estimación de las propiedades de la mecánica ventilatoria mediante la implementación de algoritmos reportados en la literatura. Por último, se mencionan los procesos realizados para detectar casos atípicos y establecer la base de datos definitiva, caracterizando así las señales obtenidas en cumplimiento del primer objetivo específico.

2.1. Metodología

2.1.1 Población de Estudio

En este estudio no se realizó ningún supuesto sobre la distribución de la población, por tanto, se recurrió a la prueba de los signos para conocer el tamaño de la muestra. Esta técnica no paramétrica utiliza la mediana (M) para plantear la hipótesis nula $H_0: M=M_0$, y la hipótesis alternativa $H_1: M \neq M_0$, donde M_0 es un valor específico. Para calcular el tamaño de la muestra (N), se realiza una aproximación a la distribución normal y se utiliza la siguiente expresión [34]:

$$N = \left(\frac{\sqrt{\theta(1-\theta)}z_{\beta} + 0.5z_{\alpha}}{0.5-\theta} \right)^2 \quad (2.1)$$

Donde α es el valor de significancia, β la potencia de la prueba estadística y θ la probabilidad de que se cumpla la hipótesis alternativa. Con una potencia estadística del 95% ($Z_{\beta}=2,122$), una significancia de 0,05 ($Z_{\alpha}=1,645$) y una variabilidad del patrón ventilatorio en sujetos sanos del 15% ($\theta=0,15$) [35], se concluyó que la muestra mínima debe ser de 20 sujetos. No obstante, teniendo en cuenta la posibilidad de pérdida de datos, comportamientos atípicos y otros inconvenientes, se registraron 41 sujetos. Para disminuir la variabilidad se estipularon como criterios de inclusión personas de sexo masculino, mayores de edad, clínicamente sanos con índice de masa corporal (IMC) inferior a 30 (límite inferior de obesidad), residentes de Medellín o los municipios del área metropolitana, no fumadores, que no se encuentren bajo tratamiento médico, sin traumas en la región torácica, que no hallan consumido alcohol o sustancias psicoactivas en las 48 horas previas al registro y que no practiquen ejercicios que puedan cambiar el patrón respiratorio como Yoga o Pilates. Lo anterior, así como el formato de consentimiento informado y el formato de recolección de datos, especificando que el estudio es válido desde el punto de vista ético e involucra un riesgo mínimo para los sujetos que participan, fue aprobado por el comité de bioética de la Sede de Investigación Universitaria CBE-SIU en el acta 15-59-664. Cada sujeto voluntario firmó el consentimiento informado antes de comenzar el registro.

2.1.2 Protocolos de Registro

Se diseñaron dos protocolos de registro con el fin de analizar los cambios en la dinámica ventilatoria como consecuencia de la configuración del PEEP y PS en la ventilación espontánea. En ambos se registraron señales ventilatorias y sEMG.

Después de la firma del consentimiento y la toma de algunos valores antropométricos como estatura y peso, cada sujeto se recostó en una camilla en posición semi-fowler, ya que es la más adecuada para pacientes con problemas respiratorios por permitir la expansión máxima del tórax y un mejor aporte de aire a los pulmones (figura 2.1) [36]. Luego fue conectado de forma no invasiva mediante una mascarilla oronasal a un ventilador Hamilton G5 (Hamilton Medical, Bonaduz, Switzerland) configurado en modo de ventilación espontánea. La interfaz de Hamilton permitió obtener las señales de las variables presión, volumen y flujo. También se registraron los músculos diafragma, intercostal e esternocleidomastoideo por medio de sEMG, se utilizó el amplificador Bagnoli de Delsys con electrodos superficiales en forma de gota, tipo broche, hidrogel conductivo, adhesivo acrílico hipoalergénico y 3 centímetros de diámetro. El área de la piel donde se conectó cada electrodo fue limpiada previamente con alcohol antiséptico. Todos los registros se hicieron en configuración bipolar a una frecuencia de muestreo de 1024Hz, ubicando cada par de electrodos en los músculos, así como el electrodo de referencia como se indica en la tabla 2.1

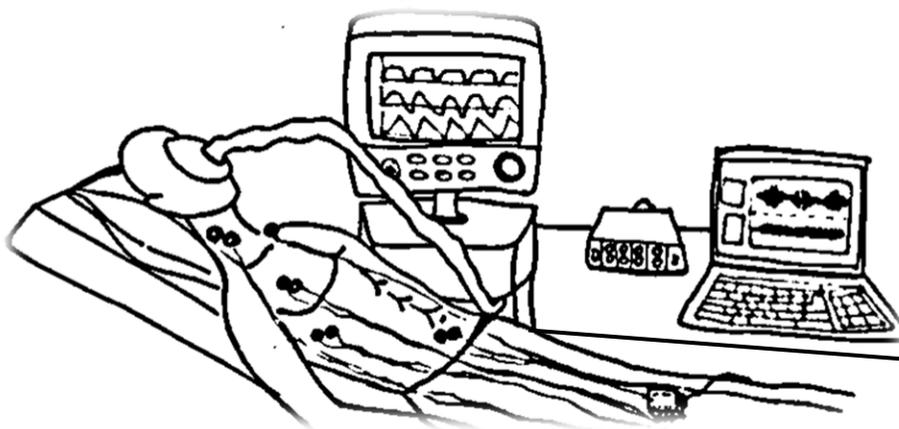


Figura 2-1 Instrumentación para el registro de señales ventilatorias (Presión, Volumen y Flujo) y sEMG (Diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal derecho)

Tabla 2-1 Ubicación anatómica de los electrodos superficiales en configuración bipolar sobre los músculos respiratorios

Músculo	Ubicación anatómica
1 Diafragma derecho	Entre el séptimo y octavo espacio intercostal sobre la línea que se encuentra en medio de la línea axilar media y la línea clavicular externa
2 Intercostal derecho	En segundo y tercer espacio intercostal, 2 cm alejados de la línea media pectoral
3 Esternocleidomastoideo	El primero de ellos a un 20% de la distancia entre la apófisis mastoides y la escotadura del esternón y sobre la línea que une estos dos puntos. El segundo a no más de 2 cm de distancia del primero
4 Referencia	Sobre la clavícula izquierda

La configuración del ventilador durante todos los registros fue en modo espontáneo, el registro inicial se realizó con FiO_2 al 21%, PEEP en 0 cmH₂O y PS en 0 cmH₂O. El primer experimento consistió en variar PEEP desde 0 hasta 10 cmH₂O con incrementos de 2 cmH₂O cada 3 minutos, para el segundo experimento se volvió a colocar PEEP en 0 cmH₂O y se varió PS de 0 a 10 cmH₂O con incrementos de 2 cmH₂O cada 3 minutos. En cada registro y para cada nivel de presión, se realizaron pausas al final de la inspiración de 3 segundos en algunos ciclos respiratorios con el fin de poder calcular las propiedades de la mecánica ventilatoria de cada sujeto registrado [37].

Para efectos de análisis, en cada nivel de presión se descartó el primer minuto de registro, considerado como tiempo de adaptación al estímulo. Lo anterior fue previsto antes de realizar el registro de las señales, por lo que las pausas inspiratorias se realizaron en los dos últimos minutos de cada nivel de estímulo. Cabe aclarar que durante todo el protocolo se monitoreó la existencia de dificultad para respirar (disnea) con el fin de prevenir un registro durante fase de fatiga muscular. Además, las pruebas fueron diseñadas para que las presiones en la vía aérea no superaran 20cmH₂O, que se encuentran por debajo del 50% de la presión máxima, evitando de este modo fatiga diafragmática [38] [39].

2.1.3 Análisis y Preprocesamiento de Señales sEMG

Las señales sEMG y ventilatorias fueron sincronizadas con una señal auxiliar registrada tanto en el ventilador como en el amplificador EMG para garantizar que su análisis en conjunto se realiza sobre un mismo tiempo o evento [40]. Las señales sEMG fueron filtradas con un FIR de paso de banda de 10 a 500Hz usando una función de ventana Kaiser y un filtrado de fase cero, también se aplicó un filtro rechazabanda Butterworth de orden 4 a 60 Hz, con un ancho de banda de 59 a 61 Hz para eliminar ruido eléctrico [41] [42] (no se incluyó filtrado de los armónicos de 60 Hz). Ambos filtros se aplicaron con doble pasada por medio de la función `filtfilt` de matlab para eliminar el efecto del desfase. También se utilizó un filtro adaptativo RLS de orden 5 para reducir la contaminación debida a biopotenciales cardiacos [43].

2.1.4 Estimación de las Propiedades de la Mecánica Ventilatoria

La ecuación (2.2) es conocida como la ecuación del movimiento del gas en el sistema respiratorio, la cual relaciona el flujo (\dot{V}), el volumen (V) y las presiones del sistema respiratorio (P_{vent} y P_{mus}), que a su vez se relacionan con los elementos elásticos ($1/C$) y resistivos del sistema (R_{aw}) [44]. Una de las variables tenidas en cuenta por la ecuación del movimiento es la presión positiva total al final de la espiración, la cual se define como la suma de la presión positiva al final de la espiración aplicada por el ventilador ($PEEP$) y la presión al final de la espiración intrínseca ($autoPEEP$) [45].

$$P_{vent} + P_{mus} = \frac{1}{C} * V + R_{aw} * \dot{V} + PEEP_{total} \quad (2.2)$$

Las propiedades de la mecánica ventilatoria pueden cambiar con los diferentes estímulos realizados, por eso es necesario calcularla para cada sujeto y para cada nivel de presión registrado. Con base en estudios previos [37], se realizaron las pausas al final de la inspiración, la interrupción del flujo generada por esta maniobra permite obtener una meseta

en las señales de presión y volumen como se puede observar en la figura 2.2. Con los valores de la presión de “plateau” o meseta (P_{pl}) es posible calcular la distensibilidad (C) por medio de la ecuación 2.3 [37]:

$$C = \frac{V_t}{P_{Pl} - PEEP} \quad (2.3)$$

Con V_t el máximo valor del volumen circulante y el valor de $PEEP$ configurado para cada registro. Se asumió que las personas registradas no tenían autoPEEP por tratarse de sujetos clínicamente sanos.

Para el cálculo de la Resistencia en la vía aérea (R_{aw}) y la presión muscular (P_{mus}), que serían las únicas incógnitas pendientes en la ecuación (2.2), se utilizó el procedimiento de optimización propuesto y validado previamente por Muñoz et. al [37].

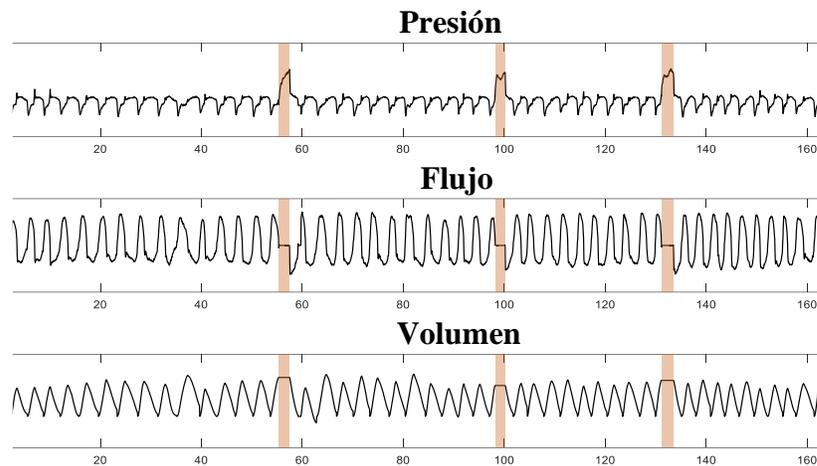


Figura 2-2 Señales ventilatorias registradas durante tres minutos con tres pausas al final de la inspiración.

2.1.5 Caracterización de la población en función de su mecánica ventilatoria

Antes de comenzar con la caracterización y el análisis de las señales, se realizaron inspecciones visuales donde se observaron anomalías en algunas señales ventilatorias del protocolo de PEEP incremental, para tener certeza de esto, se revisaron las propiedades mecánicas de los sujetos calculadas para cada nivel de PEEP. Además, se realizó un análisis de conglomerados (clustering) para confirmar la existencia de casos atípicos, utilizando como variables de agrupamiento la resistencia y la distensibilidad en condiciones basales, así como en el valor máximo de presión ($10\text{cmH}_2\text{O}$) para cada caso, PEEP y PS.

El análisis de conglomerados se realizó utilizando distancia euclidiana estandarizada *seuclidian* y el método *Ward* o de varianza mínima, donde la distancia entre dos conglomerados se calcula como la suma de cuadrados entre grupos en el ANOVA sumando para todas las variables. En cada paso se minimiza la suma de cuadrados dentro de los conglomerados sobre todas las particiones posibles obtenidas fusionando dos conglomerados del paso anterior [46]. El proceso comienza con m conglomerados, cada uno de los cuales

está compuesto por un solo individuo, por lo que cada individuo coincide con el centro del conglomerado. El objetivo del método de Ward es encontrar en cada etapa aquellos dos grupos cuya unión proporcione el menor incremento en la suma total de errores [47].

2.2 Resultados

2.2.1 Análisis y Preprocesamiento de Señales sEMG

Las señales sEMG del diafragma filtradas en condiciones basales fueron inspeccionadas de forma visual. En la figura 2.3 se muestra, a manera de ejemplo, la señal del diafragma obtenida durante un registro y luego de ser filtrada con el preprocesamiento inicial para dos sujetos, en las gráficas de la izquierda (a y c) se pueden observar con claridad los lóbulos correspondientes a las contracciones del diafragma, mientras que en las de la derecha (b y d) se observan unas señales donde se hace más difícil la identificación de los lóbulos de las contracciones asociadas a la respiración. Esta inspección se realizó para los dos protocolos en nivel basal, encontrando 6 sujetos con la señal sEMG del diafragma poco definida, donde se dificultaba ver con claridad las contracciones isotónicas propias de las condiciones basales, lo cual impide la realización de cualquier análisis, entre otras cosas porque los sujetos sanos estaban respirando de manera autónoma. Que en las señales sEMG del diafragma no se observaran con claridad los lóbulos se atribuye a una colocación errónea de los electrodos, a una intensidad del ruido mayor al promedio de la señal sEMG, o a una desconexión de los electrodos.

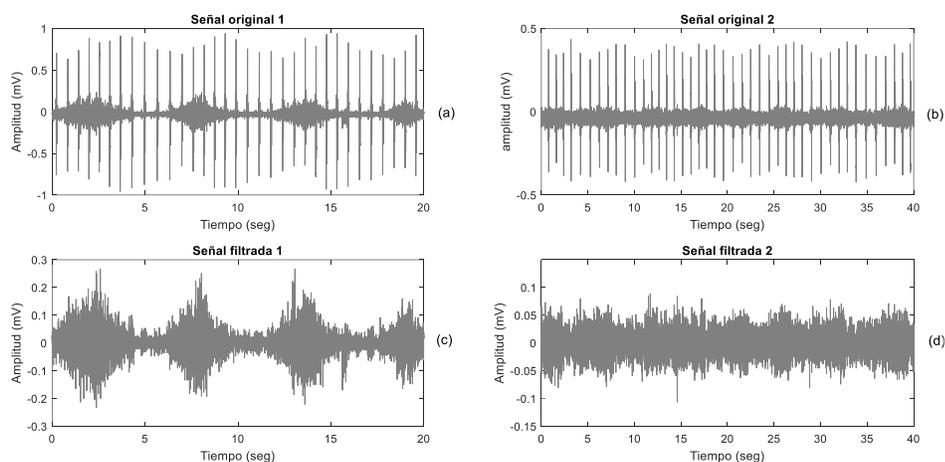


Figura 2-3 Señal sEMG del diafragma: (a) Original - con interferencia cardiaca y actividad eléctrica apreciable; (b) Original – con interferencia cardiaca y actividad eléctrica baja; (c) Filtrada con buena actividad muscular; (d) Filtrada sin evidencia de actividad muscular

2.2.2 Caracterización de la población en función de su mecánica ventilatoria

En la figura 2.4 se muestran los valores de distensibilidad y resistencia para el protocolo de PEEP incremental donde se pueden apreciar valores atípicos en los sujetos 10, 11 y 32. Los valores de distensibilidad del sujeto 10 en basal (0 cmH₂O) y del sujeto 11 en el máximo PEEP registrado (10cmH₂O) se ven elevados en comparación con los demás sujetos. En los valores de resistencia solo el sujeto 32 supera un valor de 30 cmH₂O/L/s en casi todos los niveles de PEEP.

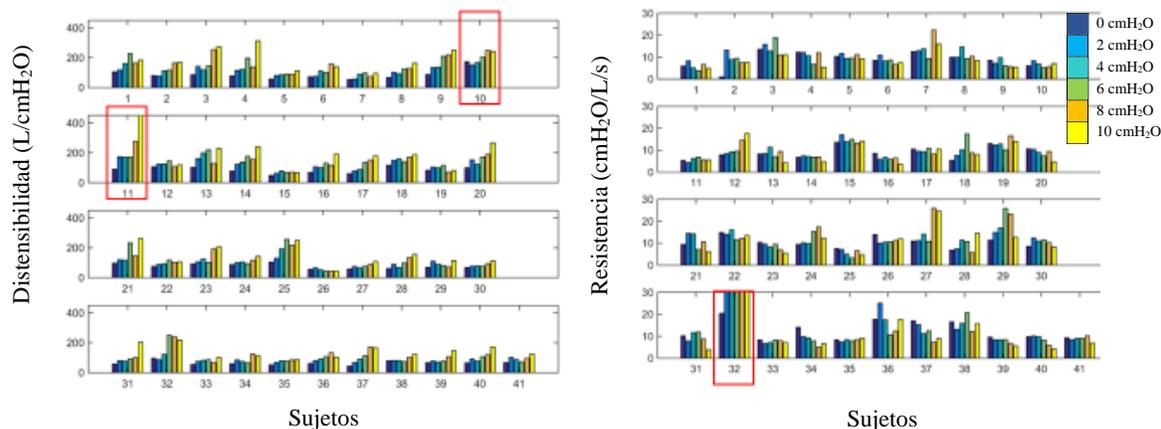


Figura 2-4 Propiedades mecánicas de los sujetos registrados en los 6 niveles de PEEP: (a) Distensibilidad(L/cmH₂O); (b) Resistencia (cmH₂O/L/s).

Tanto la medida de la distensibilidad, como la estimación de la resistencia son altamente sensibles al procedimiento de oclusión, por tal motivo, los datos atípicos se atribuyen a fugas en el proceso de oclusión por una inadecuada adaptación de la máscara a la cara del sujeto.

En la figura 2.5 se presentan los diagramas de árboles jerárquicos obtenidos por medio del análisis de conglomerados de los sujetos a partir de su mecánica ventilatoria, la gráfica (a) relaciona los niveles basal y máximo de PEEP usando como variable de agrupamiento la distensibilidad, allí se observa que los sujetos 10 y 11 presentan mayor distancia a los dos grandes grupos en los que se clasifican los sujetos. En la gráfica (b) se muestra la relación entre los valores basal y máximo de PEEP usando como variable de agrupamiento la resistencia, en este caso se confirma que el sujeto 32 se aleja de los dos grupos principales. En la gráfica (c) nuevamente se estudia el cambio entre basal y máximo de PEEP, pero en este caso utilizando como variable de agrupamiento el producto RC (resistencia y distensibilidad). Observando que nuevamente los tres sujetos 10, 11 y 32 se alejan de los tres grupos principales. En el protocolo de Presión soporte el único resultado que continúa con anomalías es la resistencia del sujeto 32. Las demás señales ventilatorias no presentaban casos atípicos.

