

Modelos de Aproximación de la Capnografía Volumétrica para la Obtención de Parámetros Fisiológicos

Ing. Adriana G. Scandurra



Universidad Nacional de Mar del Plata, Facultad de Ingeniería
Tesis del Doctorado en Ingeniería, orientación Electrónica

Director: Ing. Fernando Mario Clara
Codirectora: C.C. Ana Lucía Dai Pra
Asesor Médico: Dr. Gerardo Tusman



RINFI se desarrolla en forma conjunta entre el INTEMA y la Biblioteca de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Mar del Plata.

Tiene como objetivo recopilar, organizar, gestionar, difundir y preservar documentos digitales en Ingeniería, Ciencia y Tecnología de Materiales y Ciencias Afines.

A través del Acceso Abierto, se pretende aumentar la visibilidad y el impacto de los resultados de la investigación, asumiendo las políticas y cumpliendo con los protocolos y estándares internacionales para la interoperabilidad entre repositorios



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

En lo tocante a la ciencia, la autoridad de un millar no es superior al humilde razonamiento de una sola persona.

Galileo Galilei
(1564 - 1642)

Impara l'arte e mettila da parte

(Proverbio italiano)

Aprende...y guarda lo aprendido, en algún momento lo aplicarás...

(versión libre)

Tabla de Contenidos

Tabla de Abreviaturas y Definiciones..... 6

Introducción

Motivación y presentación del problema	9
Trabajos preliminares del autor en modelización	10
I. Análisis fractal en imágenes	11
II. Algoritmos Genéticos aplicados a decodificación en códigos de comunicaciones.....	12
III. Modelización difusa para predicción de variaciones microestructurales.....	13
IV. Modelado de datos médico-biológicos	14
i) Variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC).....	14
ii) Variación de Diámetro Arterial (VDA).....	15
iii) Capnografía Volumétrica (CV).....	16
Estructura de la tesis.....	17
Referencias	19

Capítulo 1

Capnografía y fisiología respiratoria 23

1.1 Capnografía.....	23
1.2 Introducción a la ventilación mecánica y su monitoreo	24
1.3 Consideraciones anatómicas y fisiológicas del sistema Respiratorio	26
1.4 Referencias.....	32

Capítulo 2

Métodos tradicionales de cálculo de las variables derivadas de la Capnografía Volumétrica..... 35

2.1 Método de Fowler	36
2.1.1 Cálculo de variables derivadas de la CV basado en el método de Fowler	37
2.2 Consideraciones sobre las diferentes metodologías de cálculo de V_{Daw} y S_{III}	40
2.3 Referencias	44

Capítulo 3

Consideraciones sobre el método de Fowler 48

- 3.1 Análisis del efecto de S_{III} positivas sobre el cálculo de V_{Daw} con el método de Fowler en capnogramas simulados 48
- 3.2 Análisis del efecto de la variación de S_{II} sobre el cálculo de V_{Daw} con el método de Fowler en capnogramas simulados 51
- 3.3 Cálculo de la dispersión en los valores de V_{Daw} y S_{III} obtenidos con el método de Fowler, en presencia de ruido 52
- 3.4 Referencias 55

Capítulo 4

Estudio de capnogramas reales.

Métodos de aproximación funcional para su ajuste 57

- 4.1 Aprendizaje a partir de datos..... 57
- 4.2 Aproximación funcional..... 59
- 4.2.1 Regresión61
- 4.2.2 Optimización.....61
- 4.3 Datos experimentales.....62
- 4.4 Modelos de Aproximación de la CV66
- 4.4.1 Selección del tipo de función aproximante y el criterio de aproximación66
- 4.5 Referencias70

Capítulo 5

Modelos de aproximación de la CV 73

- 5.1 Modelo AFCV-LM 73
- 5.1.1 Definición y cálculo de las variables derivadas de la CV basadas en el modelo AFCV-LM77
- 5.1.2 Comparación de los métodos de Fowler y AFCV-LM en datos simulados.....80
- 5.1.3 Aplicación del modelo AFCV-LM en casos clínicos85
- 5.1.3.1 Caso I: Pacientes bajo anestesia con protocolo de variación de PEEP.....85
- 5.1.3.2 Caso II: Pacientes bajo anestesia con protocolo de cirugía de bypass cardio-pulmonar completo.....89
- 5.2 Modelo AFCV-ANFIS92

5.3 Referencias	103
-----------------------	-----

Discusión, conclusiones y trabajos futuros

Discusión	106
Conclusiones	107
Trabajos futuros	108
Referencias	109

Apéndice A

Optimización de parámetros funcionales

A.1 Aproximación funcional	111
A.1.1 Modelos difusos	111
A.1.1.1 Conjuntos difusos	112
A.1.1.2 Operadores difusos	114
A.1.1.3 Reglas difusas	115
A.1.1.4 Inferencia difusa	116
A.2 Métodos de optimización.....	124
A.2.1 Algoritmo de Levenberg-Marquardt.....	124
A.2.2 ANFIS	126
A.3 Referencias	128

Apéndice B

Listado de Publicaciones

B.1 Relacionados con modelización de la CV	131
B.1.1 Capítulo de Libro	131
B.1.2 Publicaciones con Referato.....	131
B.1.3 Presentaciones en reuniones científicas	131
B.2 Otras Publicaciones	132
B.2.1 Publicaciones con Referato.....	132
B.2.2 Presentaciones en reuniones científicas	133

Agradecimientos	138
------------------------------	------------

Tabla de Abreviaturas y Definiciones

- **α :** Ángulo entre las rectas de ajuste de la fase II y la de fase III.
- **AAI:** Interfase bronquiolo-alveolar (*airway-alveolar interface*), punto a partir del cual el transporte de CO₂ dentro de los pulmones pasa de ser un proceso de tipo convectivo a uno de tipo difusivo.
- **AFCV-ANFIS:** Aproximación Funcional de la Capnografía Volumétrica con ANFIS.
- **AFCV-LM:** Aproximación Funcional de la Capnografía Volumétrica con algoritmo de Levenberg-Marquardt.
- **ANFIS:** *Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System*.
- **Atelectasis:** Colapso de una parte periférica del pulmón o de todo el pulmón, debido a la obstrucción de la vía aérea, en bronquios o bronquiolos, o provocado por una respiración muy superficial, que impide el intercambio gaseoso.
- **CO₂:** Dióxido de Carbono.
- **CPB:** Bypass cardio-respiratorio (circulación extracorpórea) (*Cardiopulmonary bypass*).
- **C_v:** Coeficiente de variación (desvío estandar / valor medio).
- **CV:** Capnografía Volumétrica, registro de CO₂ en función del volumen espirado.
- **ECG:** Electrocardiograma.
- **EMC:** Error medio cuadrático.
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **ETCO₂:** Concentración de CO₂ en Final de Espiración (*End Tidal CO₂*).
- **Fase I:** Representa la porción del volumen corriente, libre de CO₂ al comienzo de la espiración que corresponde, parte al equipo de ventilación y parte al espacio muerto anatómico.
- **Fase II:** Representa la parte del volumen corriente donde se incrementa progresivamente el CO₂ proveniente de las distintas secciones de los pulmones con diferentes relaciones de ventilación y perfusión.

- **Fase III:** Representa el gas puramente alveolar.
- **FIS:** Sistema de inferencia difuso (*Fuzzy Inference System*).
- **IC:** Inteligencia Computacional.
- **MF:** Método de Fowler.
- **PAECO₂:** Presión Parcial Media de CO₂ (*Partial Mean Expired Concentration of CO₂*).
- **PEEP:** Presión Positiva de Final de Espiración (*Positive End-Expiratory Pressure*).
- **P_{ET}CO₂:** Presión Parcial de CO₂ en Final de Espiración (*Partial Pressure of CO₂ at End Tidal*).
- **Q (Perfusión):** Flujo de sangre venosa que circula a través de los pulmones hasta los capilares y retorno de sangre oxigenada a las cavidades izquierdas del corazón.
- **SBTCO₂:** Espirograma o test single-breath.
- **S_{II}:** Pendiente de la recta de ajuste de la fase II.
- **S_{III}:** Pendiente de la recta de ajuste de la fase III.
- **TCF:** Tiempo de cálculo de la función analítica que modeliza la CV.
- **TCVD:** Tiempo de cálculo de las variables derivadas de la CV.
- **TS:** Modelo de inferencia difuso Takagi-Sugeno.
- **V (Ventilación) :** Transporte de aire desde la atmósfera al pulmón.
- **V_{Dalv}:** Espacio Muerto Alveolar (*Alveolar Dead Space*).
- **V_{Daw}:** Espacio Muerto Anatómico (*Airway Dead Space*).
- **V_{Dphys}:** Espacio Muerto Fisiológico (*Physiological Dead Space*).
- **V_{esp}:** Volumen Espirado.
- **V_T:** Volumen Corriente (*Tidal Volume*).
- **V_{Talv}:** Volumen Corriente Alveolar (*Alveolar Tidal Volume*).
- **VTCO_{2,br}:** CO₂ eliminado por ciclo respiratorio (Área bajo la curva de la CV) .



Introducción

Introducción

Motivación y presentación del problema

Se plantea como objetivo en esta tesis la modelización de registros de *Capnografía Volumétrica* (CV) de pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general, con el propósito de obtener parámetros fisiológicos de interés para los especialistas médicos que realizan investigaciones en el campo de la fisiología respiratoria. Estos parámetros se calculan a partir de variables derivadas de la CV, las cuales deberían ser obtenidas en forma automática a los fines de poder adaptarse dinámicamente a los cambios producidos en la morfología de la CV como consecuencia de la influencia de diversas patologías que pueden presentar los pacientes bajo estudio.