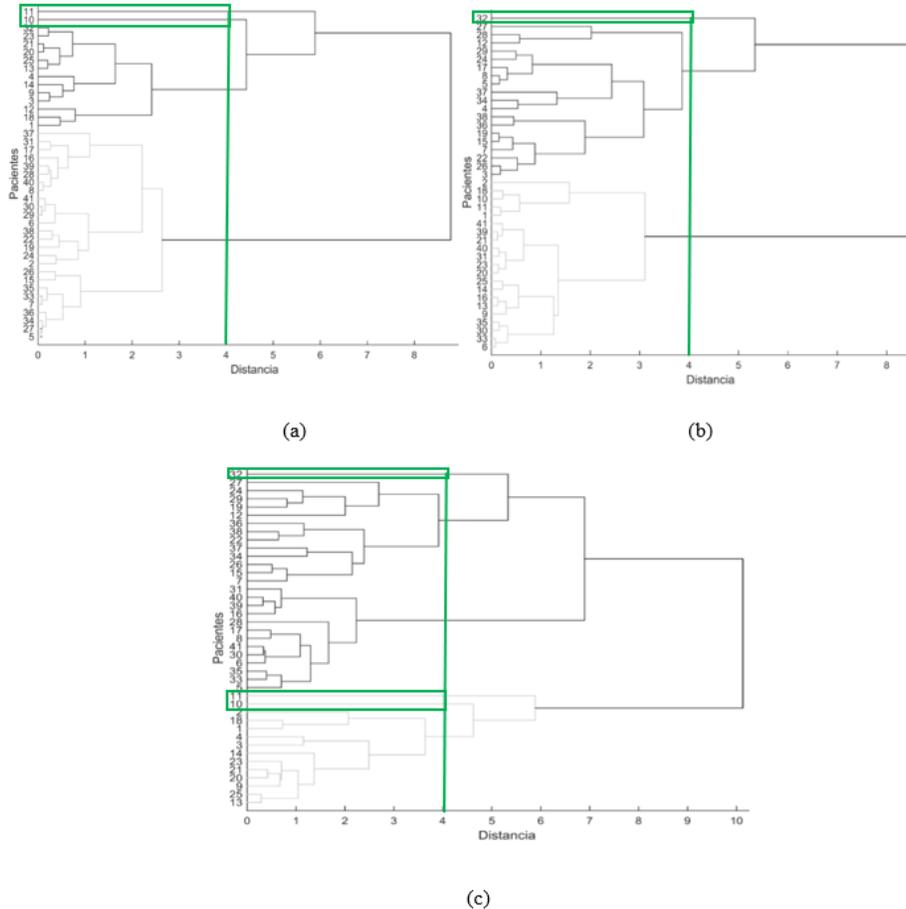


Figura 2-5 Análisis clúster de la mecánica ventilatoria para condiciones basales y el PEEP máximo (10cmH₂O): (a)Distensibilidad; (b) Resistencia; (c) Complejo RC (Distensibilidad*Resistencia)

2.3 Análisis de Resultados

Cuarenta y uno (41) voluntarios sin patologías respiratorias participaron en el estudio bajo los dos tipos de maniobra (PEEP y PS), sin embargo, la inspección de las señales sEMG filtradas y el análisis de conglomerados a partir de la mecánica ventilatoria evidenciaron anomalías en 9 sujetos, 3 por su mecánica ventilatoria y 6 por baja actividad sEMG. La mayoría de estos casos atípicos se presentaron en el protocolo de PEEP, esto pudo deberse a que fue el primer protocolo realizado, situación que puede asociarse con un nerviosismo por parte de los voluntarios al respirar por primera vez conectados a un ventilador mecánico, también puede estar asociado a incomodidad ante la máscara oronasal, fugas o inadecuado acople entre los electrodos y la piel.

Aunque se presentaron 9 casos atípicos en el protocolo de PEEP y solo 1 en PS, se eliminaron los 9 sujetos para el análisis de ambos protocolos, buscando una mejor caracterización y comparación entre protocolos. Por lo anterior, para el desarrollo del proyecto se utilizó la información de 32 sujetos de los 41 registrados en la base de datos. Aunque se conservan las señales de estos 9 sujetos para estudios futuros en los que no se requiera un análisis en conjunto y se pueda utilizar la información para otro tipo de estudio.

III. CARACTERIZACIÓN DE LAS SEÑALES VENTILATORIAS Y sEMG EN EL DOMINIO TIEMPO FRECUENCIA

El análisis frecuencial de las señales mioeléctricas se ha utilizado para identificar fatiga muscular [41]. Se han realizado muchos estudios para analizar estas señales durante contracciones isométricas, encontrando buenos resultados con técnicas como la densidad espectral de potencia (PSD) o la transformada rápida de Fourier (FFT), no obstante, se debe tener mucho cuidado con el procesamiento de las señales sEMG, pues por tratarse de una señal que reúne la sumatoria de los potenciales de acción de varias unidades motoras, es de naturaleza no estacionaria, de modo que, solo pueden analizarse como señales estacionarias para valores de fuerza menores al 30% de la máxima contracción voluntaria durante un tiempo corto (20 segundos aproximadamente) [41] [48]. Por tanto, los métodos de procesamiento de señales clásicos no son confiables para evaluar el esfuerzo muscular con sEMG. Una opción para resolver el problema de estacionariedad propuesto por Gabor en 1947 es la transformada corta de Fourier (STFT por sus siglas en inglés) [49], que consiste en dividir la señal en periodos pequeños de tiempo donde las propiedades de la señal sean estacionarias. Otra técnica para el análisis tiempo - frecuencia es la transformada continua de Wavelet (CWT) que actúa como un “microscopio matemático” ajustando el enfoque con el cambio de frecuencias. Esta característica facilita el análisis de las componentes frecuenciales en todo el rango de movimiento de las contracciones isotónicas [50].

En este capítulo se mostrará la caracterización de las señales sEMG de los músculos diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal externo durante la inspiración, utilizando las representaciones tiempo-frecuencia derivadas de las dos técnicas mencionadas. El objetivo es buscar cambios en la frecuencia central instantánea en la primera y segunda mitad de la inspiración para niveles basales y de máxima presión (10cmH₂O), tanto en PEEP como en PS, buscando la caracterización mencionada en el segundo objetivo específico de la tesis.

3.1. Metodología

3.1.1 Procesamiento de Señales

Para este análisis se utilizaron las señales en basal (PEEP = 0 cmH₂O, PS = 0 cmH₂O, FiO₂ = 21%) y nivel máximo de presión (10cmH₂O) para cada uno de los 32 sujetos voluntarios de la base de datos definitiva, tanto en PEEP como en PS. En cada nivel se escogió un ciclo inspiratorio al azar, obteniendo las marcas de tiempo de inicio y fin de la inspiración por medio de la señal de flujo buscando los cruces por cero y las pendientes posteriores a estos cruces (figura 3.1). Dado que las señales se encuentran sincronizadas, para el mismo semiciclo inspiratorio se analizaron las señales sEMG de diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal externo. Cada señal se dividió en dos mitades con el propósito de analizar el comportamiento de la frecuencia instantánea al inicio y final de la inspiración [51], también se analizó la señal de inspiración completa para contrastar mejor los resultados. Para obtener cada mitad de la inspiración se tomó el número de muestras de

la señal y se dividió en dos vectores del mismo tamaño, el primer tramo corresponde a $fm1$ y el segundo tramo a $fm2$. La señal del semiciclo inspiratorio completo corresponde a $fmTi$.

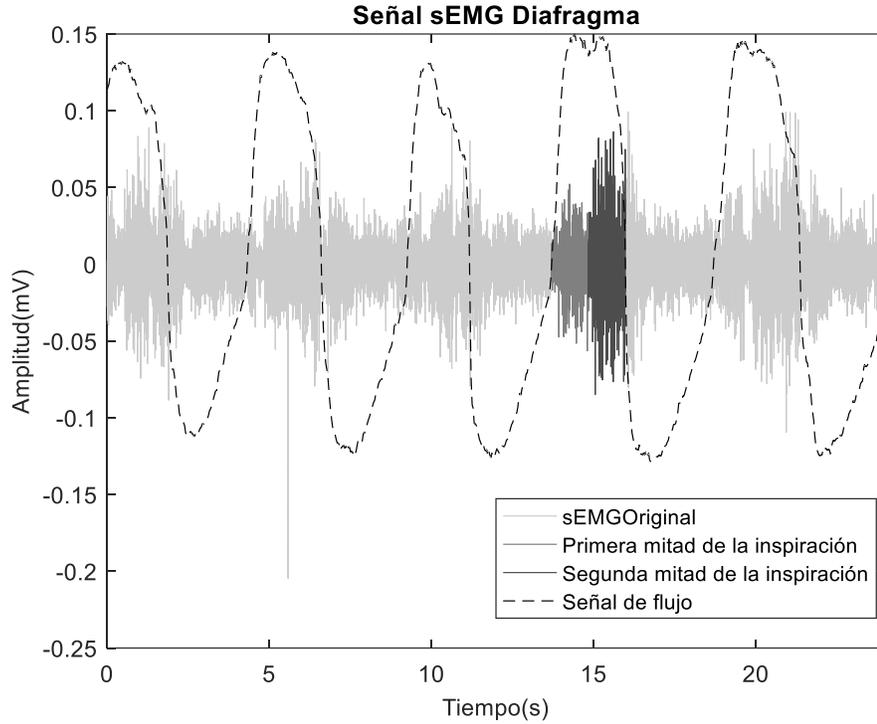


Figura 3-1 Segmentación del sEMG del diafragma en el cuarto ciclo inspiratorio para el análisis de la frecuencia instantánea. La línea punteada corresponde a la señal de flujo a partir de la cual se obtienen las marcas de comienzo y fin de la inspiración. En escala de grises de menor a mayor intensidad se encuentran: la señal original del diafragma, la primera mitad del cuarto ciclo inspiratorio y la segunda mitad del cuarto ciclo inspiratorio.

3.1.2 Frecuencia Instantánea en Representaciones Tiempo-Frecuencia

Las representaciones tiempo-frecuencia se estimaron para cada mitad del semiciclo inspiratorio, así como para toda la inspiración por medio de dos técnicas, a partir de ellas, se obtuvo la mediana de las frecuencias centrales instantáneas para cada mitad inspiratoria (inicio y fin) y para toda la inspiración: $fm1$, $fm2$ y $fmTi$ respectivamente.

- **Espectrograma**

Esta representación se obtiene a partir de STFT, al dividir la señal sEMG en ventanas, asumiendo que la señal en cada ventana es estacionaria. El STFT para una señal dada $x(t)$ se puede expresar como [48] [49]:

$$STFT_x(t, \omega) = \int W^*(\tau - t)x(\tau)e^{-j\omega\tau}d\tau \quad (3.1)$$

Donde W es la función de ventana y $*$ representa un conjugado complejo. La magnitud al cuadrado de la STFT es el espectrograma y muestra la distribución de la energía de la señal a lo largo de la frecuencia en un momento dado.

Para el cálculo se utilizó una ventana Hamming de 0,1 segundos sin solapamientos (correspondiente a 102 muestras a una frecuencia de muestreo de 1024 Hz). Luego se obtuvo la PSD calculada con el espectrograma para cada segmento, con el fin de analizar la máxima potencia obtenida para cada ventana del STFT. Después, se tomó la frecuencia a la que ocurre cada pico máximo de potencia como la frecuencia central instantánea para cada ventana. Sin embargo, se evidenciaron algunos casos en los que la máxima potencia obtenida de la ventana es muy pequeña respecto a la potencia máxima de la señal, esto arrojaba frecuencias centrales instantáneas muy altas que pueden sobrestimar la potencia del “background” del espectrograma, entonces, teniendo en cuenta que las frecuencias instantáneas son muy sensibles a las intensidades de la ventana en STFT, cuando en una ventana todos los valores de potencia son bajos, puede resultar una componente de alta frecuencia que no corresponde fielmente a la sEMG, por esto y, con base en una exploración preliminar, se definió el umbral para tener en cuenta frecuencias donde la potencia máxima calculada en cada ventana superara el 25% de la potencia máxima de todo el STFT. Las frecuencias en las ventanas donde su potencia estaba por debajo de este valor no se tuvieron en cuenta. En la figura 3.2 se muestra un ejemplo de frecuencias fantasmas obtenidas en los primeros 300ms del espectrograma que superan los 300Hz.

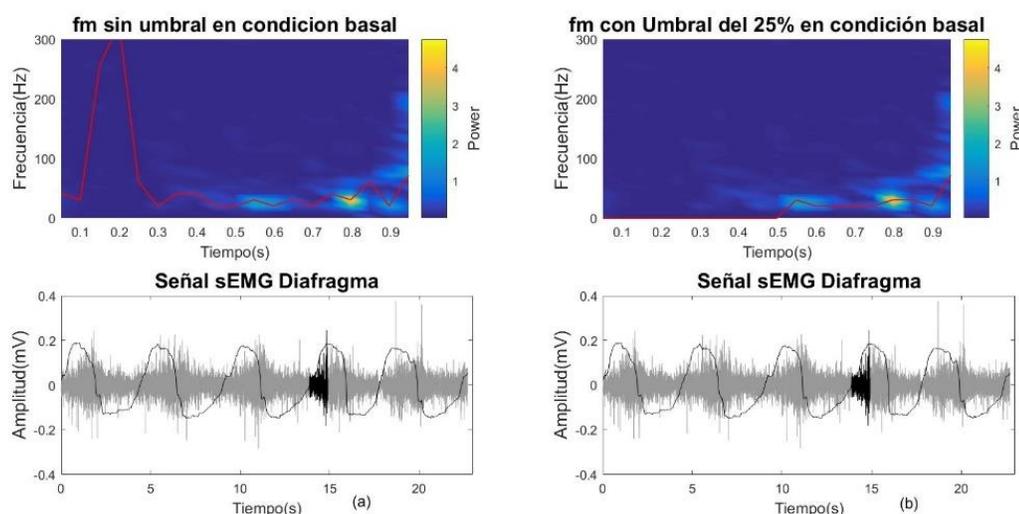


Figura 3-2 Frecuencia instantánea del inicio de la inspiración ($fm1$) para un sujeto en condición basal (línea roja): (a) $fm1$ calculada sin umbrales; (b) $fm1$ con un umbral del 25% de la intensidad máxima del STFT.

En la gráfica de la izquierda (a) de la figura anterior, se encuentran frecuencias instantáneas (línea roja) asociadas a intensidades de potencia poco representativas (background en el mapa de colores), además, cuando los valores de potencia son muy bajos, la potencia mayor suele ocurrir a frecuencias muy altas, esto hace que se desplace el promedio de las frecuencias instantáneas a valores muy altos por causa de la sobrestimación del “background” y no propiamente a información de interés en la señal. En este sentido se decidió descartar las frecuencias instantáneas correspondientes a potencias máximas de ventanas que no superaran el 25% de la potencia máxima del espectrograma. Antes de establecer el umbral arbitrario del 25%, se evaluaron otros posibles umbrales para determinar que tanta información se perdía al utilizar cada valor.

- **Escalograma**

Similar a la representación anterior, esta matriz se obtiene por la magnitud al cuadrado de la CWT, con CWT definida como [51]:

$$CWT(t, f) = \int x(\tau) \sqrt{\frac{f}{f_0}} \psi^* \left(\frac{f}{f_0} \tau - t \right) d\tau \quad (3.2)$$

Donde ψ^* es el complejo conjugado de la wavelet madre escogida. Las características del registro y las señales presentadas por Estrada et al. [51] tienen gran similitud con este estudio, por tanto, se decidió utilizar la misma wavelet madre. Se trata de una Morlet con frecuencia central de $25/(4\pi)$ y un ancho de banda positivo de 2:

$$\psi(t) = e^{(j2\pi\frac{k}{8}t)} e^{\left(\frac{-t^2}{2}\right)} \quad (3.3)$$

Después de hallar la matriz de coeficientes del escalograma, se realizó la conversión de las escalas de la wavelet madre a la frecuencia correspondiente, luego se obtuvo el escalograma como una matriz de potencias para cada frecuencia de la wavelet madre (filas) en un instante de tiempo (columnas). Se registró la máxima intensidad ocurrida en cada instante de tiempo de la señal, generando un vector del mismo número de muestras que los instantes de tiempo del tramo de señal analizado. Luego se verificó que los valores del vector superaran el 25% de la potencia máxima (máximo valor del escalograma). Se tuvo en cuenta la frecuencia de los valores que superaron este umbral de potencia para calcular la mediana de la frecuencia instantánea y se descartaron las demás. Este proceso se realizó para *fm1*, *fm2* y *fmTi*. El umbral se estableció luego de inspeccionar las señales y se estableció con el fin de evitar intensidades fantasmas que pudieran indicar una falsa tendencia de las frecuencias.

3.1.3 Análisis Estadístico

El análisis estadístico propuesto busca identificar diferencias entre nivel basal y máximo al utilizar la frecuencia instantánea medida al comienzo de la inspiración (*fm1*), al final de la inspiración (*fm2*) o en la totalidad del ciclo inspiratorio con un nivel de significancia del 0.05. También se verifica si comparar *fm1* y *fm2* entre basal y máximo permite diferenciar los niveles de esfuerzo asociados a cada uno de los dos protocolos presentados, bajo y alto PEEP, así como baja y alta PS.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba no paramétrica *wilcoxon rank sum* que presenta la hipótesis nula de que ambos vectores son muestras de distribuciones continuas con la misma mediana. Esta prueba se realizó entre pares de los vectores obtenidos *fm1*, *fm2* y *fmTi*; de los 32 sujetos, para cada músculo en nivel basal (0 cmH₂O) y presión máxima (10 cmH₂O), buscando cambios entre cada mitad de la inspiración y en la inspiración completa. Posteriormente se aplicó la prueba de *kruskalwallis* para los mismos vectores, en nivel basal y máxima presión, tanto para PEEP como para PS. En la figura 3.3 se muestra la organización de las matrices para las pruebas realizadas, la primera matriz se conformó de 4 columnas y 32 filas distribuidas así: *fm1* en basal, *fm1* en máxima presión, *fm2* en basal y *fm2* en máxima

presión, mientras que la segunda matriz constaba solo de dos columnas correspondientes a fmT_i en basal y fmT_i en presión máxima, con el fin de buscar diferencias estadísticamente significativas al usar las medianas de las frecuencias instantáneas de una inspiración completa.

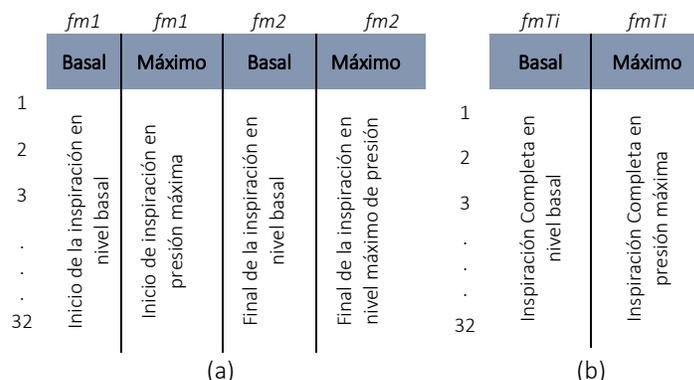


Figura 3-3 Arreglos de matrices utilizados en kruskalwallis. (a) Vectores columna de las medianas de la frecuencia instantánea para las dos mitades de la inspiración: $fm1$ basal, $fm1$ máximo, $fm2$ basal, $fm2$ máximo. (b) Vectores columna de las medianas de la frecuencia instantánea para una inspiración completa: fmT_i en basal y fmT_i en máximo.

3.2 Resultados

3.2.1 Frecuencia Instantánea con CWT y STFT

Las tablas 3.1 y 3.2 muestran los valores de las medianas y los cuartiles 1 y 3 de $fm1$ y $fm2$ para los músculos diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal obtenidos en los protocolos de PEEP y PS, respectivamente. A simple vista no se observan diferencias o tendencias en ninguna de las dos tablas. Al comparar los vectores de $fm1$ y $fm2$ para nivel basal en el protocolo de PEEP con *wilcoxon rank sum* (Tabla 3.1), se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el diafragma, con un p-valor de 0,0025 para los datos obtenidos en CWT y 0,025 para los de STFT. Mientras que en máximo PEEP (10cmH₂O) se obtuvieron p-valores de 0,0374 y 0,2213 para CWT y STFT respectivamente. Lo cual sugiere que las dos técnicas identifican diferencias entre $fm1$ y $fm2$, en particular a nivel basal, es decir que la actividad muscular del diafragma es diferente al comienzo de la inspiración respecto al final. Y dicha diferencia se reduce al aumentar el nivel de estímulo.

Por otra parte, en los músculos accesorios no se reflejaron cambios relevantes en los p-valores, en general no hay diferencias estadísticamente significativas entre $fm1$ y $fm2$ en ellos. En el esternocleidomastoideo se encontraron diferencias estadísticas en el nivel máximo de PEEP con espectrograma, pero esto no fue confirmado por el escalograma, por lo que podría tratarse de un efecto propio de la técnica mas no de una característica en el músculo.