La *capnometría* es la medida de la concentración de dióxido de carbono (CO_2) en una mezcla de gases, mientras que la *capnografía* es la curva obtenida a través de los datos de la *capnometría* en función del tiempo. La *Capnografía Volumétrica* (CV), denominada también *espirograma* o test *single-breath* (SBTCO_2), mide tanto el CO_2 como la señal de flujo-volumen en la vía aérea, registrándose la concentración de CO_2 en función del volumen espirado en lugar del tiempo.

La CV brinda mayor cantidad de información que la *capnografía* estándar y ha demostrado ser una herramienta útil para el monitoreo, mejorando la seguridad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados bajo anestesia o sedación en la práctica clínica diaria, con la posibilidad de evaluar otras constantes fisiopatológicas, no sólo respiratorias sino hemodinámicas y metabólicas.

Sin embargo, las limitaciones técnicas observadas en los capnógrafos comerciales y el análisis pobre de las señales realizado con los métodos conocidos son las principales causas que impiden que el análisis de las CV se convierta en una herramienta útil para la vigilancia clínica y la toma de decisiones.

La mayoría de los métodos de estudio de las curvas de la CV están basados en su análisis geométrico, originalmente desarrollado por Fowler [1]. Diversos investigadores han adaptado el método mencionado para ser implementado computacionalmente y han desarrollado otras técnicas de análisis de la CV basadas en dicho método. Un problema común, compartido por todos los métodos de análisis de la CV conocidos, es su susceptibilidad a los cambios en la morfología de la curva.

Es necesario, por lo tanto, un método más preciso y robusto de análisis de la CV. El análisis de la CV propuesto también podría ayudar a la comprensión de los efectos fisiológicos que las terapias como la ventilación mecánica producen en el pulmón de un paciente.

Este trabajo involucra el estudio de las dificultades que se presentan en el cálculo de variables derivadas de la CV mediante los métodos tradicionales cuando los capnogramas resultan alterados en su morfología, y el ajuste de una única función analítica que permite encontrar matemáticamente las variables derivadas de interés con menor error, mayor precisión y en forma robusta. Las metodologías analizadas para la aproximación de la función son:

- la optimización de parámetros de una función específica creada *ad-hoc*;
- la obtención de un modelo difuso o híbrido basado en técnicas de Inteligencia Computacional.

Los resultados obtenidos fueron validados con el especialista de campo y comparados con los métodos tradicionales para evaluar su performance.

Trabajos preliminares del autor en modelización

En este apartado se presentan los trabajos y estudios previos realizados en el área de modelización que han sido la base para el desarrollo de esta tesis.

Los problemas del mundo real son normalmente sistemas difíciles de modelar, que involucran grandes espacios de trabajo, información imprecisa e incompleta. La *Inteligencia Computacional* (IC) es una disciplina que incluye una familia de métodos emergentes y otros ya establecidos, que tratan de emular el comportamiento que ciertos sistemas biológicos utilizan para la solución de problemas. La característica principal de IC es la tolerancia a la imprecisión e incertidumbre, lo que le confiere una capacidad de adaptación que permite solucionar problemas en entornos cambiantes en forma robusta y con bajo costo [2].

Entre las técnicas de IC se encuentran, entre otras: las redes neuronales artificiales, la lógica difusa, los algoritmos evolutivos, el razonamiento probabilístico, la teoría de caos, los fractales y las redes de creencias [3].

Los siguientes trabajos permitieron evaluar distintas metodologías e identificar los campos de aplicación adecuados. Se enumeran los principales trabajos y logros obtenidos:

I. *Análisis fractal en imágenes*

A partir de imágenes obtenidas mediante un microscopio de fuerza atómica, se puede analizar la rugosidad de las superficies internas y externas de catéteres biomédicos utilizados en cirugías. Estas imágenes son tradicionalmente analizadas con algoritmos clásicos de texturas, pero los índices obtenidos con estos algoritmos no siempre pueden caracterizar, por ejemplo, la cantidad de reprocesamientos que presenta un catéter. Se utilizó un enfoque fractal en el análisis de imágenes que permitió obtener mejores resultados.

La Dimensión Fractal de Masa (*Fractal Mass Dimension*, FMD) se calcula sobre imágenes binarizadas (la binarización es la transformación de una imagen color o en escala de grises a blanco y negro). El cálculo tradicional se realiza seleccionando aleatoriamente puntos de la imagen, que se toman como centros de círculos o cuadrados (si se trabaja en dos dimensiones) concéntricos cuyo radio va aumentando. La FMD es el valor promedio de las pendientes de las rectas, obtenidas mediante regresión lineal, del gráfico de la cantidad de píxeles (negros o blancos, dependiendo que se elija) contenidos en cada círculo vs. el tamaño del círculo, en escala logarítmica. Sin embargo, el cálculo de la pendiente puede resultar variable si la selección aleatoria de un centro cae en una zona “vacía” ya que en ese caso resultan valores iniciales nulos, sobreestimando las pendientes de las rectas de regresión y por ende el valor de la FMD.

En estos casos se considera un índice adicional que da idea de la distribución de los píxeles en la imagen llamado “lagunaridad” (*lacunarity*). Este índice se basa en un cálculo de la variación de los valores de ordenada al origen de las rectas de regresión obtenidas en el cálculo de la FMD. En el trabajo *Surface characterization of reprocessed single-use medical catheters by Fractal Mass Dimension* [4] se realizó una modificación al cálculo tradicional de la FMD que permite obviar el problema de la lagunaridad y obtener a partir del valor de la FMD modificada un índice relacionado directamente con la cantidad de reprocesamientos a los que fue sometido el catéter en estudio.

II. Algoritmos Genéticos aplicados a decodificación en códigos de comunicaciones

En el área de comunicaciones, existen problemas en los cuales la búsqueda de una solución debe realizarse en espacios amplios, tal como el caso de ciertos códigos en los cuales una palabra es codificada, transmitida por un canal con ruido y luego al ser recibida debe corregirse en función de dígitos de validación. Los códigos LDPC (*Low Density Parity Check Codes*) son un tipo de códigos de bloque lineal, caracterizados por una matriz de verificación de paridad esparcida (o dispersa), es decir con pocos unos en relación al número de ceros. Estos códigos fueron inventados por R. Gallager en la década de 1960 [5], y luego olvidados por 30 años hasta que fueron “redescubiertos” en 1996 por Mackay [6].

El gran interés por los sistemas de codificación basados en códigos LDPC se debe a que permiten comunicar con eficiencia muy cercana al límite establecido por Shannon, con confiabilidad arbitrariamente grande y con baja complejidad para una gran variedad de medios de comunicación.

Algunas de las aplicaciones posibles de los códigos LDPC son: recuperación de paquetes perdidos en la distribución de datos masivos a varios clientes en forma simultánea a través de Internet, almacenamiento en medios magnéticos, almacenamiento distribuido de información, corrección de errores en telefonía común o inalámbrica y en modems. Para la decodificación en LDPC se utilizan algoritmos de corrección de errores basados en técnicas iterativas probabilísticas, como el método de Gallager, conocido también como algoritmo de suma-producto o de propagación de creencias (*belief propagation, BP*) [7, 8]. Este algoritmo, requiere conocer el tipo y nivel de ruido en el canal de transmisión [9]. Sin embargo, utilizando técnicas como Algoritmos Genéticos (AG) fue posible obtener resultados independientes de esa información.

Los AG son procedimientos adaptativos de optimización y búsqueda que encuentran soluciones a problemas, inspirados en los mecanismos de la evolución natural. Imitan, a un nivel abstracto, poblaciones de posibles soluciones, principios biológicos tales como la reproducción, la herencia, la mutación y la selección de individuos en base a su aptitud. La selección de los más aptos lleva a soluciones cuya calidad va en aumento a través de las nuevas generaciones. Cuando finalmente se alcanza un criterio de terminación, tal como una cota de error o un número máximo de

generaciones, el proceso de búsqueda termina, y el mejor ejemplar constituye la solución final.

En el caso de los códigos LDPC, realizando una abstracción del problema a resolver pudieron conseguirse mejores resultados, independientemente del tipo y nivel de ruido. Los resultados fueron publicados en el trabajo “*A Genetic - Algorithm based decoder for Low Density Parity Check Codes*” [10, 11], el mismo fue referenciado por varios autores como el primer trabajo en considerar a los AG como solución para este problema [12-17]. Entre estas referencias, Ze-rong y Xing-cheng, en su trabajo “*Improved BP-Based Decoding Algorithms Integrated with GA for LDPC Codes*” [16], combinan la decodificación mediante el algoritmo de suma-producto con algoritmos genéticos.

III. Modelización difusa para predicción de variaciones microestructurales

En el área de metalurgia o físico/química, donde intervienen e interactúan distintos tipos de variables de valores inestables (como temperaturas, tiempos, composiciones químicas) es difícil encontrar modelos adecuados. Ejemplo de ello es el tratamiento térmico en metalurgia de piezas ADI (*Austempered Ductile Iron*), donde ocurren cambios dimensionales. Estas piezas presentan una gran dureza mecánica luego de ciertos tratamientos térmicos como austenización y austemperización y por lo tanto difíciles de maquinarse posteriormente. Es por ello que es importante poder predecir los cambios dimensionales, dependientes de distintos factores que interactúan entre sí, para que al momento de fundir la pieza puedan tenerse en cuenta, a fin de disminuir el maquinado posterior. A veces pequeñas variaciones en las concentraciones de algunos componentes en la microestructura de la pieza pueden derivar en cambios dimensionales irregulares.

El enfoque para la predicción de las variaciones dimensionales a partir de modelos difusos presenta ventajas en el tratamiento de variables con incertidumbre asociada como se muestra en la presentación “*Predicción de la Variación Dimensional en Piezas de ADI por Técnicas de Modelado Difuso*” y su posterior publicación en *Latin American Applied Research* “*Dimensional Change Prediction in Austempered Ductile Iron Parts using Fuzzy Modelling*”, [18, 19].