Tabla 3-1 Medianas y cuartiles 1 y 3 de *fm1* (primera mitad de la inspiración) y *fm2* (segunda mitad de la inspiración) para los 32 sujetos sometidos al protocolo de PEEP

	PEEP											
	Escalograma (CWT)						Espectrograma (STFT)					
	Nivel Basal (0cmH ₂ O)			Nivel Máximo (10cmH ₂ O)			Nivel Basal (0cmH ₂ O)			Nivel Máximo (10cmH ₂ O)		
	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor
Diafragma	28 [23 30]	31 [29 36]	0,0025	30 [26 36]	34 [28 40]	0,0374	31 [20 33]	31 [31 41]	0,025	33 [31 41]	41 [31 43]	0,2213
Esternocleidomastoideo	42 [32 60]	39 [31 58]	0,8023	39 [31 58]	43 [34 58]	0,4614	54 [41 61]	51 [41 61]	0,9726	51 [38 61]	61 [46 61]	0,0124
Intercostal	26 [16 33]	23 [19 36]	0,9089	28 [20 35]	28 [23 36]	0,7566	26 [5 41]	41 [15 59]	0,1067	31 [0 46]	41 [28 54]	0,1270

p-valor hallado con *wilcoxon rank sum*

Para el protocolo de PS (Tabla 3.2), solo se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en el diafragma al comparar los vectores *fm1* y *fm2* obtenidos mediante CWT en basal con un p-valor de 0,0144, sin embargo, se observó la misma tendencia que en PEEP para los músculos esternocleidomastoideo e intercostal. En este punto, es importante destacar que el estímulo de PS es una ayuda en la ventilación del paciente, por tal motivo un nivel de PS basal corresponde al máximo esfuerzo, toda vez que cuando PS aumenta, se espera que el esfuerzo del sujeto disminuya. En este sentido el resultado obtenido para el diafragma en basal es consistente con lo encontrado en PEEP para aumentos de PEEP.

Tabla 3-2 Medianas y cuartiles 1 y 3 de *fm1* (primera mitad de la inspiración) y *fm2* (segunda mitad de la inspiración) para los 32 sujetos sometidos al protocolo de PS

	PS											
	Escalograma (CWT)						Espectrograma (STFT)					
	Nivel Basal (0cmH ₂ O)			Nivel Máximo (10cmH ₂ O)			Nivel Basal (0cmH ₂ O)			Nivel Máximo (10cmH ₂ O)		
	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor	<i>fm1</i>	<i>fm2</i>	p-valor
Diafragma	28 [26 33]	34 [28 36]	0,0144	30 [26 36]	32 [28 38]	0,3767	31 [31 41]	41 [31 41]	0,1182	31 [31 41]	31 [31 41]	0,2181
Esternocleidomastoideo	45 [36 55]	49 [37 60]	0,3620	47 [34 59]	52 [40 60]	0,3014	54 [41 61]	56 [51 61]	0,5021	51 [41 61]	61 [51 61]	0,3094
Intercostal	26 [22 35]	27 [23 30]	0,9785	30 [24 36]	29 [22 35]	0,7112	31 [31 51]	31 [31 64]	0,6297	41 [31 54]	46 [31 72]	0,1197

p-valor hallado con *wilcoxon rank sum*

También se realizaron pruebas pareadas de ranksum para detectar cambios en cada frecuencia instantánea de cada mitad entre su valor basal y su valor máximo, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las mitades de la inspiración para ninguno de los dos protocolos. Tampoco se observan tendencias de los p-valores a aumentar ni a disminuir para cada músculo.

Los datos obtenidos para la inspiración completa (*fmTi*) se muestran en las tablas 3.3 y 3.4 para los protocolos de PEEP y PS, respectivamente. Además, se muestra el p-valor obtenido de la prueba pareada *wilcoxon rank sum* comparando la inspiración completa entre

los niveles en basal y máximo sin observan diferencias estadísticamente significativas ni en PEEP ni en PS, con ninguna de las dos técnicas utilizadas. Todos los p-valores obtenidos oscilaron entre 0,11 y 0,59 en diafragma, 0,27 y 0,94 en esternocleidomastoideo y 0,24 y 0,85 en intercostal, no se observaron tendencias en la variación de las probabilidades para ninguno de los protocolos. Por lo tanto, la frecuencia instantánea de la totalidad de la inspiración no permite diferenciar cambios frecuenciales asociados al esfuerzo del sujeto.

Tabla 3-3 Medianas y cuartiles 1 y 3 de la frecuencia instantánea para la inspiración completa ($fmTi$) para los 32 sujetos durante el protocolo de PEEP

	PEEP					
	Escalograma (CWT)			Espectrograma (STFT)		
	$fmTi$ (0cmH ₂ O)	$fmTi$ (10cmH ₂ O)	p-valor	$fmTi$ (0cmH ₂ O)	$fmTi$ (10cmH ₂ O)	p-valor
Diafragma	29 [26 32]	30 [25 34]	0,5884	31 [28 31]	31 [31 41]	0,1071
Esternocleidomastoideo	41 [34 60]	43 [34 59]	0,8817	51 [41 61]	51 [41 61]	0,9395
Intercostal	27 [20 33]	29 [22 36]	0,4671	31 [26 41]	36 [31 56]	0,2452

p-valor hallado con *wilcoxon rank sum*

Tabla 3-4 Medianas y cuartiles 1 y 3 de la frecuencia instantánea para la inspiración completa ($fmTi$) para los 32 sujetos durante el protocolo de PS

	PS					
	Escalograma (CWT)			Espectrograma (STFT)		
	$fmTi$ 0cmH ₂ O	$fmTi$ 10cmH ₂ O	p-valor	$fmTi$ 0cmH ₂ O	$fmTi$ 10cmH ₂ O	p-valor
Diafragma	30 [25 35]	32 [28 36]	0,3806	31 [31 41]	33 [31 41]	0,3614
Esternocleidomastoideo	46 [36 56]	48 [42 59]	0,2774	56 [43 61]	61 [46 61]	0,6095
Intercostal	28 [22 33]	27 [20 33]	0,6032	36 [31 51]	41 [31 56]	0,8537

p-valor hallado con *wilcoxon rank sum*

3.2.2 Análisis Kruskal-Wallis para $fm1$, $fm2$ y $fmTi$ en Basal y Máxima Presión

En referencia a la figura 3.1, para la matriz (a) se distribuyeron las 4 columnas en el análisis de Kruskal-Wallis discriminando entre la mitad de la inspiración a la que correspondía cada frecuencia instantánea ($fm1$ o $fm2$) categorizando las 4 columnas con el vector [1, 1, 2, 2] donde 1 corresponde a $fm1$ y 2 corresponde $fm2$, así como el nivel de presión en que se obtuvo cada frecuencia instantánea (basal o máximo) identificando las columnas con el vector [1, 2, 1, 2] donde 1 corresponde al nivel basal y 2 a la máxima presión, mientras que para la matriz (b) solo se pudo discriminar entre el nivel de presión. Cada uno de estos pares fueron analizados mediante la prueba de Kruskal-Wallis, obteniendo los p-valores registrados en las tablas 3.5 y 3.6. Para el protocolo de PEEP (Tabla 3.5), se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto entre la mitad de la inspiración, como para el nivel de presión utilizando la técnica CWT para el músculo diafragma, mientras que la técnica STFT solo logra diferenciar las poblaciones entre niveles de presión. Para los demás músculos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, aunque se logran apreciar p-valores bajos en STFT al comparar cada mitad de la inspiración en los músculos accesorios (p-valor < 0.1).

Tabla 3-5 p-valores de los análisis Kruskal-Wallis realizados para cada mitad de la inspiración (Matriz a) y para la inspiración completa (Matriz b) en el protocolo de PEEP

	PEEP					
	Escalograma (CWT)			Espectrograma (STFT)		
	Matriz a		Matriz b	Matriz a		Matriz b
	Basal vs Max	fm1 vs fm2	Basal vs Max	Basal vs Max	fm1 vs fm2	Basal vs Max
Diafragma	0,0430	0,0004	0,5837	0,0027	0,2680	0,1055
Esternocleidomastoideo	0,8441	0,7460	0,8764	0,8347	0,0955	0,9341
Intercostal	0,2177	0,8672	0,4630	0,2759	0,0615	0,2424

En la tabla 3.6 solo se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre cada mitad de la inspiración en PS usando la técnica CWT para el músculo diafragma, la técnica STFT no muestra diferencias en este músculo, para el esternocleidomastoideo y el intercostal no se aprecian diferencias.

Tabla 3-6 p-valores de los análisis Kruskal-Wallis realizados para cada mitad de la inspiración (Matriz a) y para la inspiración completa (Matriz b) en el protocolo de PS

	PS					
	Escalograma (CWT)			Espectrograma (STFT)		
	Matriz a		Matriz b	Matriz a		Matriz b
	Basal vs Max	fm1 vs fm2	Basal vs Max	Basal vs Max	fm1 vs fm2	Basal vs Max
Diafragma	0,4379	0,0260	0,3789	0,4563	0,1360	0,3577
Esternocleidomastoideo	0,4504	0,1425	0,2745	0,6013	0,2219	0,6045
Intercostal	0,1417	0,6724	0,5985	0,3252	0,1327	0,8483

3.3 Análisis de resultados

Los p-valores obtenidos para el diafragma en la tabla 3.1 muestran que la CWT permite encontrar diferencias estadísticas de las frecuencias entre las mitades inspiratorias tanto en nivel basal como en PEEP de 10cmH₂O, mientras que con STFT solo se identifican diferencias en nivel basal. Esto confirma la mejor resolución que existe en CWT tanto en tiempo como en frecuencia, que permite mejorar la precisión de los resultados [48]. Aunque en los demás músculos no se observan diferencias considerables entre las frecuencias de cada mitad de la inspiración, si se observa una disminución en los p-valores en nivel máximo de PEEP respecto al nivel basal. Esto concuerda con lo expuesto por Estrada et. al [51] donde se analizó el esternocleidomastoideo mediante sEMG en condiciones basales y con cargas resistivas inspiratorias, la carga mínima fue de 19 cmH₂O y la máxima de 41cmH₂O, en todas las cargas se encontraron p-valores <0,05, disminuyendo a medida que aumentaba la carga inspiratoria. En este caso, los músculos accesorios también disminuyeron su p-valor en el máximo nivel de presión (10cmH₂O), tanto en PEEP como en PS. Este comportamiento puede estar relacionado con la activación de los músculos accesorios a medida que aumenta la carga, pero como en este estudio no se presentaron p-valores <0,05, se puede asumir que no se requiere una actividad tan grande de los músculos accesorios en PEEP y PS comparada con las cargas estudiadas por Estrada et. al.

En el protocolo de PS (Tabla 3.2) solo se observan diferencias estadísticamente significativas en el nivel basal para el diafragma, sin embargo, continua la tendencia de los p- valores a aumentar en el diafragma y a disminuir en los músculos accesorios. Esta relación puede estar asociada a que la actividad muscular del diafragma se ve disminuida, ya sea por

apoyo de la presión inspiratoria o por fatiga y en este punto se activan los músculos accesorios para apoyar el proceso ventilatorio. Esta hipótesis se sustenta en resultados preliminares que se presentarán en los capítulos 4 y 5.

El análisis *kruskalwallis* de las frecuencias instantáneas (Tablas 3.5 y 3.6) indica que con CWT se alcanzan a discriminar los vectores respecto al nivel de presión, así como en el tramo de la inspiración que se calcula durante el protocolo de PEEP para el músculo diafragma, la técnica STFT no alcanza a diferenciar el tramo de inspiración en el que fue calculada la frecuencia instantánea, pero sí distingue entre nivel basal y máxima presión. Esto es similar a los resultados obtenidos con la prueba pareada *ranksum*, era de esperarse que los resultados arrojados por la técnica CWT fueran más precisos que los obtenidos con STFT debido a que en esta última, al utilizar la misma ventana, la resolución en frecuencia está correlacionada a intervalos iguales de tiempo de la señal, mientras que CWT utiliza funciones *wavelet* que presentan un ancho de tiempo adaptado para cada banda de frecuencia, haciendo más ancha la ventana en frecuencias bajas y más estrecha en altas frecuencias [50], ajustando el interés de la información según la necesidad a partir de la *wavelet* madre escogida.

Los datos presentados en las tablas 3.3 y 3.4, así como los *p* valores del análisis *kruskalwallis* de la matriz *b* no presentan ninguna tendencia evidente. Tampoco presentaron *p*-valores <0,05 que evidenciaran diferencias estadísticas entre los vectores de datos, evidenciando que los resultados de la inspiración completa (fmT_i) no presentaron diferencias entre los niveles basal y de 10cmH₂O en ninguno de los dos protocolos, hecho que muestra la necesidad de analizar por separado cada mitad de la inspiración en las señales sEMG para obtener una mejor caracterización de cada músculo respiratorio.

Durante la ejecución del proyecto se realizó el análisis de las frecuencias instantáneas para los 6 niveles de presión en PEEP y PS, pero no se obtuvieron resultados relevantes, por esto se decidió presentar solo los resultados entre el nivel en condiciones basales y la máxima presión, en concordancia con lo anterior, en el trabajo de Estrada et. al [51] se presentan comparaciones con cargas resistivas inspiratorias de 19cmH₂O en adelante, por lo que se puede afirmar que cargas de PEEP inferiores a 10cmH₂O no presentan cambios que puedan generar una comparación entre las frecuencias instantáneas.

IV. FORMULACIÓN Y ANÁLISIS DE INDICES DE WOB BASADOS EN MODELOS REPORTADOS EN LA LITERATURA

El trabajo respiratorio, más conocido como WOB por sus siglas en inglés (Work Of Breathing), se refiere al gasto de energía necesario para realizar una respiración, normalmente se expresa como trabajo por unidad de volumen (Joules/Litro) o como potencia (Joules/segundo). En las últimas décadas se han presentado varias ecuaciones que permiten calcular el WOB, que en general se refieren al área bajo la curva del producto entre la presión muscular ($P(t)$) y el flujo de aire en la vía aérea ($\dot{V}(t)$). Los valores de flujo inspiratorio y 2precisión la presión muscular durante la ventilación espontánea. En la actualidad esta presión es calculada con base en simplificaciones matemáticas o mediante medida directamente por técnicas invasivas como el catéter con sonda transesofágica [28] [52, 26, 25]. Anteriormente se calculaba con la presión en la vía aérea censada en boca por el ventilador [53], pero los valores de esta señal pueden diferir bastante de los de la presión muscular medida con técnicas invasivas.

En este capítulo se abordarán 4 modelos de WOB reportados en la literatura que implican variables ventilatorias, tiempos inspiratorios, espiratorios y la presión muscular, ésta última se estimará para cada sujeto en cada nivel de PEEP y PS. El propósito es evaluar los índices descritos por otros autores y formular nuevos índices que den cuenta del WOB en régimen transitorio, es evaluar la dinámica del trabajo respiratorio en particular para identificar sus cambios en función del estímulo respiratorio. Lo anterior permite dar cumplimiento al tercer objetivo específico de este trabajo de investigación.

4.1 Metodología

4.1.1 Estimación de la Presión Muscular y el WOB

En este trabajo se calculó la presión muscular utilizando la ecuación 2.2 despejando el valor de P_{mus} :

$$P_{mus} = \frac{1}{C} * V + R_{aw} * \dot{V} + PEEP_{total} - P_{vent} \quad (2.2b)$$

Se utilizaron los valores de distensibilidad (C) y Resistencia (R) hallados en el capítulo 2, junto con las curvas ventilatorias de cada registro, donde V corresponde a la curva de Volumen, \dot{V} a la señal de flujo y P_{vent} a la señal de presión medida en boca por el ventilador (P_{aw}). Cabe recordar que para el cálculo de C y R se utilizó la función de coste implementada por Muñoz et. al [37], para realizar este cálculo es indispensable obtener la presión meseta a partir de las pausas inspiratorias, descritas en el capítulo 2. Aunque esta técnica ya está validada, cabe resaltar que es necesaria la colaboración del sujeto registrado, además, es un cálculo que se realiza durante el procesamiento de las señales, aún no se realiza en tiempo real durante el registro.

El índice WOB fue calculado con 4 modelos matemáticos, en cada uno de ellos se utilizó la señal de flujo obtenida por el ventilador Hamilton y la presión muscular calculada como se indica en Muñoz et. al [37]. A continuación, se explica cada modelo utilizado:

- **WOB1**

Este modelo fue implementado por Poon et. al [54], allí se describe la respuesta del sistema respiratorio en régimen permanente ante estímulos de hipercapnia y ejercicio, ajustando la ventilación en función del mínimo trabajo respiratorio. El modelo hace distinción entre el trabajo mecánico inspiratorio (W_I) y espiratorio (W_E), además de ponderar el trabajo espiratorio con el parámetro λ_2 :

$$W_I = \frac{1}{T_{tot}} \int_0^{t_i} \frac{P(t)\dot{V}(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} dt \quad (4.1)$$

$$W_E = \frac{1}{T_{tot}} \int_{t_i}^{t_{tot}} P(t)\dot{V}(t) dt \quad (4.2)$$

$$W_{Tot} = W_I + \lambda_2 W_E \quad (4.3)$$

En el trabajo inspiratorio, ξ_1 y ξ_2 son factores de eficiencia mecánica obtenidos a partir del valor máximo de una función a tramos que describe la presión muscular, y el parámetro n representa la variación no lineal de la eficiencia de los músculos respiratorios.

$$\xi_1 = 1 - \frac{P(t)}{P_{max}} \quad \xi_2 = 1 - \frac{\dot{P}(t)}{\dot{P}_{max}} \quad (4.4)$$

Para implementar este modelo, algunos autores [54] [55] [35] utilizaron para la presión muscular una función a tramos, cuadrática durante la inspiración y exponencial durante la espiración. En este trabajo se estimó la presión muscular para cada voluntario en cada registro, para P_{max} y \dot{P}_{max} se dejaron como valores fijos 150 cmH₂O y 1000 cmH₂O/s tal como indican en [54], así mismo, de dicho trabajo se tomaron los valores de $n=5,25$ y $\lambda_2=1,32$ [56].

- **WOB2**

El segundo modelo fue una modificación del primero. Roussos y Campbell consideraron la polaridad de las señales involucradas en el cálculo del WOB, observando que durante la espiración el flujo presenta valores negativos mientras que la presión muscular sigue siendo positiva. Esto hace que el WOB sea negativo en el semiciclo espiratorio [56, 54]. Para evitar este inconveniente, propusieron ecuaciones alternativas donde se tiene en cuenta la derivada del flujo elevada al cuadrado $\dot{V}(t)^2$, interpretada como la aceleración del volumen circulante, y λ_1 un factor de ponderación para el trabajo inspiratorio.

$$W_I = \frac{1}{T_{tot}} \int_0^{t_i} \left[\frac{P(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} + \lambda_1 \dot{V}(t)^2 \right] dt \quad (4.5)$$

$$W_E = \frac{1}{T_{tot}} \int_{t_i}^{t_{tot}} \dot{V}(t)^2 dt \quad (4.6)$$

La integral de la ecuación 4.5 representa el coste mecánico de movilizar oxígeno durante una contracción isométrica y el cuadrado de la aceleración del volumen penaliza los rápidos cambios del flujo de la vía aérea que pueden llegar a causar ciertos efectos perjudiciales [57]. Los valores de eficiencia fueron calculados de igual manera que en 4.4, con un $n=10$; $\lambda_1=0,5$ y $\lambda_2=0,35$ [56].

▪ **WOB3**

En 2017 Serna realizó otra modificación al modelo descrito por las ecuaciones 4.5 – 4.6 en el semiciclo inspiratorio (4.5), agregando el flujo inspiratorio en el primer término de la integral [55]. En su trabajo justificó que la inclusión de este término puede proporcionar información directa acerca de la energía necesaria para ajustar la demanda ventilatoria y, por lo tanto, permitiría optimizar el patrón ventilatorio basándose en medidas directamente relacionadas con la tasa de trabajo inspiratorio.

$$W_I = \frac{1}{T_{tot}} \int_0^{t_i} \left[\frac{P(t)\dot{V}(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} + \lambda_1 \dot{V}(t)^2 \right] dt \quad (4.7)$$

Serna trabajó con un nuevo valor de P_{max} , 50cmH₂O. Los demás parámetros se calculan de igual manera que en los modelos anteriores, teniendo en cuenta los valores $n=0,8$; $\lambda_1=1,39$ y $\lambda_2=0,56$ como constantes.