IV. Modelado de datos médico-biológicos

El modelado de datos bio-médicos siempre ha sido un área de interés debido a la complejidad, diversidad y volatilidad de datos, así como a la dificultad de su validación por parte de especialistas.

Abordar la modelización o clasificación de un problema en este contexto necesita de la experiencia del experto de campo, es decir del especialista en cada disciplina, siendo uno de los problemas fundamentales la interrelación entre el especialista y el investigador que realiza la modelización, en general proveniente del campo de las ciencias exactas. Esto requiere de un mecanismo de abstracción adecuado que permita entender conceptos médicos para poder realizar un modelo útil a los fines del especialista.

En el área médico-biológica los datos presentan otro tipo de dificultades para el modelado, como las variaciones intra e inter-individuo, la incertidumbre de la información (naturalmente imprecisa, inexacta e incompleta por dificultad en la medición y el desconocimiento de factores fisiológicos intervinientes). Resulta dificultosa, particularmente en medicina, la abstracción de la información. Estos problemas deben tenerse en cuenta en las decisiones médicas, donde pueden tener vital importancia.

A continuación se presentan los diferentes trabajos relacionados con datos médico-biológicos.

i) Variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC)

En el estudio de la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (VFC), el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) es el regulador de la actividad cardíaca y tiene una importancia conocida en la génesis de las arritmias, de allí la importancia de su estudio.

El estudio de la VFC puede ser realizado en forma no invasiva a través del análisis espectral de la variabilidad de frecuencia cardíaca, siendo analizado a partir de una serie continua de latidos de un electrocardiograma (registros cortos) o Holter (registros largos).

Diversos estudios demostraron que la estimulación simpática y parasimpática produce diferentes bandas espectrales cuyo análisis tiene distintas aplicaciones en el diagnóstico clínico. Se desarrollaron para ello herramientas que permiten caracterizar la

señal VFC en el dominio de la frecuencia utilizando el espectro de máxima entropía mediante modelos paramétricos como se muestra en "*Desarrollo de un sistema de modelización AR de señales de variabilidad de frecuencia cardíaca por medio de un entorno visual*" [20] y en "*Herramientas para la visualización del contenido espectral de la variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC)*" [21] o por medio de la STFT (*Short – Time Fourier Transform*) como en el trabajo "*Análisis Espectral de señales con muestreo aperiódico mediante serie de sinusoides*" [22].

ii) *Variación de Diámetro Arterial (VDA)*

El estudio de riesgo cardiovascular se efectúa, tradicionalmente, mediante la toma de presión arterial, un interrogatorio sobre hábitos de vida y el análisis de lípidos en sangre. Sin descartar estas técnicas tradicionales se ha agregado a ellas una herramienta novedosa e incruenta, llamada análisis de onda de pulso, que brinda nuevas posibilidades en la evaluación y detección temprana de enfermedades cardiovasculares. Se ha desarrollado, para el estudio de la onda de pulso, una técnica consistente en el registro de las variaciones de diámetro de la arteria radial mediante un transductor capacitivo aplicado sobre la zona de palpación del pulso. El análisis de estas señales permite estudiar el envejecimiento del árbol arterial, el cual no está necesariamente relacionado con la edad cronológica. Se utilizaron para ello diferentes técnicas tales como las Redes Neuronales Artificiales (RNA) o los sistemas híbridos. Se utilizaron también mapas auto-organizados (*Self- Organizing Maps*), que son un tipo específico de red neuronal para agrupamiento de datos, en el estudio del envejecimiento arterial, tomando en cuenta parámetros relacionados con la morfología de registros de variación de diámetro arterial, como en los trabajos "*Relación entre el envejecimiento arterial y la morfología de los registros de variación de diámetro arterial*", "*Evaluación de las características de la variación del diámetro de la arteria radial por medio de mapas auto-organizados*", "*Redes Neuronales Auto-organizadas en la exploración de relaciones de los cambios en la distensión de la arteria radial con el envejecimiento*" y "*Assessing Features Of The Radial Artery Diameter Variations Using Self-Organizing Maps*" [23-26]. Se utilizaron sistemas híbridos que combinan metodologías de *Inteligencia Computacional* para mejorar la performance que tendría la utilización de una sola de ellas. Uno de los modelos híbridos más utilizados es el resultante de la combinación de redes neuronales y modelos difusos, conocidos como modelos *neuro-*

fuzzy. Estos modelos se utilizaron en caso de un sistema de soporte a las decisiones médicas para la prevención de riesgo cardiovascular, basado en la variación de diámetro arterial, presentado en "*Sistema de soporte a las decisiones médicas utilizando herramientas neuro-fuzzy*" [27]. Otro modelo híbrido combina modelos difusos con algoritmos genéticos, en ese caso se los denomina *sistemas fuzzy-genéticos*. Éste es un sistema difuso optimizado mediante un proceso de aprendizaje basado en algoritmos genéticos. Este tipo de modelo fue el utilizado en "*Optimización de Modelos de Predicción de la Edad Arterial con la Onda de Pulso*" [28] y posteriormente publicado en el trabajo "*Optimization of arterial age prediction models based in pulse wave*" [29].

iii) Capnografía Volumétrica (CV)

La Capnografía Volumétrica, motivo de esta tesis, ha dado lugar a diversos trabajos.

El estudio de las dificultades que presenta el método de Fowler, tradicionalmente utilizado y las implementaciones posteriores basadas en él, y el modelo desarrollado en esta tesis, fueron la base de la presentación "*Mejora en la Estimación de Parámetros en Registros de Capnografía Volumétrica*" en XVII Congreso Argentino de Bioingeniería [30], y del trabajo "*Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III*" [31], donde además se presentan las ventajas del modelo propuesto (AFCV-LM) con respecto a los métodos publicados. A partir del modelo AFCV-LM se realizaron investigaciones en el campo de la respiración asistida y fisiología respiratoria que dieron lugar a la publicación de un capítulo de libro: "*A new method for improve the volumetric capnography analysis*" in *Capnography*, 2^{ed} [32] y otras publicaciones como "*Lung Recruitment and Positive End-Expiratory Pressure Have Different Effects on CO₂ Elimination in Healthy and Sick Lungs*", en *Anesthesia & Analgesia* [33] y "*Different Approaches to the Analysis of Volumetric Capnography*" en *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2009* [34].

Otro modelo, basado en técnicas de Inteligencia Computacional (AFCV-ANFIS), fue desarrollado para mejorar la obtención de una función analítica en casos específicos de capnogramas que presentan deformaciones por patologías. Este modelo fue presentado en "*Modelo híbrido para la aproximación funcional de registros de Capnografía Volumétrica*" en el XIV Congreso Latino Ibero Americano de

Investigación de Operaciones 2008 [35] y en "*Inteligencia Computacional en la aproximación funcional de capnogramas*" en *39 JAIIO 2010 (39 Jornadas Argentinas de Informática)* [36].

1. Estructura de la tesis

Esta tesis presenta la siguiente estructura:

En el **Capítulo 1** se describen los conceptos necesarios para la comprensión básica de fisiología respiratoria, capnografía volumétrica y ventilación mecánica. En él se introducen las definiciones de algunas de las variables de interés más relevantes desde el punto de vista del análisis médico, como son los *espacios muertos* y las fases del *capnograma*, además de la importancia de la monitorización de la ventilación mecánica a partir de las variables mencionadas.

En el **Capítulo 2** se definen las variables derivadas de interés a partir del *capnograma volumétrico* y los diferentes métodos para su cálculo descriptos en la bibliografía, evaluándose las ventajas y desventajas de los mismos. Estos métodos están basados en el análisis desarrollado por Fowler, que hasta el momento es considerado como el método de referencia a tener en cuenta.

En el **Capítulo 3** se define una función *ad-hoc* para la simulación de *capnogramas* que permite demostrar que los cálculos realizados con el método de Fowler (y las implementaciones basadas en él) son sensibles a los cambios en la morfología del *capnograma*. El estudio realizado en este capítulo cuantifica los errores cometidos por el método de Fowler frente a variaciones morfológicas y demuestra que no puede ser considerado como un método de referencia confiable en algunos casos.

En el **Capítulo 4** se evalúan los posibles modelos de aproximación del *capnograma* basados en conceptos de aprendizaje a partir de datos. Se realiza un estudio de los principales factores que alteran la morfología del *capnograma* y que influyen sobre la elección de la metodología para la obtención de un modelo útil. En este capítulo, basándose en el análisis anterior, se fundamenta la elección de la regresión no lineal como método de aproximación.

En el **Capítulo 5** se desarrollan los modelos de regresión no lineal para la modelización con una única función de valores reales. Se consideraron dos casos: uno con enfoque clásico basado en funciones de tipo logístico generalizado y otro basado en un modelo híbrido de Inteligencia Computacional. En este capítulo se redefinen

variables derivadas de interés más importantes y/o su forma de cálculo basadas en los modelos que se presentan en esta tesis. Se realizan comparaciones entre los valores de las variables derivadas obtenidos mediante el método de Fowler y los modelos propuestos, tanto sobre *capnogramas* simulados como obtenidos de registros de pacientes bajo anestesia. Se estudia la *performance* de los modelos propuestos clásico e híbrido.

En el capítulo **Discusión, Conclusiones y Trabajos Futuros** se presenta la discusión de las principales dificultades enfrentadas y los logros obtenidos así como las líneas futuras de trabajo en el tema.

En el **Apéndice** se describen en forma acotada los conceptos y definiciones de las metodologías necesarias en el desarrollo de los modelos utilizados para la aproximación del capnograma volumétrico.

Si bien en idioma español la notación que se debe utilizar para los números decimales es la coma, en esta tesis se utiliza el punto, por ser lo habitual en ingeniería.

Referencias

- [1] W. S. Fowler, "Lung function studies; the respiratory dead space," *Am. J. Physiol.*, vol. 154, pp. 405-16, Sep 1 1948.
- [2] L. A. Zadeh, "Soft computing and fuzzy logic," in *IEEE Software*. vol. 11, 1994, pp. 48-56.
- [3] V. Kecman, *Learning and soft computing: support vector machines, neural network, and fuzzy logic models*. Cambridge. Massachusetts: MIT Press, 2001.
- [4] A. Scandurra, C. Arizmendi, T. Cuadrado, and D. Granados, "Surface characterization of reprocessed single-use medical catheters by Fractal Mass Dimension," *Fractals*, vol. 12, pp. 33-9, 2004.
- [5] R. G. Gallager, *Low-Density Parity-Check Codes*. Cambridge, MA: MIT Press, 1963.
- [6] D. MacKay and R. M. Neal, "Near Shannon limit performance of low-density parity-check codes," *IEE Elect. Lett.*, vol. 33, pp. 457-8, 1997.
- [7] D. MacKay, "Good error-correcting codes based on very sparse matrices," *IEEE Trans. Inform. Theory* vol. 45, pp. 399-431, 1999.
- [8] T. Richardson and R. Urbanke, "The capacity of Low-Density Parity-Check codes under message-passing decoding," *IEEE Trans. Inform. Theory*, vol. 47, pp. 599-618, 2001.
- [9] D. MacKay and C. Hesketh, "Performance of low density parity check codes as function of actual and assumed noise level," *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*, vol. 74, pp. 1-8, 2003.
- [10] A. Scandurra, A. Dai Pra, L. Arnone, I. Passoni, and J. Castiñeira, "A genetic algorithm based decoder for low density parity check codes," in *XI Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control.*, Río Cuarto, Argentina, 2005, pp. 126-30.
- [11] A. Scandurra, A. Dai Pra, L. Arnone, I. Passoni, and J. Castiñeira, "A genetic-algorithm based decoder for low density parity check codes," *Latin American Applied Research*, vol. 36, pp. 169-72, 2006.
- [12] F. Avila-Diaz, A. Uribe-Rodriguez, and E. Castillo-Monroy, "Application of genetic algorithms for designing cost optimal heat exchanger networks," *Latin American Applied Research*, vol. 38, pp. 279-87, 2008.
- [13] N. Bonello, S. Chen, and L. Hanzo, "Low-density parity-check codes and their rateless relatives," *IEEE Communications Surveys and Tutorials*, 2009.
- [14] Z. Deng, X. Liu, and M. Teng, "Modified BP decoding algorithms combined with GA for low-density parity check codes," in *Proceedings of the 2008 International Conference on Computational Intelligence and Security - Volume 01*: IEEE Computer Society, 2008.
- [15] L. Guangwen and F. Guangzeng, "Application of beam search for the decoding of one class of LDPC codes," *Journal of Electronics (China)*, vol. 25, pp. 457-64 2008.

- [16] D. Ze-rong and L. Xing-cheng, "Improved BP-based decoding algorithms integrated with GA for LDPC codes," in *Fuzzy Information and Engineering* vol. 2: Springer Berlin / Heidelberg, 2009, pp. 717-25.
- [17] H. Berbia, F. Elbouanani, M. Belkasmi, and R. Romadi, "An enhanced genetic algorithm based decoder for linear codes," in *3rd International Conference on Information and Communication Technologies: From Theory to Applications. ICTTA 2008*, 2008, pp. 1-5.
- [18] A. Dai Pra, M. Echeverría, A. Scandurra, O. Moncada, and J. Sikora, "Dimensional change prediction in austempered ductile iron parts using fuzzy modelling," *Latin American Applied Research*, vol. 35, pp. 197-204, 2005.
- [19] A. Dai Pra, A. Scandurra, M. Echeverría, O. Moncada, and J. Sikora, "Predicción de la variación dimensional en piezas de ADI por técnicas de modelado difuso," in *Jornadas SAM-CONAMET-AAS*, Posadas, Argentina, 2001.
- [20] A. Scandurra, I. Passoni, F. Clara, and G. Meschino, "Desarrollo de un sistema de modelización AR de señales de variabilidad de frecuencia cardíaca por medio de un entorno visual," *Revista Argentina de Bioingeniería*, vol. 6, pp. 3-8, 2000.
- [21] A. Scandurra, I. Passoni, G. Meschino, and F. Clara, "Herramientas para la visualización del contenido espectral de la variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC)," in *XII Congreso Argentino de Bioingeniería. I Jornadas de Ingeniería Clínica*, Buenos Aires, Argentina, 1999, pp. 369-72.
- [22] F. Clara, C. Felice, E. Spinelli, I. Passoni, G. Meschino, and A. Scandurra, "Análisis espectral de señales con muestreo aperiódico mediante serie de sinusoides," in *XII Congreso Argentino de Bioingeniería. I Jornadas de Ingeniería Clínica*, Buenos Aires, Argentina, 1999, pp. 389-92.
- [23] A. Introzzi, I. Passoni, A. Scandurra, G. Meschino, and F. Clara, "Relación entre el envejecimiento arterial y la morfología de los registros de variación de diámetro arterial," *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología*, vol. 73, pp. 352-7, 2005.
- [24] I. Passoni, G. Meschino, A. Scandurra, F. Clara, and A. Introzzi, "Evaluación de las características de la variación del diámetro de la arteria radial por medio de mapas auto-organizados," *Revista Argentina de Bioingeniería*, vol. 8, pp. 30-7, 2002.
- [25] I. Passoni, G. Meschino, A. Scandurra, F. Clara, and A. Introzzi, "Redes neuronales auto-organizadas en la exploración de relaciones de los cambios en la distensión de la arteria radial con el envejecimiento," in *XIII Congreso Argentino de Bioingeniería. II Jornadas de Ingeniería Clínica*, Tafí del Valle, Argentina, 2001.
- [26] I. Passoni, G. Meschino, A. Scandurra, F. Clara, and A. Introzzi, "Assessing features of the radial artery diameter variations using self-organizing maps," in *IX Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control (IX RPIC)*, Río Cuarto, Argentina, 2001.
- [27] I. Passoni, A. Scandurra, G. Meschino, A. Dai Pra, and F. Clara, "Sistema de soporte a las decisiones médicas utilizando herramientas neuro-fuzzy," in *JAIIO*

- 2002, *Simposio Argentino de Informática y Salud*, Santa Fe, Argentina, 2002, pp. 211-7.
- [28] A. Scandurra, G. Meschino, I. Passoni, A. Dai Pra, A. Introzzi, and F. Clara, "Optimización de modelos de predicción de la edad arterial con la onda de pulso," in *XVI Congreso Argentino de Bioingeniería. V Jornadas de Ingeniería Clínica.*, San Juan, Argentina, 2007, pp. 1-4.
- [29] A. Scandurra, G. Meschino, I. Passoni, A. Dai Pra, A. Introzzi, and F. Clara, "Optimization of arterial age prediction models based in pulse wave," *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 90, 2007.
- [30] A. Scandurra, G. Tusman, I. Passoni, and F. Clara, "Mejora en la estimación de parámetros en registros de capnografía volumétrica," in *XVII Congreso Argentino de Bioingeniería.* vol. CD Rosario, Argentina, 2009, pp. 1-4.
- [31] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 23, pp. 197-206, Aug 2009.
- [32] G. Tusman, A. Scandurra, I. Passoni, and E. Maldonado, "A new method for improve the volumetric capnography analysis," in *Capnography*, 2 ed, J. S. Gravenstein, M. B. Jaffe, and D. A. Paulus, Eds. Cambridge, UK.: University Press, 2011.
- [33] G. Tusman, S. H. Böhm, F. S. Sipmann, A. Scandurra, and G. Hedenstierna, "Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on CO₂ elimination in healthy and sick lungs.," *Anesth. Analg.*, 2010.
- [34] F. Suarez Sipman, S. H. Bohm, and G. Tusman, "Different Approaches to the Analysis of Volumetric Capnography," in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, J.-L. Vincent, Ed.: Springer-Verlag, Berlin, 2009, pp. 413-23.
- [35] A. Scandurra, E. Maldonado, A. Dai Pra, G. Tusman, and I. Passoni, "Modelo híbrido para la aproximación funcional de registros de capnografía volumétrica," in *XIV Congreso Latino Ibero Americano de Investigación de Operaciones* Cartagena de Indias, Colombia, 2008, pp. 1-3.
- [36] A. Scandurra, A. Dai Pra, I. Passoni, G. Meschino, G. Tusman, and F. Clara, "Inteligencia computacional en la aproximación funcional de capnogramas," in *39 JAIIO (39 Jornadas Argentinas de Informática)*, Buenos Aires, Argentina, 2010, pp. 2903-15.



Capítulo 1

Capnografía y fisiología respiratoria

Capítulo 1

Capnografía y fisiología respiratoria

1.1 Capnografía

El desarrollo de instrumentos no invasivos de medición del intercambio gaseoso ha permitido la monitorización puntual o continua y siempre incruenta de la oxigenación y ventilación en pacientes. Esto se aplica tanto en el contexto agudo como en el crónico y mejora la seguridad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados bajo anestesia o sedación en la práctica clínica diaria. En los últimos años, diferentes aproximaciones acercan la posibilidad de utilizar estos métodos para evaluar otras constantes fisiopatológicas no sólo respiratorias, sino hemodinámicas y metabólicas. La capnometría es la medida de la concentración de dióxido de carbono (CO_2) en una mezcla de gases. La curva obtenida a través de los datos de la capnometría es la *capnografía*.