▪ **WOB4**

El cuarto modelo está basado en el diagrama de Campbell [58](Figura 4.1), esta es una de las herramientas más utilizadas en la comunidad médica para calcular el WOB de manera gráfica a partir de las mediciones invasivas de la presión esofágica. A diferencia de los tres modelos anteriores, este WOB se encuentra normalizado por el volumen circulante. La ecuación 4.8 es utilizada por Vicario et. al [59], quienes partieron del modelo fisiológico lineal de la mecánica ventilatoria de primer orden para construir una función de coste basada en la suma de los errores cuadrados entre las predicciones de presión de las vías aéreas obtenidas en modelos y las mediciones reales, utilizaron métodos de programación cuadrática para minimizar esta función de coste, luego lo validaron al compararlo con datos de WOB obtenidos por medio de técnicas invasivas en animales.

$$W_T = \frac{1}{V_t} \int_0^t P(t) * \dot{V}(t) dt \quad (4.8)$$

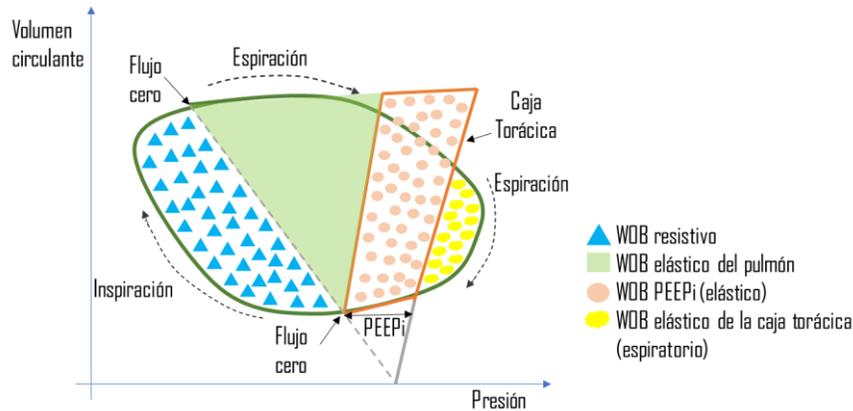


Figura 4-1 El diagrama de Campbell. Trabajo respiratorio medido por la presión esofágica: WOB resistivo, WOB elástico, WOB relacionada con la espiración activa (WOB Espiratorio) y WOB relacionada con la PEEP intrínseca (WOB PEEPi). La línea gruesa de la caja torácica representa la presión esofágica obtenida cuando los músculos están totalmente relajados y el volumen pulmonar aumenta por encima de la capacidad residual funcional, medida en condiciones estáticas. [58].

V_T es el volumen circulante o el volumen de aire movilizado durante la respiración, este valor se encontró en la curva de volumen arrojada por el ventilador para cada ciclo respiratorio. El WOB se obtuvo al evaluar la integral a lo largo de cada ciclo respiratorio. Las curvas de presión muscular y flujo se obtuvieron de igual manera que en los modelos anteriores.

4.1.2 Estimación de la Curva del Trabajo Muscular (WOBdyn)

Con el fin de conocer el comportamiento dinámico del WOB, se calcularon las integrales indefinidas de los 4 modelos estudiados por medio de la función “cumtrapz” de Matlab®, obteniendo curvas que indican los cambios de WOB a través de un ciclo respiratorio. Para los tres primeros modelos se obtuvieron las curvas de la inspiración y la espiración por separado, se ponderó la espiración por su respectivo factor según los estudios previos y, luego se concatenaron en una sola señal representando todo el ciclo respiratorio. Para conseguir la curva en el cuarto modelo se calculó la integral indefinida para todo el ciclo respiratorio.

Cada curva fue analizada y se buscaron en ellas índices que dieran cuenta de la dinámica del trabajo respiratorio y pudieran complementar el índice WOB obtenido en los estudios anteriores [35] [54] [55] [56] [57] [58] [59].

4.2 Resultados

4.2.1 Estimación de WOB para los cuatro Modelos Presentados

En las tablas 4.1 y 4.2 se muestran los valores obtenidos de WOB para cada modelo utilizado en cada nivel de presión, para PEEP y PS respectivamente. Se decide presentar los datos en términos de su mediana, primer y tercer cuartil luego de saber que provienen de una distribución no normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Además, se utilizó la

prueba de Kruskal-Wallis para identificar diferencias estadísticamente significativas entre los datos de cada nivel de presión respecto al registro en condiciones basales.

Como se muestra en la tabla 4.1, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas para los 3 primeros modelos de WOB, mientras que para WOB4 se observan diferencias estadísticamente significativas a partir del nivel de PEEP 4 correspondiente a 6 cmH₂O respecto al nivel basal, de igual manera se observa un aumento tanto en las medianas, como en cuartiles a medida que se aumenta el PEEP entregado por el ventilador

Tabla 4-1. Índices WOB para las señales obtenidas en el protocolo de PEEP

PEEP (cmH ₂ O)	WOB1 (J/s)	WOB2 (J/s)	WOB3 (J/s)	WOB4 (J/L)
0	0,18 [0,05 0,90]	0,04 [0,02 0,10]	1,26 [0,59 2,07]	1,05 [0,77 1,34]
2	0,11 [0,04 0,23]	0,06 [0,03 0,11]	1,00 [0,59 2,15]	1,32 [0,83 1,48]
4	0,17 [0,07 0,54]	0,04 [0,03 0,07]	1,13 [0,62 1,57]	1,31 [1,13 1,52]
6	0,23 [0,11 0,36]	0,04 [0,03 0,08]	1,24 [0,62 2,38]	1,48 [1,19 1,78] *
8	0,36 [0,17 0,60]	0,05 [0,03 0,08]	1,13 [0,80 1,80]	1,68 [1,51 2,01] *
10	0,27 [0,06 0,61]	0,07 [0,03 0,10]	1,67 [0,78 2,39]	1,89 [1,58 2,17] *

p <0.01: Diferencia estadísticamente significativa respecto a los valores basales (PEEP = 0cmH₂O)

En contraste con los resultados ante estímulo de PEEP, los datos obtenidos para PS (Tabla 4.2) en los tres primeros modelos de WOB se presentan diferencias estadísticamente significativas con valores de PS superiores a 4cmH₂O respecto a nivel basal, mientras que en WOB4 no se presentan diferencias estadísticamente significativas para ningún nivel de presión. En los valores obtenidos con los modelos de WOB1, WOB2 y WOB3 se observa un aumento en las medianas a medida que aumenta el nivel de PS. Al analizar los datos de la prueba PS se debe tener presente que a mayor PS mayor asistencia se tiene por parte del ventilador, por lo tanto, todas estas medidas estarían cuantificando el aumento del trabajo, pero no es posible desagregar cual trabajo realiza la máquina y cual el sujeto.

Tabla 4-2. Índices WOB para las señales obtenidas en el protocolo de PS

PS (cmH ₂ O)	WOB1 (J/s)	WOB2 (J/s)	WOB3 (J/s)	WOB4 (J/L)
0	0,10 [0,02 0,28]	0,04 [0,02 0,10]	0,59 [0,46 1,14]	0,83 [0,72 1,05]
2	0,26 [0,05 0,76]	0,06 [0,04 0,10]	1,43 [0,89 2,25]	0,86 [0,64 1,15]
4	0,45 [0,21 0,73]*	0,10 [0,07 0,15]	2,36 [1,47 3,01]*	0,96 [0,59 1,11]
6	0,58 [0,12 1,04]*	0,15 [0,09 0,23]*	3,58 [2,61 5,65]*	0,80 [0,58 1,16]
8	0,52 [0,21 1,17]*	0,28 [0,16 0,54]*	5,71 [3,53 11,03]*	0,74 [0,44 1,04]
10	0,48 [0,27 1,16]*	0,38 [0,23 0,73]*	8,44 [5,21 14,24]*	0,85 [0,36 1,05]

p <0.01: Diferencia estadísticamente significativa respecto a los valores basales (PS = 0cmH₂O)

4.2.2 Formulación de Índices Derivados de las Curvas de WOBdyn

Para ambos protocolos, se obtuvieron las curvas de cada sujeto con cada nivel de presión y para cada uno de los 4 modelos de WOB. Se realizó una inspección visual buscando repetitividad en la morfología de las gráficas y se observó que no había consistencia en los modelos de WOBdyn1 y WOBdyn2, sin embargo, en la figura 4.2 se muestran las formas de onda más características de cada modelo en el nivel basal.

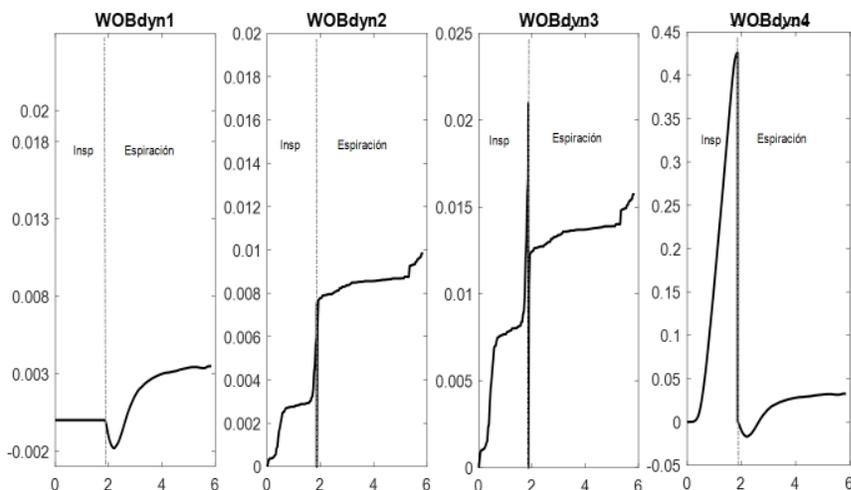


Figura 4-2 Curvas WOBdyn obtenidas a partir del cálculo de las integrales indefinidas de los modelos de WOB 1, 2, 3 y 4.

En el modelo de WOBdyn1 en la mayoría de los sujetos se anulaba el tramo inspiratorio, al observar los datos para cada semiciclo respiratorio, separando inspiración de espiración, esto estaba asociado a la ponderación de la presión muscular con los factores de eficiencia mecánica y sus variaciones no lineales, que le quitaba peso a la presión muscular. Para WOBdyn2, aunque se podían apreciar valores en la curva inspiratoria, la espiración presentaba niveles superiores en condiciones basales debido al parámetro de ponderación que incluye la ecuación 4.3. Por el contrario, en WOBdyn3, se obtienen valores similares de WOB inspiratorio y espiratorio, mientras que en WOBdyn4 se observa una mayor área en el tramo inspiratorio al compararla con el tramo espiratorio. En estos dos últimos modelos se presentó mayor consistencia en la morfología de la curva al comparar entre sujetos para cada nivel de presión.

Debido a que las curvas de WOBdyn1 y WOBdyn2 no eran consistentes para un mismo nivel de presión, ni se evidenciaron patrones para clasificar los sujetos, se descartaron estas señales para encontrar índices dinámicos. En la curva WOBdyn3 se observa un comportamiento con valores de estabilización para la inspiración y para la espiración, mientras que en la curva asociada al cuarto modelo se aprecian cambios durante el transcurso del tiempo en los valores de WOB en los dos semiciclos respiratorios (inspiración y espiración), lo cual tiene mayor sentido físico, dado que es lógico esperar que el trabajo aumente cuando se consume energía y sea nulo o se reduzca cuando no. Por lo anterior, se escogió la gráfica del modelo 4 para buscar índices de WOBdyn que puedan dar información adicional del comportamiento del WOB a lo largo de cada semiciclo respiratorio. La dinámica de WOB se representó mediante 3 índices como se aprecia en la figura 4.3. La pendiente inspiratoria ($Pend_i$), que se calculó como la máxima pendiente encontrada entre el inicio y el final de la inspiración, para ello se dividió la curva inspiratoria en 5 tramos, se calcularon 5 pendientes, cada una desde el inicio de la inspiración hasta el final de cada uno de los 5 tramos en los que se dividió la señal. El valor máximo de esas 5 pendientes se asoció al valor de $Pend_i$. La pendiente espiratoria ($Pend_e$), que se calculó como la máxima pendiente obtenida entre el inicio y el final de la espiración, se calculó similar a la $Pend_i$, pero teniendo en cuenta el valor absoluto de la máxima inclinación. Por último, el delta pico (Δ pico), que se calculó como la diferencia entre el máximo y el mínimo valor de WOB obtenidos durante

todo el ciclo respiratorio, estos índices se obtuvieron para cada uno de los ciclos respiratorios de las señales analizadas. Por lo general el máximo valor se obtuvo al final de la inspiración, el valor mínimo se encontraba en varios momentos de la espiración dependiendo del protocolo y de los sujetos registrados.

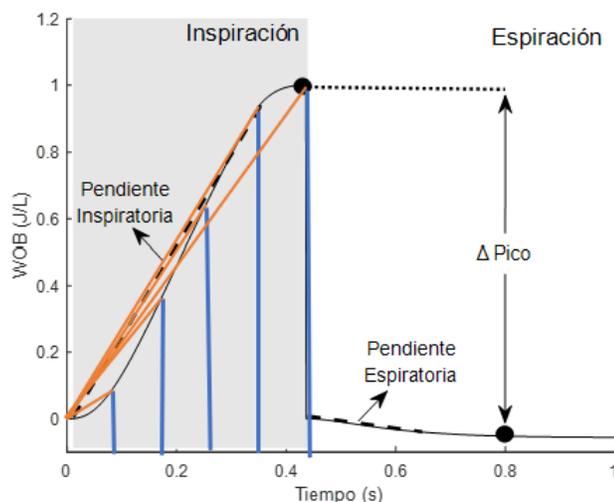


Figura 4-3 Índices obtenidos de la curva del modelo WOB4 (WOBdyn). Pendiente inspiratoria ($Pend_i$), Pendiente espiratoria ($Pend_e$), y delta entre el valor máximo y mínimo de WOB (Δ pico).

En la tabla 4.3 se muestran las medianas y los cuartiles 1 y 3 de los tres índices propuestos para cada nivel de presión, tanto para PEEP como para PS. Se puede observar que Los tres índices formulados de WOBdyn aumentan en el protocolo de PEEP, presentando diferencias estadísticamente significativas a partir de $6\text{cmH}_2\text{O}$ respecto a las condiciones basales en $Pend_i$ y Δ Pico y a partir de $8\text{cmH}_2\text{O}$ para $Pend_e$, mientras que en PS se observa una leve disminución en las medianas de la presión inspiratoria, la pendiente espiratoria aumenta y vuelve a disminuir y el Δ Pico no muestra un patrón de variación, además en este segundo protocolo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los tres índices WOBdyn respecto a las condiciones basales.

Tabla 4-3. Índices WOBdyn para los datos obtenidos en PEEP y PS

Presión (cmH ₂ O)	PEEP			PS		
	$Pend_i$ (J/L/s)	$Pend_e$ (J/L/s)	Δ Pico (J/L)	$Pend_i$ (J/L/s)	$Pend_e$ (J/L/s)	Δ Pico (J/L)
0	0,40 [0,31 0,51]	-0,15[-0,20 -0,06]	1,19 [0,87 1,39]	0,31 [0,21 0,40]	-0,11 [-0,16 -0,07]	0,89 [0,76 1,12]
2	0,45 [0,37 0,64]	-0,09 [-0,15 -0,05]	1,33 [0,87 1,57]	0,35 [0,18 0,53]	-0,13 [-0,20 -0,03]	0,91 [0,67 1,25]
4	0,55 [0,34 0,71]	-0,08 [-0,12 -0,03]	1,33 [1,17 1,61]	0,34 [0,20 0,49]	-0,02 [-0,12 0,04]	0,87 [0,60 1,06]
6	0,66 [0,44 0,82] *	-0,08 [-0,11 -0,03]	1,55 [1,17 1,78]*	0,27 [0,20 0,48]	-0,05 [-0,14 0,03]	0,68 [0,47 1,10]
8	0,72 [0,53 1,0] *	-0,04 [-0,09 -0,03] *	1,71 [1,52 2,05]*	0,24 [0,17 0,45]	-0,06 [-0,15 0,03]	0,69 [0,42 1,00]
10	0,81 [0,59 1,0] *	-0,04 [-0,06 -0,01] *	1,82 [1,52 2,16]*	0,27 [0,07 0,53]	-0,05 [-0,13 0,01]	0,73 [0,28 0,96]

La figura 4.4 muestra los índices WOBdyn asociados a la fase inspiratoria en contraste con el valor numérico de WOB durante el tramo inspiratorio. Entre el índice Δ Pico y el WOB inspiratorio se observa una tendencia lineal con un coeficiente de correlación de Pearson del 99,7%, tanto para PEEP como para PS, mientras que la pendiente inspiratoria presenta una dispersión que se incrementa después del umbral de 0,8 J/L con un coeficiente de Pearson de

57.5% y 66.9% para PEEP y PS respectivamente. Se menciona este valor de umbral debido a que algunos autores indican que valores inferiores a 0,8 J/L indican un WOB bajo en ventilación mecánica y pueden estar asociados a una futura extubación exitosa [60]

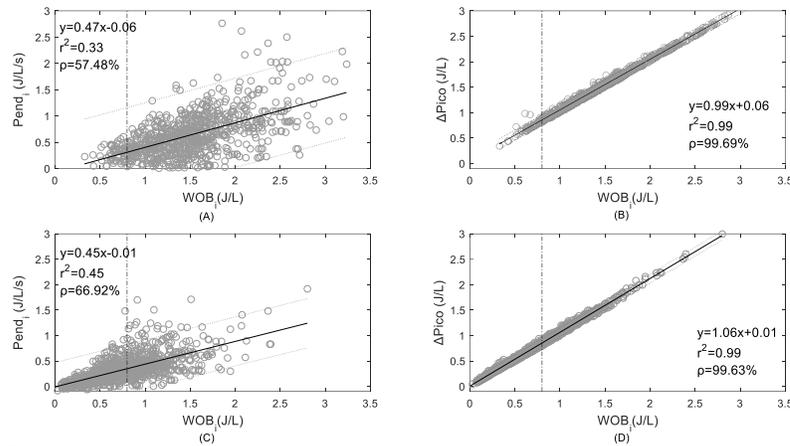


Figura 4-4 Índices de WOBdyn, pendiente inspiratoria ($Pendi$) y delta pico ($\Delta Pico$) son presentados respecto al trabajo inspiratorio ($WOBi$). A y B muestran los índices para el protocolo incremental de PEEP. C y D muestran los índices para el protocolo incremental de PS. En cada figura se muestra la tendencia lineal, el R cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson (ρ).

La figura 4.5 muestra la relación entre los índices WOBdyn relacionados con la fase espiratoria, en contraste con el WOB calculado durante la espiración. Ninguna de las 4 gráficas de esta figura presenta una tendencia lineal claramente definida, esto se confirma con coeficientes de correlación de Pearson inferiores al 40%. Sin embargo, la $Pend_e$ fue más negativa en valores de PEEP bajos y particularmente en estímulos PS, lo que demuestra que cuando aumenta alguno de los estímulos, el WOB disminuye durante la espiración, este comportamiento no es fácil de identificar con los valores absolutos de WOB. Finalmente, la figura 4.6 muestra la relación entre los índices de WOBdyn y el WOB calculado durante un ciclo respiratorio total (WOB_4). En estos gráficos, la dispersión de $Pendi$ para WOB superior a 0,8 J / L se puede observar más claramente que en la Figura 4.4.

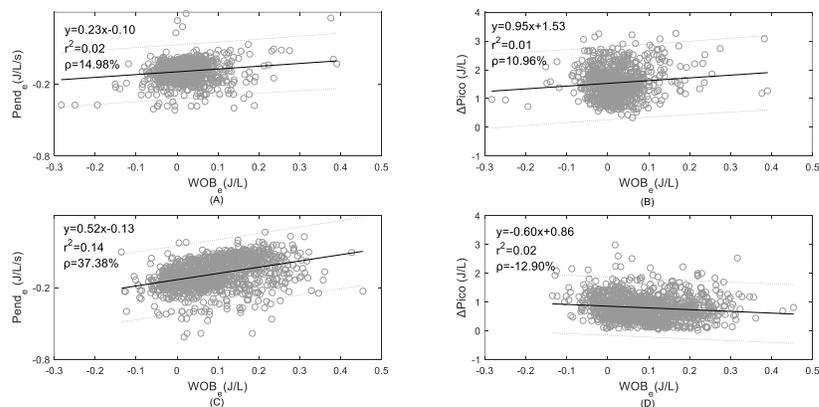


Figura 4-5 Los índices WOBdyn, pendiente espiratoria ($Pend_e$) y delta pico ($\Delta Pico$) son presentados respecto al trabajo espiratorio (WOB_e). A y B muestran los índices del protocolo incremental de PEEP. C y D muestran los índices del protocolo incremental de PS. En cada figura se muestra la tendencia lineal, el R cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson (ρ).