La capnografía más utilizada se basa en la espectrometría infrarroja (absorción de luz infrarroja), existiendo también la basada en la espectrometría de masas. La primera está basada en la absorción que presenta el CO_2 a la luz infrarroja (longitud de onda de $4280 \mu\text{m}$). Esta luz se emite desde un circuito térmico y es filtrada para obtener la longitud de onda deseada. La radiación infrarroja pasa a través de una cámara de muestras (recinto cerrado en el que se almacena una cantidad del gas espirado tomado del circuito respiratorio para el análisis) donde es absorbida por el CO_2 . El resto de la radiación no absorbida se emite hacia un detector semiconductor que la transforma en una señal eléctrica. La concentración de CO_2 es directamente proporcional a la cantidad de luz infrarroja absorbida; cuanto más alta sea la concentración de CO_2 en la mezcla gaseosa mayor será la cantidad de radiación infrarroja absorbida y menos llegará al detector. Este método permite una lectura en tiempo real [1].

La capnografía basada en la espectrometría de masas identifica las moléculas del gas por su relación carga/masa. Ésta tiene la ventaja de poder medir simultáneamente los diferentes gases contenidos en el gas espirado; es muy exacta y el tiempo de retraso de la señal es de sólo 0.1 segundos (comparada con 0.25 seg. para la infrarroja) pero es más cara y no existe un dispositivo portátil por el momento.

En la *Capnografía Volumétrica* (CV), denominada también espirograma o test *single-breath* (SBTCO₂), se mide tanto el CO₂ como la señal de flujo-volumen en la vía aérea. En este caso se grafica CO₂ en función del volumen espirado, en lugar del tiempo.

La interpretación apropiada de la forma de la CV y las variables derivadas de ella permiten optimizar los parámetros de la ventilación mecánica además de permitir la estimación de variables fisiológicas relacionadas con la eliminación del CO₂.

1.2 Introducción a la ventilación mecánica y su monitoreo

La ventilación es un proceso donde participan numerosas estructuras, entre ellas los músculos respiratorios, la caja torácica, el centro respiratorio en el cerebro, las vías nerviosas que se conectan con dichos músculos respiratorios y el pulmón propiamente dicho. La coordinación de estas estructuras es primordial para una adecuada ventilación, donde cualquier falla induce a una insuficiencia ventilatoria aguda que puede poner en peligro la vida del paciente.

En aquellos casos donde existe una falla ventilatoria la *ventilación mecánica* debe ser aplicada como salvataje terapéutico. La ventilación mecánica se define como el reemplazo artificial, por medio de máquinas denominadas “respiradores” o “ventiladores”, del ciclo respiratorio y del intercambio gaseoso. Esta terapéutica se usa habitualmente en pacientes bajo dos situaciones bien definidas:

- en pacientes con pulmones sanos sometidos a una anestesia general;
- en los pacientes críticos con una insuficiencia o falla aguda del sistema respiratorio.

De esta forma se busca reemplazar la función pulmonar normal manteniendo al paciente con un óptimo intercambio gaseoso; es decir, logrando un nivel de O₂ y una remoción de CO₂ adecuada de su sangre.

La ventilación mecánica no sólo permite realizar cirugías cada vez más complejas desde el punto de vista técnico-quirúrgico sino que también es responsable del aumento en la supervivencia en pacientes con enfermedades pulmonares y de otra índole.

La mortalidad de los pacientes hospitalizados ha disminuido claramente por esta modalidad terapéutica. Sin embargo, el uso inadecuado del respirador se asocia a

complicaciones tales como neumonías, trastornos hemodinámicos, lesiones en la vía aérea y pneumotorax (aire en la cavidad pleural), entre otros. De estas complicaciones la más llamativa es la lesión que induce el respirador sobre el propio tejido pulmonar. Aunque parezca paradójico, el respirador mejora la función pulmonar pero muchas veces agrava la lesión que sufre este tejido durante las enfermedades causantes de la falla del sistema respiratorio.

Las complicaciones dependientes del uso del respirador están estrechamente ligadas al patrón ventilatorio que el médico configura en el equipo. Tanto la magnitud del flujo de gas que se administra como la presión positiva que se genera en la vía aérea, representan los dos principales factores asociados a estos efectos indeseables. La mortalidad y/o morbilidad están estrechamente relacionadas con el control de las variables ventilatorias que el médico decide y prefija en el equipo.

Una forma de limitar esta lesión pulmonar inducida por el ventilador es cuantificando el flujo de gas y la presión en la vía aérea para poder mantener sus cifras dentro de rangos considerados como seguros. Esta cuantificación se realiza a través de sensores de flujo y presión que se encuentran dentro del circuito del respirador. En las últimas décadas la monitorización de la ventilación mecánica ha sido uno de los campos que más ha avanzado en el cuidado de los pacientes críticos.

La importancia de la monitorización de la ventilación mecánica se basa entonces en dos principales metas:

- 1) Asegurar un adecuado intercambio gaseoso pulmonar, el cual se evalúa midiendo la presión parcial de oxígeno (O_2) y el CO_2 en una muestra de sangre arterial.
- 2) Ajustar el patrón ventilatorio para minimizar o evitar la injuria (daño) pulmonar, mediante la evaluación de los valores de flujo y presión en la vía aérea, los cuales son aportados por los sensores del respirador.

De manera similar a lo que ocurre con los monitores de la mecánica respiratoria (basados en la señal de flujo y presión en la vía aérea), el O_2 y el CO_2 se pueden monitorizar con equipos que tienen sensores específicos para dichos gases que se conectan a la vía aérea del paciente.

Se obtienen así registros de CO₂ y O₂ en el tiempo denominados *capnogramas* y *oxigramas*, respectivamente. Estos registros aportan una información clínica valiosa relacionada no sólo con el intercambio gaseoso, sino también con los fenómenos de ventilación y de flujo sanguíneo pulmonar. De estos registros, el capnograma ha sido ampliamente utilizado en medicina ya que el CO₂ es un buen marcador de la perfusión o flujo sanguíneo pulmonar debido a que es la única vía por la cual este gas llega al pulmón. Por otro lado, el CO₂ es exclusivamente eliminado por la ventilación, por lo que también es considerado un buen marcador de la misma.

La *capnografía volumétrica* (CV) es la representación gráfica del volumen de CO₂ espirado en un ciclo respiratorio, la cual brinda una mayor cantidad de información que la capnografía estándar (o registro de CO₂ vs. tiempo).

Aunque la tecnología de los sensores de CO₂ ha sido desarrollada a mediados del siglo pasado, la información proveniente de esta señal no se ha aprovechado en su máxima expresión debido a:

- 1) Limitaciones técnicas como el prolongado tiempo de respuesta de los primeros sensores, problemas de calibración, coordinación inadecuada entre la señal de CO₂ y flujo, etc.
- 2) Limitaciones inherentes a las técnicas de análisis de la capnografía.

Actualmente existe un avance importante en estos dos aspectos que le otorgan a la capnografía otra dimensión para el monitoreo de los pacientes ventilados artificialmente.

1.3 Consideraciones anatómicas y fisiológicas del sistema respiratorio

El sistema respiratorio tiene como principal función el intercambio gaseoso, el cual consiste en la eliminación de CO₂ y el aporte de O₂ de la sangre. Este proceso tiene lugar en el pulmón donde el ciclo respiratorio normal, constituido por la secuencia de la inspiración (entrada de O₂ a los pulmones) seguida de la espiración (salida de CO₂ al exterior), transforma la sangre venosa pobremente oxigenada en sangre arterial rica en O₂.

El sistema respiratorio (Fig.1.1) está formado por las vías aéreas de conducción y la zona de intercambio gaseoso. Las vías aéreas de conducción no participan de la oxigenación de la sangre y actúan como conductos de comunicación entre el exterior y la zona pulmonar donde ocurre este intercambio gaseoso. Estas vías están formadas por la secuencia de nariz - nasofaringe - laringe - tráquea - bronquios y bronquiólos. La tráquea se divide en dos bronquios fuentes: uno derecho y otro izquierdo, que aportan ventilación a los pulmones correspondientes. A partir de allí, la vía aérea se divide de manera dicotómica en 23 generaciones hasta llegar al compartimiento alveolar o zona de intercambio gaseoso [2, 3].

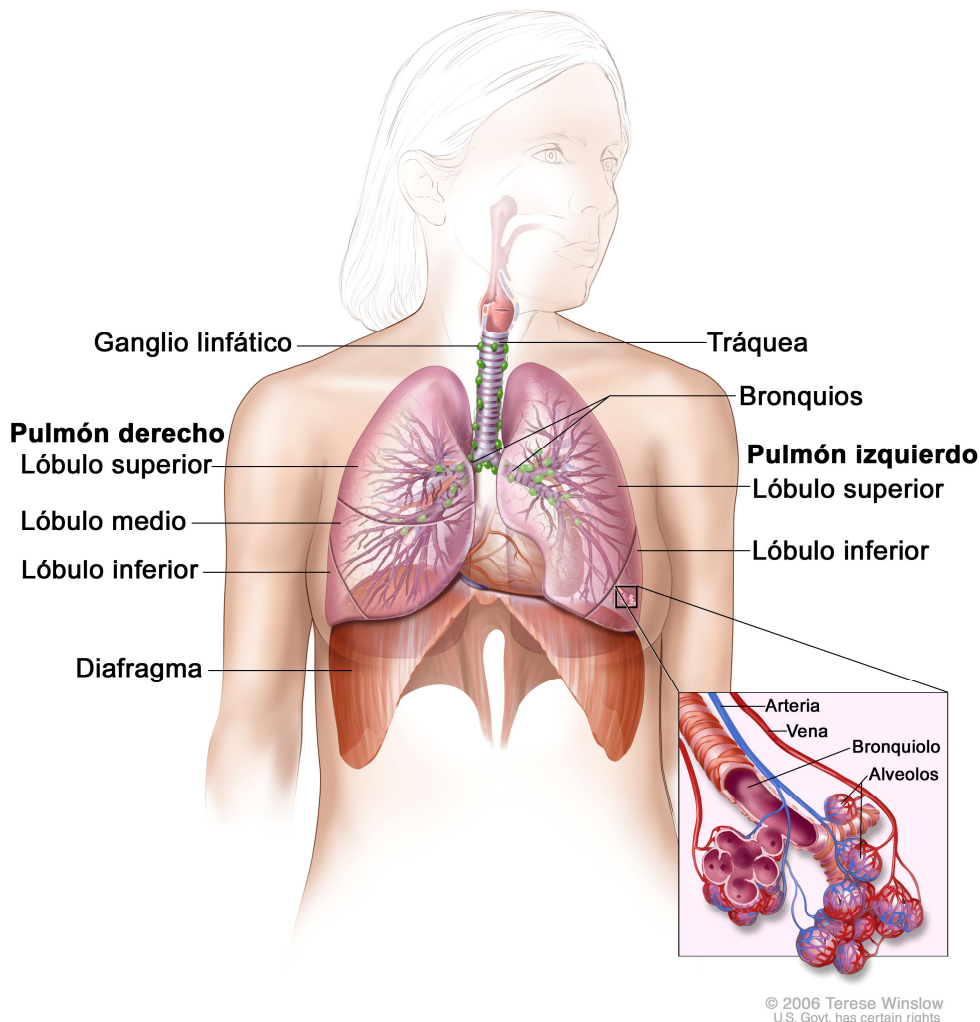


Fig.1.1 Sistema respiratorio.

La zona de intercambio gaseoso está constituida por los alvéolos, los cuales se aglutinan formando los conductos y sacos alveolares. Existen aproximadamente 300 millones de alvéolos en los pulmones. Los alvéolos están recubiertos de numerosos capilares pulmonares que comparten una pared común con el alvéolo llamada membrana alvéolo-capilar, lugar donde ocurre el intercambio de gases entre el compartimiento alveolar y la sangre capilar.

El intercambio gaseoso se realiza por un mecanismo de difusión o mecanismo pasivo donde las moléculas gaseosas se mueven a través de dicha membrana a favor de un gradiente de concentración o presión parcial. La sangre capilar rica en CO_2 aporta este gas al compartimiento alveolar mientras que lo contrario sucede con el O_2 . Así, el ciclo respiratorio mantiene este fenómeno en el tiempo al aportar O_2 y lavar el CO_2 de esta zona de intercambio gaseoso.

El sistema circulatorio juega un rol preponderante en este intercambio de gases, ya que el latido cardiaco es la fuerza que impulsa la sangre por el capilar pulmonar. Se calcula que el glóbulo rojo (célula que transporta el O_2 en la sangre) tarda unos 0.75 segundos en atravesar la circulación capilar que está en contacto con el alvéolo y se necesitan solo 0.25 segundos para asegurar un adecuado intercambio gaseoso entre la sangre capilar y el gas alveolar.

De esta forma, cuando se considera el intercambio gaseoso, es mejor referirse al sistema “cardio-respiratorio” y no solo al “respiratorio”, porque ambos sistemas son fundamentales en dicho intercambio. De allí nace el concepto de la relación “ventilación/perfusión” (V/Q), el cual postula que para que exista un intercambio gaseoso normal, un alvéolo debe recibir tanto ventilación como perfusión. Una relación V/Q de 1 constituye una situación ideal y cualquier disturbio que provoque una dispersión en esta relación afectará el intercambio gaseoso. En un extremo de esta relación se encuentran las zonas pulmonares que reciben perfusión pero no se ventilan. Estas zonas llamadas de “shunt” o “cortocircuito” pulmonar tienen una relación V/Q cero. En el otro extremo, se encuentran las zonas de “espacio muerto” o de V/Q infinito, donde reciben ventilación pero no perfusión.

Resumiendo, podemos diferenciar claramente dos procesos distintos en la fisiología respiratoria: la *ventilación* o movimiento gaseoso entre el medio ambiente y los alvéolos

y el *intercambio gaseoso* a nivel de la membrana alvéolo-capilar. Ambos procesos están estrechamente relacionados a trastornos ventilatorios que pueden inducir a una hipoxemia (disminución del O_2 sanguíneo) o hipercapnea (aumento del CO_2 sanguíneo).

El análisis de los gases espirados ha sido estudiado durante años para una mejor comprensión de la distribución de la ventilación pulmonar [4-8]. Estos estudios muestran que todos los gases del proceso respiratorio son transportados dentro de los pulmones por dos mecanismos: por *convección* en las vías aéreas y por *difusión* en el nivel alveolar. El volumen total espirado en un ciclo respiratorio se define como *volumen corriente* (V_T , *Tidal Volume*), este volumen es en promedio de 500 ml. para un varón joven (valor considerado en la Fig.1.2).

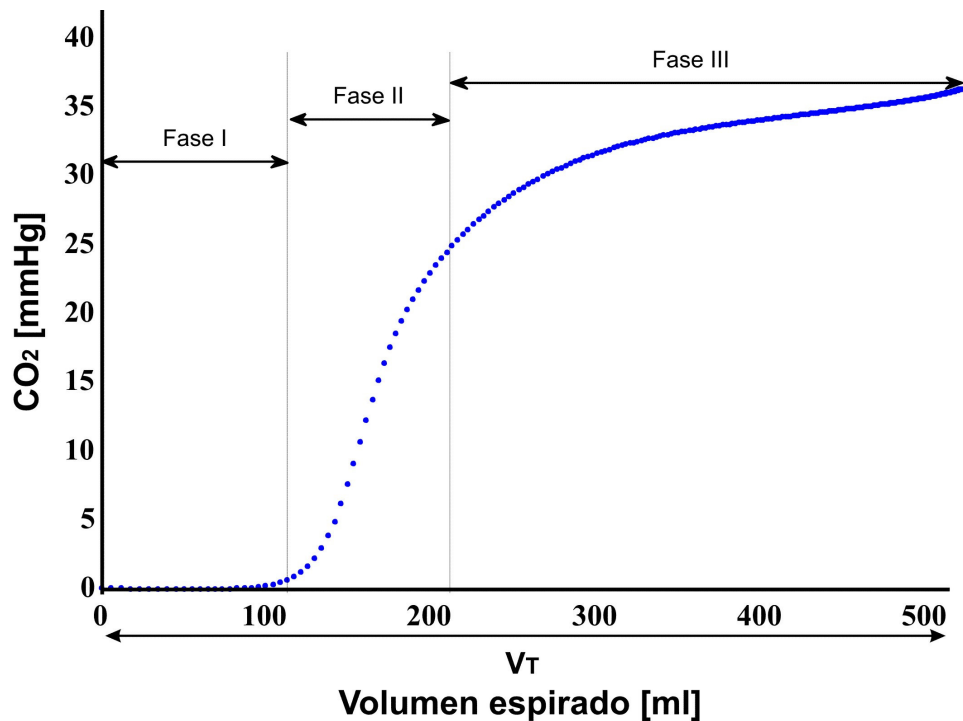


Fig.1.2: Capnograma volumétrico.

En una CV pueden observarse tres fases claramente definidas (Fig.1.2):

- *Fase I*: representa la porción de V_T libre de CO_2 , que proviene en parte del circuito del respirador y en parte de las vías respiratorias.

- *Fase II*: representa la parte de V_T en la que se incrementa progresivamente el CO_2 que proviene de los pulmones. con diferente velocidad de ventilación y perfusión, mezclado con el aire de las vías aéreas.
- *Fase III*: representa el gas que proviene puramente de los alvéolos, también conocida como “*plateau*” o meseta alveolar.

Un problema inherente a la anatomía de la vía aérea y a la fisiología pulmonar es la existencia de gas inspirado que no participa en el intercambio gaseoso. A este volumen de gas se lo denomina “espacio muerto”.

El cálculo de los espacios muertos respiratorios es de vital importancia porque permite evaluar la eficiencia del intercambio gaseoso pulmonar. Estos espacios se definen como:

- el espacio muerto anatómico o de la vía aérea (V_{Daw} , *Airway Dead Space*), que está determinado por el gas que se encuentra en la vía aérea de conducción, el cual no interviene en el intercambio gaseoso por no llegar a los alvéolos.
- el espacio muerto alveolar (V_{Dalv} , *Alveolar Dead Space*), originado en aquellas zonas alveolares que no reciben sangre pulmonar, es decir no están profundizadas y, por ende, no participan en el intercambio gaseoso.

La suma de estos dos espacios se llama espacio muerto fisiológico (V_{Dphys} , *Physiological Dead Space*), y se expresa mediante un índice conocido como índice V_D/V_T . Este índice tiene implicaciones clínicas de importancia ya que contempla el volumen corriente espirado (V_T).

Además del estudio de los espacios muertos, la morfología de la CV contiene información clínica relevante debido a que su forma se altera en presencia de enfermedades crónicas como el enfisema o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o frente a eventos agudos como embolia pulmonar y asma [9-14]. Como la cinética del CO_2 depende del metabolismo corporal, la perfusión y la ventilación pulmonar, los cambios en la forma de la CV reflejan los cambios en estas funciones, y por lo tanto, pueden ser utilizadas para el monitoreo de los pacientes ventilados mecánicamente.

En el capítulo siguiente se estudian las metodologías utilizadas por diferentes autores para el cálculo de las variables derivadas de interés de la CV; comparando las mismas con el método de Fowler, considerado como método de referencia.