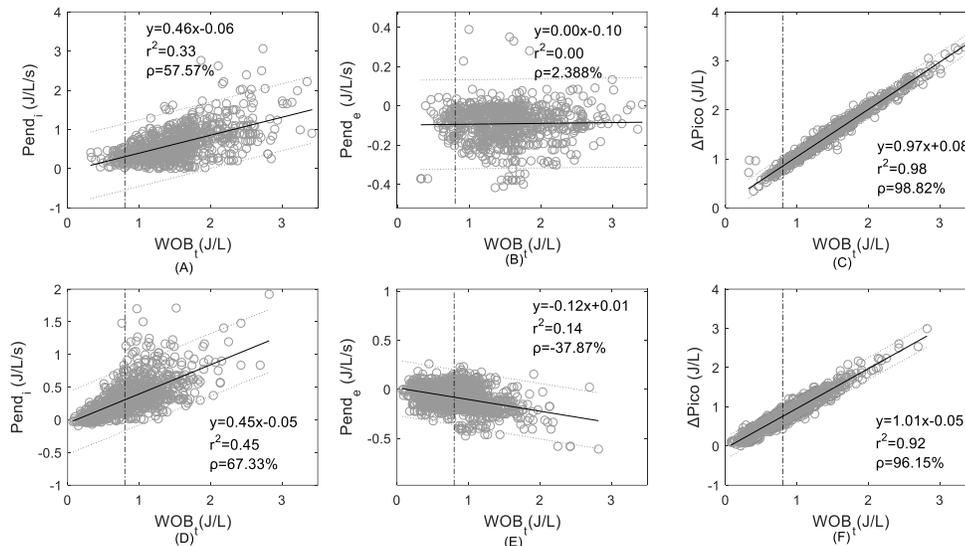


Figura 4-6 Los índices WOBdyn, pendiente inspiratoria ($Pend_i$), pendiente espiratoria ($Pend_e$) y delta pico ($\Delta Pico$) son presentados respecto al trabajo respiratorio (WOB). A, B y C muestran los índices del protocolo incremental de PEEP. D, E y F muestran los índices del protocolo incremental de PS. En cada figura se muestra la tendencia lineal, el R cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson (ρ).

4.3 Análisis de Resultados

Los valores presentados en la tabla 4.1 muestran gran diferencia entre los dos primeros modelos de WOB y los dos últimos. Los valores bajos en WOB1 y WOB2 corresponden principalmente a la ecuación de la fase espiratoria, ya que la fase inspiratoria se encontró altamente penalizada por los parámetros de eficiencia muscular escogidos, durante el desarrollo del proyecto se calcularon los parámetros de la ecuación 4.4 a partir de los valores máximos de la curva de presión muscular y de su derivada, sin embargo, no se obtenían valores coherentes, por tanto se decidió dejar los valores indicados por los autores en cada estudio [54] [35]. Es importante destacar que en dichos estudios se buscaban los parámetros que lograran minimizar el WOB, además utilizaban una curva de presión simulada, mientras que en este trabajo se estimó la presión a partir de las curvas ventilatorias reales y de las propiedades mecánicas de cada voluntario. No obstante, se puede apreciar que la modificación realizada por Serna et. al [55] al agregar el flujo en la fase inspiratoria mejora la predicción del WOB en sujetos sanos, y confirma lo expuesto en dicho trabajo donde expresan que “*el flujo puede proporcionar información directa acerca de la energía necesaria para ajustar la demanda ventilatoria y, por lo tanto, permite optimizar el patrón ventilatorio basándose en medidas directamente relacionadas con la tasa inspiratoria*”.

Con el modelo de WOB4 en el protocolo de PEEP se observa un aumento de las medianas superando un valor de 1,4 J/L a partir de 6 cmH₂O, este valor es considerado elevado en otros estudios [60], en los que se indica que valores por encima de este umbral pueden ser indicio de fracaso en la extubación de pacientes ventilados. Al ver las diferencias estadísticas de los tres últimos niveles respecto a las condiciones basales y teniendo en cuenta que los voluntarios fueron sujetos clínicamente sanos, se puede concluir que los valores elevados de WOB son el resultado del PEEP aplicado y no un indicio de patología respiratoria, esto muestra la importancia de monitorear el WOB mientras se suministra

ventilación mecánica espontánea, además, se debe tener en cuenta el WOB asociado a la configuración del PEEP [23], ya que una mala configuración puede elevar el WOB, lo cual puede retrasar el tratamiento de los pacientes al sumarse a los esfuerzos ya elevados por causa de la patología respiratoria. Para el protocolo de PS ni las medianas, ni los cuartiles 1 y 3 superaron el umbral de 1,4 J/L, esto corrobora el propósito de la PS como soporte ventilatorio, facilitando la entrada de aire y reduciendo el esfuerzo de los músculos respiratorios y el WOB.

Debido a que el proceso ventilatorio es dinámico y la mecánica ventilatoria cambia en cada ciclo respiratorio, es importante conocer el comportamiento del WOB en forma transitoria, los índices propuestos de la curva WOB_{dyn} buscan información complementaria al WOB reportado en la literatura. La tendencia lineal entre ΔP_{Pico} y WOB tanto en PEEP como en PS, indica que no hay diferencias evidentes entre estos dos índices. No obstante, P_{end_i} antes del umbral de 0,8 J/L presenta una menor dispersión en comparación a la observada después de dicho umbral, esto sugiere que los altos valores de WOB pueden ser obtenidos de diferentes modos, por ejemplo, cambiando el patrón respiratorio, ya que a medida que aumenta el valor de WOB, luego de superar el umbral de 0,8 J/L, se puede obtener un mismo valor de WOB con diferentes pendientes inspiratorias. Las unidades de P_{end_i} indican una normalización del esfuerzo respiratorio por el volumen y por el tiempo simultáneamente, este índice indica que tan rápido se alcanza el máximo valor de WOB durante un ciclo respiratorio, dando información sobre la morfología de la curva en términos de la inclinación inicial, aunque sea posible que el área bajo la curva no cambie. Lo anterior puede indicar que hay diferentes patrones ventilatorios y respiratorios para obtener un valor de WOB elevado.

Para corroborar el aumento de la dispersión en los valores de P_{end_i} para un mismo valor de WOB_t se calculó la desviación estándar en tramos de 0,4J/L. En las tablas 4.4 y 4.5 se puede observar como la desviación estándar del WOB_t no supera un valor de 0,13, mientras que los valores de P_{end_i} aumentan su dispersión a medida que aumenta el valor de WOB_t, tanto en PEEP como en PS. Lo que confirma que la dispersión de P_{end_i} depende del aumento del WOB y no del protocolo de presión utilizado.

Tabla 4-4 Promedio y desviación estándar para valores de WOB_t y P_{end_i} en protocolo PEEP

Rango	WOB _t		P _{end_i}		
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	# de Datos
[0,0 – 0,4]	0,29	0,12	0,29	0,04	4
[0,4 – 0,8]	0,69	0,09	0,24	0,18	71
[0,8 – 1,2]	1,02	0,12	0,37	0,25	219
[1,2 – 1,6]	1,41	0,11	0,47	0,36	311
[1,6 – 2,0]	1,76	0,11	0,66	0,43	231
[2,0 – 2,4]	2,18	0,11	0,78	0,57	99
[2,4 – 2,8]	2,55	0,10	0,92	0,72	59
[2,8 – 3,2]	2,97	0,13	0,87	0,67	13
[3,2 – 3,6]	3,31	0,09	1,07	0,74	7

Tabla 4-5 Promedio y desviación estándar para valores de WOBt y Pendi en protocolo PEEP

Rango WOBt	WOBt		Pendi		
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	# de Datos
[0,0 – 0,4]	0,30	0,08	0,05	0,07	174
[0,4 – 0,8]	0,63	0,12	0,21	0,15	463
[0,8 – 1,2]	0,98	0,11	0,38	0,23	441
[1,2 – 1,6]	1,36	0,11	0,48	0,25	170
[1,6 – 2,0]	1,74	0,11	0,56	0,23	47
[2,0 – 2,4]	2,14	0,09	0,73	0,34	11
[2,4 – 2,8]	2,50	0,13	0,88	0,45	4
[2,8 – 3,2]	2,87	0,07	1,34	0,83	2

En conclusión, la pendiente inspiratoria es un índice de WOB dinámico que puede sugerir el patrón respiratorio de los pacientes, lo cual ofrece una información extra a los médicos que puede ayudar a tomar decisiones sobre el tratamiento óptimo que se debe aplicar y además es un índice fácil de implementar computacionalmente, inclusive en dispositivos embebidos para que el resultado pueda presentarse a pie de cama. Por lo tanto, este último, constituye una de las posibles extensiones futuras de este trabajo, explorando el comportamiento del índice en pacientes con patologías respiratorias.

V. ÍNDICE DEL TRABAJO RESPIRATORIO BASADO EN EL ACOPLAMIENTO ENTRE MÚSCULOS RESPIRATORIOS MEDIDO A PARTIR DE LA DIMENSIÓN FRACTAL

La teoría de sistemas dinámicos no lineales ha ayudado a cuantificar la complejidad de procesos fisiológicos y estructuras anatómicas [61]. Estas técnicas pueden representar los procesos como una geométrica compleja, envolviendo este proceso en aplicaciones conocidas como fractal o autosimilitud, uno de los métodos que permite describir cuantitativamente un fractal es mediante el cálculo de su dimensión. Se ha demostrado que en señales fisiológicas como EMG, EEG y ECG la dimensión fractal (FD) de la señal cambia conforme cambian los estímulos, se ha observado variación a partir de cambios en el estado del sueño [62, 63], en contracciones isométricas medidas a partir de su contracción máxima voluntaria [61], en riesgos cardiovasculares, entre otros.

En este capítulo se evaluará la dimensión fractal de los músculos diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal externo en cada nivel de presión para cada uno de los dos protocolos bajo estudio (PEEP y PS), buscando caracterizar mediante un índice el comportamiento del esfuerzo muscular ante cada estímulo. Con el fin de evaluar la utilidad del índice resultante en el caso de pacientes ventilados mecánicamente, también se calcularán índices reportados por otros autores como el ERM (*Engagement of Respiratory Muscle*) [64], que ha resultado útil para identificar cambios en el estado muscular respiratorio de pacientes intoxicados y ventilados mecánicamente. Este capítulo, presenta los resultados que dan cumplimiento al cuarto objetivo específico del trabajo de investigación.

5.1 Metodología

5.1.1 Métodos para Calcular la Dimensión Fractal de las Señales sEMG

La dimensión fractal (FD) es una medida no lineal de la complejidad de una señal en el dominio del tiempo, donde una dimensión fractal de 1 corresponde a una línea recta, estructura simple y, a medida que el valor aumenta, aumenta la complejidad. Existen varios métodos para calcularla, por lo tanto, se realizó una búsqueda sobre los más utilizados en señales fisiológicas, se trabajó con los dos más destacados. Cada uno de estos algoritmos fue aplicado a las señales sEMG de diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal durante los ciclos inspiratorios para todos los niveles de estímulo en ambos protocolos (PEEP y PS). A continuación, se presenta una breve descripción de cada método y la forma como fue aplicado en este estudio.

- *Dimensión fractal de Katz (KFD)*

En el algoritmo de Katz, la FD se calcula directamente de la forma de onda de la señal sEMG, en este caso, de una época de señal correspondiente a un ciclo inspiratorio. La época se puede considerar como una serie temporal discreta de la forma:

$$S = \{s_1, s_2, s_3, \dots, s_N\} \quad 5.1$$

Donde N representa el total de puntos de la serie y S los valores sucesivos de la señal sEMG con coordenadas x (abscisas) y y (ordenadas). En dicha época, se calcula L como la longitud total de la curva, es decir, la suma de las distancias euclidianas entre puntos sucesivos. La distancia euclidiana entre dos puntos de la curva se define como:

$$L = \sum_{i=1}^N dist(s_i, s_{i+1}), \quad i = 1, \dots, N - 1$$

$$dist(s_1, s_2) = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2} \quad 5.2$$

Siendo y_1 y y_2 las ordenadas, y x_1 y x_2 las abscisas. También se calcula d que corresponde al diámetro o la extensión planar de la curva L y se calcula como la distancia entre el primer punto de la secuencia y el punto más lejano (maxdist) [65]. Como d es el punto más lejano de la época analizada respecto a la primera muestra, se calcula la distancia euclidiana entre el primer punto de la serie y todos los demás, buscando la máxima distancia resultante entre ellos (figura 5).

$$d = \max\{dist(s_1, s_i), i = 1, \dots, N\} \quad 5.3$$

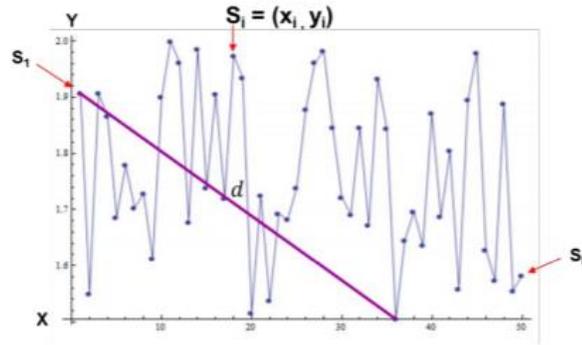


Figura 5-1. Descripción gráfica de d como la extensión planar de una serie de tiempo S formada por puntos s_i de coordenadas (x_i, y_i) [65].

Los valores de d y N utilizados dependen de cada ciclo respiratorio que, al ser variable, cambian con cada ciclo. N corresponde al número de puntos que tiene la señal en la época analizada, al tratarse de un ciclo inspiratorio, la cantidad de muestras varía entre ciclos y sujetos, ya que cada uno tiene su frecuencia respiratoria.

Por último, se calcula la KFD de la curva utilizando la ecuación 5.4:

$$KFD = \frac{\log(L)}{\log(d)} \quad 5.4$$

Es importante tener en cuenta que en este método la FD calculada es dependiente de las unidades de medida usadas, Katz propuso dividir por el promedio de las distancias

euclidianas $a=L/N$, para mitigar este efecto [66]. Con esta división la KFD normalizada se puede expresar como 5.5:

$$KFD = \frac{\log\left(\frac{L}{a}\right)}{\log\left(\frac{d}{a}\right)} = \frac{\log(N)}{\log\left(\frac{d}{L}\right)+\log(N)} \quad 5.5$$

Aunque en varias investigaciones se menciona la dependencia de la KFD con el sistema de medidas usado [66] [65], en ninguna de ellas se varía la amplitud de las señales para evaluar este problema. En este estudio, con el fin de comprobar si se reduce la sensibilidad al utilizar la ecuación normalizada, todas las señales sEMG de los músculos fueron normalizadas encontrando el valor absoluto de la máxima amplitud de la época de sEMG analizada y dividiendo toda la señal por este valor, de manera que la amplitud de toda la señal quedara representada en valores de -1 a 1. También se multiplicó cada señal por un factor de escala de 10, se calculó la KFD para las señales con amplitud de -1 a 1 y para las amplificadas por el factor de 10, con el fin de analizar si un factor de escala influía en los resultados de la KFD.

▪ **Dimensión Fractal de Higuchi (HFD)**

Antes de usar el algoritmo de Higuchi, se debe calcular una nueva secuencia autosimilar a partir de la señal inicial

$$X_k^m: x(m), x(m+k), x(m+2k), \dots, x\left(m + \text{int}\left[N - \frac{k}{k}\right]k\right) \quad 5.6$$

Para m desde 1 hasta k, donde m es el tiempo inicial y k el intervalo de tiempo. k aumenta hasta un k_{\max} que es un parámetro libre. Por otro lado, la longitud de la curva $L_m(k)$ se calcula para cada serie de tiempo o curva X_k^m obtenida.

$$L_m(k) = \frac{1}{k} \left[\left(\sum_{i=1}^{\text{int}\left[\frac{N-m}{k}\right]} |x(m+ik) - x(m+(i-1)k)| \right) \frac{N-1}{\text{int}\left[\frac{N-m}{k}\right]k} \right] \quad 5.7$$

Donde N es la longitud de la serie original X. Luego $L_m(k)$ fue promediada para todos los m, obteniendo un valor medio de la longitud de la curva $L(k)$ para cada k. De esta manera, se forma una matriz de valores medios $L(k)$ y la HFD se puede estimar como la pendiente de mínimos cuadrados lineales que mejor se ajuste a la gráfica.

$$HFD = \frac{\ln(L(k))}{\ln\left(\frac{1}{k}\right)} \quad 5.8$$

El cálculo de HFD es muy dependiente del parámetro k_{\max} . En señales EEG se han usado k_{\max} de 6 como un valor óptimo para $N>125$ y una frecuencia de muestreo de 512Hz. Para MEG se consideró apropiado un k_{\max} de 48 para señales estacionarias de 5 segundos, correspondientes a 848 muestras, se sugiere incrementar el valor de k_{\max} cuando se incrementa N. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que, en estudios previos, valores de k_{\max} por debajo de 5 y mayores a 50 tuvieron una estimación de HFD pobre y un error estándar medio muy alto [67].

Debido a lo anterior y atendiendo las recomendaciones expuestas en [67], se estudiaron varios valores de k_{max} para hallar la HFD a partir de la frecuencia de muestreo (1024Hz) y la cantidad de muestras utilizadas en cada época (aproximadamente 102). Luego de analizar los resultados con k_{max} de 8, 16, 32, 64, 96, 128 y 256, se observaron resultados relevantes a partir de un k_{max} de 32, un valor mayor en este parámetro presentaba resultados semejantes, pero demandaba mayor gasto computacional en el cálculo de la HFD. Por tanto se decidió trabajar con un k_{max} de 32.

A partir de los valores obtenidos de KFD y HFD para cada músculo, se planteó un índice de acoplamiento muscular que pudiera dar información del comportamiento de estos músculos ante los estímulos de cada protocolo realizado.

5.1.2 Formulación de índice a partir de Dimensión fractal

Después de analizar la complejidad de las señales de sEMG de los músculos respiratorios ante los estímulos de PEEP y PS por medio de las dos técnicas de Dimensión fractal indicadas en el apartado 5.1.1, se escogió la técnica con mejores resultados presentados y se propuso un índice a partir del cual se pueda conocer el cambio en la complejidad del proceso fisiológico a medida que cambia el estímulo.

Teniendo en cuenta el comportamiento de los tres músculos respiratorios, se decide plantear un índice que involucre la dimensión fractal de estos tres músculos, normalizados por otro fenómeno fisiológico propio de cada protocolo como lo es el RMS de la señal de presión en los primeros 100ms de cada semiciclo inspiratorio analizado, es así como se propuso el índice de acoplamiento muscular relacionado con la complejidad de la señal en 5.9:

$$EMG_FD = \frac{FD_{Diaf} + FD_{Strn} + FD_{Int}}{RMS_{P0.1}} \quad 5.9$$

Donde FD_{Diaf} , FD_{Strn} y FD_{Int} corresponden a la dimensión fractal del semiciclo inspiratorio del diafragma, el esternocleidomastoideo y el intercostal respectivamente, se utilizaron los valores de la técnica de dimensión fractal que arrojaron mejores resultados, y $RMS_{P0.1}$ corresponde al valor RMS de las primeras 102 muestras de la señal de presión durante el semiciclo inspiratorio (100ms) calculado mediante la ecuación 5.10. Donde N es el número de muestras de cada semiciclo y P corresponde a la señal de presión.

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |P|^2} \quad 5.10$$

5.1.3 Aplicación de los índices reportados en la literatura en los protocolos de PEEP y PS

Se buscaron índices de actividad muscular reportados en la literatura que fueron usados en otras poblaciones, con el fin de caracterizar el comportamiento de estos índices en los protocolos de PEEP y PS incremental registrados en este estudio. A continuación, se explican los índices analizados.

- **Frecuencia central y ratio HL**

Estos dos parámetros en el dominio de la frecuencia son calculados a partir de la densidad espectral de potencia (PSD) de cada señal muscular durante un ciclo inspiratorio. La PSD se calculó utilizando el método de Burg mediante la siguiente ecuación

$$\hat{P}(f) = \frac{1}{F_s} \frac{p}{\left| 1 - \sum_{k=1}^p \hat{a}_p(k) e^{-\frac{i2\pi k f}{F_s}} \right|^2} \quad 5.11$$

Donde p es el orden del modelo, \hat{a} los coeficientes del modelo autorregresivo y F_s la frecuencia de muestreo de la señal. Se utilizó un orden de 8 para la frecuencia de muestreo de 1024Hz. A partir del espectro se calcula la frecuencia central que corresponde a la mediana de la PSD y el ratio HL que hace referencia al cociente entre los valores de la PSD en los rangos de altas y bajas frecuencias [68] ([20-40]Hz y [138-240]Hz respectivamente).

- **Índice ERM**

Este índice formulado por Salazar et. al [64], mide el compromiso de los músculos respiratorios a partir del ratio entre el valor RMS de las señales sEMG en los semiciclos inspiratorios y espiratorios, además del coeficiente de correlación de Pearson entre las señales ventilatorias y la señal sEMG rectificadas de cada músculo. El valor RMS indica la energía de la señal durante el tiempo inspiratorio o espiratorio, según sea el caso, se puede calcular mediante la ecuación 5.10.