1.4 Referencias

- [1] F. Villar Álvarez, J. Jareño Esteban, and R. Álvarez-Sala Walrher, *Patología Respiratoria: Manual de Procedimientos de Diagnóstico y Control*. Madrid: NeumoMadrid, 2007.
- [2] A. Guyton and J. Hall, *Tratado de Fisiología Médica*, 9^a ed. : McGraw-Hill Interamericana, 1999.
- [3] W. A. Altermeier, "Fractal nature of regional ventilation distribution.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 88, pp. 1551-7, 2000.
- [4] B. Dutrieue, F. Vanholsbeeck, S. Verbanck, and M. Paiva, "A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes," *J. Appl. Physiol.*, vol. 89, pp. 1859-67, Nov 2000.
- [5] S. Verbanck and M. Paiva, "Model simulations of gas mixing and ventilation distribution in the human lung," *J. Appl. Physiol.*, vol. 69, pp. 2269-79, Dec 1990.
- [6] G. K. Prisk, H. J. Guy, A. R. Elliott, and J. B. West, "Inhomogeneity of pulmonary perfusion during sustained microgravity on SLS-1," *J. Appl. Physiol.*, vol. 76, pp. 1730-8, Apr 1994.
- [7] A. B. Crawford, M. Makowska, M. Paiva, and L. A. Engel, "Convection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects," *J. Appl. Physiol.*, vol. 59, pp. 838-46, Sep 1985.
- [8] L. A. Engel, "Gas mixing within the acinus of the lung," *J. Appl. Physiol.*, vol. 54, pp. 609-18, Mar 1983.
- [9] J. A. Kline, A. K. Kubin, M. M. Patel, E. J. Easton, and R. A. Seupal, "Alveolar dead space as a predictor of severity of pulmonary embolism," *Acad. Emerg. Med.*, vol. 7, pp. 611-7, Jun 2000.
- [10] J. D. Schwardt, G. R. Neufeld, J. E. Baumgardner, and P. W. Scherer, "Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO₂ expirograms.," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 22, pp. 293-306, 1994.
- [11] G. Tusman, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and E. Turchetto, "Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia," *Can. J. Anaesth.*, vol. 51, pp. 723-7, Aug-Sep 2004.
- [12] B. You, R. Peslin, C. Duvivier, V. D. Vu, and J. P. Grilliat, "Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices," *Eur. Respir. J.*, vol. 7, pp. 318-23, Feb 1994.
- [13] L. Blanch, U. Lucangelo, J. Lopez-Aguilar, R. Fernandez, and P. V. Romero, "Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure," *Eur. Respir. J.*, vol. 13, pp. 1048-54, May 1999.
- [14] F. Verschuren, E. Heinonen, D. Clause, J. Roeseler, F. Thys, P. Meert, E. Marion, A. El Gariani, J. Col, M. Reynaert, and G. Liistro, "Volumetric capnography as a

bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism," *Intensive Care Med.*, vol. 30, pp. 2129-32, Nov 2004.



Capítulo 2

Métodos tradicionales de cálculo de las variables derivadas de la Capnografía Volumétrica

Capítulo 2

Métodos tradicionales de cálculo de las variables derivadas de la Capnografía Volumétrica

Como se mencionó en el Capítulo 1, la Capnografía Volumétrica (CV) es una herramienta útil para caracterizar la eficiencia de la ventilación mecánica [1] [2], para el diagnóstico de embolia pulmonar [3] y su tratamiento [4], además de la determinación del nivel óptimo de presión positiva de final de espiración (PEEP, *Positive End-Expiratory Pressure*) a utilizarse luego de maniobras de reclutamiento [5]. La maniobra de reclutamiento alveolar es una técnica que utiliza el aumento sostenido de presión en la vía aérea con el objetivo de reclutar (volver funcionales) unidades alveolares colapsadas, aumentando el área pulmonar disponible para el intercambio gaseoso y, consecuentemente, la oxigenación arterial [6].

En 1948, Fowler fue el primero en describir un método práctico para la determinación del espacio muerto anatómico (V_{Daw}) conocido hasta el presente como el “método de igualación de áreas”. La mayoría de los enfoques para el estudio de la CV están basados en su análisis geométrico.

Fowler originalmente aplicó su método en forma manual, una técnica subjetiva utilizada hasta el presente [7]. Los investigadores han adaptado el método de Fowler y/o han descrito otras técnicas implementadas computacionalmente para el análisis de la CV, con el fin de que la misma sea una herramienta útil en el campo clínico [8-14]. Uno de los principales objetivos de estas técnicas es la determinación adecuada de la posición de la interfase “*bronquiolo-alveolar*” (AAI, *airway-alveolar interface*), que constituye el límite entre el transporte convectivo y difusivo de CO_2 dentro de los pulmones [15-17]. La definición precisa de la AAI es fundamental para el cálculo de las demás variables derivadas de la CV, algunas de las cuales son necesarias para el cálculo del espacio muerto fisiológico a través de la aplicación de la ecuación de Bohr-Enghoff [18].

2.1 Método de Fowler

En su técnica planimétrica, Fowler dibuja una recta de regresión ajustada a la fase III, y ubica una línea vertical en la fase II de manera que las dos áreas “p” y “q” resulten iguales, como se muestra en la Fig.2.1. El punto donde la recta corta al eje de las abscisas (volumen espirado) es el valor de la AAI, y V_{Daw} es la medida desde el comienzo de la espiración hasta el punto de la AAI. Esta metodología se basa en la inspección visual, la cual no sólo es imprecisa sino también subjetiva y no reproducible, lo cual se traduce en dificultades e imprecisiones en el cálculo de las variables derivadas de la CV. Otros factores que inciden en la dificultad de cálculo son:

- Asimetría de la CV.
- Sensibilidad a los datos “crudos” de flujo y CO_2 .
- Para el cálculo preciso de la AAI, es necesaria una cantidad adecuada de puntos de la curva de capnografía volumétrica, sin embargo, debido al rápido crecimiento de la señal en la zona de la fase II y a la velocidad de muestreo limitada, una parte de dicha información se pierde.
- La deformación en la morfología de una CV normal causada por diferentes patologías respiratorias hace difícil la determinación de la AAI debido a que el límite entre las fases II y III generalmente aparece borroso [11, 19].

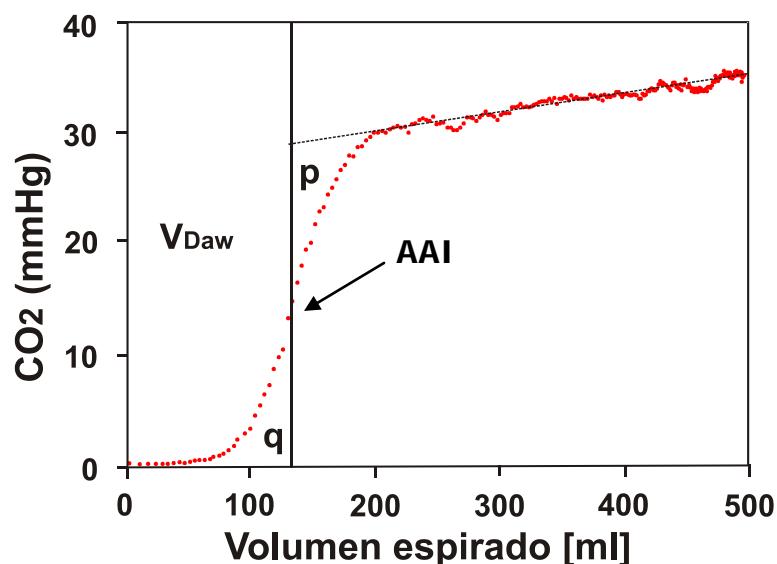


Fig.2.1: Método de Fowler.

A pesar de todas estas limitaciones, el método de Fowler aparece como el método de referencia para el análisis de CV en la mayoría de las publicaciones.

2.1.1 Cálculo de variables derivadas de la CV basado en el método de Fowler

Distintos autores han implementado computacionalmente el método de Fowler para calcular la AAI y variables derivadas de la CV [8-14].

Las variables derivadas de la CV de mayor interés, basadas en la explicación fisiológica [5, 7-11, 18-22], tradicionalmente se definen y/o calculan como:

- *Concentración de CO₂ en Final de Espiración (ETCO₂, End Tidal CO₂):* se calcula como el primer valor anterior al comienzo de la inspiración (valor final de CO₂ en la CV), como se muestra en la Fig.2.2 A y B.
- *Recta de ajuste de fase II:* recta de regresión calculada generalmente con los datos incluidos en el intervalo definido entre el 25% y 75% del valor máximo de CO₂ (ETCO₂) [23] (ver Fig.2.2 A).
- *Recta de ajuste de fase III:* recta de regresión lineal tomando en cuenta los datos comprendidos en un intervalo que varía de acuerdo al criterio de distintos autores; algunos lo consideran entre el 40% y 80% del volumen corriente [24], y otros lo consideran entre el 60% y el 90% [25] (ver Fig.2.2 A).
- *Fase I:* Comprende desde la finalización de la inspiración (determinada por la señal de flujo respiratorio, que corresponde al origen en la CV) hasta el valor del volumen espirado que corresponde al 0.1% del valor máximo de CO₂ (ETCO₂) (ver Fig.2.2 A).
- *Fase II:* Esta fase se extiende desde la finalización de la fase I hasta la intersección de las rectas de ajuste de la fase II y la fase III (ver Fig.2.2 A).
- *Fase III:* Esta fase comienza en la intersección de las rectas de ajuste de la fase II y la fase III y se extiende hasta el final de la espiración (ver Fig.2.2 A).
- *Pendiente de la fase II (S_{II}):* es la pendiente de la recta de ajuste de la fase II.
- *Pendiente de fase III (S_{III}):* es la pendiente de la recta de ajuste de la fase III.
- *Angulo α :* se define como el ángulo formado por la intersección de las rectas de ajuste de fase II y fase III (ver Fig.2.2 A).