Luego de tener el valor RMS para la inspiración y la espiración, se calcula el cociente entre ellos ($RMS_{i/e}$), la segunda parte del índice hace referencia al coeficiente de correlación de Pearson al cuadrado ($r^2_{vent,musc}$) entre la señal ventilatoria de presión o flujo y la envolvente de la señal sEMG de cada músculo.

$$r^2_{vent,musc} = \left(\frac{C(vent,musc)}{\sqrt{C(vent,vent)C(musc,musc)}} \right) \quad 5.12$$

Donde C es la matriz de covarianza. Además, $musc$ se refiere a la envolvente de la señal sEMG de cada musculo respiratorio obtenida a través de la transformada de Hilbert, a partir de la cual se obtuvo la amplitud de la señal para cada ciclo inspiratorio. y $vent$ a la señal ventilatoria utilizada, ambas durante un semiciclo inspiratorio. Aunque en [64] se reportan resultados utilizando la presión en la vía aérea, en este trabajo se calculó el ERM de dos maneras, utilizando la Presión en la vía aérea y la señal de flujo para una mejor comparación de resultados. Así mismo, se calculó el ERM para los tres músculos registrados: diafragma, esternocleidomastoideo e intercostal. La ecuación final para el cálculo del ERM se muestra a continuación:

$$ERM|_{musc} = RMS_{i/e|musc} * r^2_{vent,musc} \quad 5.13$$

5.2 Resultados

5.2.1 Dimensión fractal de los músculos respiratorios

KFD y HFD fueron calculadas en los semiciclos inspiratorios de una ventana de 20 segundos en cada nivel de PEEP y PS, luego se calcularon los promedios de cada ciclo para todos los sujetos en cada nivel y para cada uno de los tres músculos. Todos los sujetos presentaron por lo menos 3 semiciclos en la ventana escogida.

Sin embargo, con el ánimo de mostrar de forma gráfica la consistencia del cambio de la dimensión fractal en un número mayor de ciclos respiratorios, se presentaron gráficas para ventanas temporales de 20 s, que en la mayoría de los casos son 6 ciclos (20 sujetos) y en otros menos, pero en ningún caso, menos de 3.

En la figura 5.2 se muestran los promedios de la KFD de cada ciclo inspiratorio en PEEP mediante una gráfica en 3 dimensiones donde cada eje corresponde a un músculo, la gráfica 5.2(a) se obtuvo con señales normalizadas con máxima amplitud de 1, mientras que la gráfica 5.2(b) corresponde a señales normalizadas y amplificadas por 10.

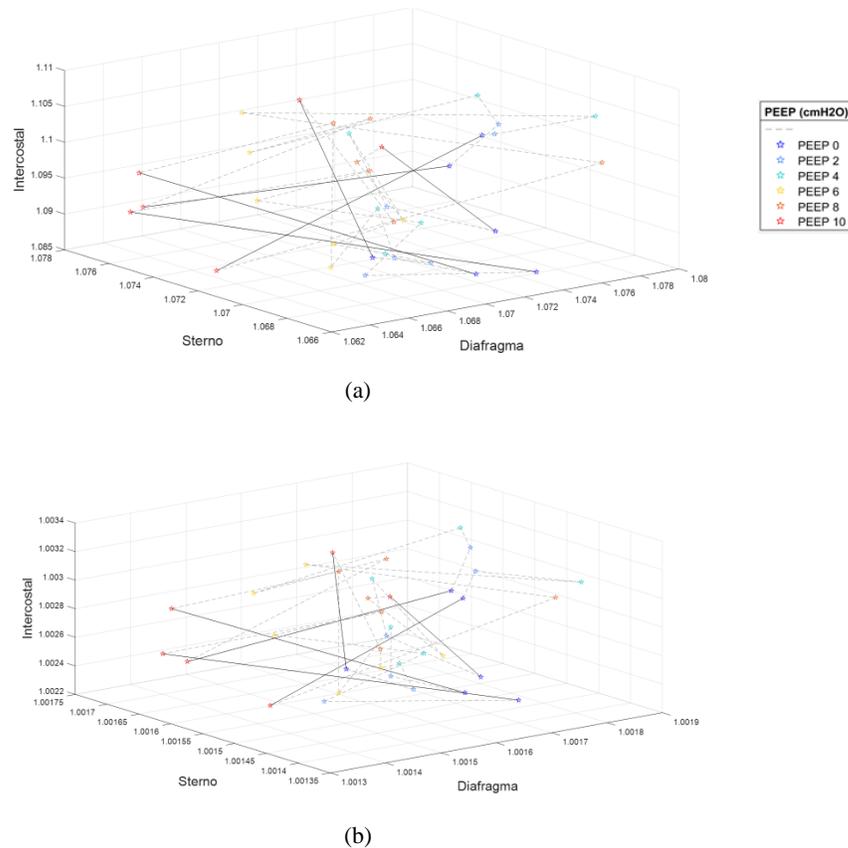


Figura 5-2 Promedios de los ciclos de KFD en PEEP con diferentes amplitudes. (a) Señales normalizadas con amplitud máxima de 1. (b) Señales normalizadas con amplitud de 10. Las líneas continuas enlazan el valor basal con el máximo nivel de PEEP, mientras que las líneas punteadas indican la trayectoria de cada ciclo por cada nivel de PEEP

En la figura 5.2 se puede apreciar que los valores de KFD se desplazan a valores más bajos en todos los músculos al aumentar la amplitud de la señal, sin embargo, se observa una tendencia similar entre las gráficas (a) y (b) para cada ciclo individual. Los valores cambian haciendo parecer más complejas las señales sin amplificar con valores de KFD entre 1.06 y 1.11 comparado con los resultados de las señales amplificadas que desplazan los valores de KFD entre 1.0013 y 1.0034.

Además, no se observan tendencias o comportamientos similares en los ciclos analizando cada gráfica por separado. Aunque se muestra el protocolo de PEEP a manera de ejemplo, cabe resaltar que se encontró un comportamiento similar en el protocolo de PS, existiendo alta dependencia de la amplitud de la señal con el cálculo de la dimensión y tampoco se observó un patrón común para los ciclos de un mismo protocolo. Lo anterior confirma lo expuesto por [66] y evidencia que la normalización de la ecuación al dividirla por el promedio de las distancias en la ecuación 5.5 no resuelve el problema de sensibilidad de este método al factor de escala usado, haciendo que la complejidad de la serie temporal dependa tanto de la morfología de la señal como de la amplificación a la que esté expuesta. Por tanto, se decide descartar este método para la formulación de un índice del trabajo respiratorio.

En la figura 5.3 se muestran los promedios de HFD para cada ciclo en cada nivel de PEEP, además se muestran dos vistas donde se puede apreciar mejor la comparación entre pares de músculos (Diafragma-Esternocleidomastoideo y Diafragma-Intercostal). Con el algoritmo de Higuchi. Para un k_{max} de 32 se logra observar una tendencia en cada semiciclo inspiratorio donde ocurre un desplazamiento de la dimensión fractal en los músculos diafragma y esternocleidomastoideo, evidenciando en una región los valores en basal y en otra los de máxima PEEP, aunque entre niveles no es tan clara la separación, si se puede ver que la mayoría de HFD obtenidos para señales con estímulos inferiores a 8cmH₂O, logran separarse de los valores de PEEP de 8 y 10cmH₂O.

Las HFD de los semiciclos inspiratorios del diafragma en el nivel basal son inferiores a 1.867, para el músculo esternocleidomastoideo los semiciclos en basal no superan una dimensión de 1.868. Mientras que, para el intercostal, los valores basales se encuentran por debajo de 1.917. También se puede apreciar un segundo umbral en la dimensión del diafragma, pues todos los valores de máximo PEEP se ubican en una dimensión superior a 1.882, con esto se pueden plantear 3 niveles de complejidad en la dimensión fractal para el diafragma: el primero en un rango de 1.859 a 1.867, el segundo entre 1.868 y 1.881 y el tercero de 1.882 y 1.9 (ver Figura 5.2).

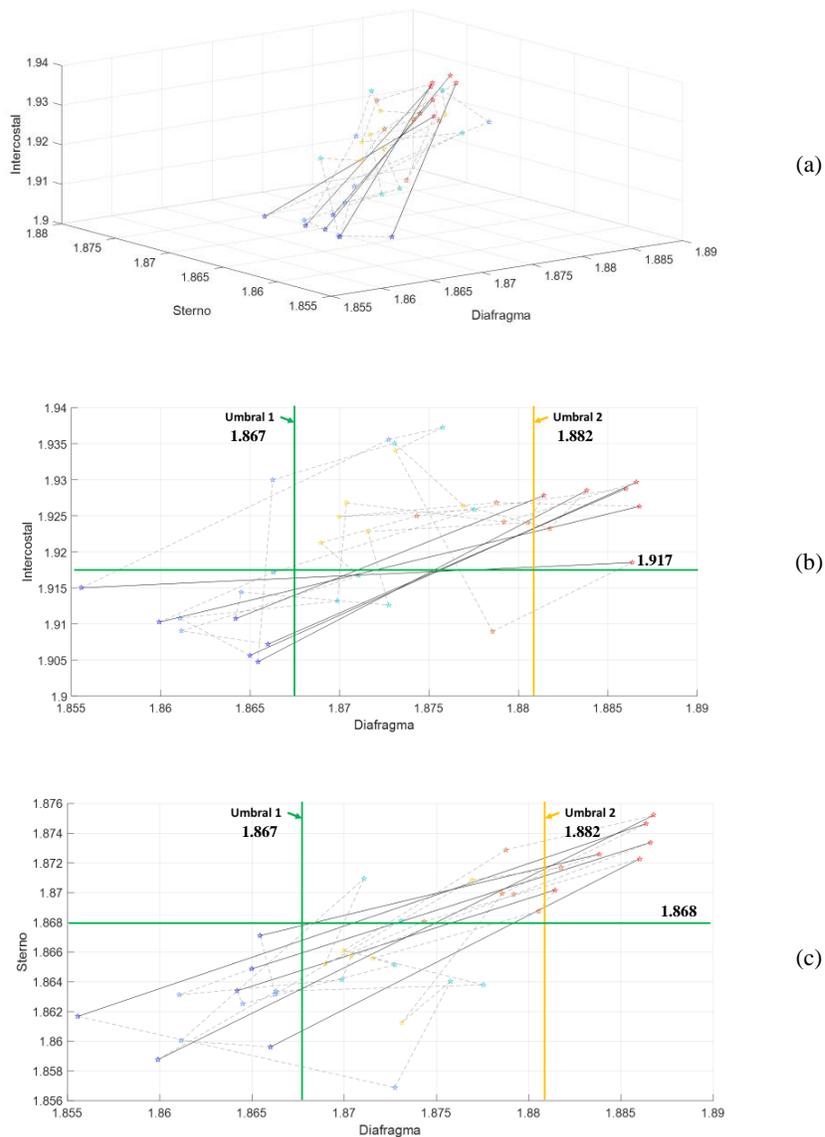


Figura 5-3 Promedios de los ciclos de HFD en PEEP. (a) Vista en 3 dimensiones para los tres músculos estudiados. (b) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del esternocleidomastoideo. (c) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del Intercostal. Las líneas continuas enlazan el valor basal con el máximo nivel de PEEP, mientras que las líneas punteadas indican la trayectoria de cada ciclo por cada nivel de PEEP.

En la figura 5.4 se muestran los promedios de HFD para cada ciclo inspiratorio en cada nivel de estímulo del protocolo de PS. Se observa que la HFD del diafragma en valores basales se ubica por debajo de 1.867, mientras que las HFD correspondientes a la máxima PS se encuentran ubicadas entre 1.868 y 1.880, coincidiendo con el rango de complejidad intermedio encontrado en el protocolo de PEEP. Los valores de HFD para el músculo esternocleidomastoideo se logran dividir entre basal y máximo con un umbral de 1.868, pero los datos se encuentran un poco más dispersos que en el protocolo de PEEP. Para el músculo intercostal se observa el mismo rango y umbral que en PEEP, pero también se encuentra un

poco más dispersos los datos, aunque no se salen de las regiones delimitadas por los umbrales.

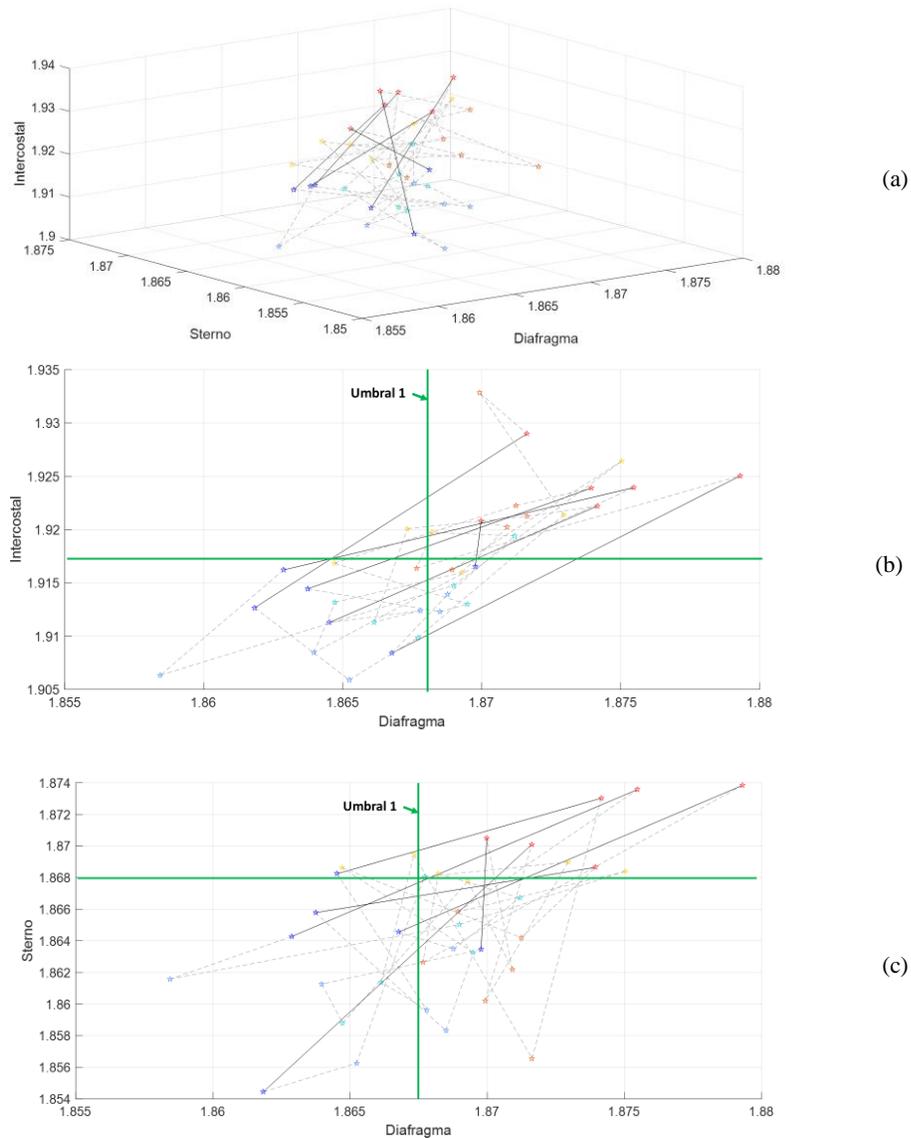


Figura 5-4 Promedios de los ciclos de HFD en PS. (a) Vista en 3 dimensiones para los tres músculos estudiados. (b) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del esternocleidomastoideo. (c) Vista en 2 dimensiones de HFD del diafragma vs HFD del Intercostal. Las líneas continuas enlazan el valor basal con el máximo nivel de PEEP, mientras que las líneas punteadas indican la trayectoria de cada ciclo por cada nivel de PS.

En las figuras 5.3 y 5.4 se observa como aumenta la complejidad de la actividad muscular a medida que aumenta el estímulo, en particular en el caso de PEEP. Al analizar los músculos por separado se observa que el diafragma aumenta su dimensión a medida que aumenta el estímulo, independiente del protocolo, aunque alcanza dimensiones mayores en el protocolo de PEEP que en el de PS. Por su parte, la actividad de los músculos accesorios presenta un aumento notorio de la dimensión fractal en ambos protocolos, pero se encuentran valores más dispersos en el nivel máximo de PS respecto a PEEP.

5.2.2 Resultados en PEEP y PS al utilizar el índice EMG_FD

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en la figura 5.2 del apartado anterior, donde se observa que la dimensión fractal calculada con el método de Katz no muestra resultados coherentes con la complejidad de la activación muscular, además de la dependencia evidenciada de la señal con su factor de escala, se descartó el método de Katz y se decidió trabajar con los valores de HFD en el índice fractal propuestos (*EMG_FD*), por tanto, para el cálculo de los valores FD_{Diaf} , FD_{Strm} y FD_{Int} se utilizó la ecuación 5.8 del algoritmo de Higuchi. En la tabla 5.1 se muestran los resultados tanto en promedio y desviación estándar, como en medianas y los cuartiles Q1 y Q3 del índice aplicado a 3 ciclos inspiratorios para los 32 sujetos en los protocolos de PEEP y PS. Adicionalmente, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis obteniendo p-valores de $3,05 \cdot 10^{-11}$ y $1,18 \cdot 10^{-11}$ para PEEP y PS respectivamente.

Tabla 5-1 Índice de acoplamiento muscular del semiciclo inspiratorio para los datos obtenidos de PEEP y PS

Estímulo cmH2O	PEEP				PS			
	Prom±desv		mediana	Q1 y Q3	Prom±desv		mediana	Q1 y Q3
0	12,46	0,67	11,19	[7,07 17,42]	13,60	0,77	12,62	[8,09 17,65]
2	8,81	0,57	6,32	[3,95 11,02]	15,30	1,13	12,16	[9,34 19,64]
4	23,35	2,64	14,34	[6,93 34,32]	14,97	1,72	13,67	[8,89 19,16]
6	33,41	11,79	20,82	[6,50 45,38]	12,64	2,21	11,60	[7,14 15,63]
8	21,15	3,34	13,12	[6,69 27,98]	10,58	1,33	8,99	[4,81 13,07]
10	19,87	3,36	13,05	[7,96 24,37]	8,76	0,51	7,26	[3,95 11,98]

En la tabla 5.1 se observa un aumento en el índice a medida que aumenta PEEP, esto debido a que aumenta el esfuerzo y por tanto el proceso fisiológico se vuelve más complejo, Luego del estímulo de 6 cmH2O baja un poco el valor del índice, pero se mantiene por encima de 13. Por otro lado, se observa una disminución del índice al aumentar el estímulo en PS, esto puede indicar que, aunque se activan los músculos accesorios debido al estímulo, no hay un esfuerzo muscular que represente elevado trabajo, por esto el leve aumento y luego la disminución del índice.

5.2.3 Evaluación de los índices reportados en la literatura

▪ Frecuencia Central y Ratio HL

Las figuras 5.5 y 5.6 reflejan el comportamiento de la frecuencia central y el Ratio HL ante los estímulos de PEEP y PS respectivamente. En ambos se puede observar un comportamiento del diafragma similar al obtenido con HFD, presentando tres rangos según el nivel de estímulo en PEEP y dos rangos en PS, los valores de los rangos para cada índice coinciden en ambos protocolos.

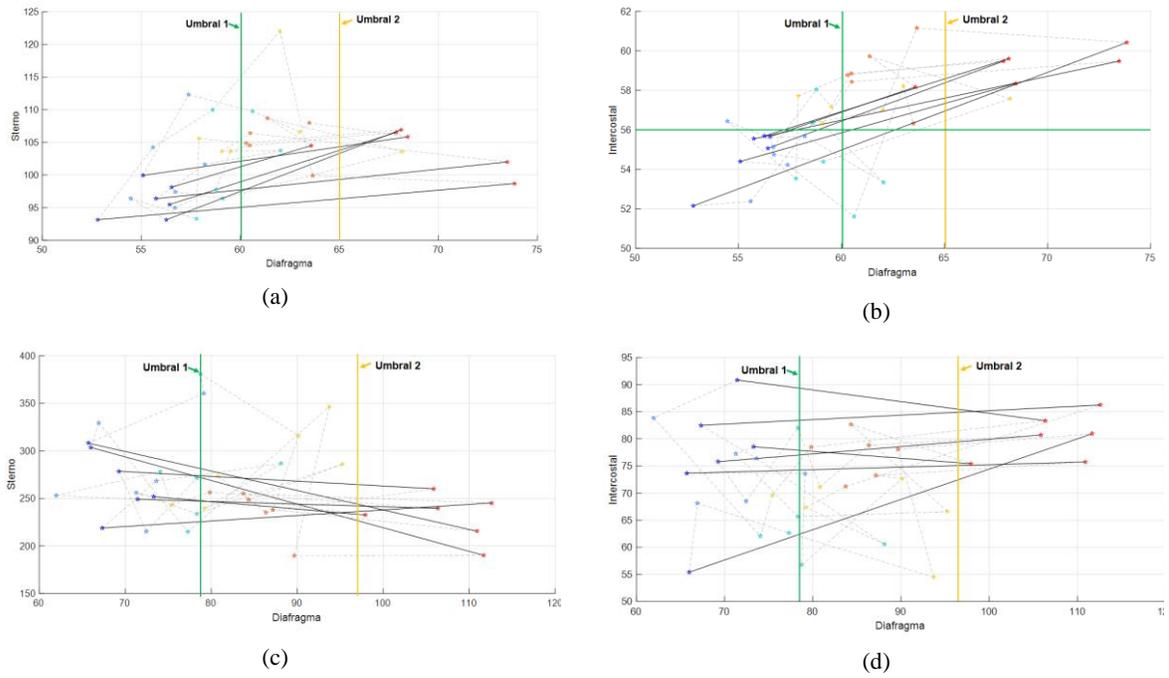


Figura 5-5 Índices lineales en el dominio de la frecuencia aplicados al protocolo de PEEP. (a) Frecuencia central en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (b) frecuencia central en Diafragma vs. Intercostal. (c) Ratio HL en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (d) Ratio HL Diafragma vs. Intercostal

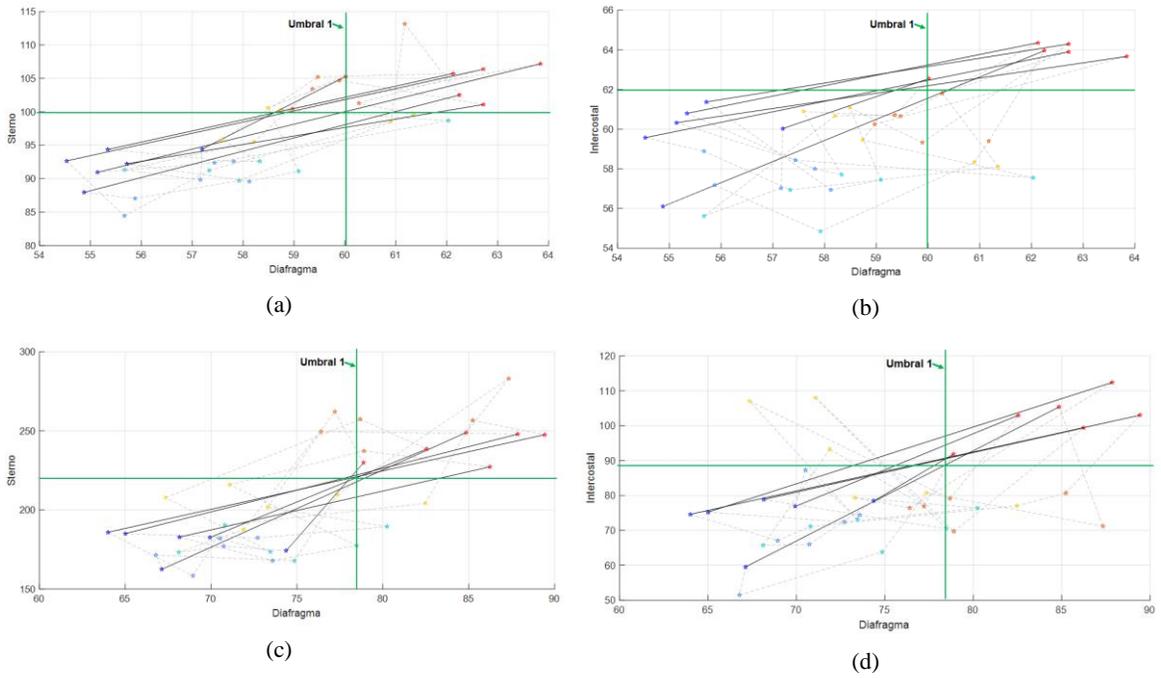


Figura 5-6 Índices lineales en el dominio de la frecuencia aplicados al protocolo de PS. (a) Frecuencia central en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (b) frecuencia central en Diafragma vs. Intercostal. (c) Ratio HL en Diafragma vs. Esternocleidomastoideo. (d) Ratio HL Diafragma vs. Intercostal

Los músculos accesorios se mantienen en un rango de valores propio de cada índice en ambos protocolos, es decir que no hay variaciones grandes de valores entre protocolos, sin embargo, para la frecuencia central ante la PEEP no es posible separar los valores asociados a la condición basal de los valores máximos para el músculo esternocleidomastoideo, mientras que para el intercostal si existe un umbral de 56Hz. Para el Ratio HL en PEEP no es posible obtener un umbral que separe los valores basales del estímulo máximo en ninguno de los dos músculos accesorios. Por el contrario, en PS se obtuvieron umbrales para todos los músculos, con ambos índices.

- **Índice ERM**

En la figura 5.7 se observa el comportamiento de índice ERM ante estímulos de PEEP al ser calculado con la señal de flujo y la señal de presión. Para este protocolo se obtuvieron mejores resultados para el cálculo con la señal de flujo (5.7a y 5.7b), donde se observan los estímulos de máximo PEEP con valores inferiores a 0.55 en los tres músculos, lo que puede dar un indicio de alto trabajo muscular debido al esfuerzo demandado por la PEEP ejercida al sistema.

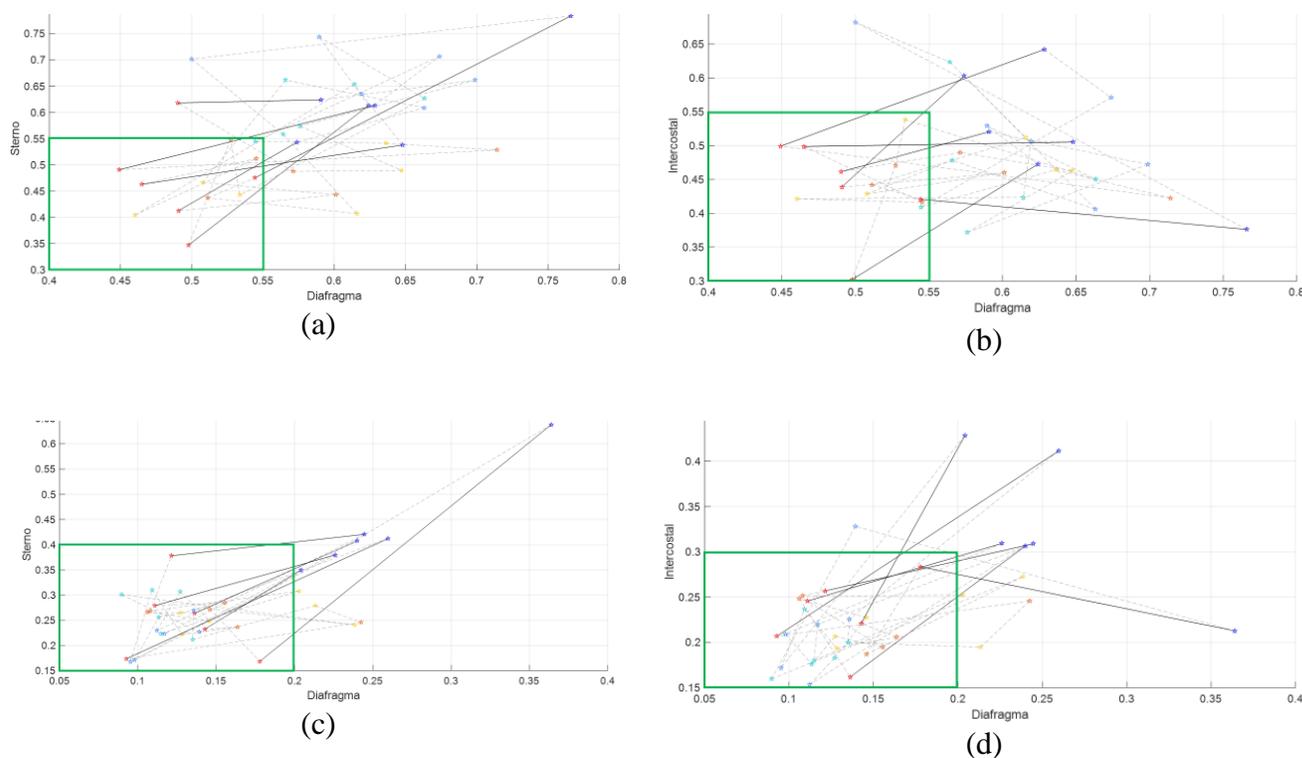


Figura 5-7 Promedios del Índice ERM para 6 ciclos calculado para el protocolo de PEEP incremental. (a) Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de flujo. (b) Diafragma vs. Intercostal con la señal de flujo. (c) Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de presión. (d) diafragma vs Intercostal con la señal de Presión

En la figura 5.8 se observa el comportamiento del índice ERM ante estímulos de PS. Nuevamente los resultados que presentan mejor coherencia con la teoría son los calculados con la señal de flujo (5.8a y 5.8b), ya que solo en las condiciones basales se supera el índice

de 0.6 en el músculo diafragma, sin embargo, no se supera este valor para los músculos accesorios. Mientras que la mayoría de los niveles donde se aplica la PS se encuentran con valores del diafragma y de los músculos accesorios inferior a 0.6, lo que indica que la PS disminuye la actividad muscular y relaja los músculos gracias al soporte ventilatorio brindado. El índice calculado con la señal de presión no es coherente porque en condiciones basales el diafragma debe estar activado para permitir la ventilación de manera exitosa.

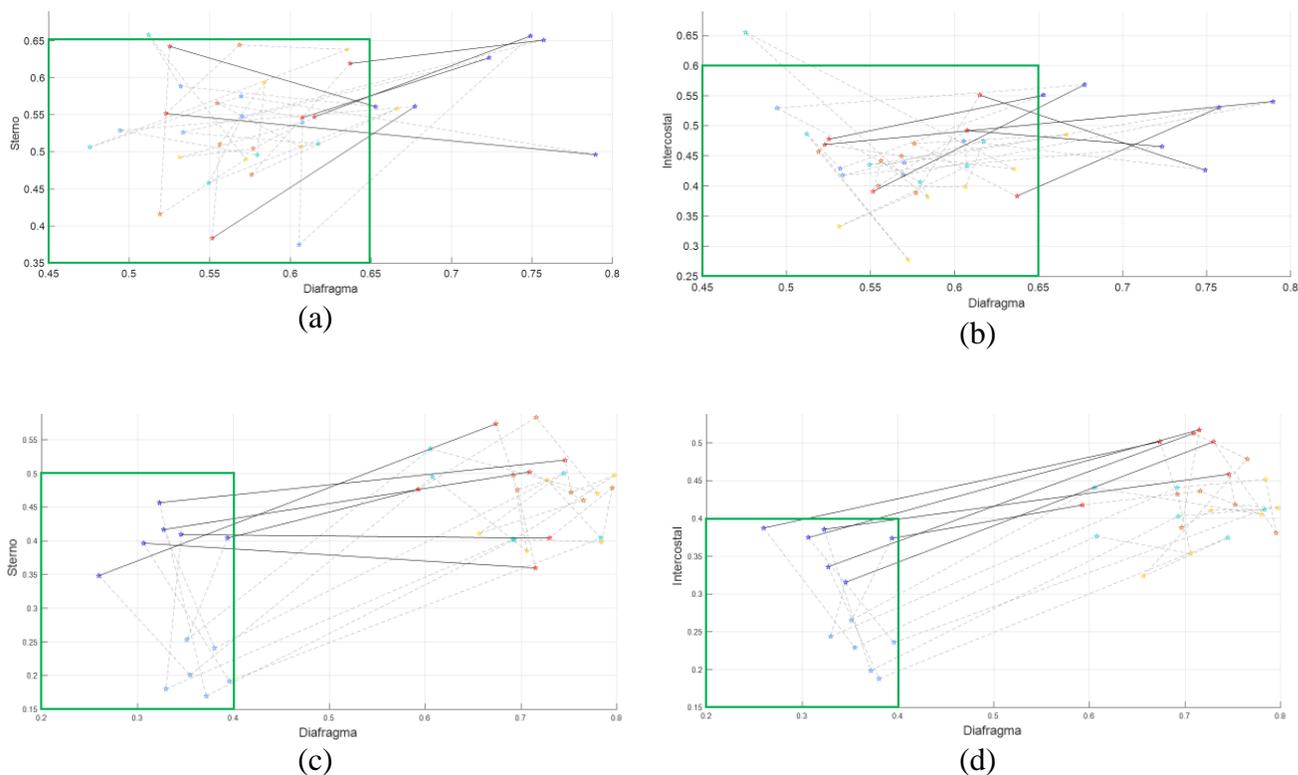


Figura 5-8 Promedios del Índice ERM para 6 ciclos calculado para el protocolo de PS incremental. (a) Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de flujo. (b) Diafragma vs. Intercostal con la señal de flujo. (c) Diafragma vs. Esternocleidomastoideo con la señal de presión. (d) diafragma vs Intercostal con la señal de Presión

5.3 Análisis de resultados

Los protocolos de PEEP y PS presentan características diferentes que se deben tener en cuenta en el momento de aplicar cada estímulo por separado. La HFD de los músculos indican que ambos protocolos aumentan la complejidad de la señal, aunque uno en mayor medida que el otro. Se pudieron evidenciar en el protocolo de PEEP tres rangos de HFD para el diafragma, mientras que para PS solo dos, de esta manera se puede intuir que la complejidad de la señal muscular al incrementar la PS aumenta a un rango moderado o tolerable, mientras que los niveles de PEEP de 8 y 10cmH₂O superan el segundo umbral y se ubican en un tercer rango de complejidad más cercano a la dimensión 2, lo que puede representar un sobreesfuerzo del músculo diafragma durante dicho estímulo.

Cabe resaltar que no existe una relación entre los ciclos respiratorios entre sujetos, más allá del nivel de presión, la selección de ciclos a promediar es aleatoria, pues los ciclos seleccionados tienen duraciones diferentes y ocurren en momentos diferentes respecto a la aplicación del estímulo. El propósito de presentar seis ciclos y no su promedio es mostrar que, a pesar de la dispersión, la dimensión fractal se mantiene en un mismo plano.

La complejidad geométrica representada por la FD no da resultados precisos por sí sola sobre el esfuerzo muscular, por eso, y teniendo en cuenta las características ventilatorias de cada protocolo, se decidió plantear el nuevo índice como la suma de las HFD de los tres músculos respiratorios estandarizada por el nivel de presión ventilatoria en 100 ms que en estudios como [69] [70] se ha reportado como una medida del nivel de esfuerzo del paciente, pero que en el caso de contar con soporte ventilatorio, vía presión de soporte, permite estandarizar la complejidad de las señales de actividad muscular aun cuando se cuenta con soporte ventilatorio.

El aumento del índice ante los estímulos de PEEP puede estar asociado al aumento del esfuerzo muscular durante el registro, se observa un mayor promedio del índice en el nivel 4 correspondiente a una PEEP de 6cmH₂O, luego disminuye un poco, pero permanece en valores superiores a 13. Esto puede dar indicios de que, a partir de un estímulo intermedio, en este caso el del nivel 4 de PEEP, podría ocurrir una adaptación de los músculos respiratorios por causa de un sobre esfuerzo, sin embargo, para afirmar esto se requieren estudios específicos enfocados en esta nueva hipótesis. En cuanto a PS, la disminución del índice a medida que aumenta el estímulo confirma que a mayor PS hay menor esfuerzo en el paciente.

Los resultados de los índices frecuenciales presentaron gran similitud con los de HFD, en ambos se presentan tres rangos de valores de PEEP y dos de PS que permiten caracterizar los índices respecto a un esfuerzo pequeño, moderado o excesivo. Sin embargo, no es tan perceptible la separación de los valores de los músculos accesorios entre niveles basales y máximos, esto dificulta la caracterización de estos músculos ante los diferentes estímulos.

El índice ERM reportó mejores resultados al utilizar la señal de flujo para el cálculo del coeficiente de Pearson, por el contrario de lo expuesto por Salazar et. al [64], donde calculan el índice por medio de la señal de presión. Esto puede deberse al hecho de evaluar los estímulos por separado excluyendo PEEP al evaluar diversos niveles de PS y viceversa. Mientras que en el estudio reportado por Salazar et. al se evaluó la maniobra de destete con una PEEP de 5cmH₂O y una PS de 10cmH₂O en simultáneo. En este trabajo se observó que en PEEP el diafragma solo presenta valores por debajo de 0,6 en el nivel de máxima presión, el esternocleidomastoideo en niveles superiores a 6cmH₂O, y en el intercostal no se evidencian diferencias entre los niveles de PEEP.

Por el contrario, en PS solo en las condiciones basales el diafragma supera el umbral de 0,6. En este caso, valores inferiores a 0,6 evidencian bajo compromiso del diafragma en la ventilación, pero no debido a fatiga, sino debido al soporte que le está entregando la PS en cada nivel de estímulo. Es por esto que todos los valores del diafragma donde se proporciona presión soporte se encuentran por debajo de 0,6. Este comportamiento es difícil de ver en una maniobra como el destete, donde los estímulos están combinados, ya que el soporte dado a

los músculos por la PS se contrasta con el sobreesfuerzo muscular que puede estar generando el nivel de PEEP al paciente.

VI. CONCLUSIONES GENERALES Y TRABAJO FUTURO

Durante el registro de las señales se presentaron inconvenientes como desconexión de los electrodos, algunas fugas en las máscaras oronasales debido a las altas presiones ejercidas, (principalmente en PEEP), voluntarios que no lograron acoplarse al ventilador, mostrando disconfort durante el registro. Aunque todas estas adversidades tratan de controlarse al máximo, es fundamental tener un margen de pérdida de datos en este tipo de estudios para garantizar una muestra significativa que avale los resultados. La técnica implementada para el cálculo de las propiedades mecánicas fue de gran ayuda para detectar casos atípicos y sacarlos del estudio evitando grandes desviaciones en los resultados.

Las técnicas de caracterización tiempo frecuencia permitieron identificar el comportamiento de los músculos durante la fase inspiratoria, así como la necesidad de analizar por separado cada mitad de la inspiración, puesto que su comportamiento depende del estímulo y nivel de esfuerzo al que estén sometidos los músculos respiratorios. Se lograron identificar comportamiento que no eran evidentes al analizar la inspiración completa y que podrían ayudar en la detección de asincronías con el ventilador.

Los cuatro modelos de WOB implementados en este trabajo han presentado resultados muy relevantes en estudios previos. Sin embargo, los dos primeros modelos (WOB1 y WOB2) no presentan un buen comportamiento desde el punto de vista físico, ya que el objetivo de estos modelos es minimizar el WOB y centrarse en otras variables de interés, esta minimización puede ser errónea en casos reales en los que debería ser máximo, por el contrario, el WOB3 fue el que mejor representó la dinámica del WOB por estar conformado de variables entregadas directamente del ventilador. Aunque en el WOB4 no se logró obtener una buena dinámica del WOB, sus valores son más cercanos a la realidad de los estímulos implementados. El cálculo del índice planteado asociado a la pendiente inspiratoria puede reducir la potencia computacional en gran medida, ya que se puede calcular en cualquier instante de tiempo mediante ecuaciones sencillas, lo que facilita su implementación en sistemas embebidos donde se quiera realizar una medición en tiempo real.

El nuevo índice EMG_FD relaciona las características de los tres músculos respiratorios en conjunto durante una inspiración con el índice de activación neuromuscular asociado a la presión ventilatoria en los primeros 100 milisegundos de la inspiración. Estos valores por separado no presentan resultados certeros sobre el esfuerzo muscular ejercido por el paciente, pero su resultado en conjunto es proporcional al esfuerzo ventilatorio. Este índice es calculado a partir de ecuaciones que no requieren mucho gasto computacional y puede facilitar la implementación del índice en tiempo real.

Las representaciones Tiempo-frecuencia, fueron de gran ayuda para caracterizar las señales sEMG a partir del comportamiento de la frecuencia instantánea al inicio y final de la inspiración, teniendo mejor resolución la técnica de wavelet. La hipótesis planteada a partir de los p-valores del diafragma obtenidos para el protocolo de PS, fue sustentada en los capítulos 4 y 5, ya que en el protocolo de PS los valores de WOB no superaban 1J/L, presentando valores moderados, así mismo en los índices propuestos como el WOBdyn no

se presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al nivel basal, y en EMG_FD se presentó una disminución a medida que aumentaba el estímulo de PS. De igual manera, el ERM arrojó valores inferiores a 0,6 para los tres músculos, indicando baja actividad muscular debido al soporte inspiratorio aportado por la PS.

Todos los resultados mostrados en este trabajo indican que el ajuste del parámetro PEEP en ventilación mecánica tiene importantes efectos en el trabajo respiratorio, puesto que los índices WOB, WOBdyn, HFD, EMG_FD, ERM, Ratio HL y frecuencia central indicaron que valores superiores a 6cmH₂O pueden representar un sobreesfuerzo muscular en el paciente debido únicamente al efecto del PEEP y no a ninguna patología.

Como trabajo futuro se propone analizar el comportamiento de los dos índices propuestos en poblaciones con patologías o alteraciones cardiorrespiratorias, con el fin de caracterizar los rangos en los que se mueven los índices en cada condición específica y, de esta manera, tener una información más amplia sobre el comportamiento que pueda dar un criterio médico que sirva de soporte en las decisiones asociadas al tratamiento a seguir con cada paciente en particular.

En el capítulo 5 se evidenció un cambio de dimensión desde la condición basal hasta altos niveles de presión, ya sea en PEEP o PS. Aunque la tendencia del nivel basal al máximo se mantiene en todos los ciclos analizados, las trayectorias entre niveles varían entre cada ciclo. Por tanto, una extensión futura de este trabajo podría incluir un análisis detallado de dichas trayectorias, puesto que pueden estar relacionadas con diferentes patrones ventilatorios utilizados para lograr valores intermedios de esfuerzos respiratorios.

VII. PUBLICACIONES DERIVADAS

A continuación, se presentan la referencia completa y abstract de dos publicaciones que fueron realizadas durante el desarrollo de la maestría. Además, se presenta el título y el resumen de una tercera publicación que se espera someter en los próximos meses.

- **Ortega Y.M.**, Muñoz I.C., Hernández A.M. (2018). Work of Breathing Dynamics Under Changes of PEEP and Pressure Support in Non-invasive Mechanical Ventilation. In: Figueroa-García J., Villegas J., Orozco-Arroyave J., Maya Duque P. (eds) Applied Computer Sciences in Engineering. WEA 2018. Communications in Computer and Information Science, vol 916. Springer, Cham

Abstract. In spontaneous ventilation patient governs his breaths and the correct configuration of the mechanical ventilator is indispensable to avoid extra load in the ventilation process. Parameters like PEEP and pressure support (PS) affects directly the ventilatory comfort of the patient, therefore, they should be adjustable to improve oxygenation and reduce work of breathing (WOB). The objective of this study is to assess the WOB dynamics during incremental stimuli of PEEP and PS as additional information to the absolute WOB value. Variations of 2cmH₂O for 3 minutes up to 10cmH₂O for PEEP and PS separately were carried out in healthy subjects to analyze the changes in the WOB dynamics. 31 male adults were enrolled in this study, the absolute WOB, and three indexes of WOB dynamics (inspiratory slope, expiratory slope and Δ Peak) were calculated from ventilatory signals. Inspiratory slope shows a linear trend with the absolute WOB, nevertheless after the threshold of 0.8 J/L has a high dispersion, which suggests that high values of WOB could be obtained under different breathing pattern. In conclusion, the inspiratory slope like an index of WOB dynamics provides extra information that in future works could be compared with muscular and ventilator variables to identify positive or negative increases of WOB which clinicians could analyze to make decision about the optimum treatment of the patient.

Keywords: Work of breathing, mechanical ventilation, PEEP, pressure support.

- Muñoz I.C., Hernández A.M., **Ortega Y.M.**, Mañanas M. A. (2018). Respiratory muscular response to obstructive maneuvers in non-invasively ventilated healthy subjects. Respiratory Physiology & Neurobiology. Vol. 258. 2018. pp. 76-81. ISSN 1569-9048.

Abstract The hypothesis of this study is that muscular activity measured through surface electromyography (sEMG) is useful to estimate the work of breathing (WOB) and respiratory mechanics. Thirty-two healthy volunteers were non-invasively ventilated, and an airflow resistor was attached to the airway circuit. sEMG signals from diaphragm, intercostal and sternocleidomastoid muscles were processed and compared with WOB changes.

The airway resistance was increased from a median of 9.58 to 22.51 cmH₂O/L/s adding a resistance of 20 cmH₂O/L/s, achieving the lower compliance too. The respiratory mechanics changes implied linear increases in WOB, with Pearson correlation of 88.43% respect to changes in resistance. Muscles increased their activity in agreement with changes of WOB, being higher the increment in diaphragm followed by sternocleidomastoid.

The non-invasively monitored respiratory muscles activity allowed evaluating the changes in WOB when it depends on addition of obstructive loads, confirming that it could be used to improve the available respiratory mechanics and WOB monitoring tools.

Keywords: Lung diseases, Obstructive, Respiratory mechanics, Respiratory muscles, Electromyography, Work of breathing.

- Artículo propuesto: Assessment of Respiratory Effort at Different Levels of PEEP and PS Applying Higuchi Fractal Dimension.

Este artículo, actualmente en preparación, presentará la metodología y los resultados obtenidos con el nuevo índice del esfuerzo respiratorio a partir del cálculo de la dimensión fractal de las señales sEMG. La metodología y resultados asociados corresponden a lo presentado en el capítulo 5.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. G. Iturri, «Función de los músculos respiratorios en la EPOC,» *Arch Bronconeumol*, vol. 36, pp. 275-285, 2000.
- [2] J. H. Bates, *Lung Mechanics. An Inverse Modeling Approach.*, New York: Cambridge University Press, 2009.
- [3] Universidad de Cantabria, «Fisiología del aparato respiratorio,» de *Fisiología Humana (2011)-G367*, OCW Universidad de Cantabria, 2011.
- [4] E. Barreiro, J. Gea y J. Marín, «Músculos respiratorios, tolerancia al ejercicio y entrenamiento muscular en la EPOC,» *Arch Bronconeumol.2007;43 Supl 3:15-24 - Vol. 43*, vol. 43, nº Supl 3, pp. 15-24, 2007.
- [5] J. Gea y E. Barreiro, «Actualización en los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC,» *Arch Bronconeumol.*, vol. 44, nº 6, pp. 328-337, 2008.
- [6] J. C. Martín Rubí, F. Yélamos Rodríguez y F. Laynez Bretones, «Capítulo 2. 1. Función pulmonar y su evaluación,» de *Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos*, J. G. Cebrián, R. D. Rosety, M. J. Coma y D. G. Bello., Edits., Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC).
- [7] L. A. Ramos Gómez y S. Benito Vales, *Fundamentos de la ventilación mecánica*, Valencia: Marge Médica Books, 2012.
- [8] A. N. Castel y S. B. Vales, *Ventilación Mecánica*, Springer Science & Business Media, 1998.
- [9] S. Wang, B. Singh, L. Tian, M. Biehl, I. L. Krastev, M. Kojicic y G. Li, «Epidemiology of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure-a retrospective population-based study,» *BMC Emerg. Med*, vol. 13, p. 6, 2013.

- [10] F. Muñoz Gutierrez, «Ventilación Mecánica,» *Acta Médica Perú*, vol. 28, nº 2, pp. 87-104, 2011.
- [11] J. Martín Rubí, F. Yélamos Rodríguez, F. Laynez Bretones y J. .. Córdoba Escámez, «ventilación mecánica,» de *Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos*, Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC)., p. <http://tratado.uninet.edu/indice.html>.
- [12] R. Soto Figueroa y F. Arancibia Hernández, «Ventilación mecánica en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica,» *REVISTA CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA*, vol. 27, nº 1, pp. 23-33, 2012.
- [13] E. García Vicente, J. Sandoval Almengor, L. A. Díaz Caballero y J. C. Salgado Campo, «Ventilación mecánica invasiva en EPOC y asma,» *Med Intensiva.*, vol. 35, nº 5, pp. 288-298, 2011.
- [14] G. Ortiz y C. Dueñas, «Bases de ventilación mecánica,» *Acta Colomb.*, vol. 13, nº 2, pp. 17-45, 2013.
- [15] I. M. Urrutia Illera y W. Cristancho Gómez, «VENTILACIÓN MECÁNICA,» *Universidad de Cauca*, vol. 8, nº 3, pp. 35-48, 2006.
- [16] I. C. Muñoz, M. B. Salazar y A. M. Hernández, «Exploring the Usefulness of Surface Electromyography to Evaluate the Effect of PEEP on Respiratory Muscle Activity During Spontaneous Ventilations,» de *Health Care Exchanges, 2015. PAHCE 2015.* , Pan American, 2015.
- [17] G. Peces y B. Romero, «Fisiopatología del atrapamiento aéreo en la EPOC,» *Rev. Patol. Respir.*, vol. 8, 2005.
- [18] GOLD. Iniciativa Global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, «Guía de bolsillo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC, actualizada en 2014,» 2014.

- [19] GOLD., «Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. A guide for health care professionals,» Global Initiative for chronic obstructive lung disease, Inc., Sydney, 2019.
- [20] ALAT (asociación latinoamericana del tórax), *Guía Latinoamericana de EPOC – 2014 (Basada en evidencia)*, Respirar, 2015.
- [21] M. Miravittles, M. Calle y J. j. Soler-Cataluña, «Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento,» *Arch Bronconeumol.*, vol. 48, nº 3, pp. 86-98, 2012.
- [22] G. R. Cervera, A. d. C. Blanco, O. P. Aizcorreta y L. P. Morais, «Ventilación mecánica no invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el edema agudo de pulmón cardiogénico,» *Med. Intensiva*, vol. 38, nº 2, pp. 111-121, 2014.
- [23] E. A. Montaña-Alonso, N. G. Jiménez-Saab, G. Vargas-Ayala, J. L. García-Sánchez, M. E. Rubio-Sánchez, M. d. J. Reyna-Ramírez y A. Ledesma-Velázquez, «Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa,» *Med Int Méx*, vol. 31, pp. 164-173, 2015.
- [24] M. Ladeira, F. Vital, R. Andriolo, B. Andriolo, Á. Atallah y M. Peccin, «Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults (Review),» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. Issue 5, p. Art. No.: CD006056., 2014.
- [25] S. K. Epstein, «How often does patient-ventilator asynchrony occur and what are the consequences?,» *Respir. Care*, vol. 56, nº 1, pp. 25-38, 2011.
- [26] M. Umbrello, P. Formenti, D. Longhi, A. Galimberti, I. Piva, A. Pezzi, G. Mistraretti, J. J. Marini y G. Iapichino, «Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study,» *Crit. Care*, vol. 19, nº 1, p. 161, 2015.
- [27] M. Goddard, E. L. Mitchell, B. K. Smith y M. K. Childers, «Establishing clinical end points of respiratory function in large animals for clinical translation,» *Phys Med Rehabil Clin N Am*, vol. 23, nº 1, pp. 75-94, 2012.

- [28] H. Aguirre Bermeo, M. Bottiroli, S. Italiano, F. Roche Campo, J. A. Santos, M. Alonso y J. Mancebo, «Pressure support ventilation and proportional assist ventilation during weaning from mechanical ventilation,» *Med. Intensiva*, 2013.
- [29] F. Ruiz-Ferrón, J. Machado, A. Morante, S. Galindo, A. Castillo y L. Rucabado, «Trabajo y patrón respiratorio con diferentes niveles de ventilación asistida proporcional,» *Med. Intensiva*, vol. 33, n° 6, pp. 269-275, Aug-sep 2009.
- [30] M. Schmidt, F. Kindler, S. B. Gottfried, M. Raux, F. Hug, T. Similowski y A. Demoule, «Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients,» *Intensive Care Med*, vol. 39, n° 8, p. 1368–1376, 2013.
- [31] M. B. Salazar Sánchez, A. M. Hernández, C. Cortes, A. Serpa, M. A. Mañanas y Y. Agudelo, «Respiratory Muscle Activity in Patients with Acute Organophosphorus Poisoning,» de *in Health Care Exchanges, 2015. PAHCE 2015*, Pan American, 2015.
- [32] COLPRENSA, «Medellín, la ciudad donde los escolares fuman más cigarrillo,» *El Colombiano*, 19 Noviembre 2018.
- [33] J. A. Pérez M., «La contaminación del aire en Medellín y los perjuicios para la salud,» *El COLOMBIANO*, 12 Abril 2016.
- [34] J. Dickinson Gibbons y S. Chakraborti, *Nonparametric Statistical Inference*, Berlin, Heidelberg: Springer, 2014.
- [35] A. M. Hernandez, *Sistema de control respiratorio ante estímulos y patologías: Análisis, Modelado y Simulación*, publicia, 2014.
- [36] A. Endsjo y S. Mullis, «Fowler’s Position: Beyond the Bed,» permobil, 19 octubre 2017. [En línea]. Available: <http://hub.permobil.com/blog/fowlers-position-beyond-the-bed>.
- [37] I. C. Muñoz y A. M. Hernández, «Cambios en la mecánica ventilatoria debidos a variaciones de la PEEP y la presión soporte: estudio en sujetos sanos

bajo ventilación mecánica no invasiva,» *Rev. Fac. Med.*, vol. 65, n° 2, pp. 321-328, 2017.

- [38] J. J. Couser y B. JS., «Respiratory muscle fatigue from functional upper airway obstruction,» *Chest*, vol. 96, n° 3, pp. 689 - 690, 1989.
- [39] C. S. Roussos y P. T. Macklem, «Diaphragmatic fatigue in man,» *Journal of Applied Physiology*, vol. 43, n° 2, pp. 189-197, 1977.
- [40] A. Camacho, A. M. Hernández, Z. Londoño, L. Y. Serna y M. A. Mañanas, «A synchronization system for the analysis of biomedical signals recorded with different devices from mechanically ventilated patients,» de *34th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, San Diego, California USA, 2012.
- [41] R. Merletti y P. Parker, «Electromyography: Physiology, engineering, and noninvasive applications,» 2005.
- [42] C. J. De Luca, L. D. Gilmore, M. Kuznetsov y S. H. Roy, «Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination,» *Journal of Biomechanics*, vol. 43, n° 8, pp. 1573-1579, 2010.
- [43] S. Haykin, *Adaptive filter theory*, 5 ed., Upper Saddle River, New Jersey: Prentice-Hall, Inc, 2014.
- [44] F. Vicario, A. Albanese, N. Karamolegkos, W. Dong, A. Seiver y N. W. Chbat, «Noninvasive Estimation of Respiratory Mechanics in Spontaneously Breathing Ventilated Patients: A Constrained Optimization Approach,» *IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING*, vol. 63, n° 4, pp. 1-12, 2015.
- [45] E. Garcia Prieto, L. Amado Rodriguez y A. G. M., «Monitorization of respiratory mechanics in the ventilated patient,» *Med. intensiva*, vol. 38, n° 1, pp. 49-55, 2014.
- [46] J. L. Vicente Villardón, «Introducción al análisis de cluster,» [En línea]. Available: <http://benjamindespensa.tripod.com/spss/AC.pdf>. [Último acceso: 12 03 2019].

- [47] «Metodos jerárquicos de análisis cluster,» [En línea]. Available: <https://www.ugr.es/~gallardo/pdf/cluster-3.pdf>. [Último acceso: 12 03 2019].
- [48] S. Karlsson, J. Yu y M. Akay, «Time-Frequency Analysis of Myoelectric Signals During Dynamic Contractions: A Comparative Study,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 47, n° 2, pp. 228-238, 2000.
- [49] D. Gabor, «Theory of communication,» *J. IEEE*, vol. 93, pp. 429 - 457, 1946.
- [50] J. Karlsson, B. Gerdle y M. Akay, «Analyzing surface myoelectric signals recorded during isokinetic contractions,» *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 20, n° 6, pp. 97-105, 2001.
- [51] L. Estrada, A. Torres, J. Garcia-Casado, L. Sarlabous, G. Prats-Boluda y R. Jané, «Time-Frequency Representations of the Sternocleidomastoid Muscle Electromyographic Signal Recorded with Concentric Ring Electrodes,» de *38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, 2016.
- [52] E. Akoumianaki, S. Maggiore, F. Valenza, G. Bellani, A. Jubran, S. Loring, P. Pelosi, D. Talmor, S. Grasso, D. Chiumello, C. Guérin, N. Patroniti, V. Ranieri, L. Gattinoni, S. Nava, P. Terragni, A. Pesenti, M. Tobin y J. Mancebo, «The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure,» *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, vol. 189, n° 5, p. 520–531, 2014.
- [53] C. Teixeira, P. J. Zimmermann Teixeira, P. Pickersgill de Leon y E. Silvestre Oliveira, «Work of breathing during successful spontaneous breathing trial,» *Journal of Critical Care*, vol. 24, pp. 508-514, 2009.
- [54] C. S. POON, S. L. LIN y O. B. KNUDSON, «Optimization character of inspiratory neural drive,» *modeling in physiology*, pp. 2005-2017, 1992.
- [55] L. Y. Serna Higueta, «Modelado dinámico del sistema respiratorio bajo demandas ventilatorias, enfermedades pulmonares y ventilación mecánica asistida,» Barcelona, 2017.

- [56] A. M. Hernández Valdivieso, «Análisis del sistema de control respiratorio ante estímulos ventilatorios y patologías ventilatorias,» Barcelona, 2007.
- [57] C. Roussos y E. J. M. Campbell, «Respiratory muscle energetics,» *Handbook of Physiology*, vol. 3, n° PART 2, pp. 481-509, 1986.
- [58] B. Cabello y J. Mancebo, «Work of Breathing,» *Intensive Care Med*, vol. 32, pp. 1311-1314, 2006.
- [59] F. Vicario, A. Albanese, D. Wang, N. Karamolegkos y N. W. Chbat, «Constrained Optimization for Noninvasive Estimation of Work of Breathing,» de *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*., Milan, 2015.
- [60] O. C. Kirton, C. B. DeHaven, J. P. Morgan, J. Windsor y J. M. Civetta, «Elevated imposed work of breathing masquerading as ventilator weaning intolerance,» *Chest*, vol. 108, n° 4, pp. 1021 - 1025, 1995.
- [61] C. J. Anmuth, G. Goldberg y N. H. Mayer, «Fractal dimension of electromyographic signals recorded with surface electrodes during isometric contractions is linearly correlated with muscle activation,» *Muscle & Nerve*, vol. 17, pp. 953-954, 1994.
- [62] J. Virkkala, S.-L. Himanen, A. Värri y J. Hasan, «Fractal Dimension of EEG in Sleep Onset,» de *Proc.of 3rd Eur. Interdiscip. School on Nonlinear Dynamics for System and Signal Analysis*, warsaw, 2002.
- [63] M. Pavithra, B. NiranjanaKrupa, A. Sasidharan, B. M. Kutty y M. Lakkannavar, «Fractal dimension for drowsiness detection in brainwaves,» *2014 International Conference on Contemporary Computing and Informatics (IC3I)*, vol. IC3I, pp. 757-761, 2014.
- [64] M. B. Salazar Sánchez, A. M. Hernández Valdivieso y M. Á. Mañanas Villanueva, «Assessment of mechanically ventilated patients intoxicated with organophosphates by a novel surface electromyographic index,» *Journal of Critical Care*, vol. 41, pp. 260-267, 2017.

- [65] S. Fernández Fraga y J. Rangel Mondragón, «Comparativo de los Algoritmos de Dimensión Fractal Higuchi, Katz y Multiresolución de Conteo de Cajas en Señales EEG Basadas en Potenciales Relacionados por Eventos,» *Revista EIA*, vol. 14, n° Enero-Junio 2017, pp. 73-83, XIV.
- [66] C. Goh, B. Hamadicharef, G. Henderson y E. Ifeakor, «Comparison of Fractal Dimension Algorithms for the Computation of EEG Biomarkers for Dementia,» de *2nd International Conference on Computational Intelligence in Medicine and Healthcare (CIMED2005)*, Lisbon, Portugal, Jun 2005.
- [67] S. Kesic' y S. Z. Spasic', «Application of Higuchi's fractal dimension from basic to clinical neurophysiology: A review,» *computer methods and programs in biomedicine*, vol. 133, pp. 55-70, 2016.
- [68] A. M. Hernández-Valdivieso, M. B. Salazar-Sánchez y I. C. Muñoz-Ortega, «Efecto del incremento de la PEEP en la actividad muscular respiratoria evaluado con electromiografía de superficie en individuos sanos bajo ventilación espontánea,» *Iatreia*, vol. 29, n° 3, pp. 280-291, 2016.
- [69] R. Fernandez, J. M. Raurich, T. Mut, J. Blanco, A. Santos y A. Villagra, «Extubation failure: diagnostic value of occlusion pressure (P0.1) and P0.1-derived parameters.,» *Intensive Care Med*, vol. 30, n° 2, pp. 234-240, 2004.
- [70] C. S. Sassoon y C. K. Mahutte, «Airway occlusion pressure and breathing pattern as predictors of weaning outcome.,» *Am Rev Respir Dis*, vol. 148, n° 4 Pt 1, pp. 860-6, 1993.