- *Volumen Corriente* (V_T): se calcula desde la finalización de la inspiración (determinada por la señal de flujo respiratorio, origen de la CV) hasta el final de la espiración, (ver Fig. 2.2 B).
- *Interfase bronquilo-alveolar* (AAI): valor obtenido por Fowler. Algunos autores lo ubican por convención y por conveniencia en el punto medio de la fase II [26-28], (ver Fig.2.2 B).
- *Espacio Muerto Anatómico* (V_{Daw}): se calcula desde el comienzo de la espiración (origen de la CV) hasta el punto definido por AAI, (ver Fig.2.2 B).
- *Presión parcial arterial de CO_2* ($PaCO_2$): este valor proviene de una medición de análisis de gases en sangre y es utilizado para el cálculo del V_{Dalv} , (ver Fig.2.2 B).
- *Espacio Muerto Alveolar* (V_{Dalv}): este valor se calcula como el área del trapecioide limitado por la recta de ajuste de la fase III, la $PaCO_2$, el valor de V_{Daw} y el $ETCO_2$ (área gris oscura en la Fig.2.2 B). Si bien es necesario para este cálculo el valor de la $PaCO_2$, que no proviene de la CV, se están desarrollando metodologías de cálculo equivalentes que permiten hallarlo a partir de las variables derivadas de la CV.
- *Volumen Corriente Alveolar* (V_{Talv}): se calcula como la diferencia entre V_T y V_{Daw} , (ver Fig.2.2 B).
- *Cantidad de CO_2 eliminado por ciclo respiratorio* ($VTCO_{2,br}$): es el área bajo la curva de la CV. Se calcula mediante integración numérica de los puntos datos entre el comienzo y final de la espiración (área gris clara en la Fig.2.2 B).

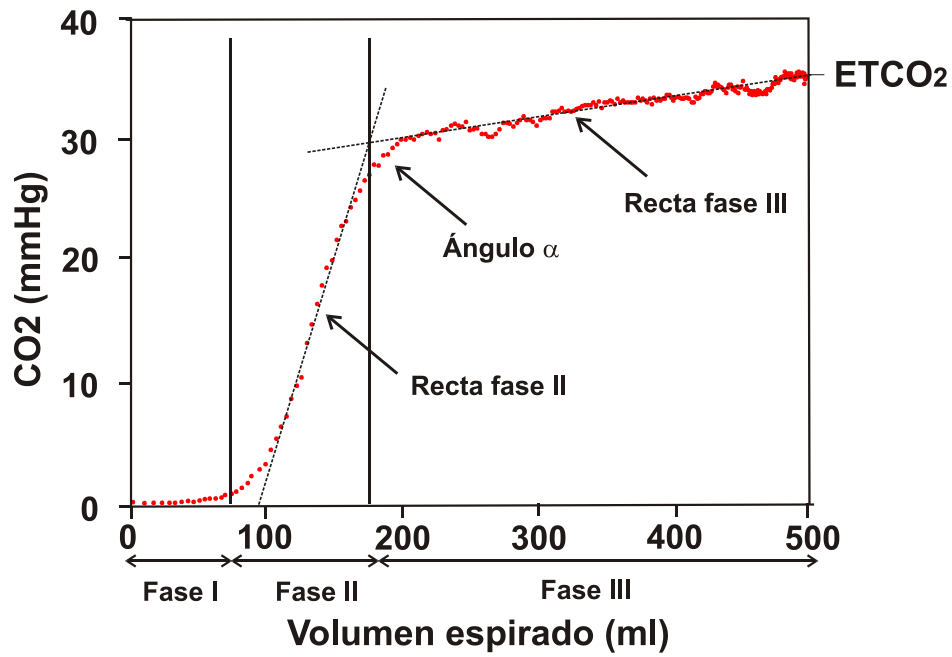


Fig.2.2 A: Variables de interés de la CV.

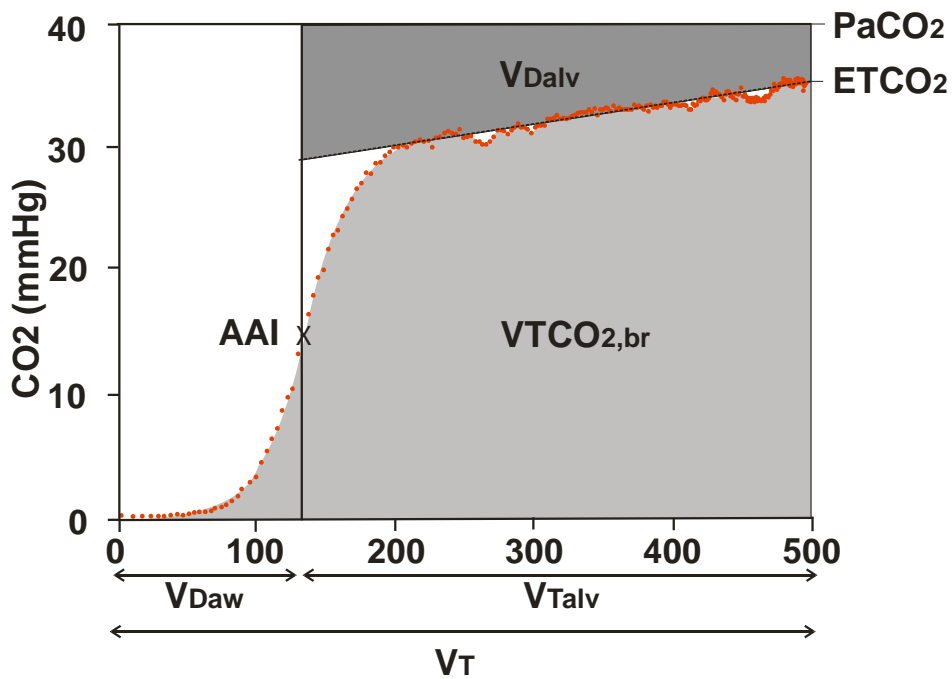


Fig.2.2 B: Variables de interés de la CV.

La AAI es un indicador de la interacción entre la convección y la difusión a nivel bronquiolar. La posición de este punto varía debido a la asimetría en la respuesta respiratoria en ambos pulmones [29] y representa el límite entre el V_{Daw} y el V_{Talv} [8].

Como se mencionó, la AAI, por convención o por conveniencia se ubica en el punto medio de la fase II. Engel [27] y Paiva [28] mediante simulaciones matemáticas obtuvieron evidencias teóricas de esta suposición.

La determinación en forma precisa de la AAI tiene connotaciones clínicas importantes: en primer lugar, en pacientes ventilados mecánicamente, la ventilación alveolar puede ajustarse en forma no invasiva si se conoce el valor de V_{Talv} . En segundo lugar, la ubicación precisa de este punto es primordial para el cálculo del espacio muerto y sus subcomponentes [9]. En otras palabras, la mayoría de las variables derivadas más importantes de la CV dependen en gran medida de la determinación correcta de esta interfase.

S_{III} es otra de las variables derivadas de la CV más importantes junto a la AAI, por ser un indicador de la eficiencia en la eliminación de CO_2 alveolar. Está directamente relacionada con la distribución de la ventilación y la perfusión dentro de los pulmones. Varios autores remarcan el rol de S_{III} como una herramienta no invasiva para la estimación de la relación V/Q [21, 30]. En general, un incremento en S_{III} significa una distribución heterogénea de la ventilación como se observa en el asma [31], enfisema [19] o atelectasis (colapso de una parte periférica del pulmón o de todo el pulmón, debido a la obstrucción de la vía aérea, en bronquios o bronquiolos, o también provocado por una respiración muy superficial, que impide el intercambio gaseoso) [31]. En contraste, una disminución en el valor de S_{III} se relaciona con una distribución más homogénea de la ventilación como puede observarse durante un tratamiento eficaz del broncoespasmo [1] o luego de la aplicación de una maniobra de reclutamiento pulmonar [32].

2.2 Consideraciones sobre las diferentes metodologías de cálculo de V_{Daw} y S_{III}

Wolff *et al.* [13] estudian diferentes métodos para la estimación de la AAI, con el fin de obtener el valor de V_{Daw} .

- El método del umbral de Olsson *et al.* [10] se basa en cálculos realizados sobre la fase I. Supone un umbral calculado tomando un porcentaje del valor de ETCO_2 , considera el V_{Daw} como el valor del volumen espirado que corresponde al primer valor de CO_2 que supera dicho umbral.

- El método de *diferenciación*, es el más simple. Este método considera los datos de la fase II, realizando la diferenciación discreta y considerando el máximo de la serie obtenida. Esta metodología es extremadamente susceptible al ruido.

- El método *de integración* de Langley *et al.* [9], posteriormente utilizado por Fletcher *et al.* [11, 33-36] utiliza la fase III para la estimación de la AAI. Se basa en el ajuste de un polinomio de primero o segundo orden al resultado de la integración de la CV y el cálculo del V_{Daw} como el punto de intersección del polinomio con el eje de las abscisas (volumen espirado). La implementación de este método presenta buena reproducibilidad. Sin embargo, al basarse en la fase III y no en la fase II, sobreestima sistemáticamente el valor de V_{Daw} .

- El método de V_{Daw_PIE} (*pre interface expirate*) [37], en primer lugar, selecciona los valores que corresponden a la fase II, para ello considera el valor medio de la concentración de CO_2 y duplica el valor de volumen espirado que corresponde a este valor. En segundo lugar, calcula la primera derivada sobre los valores seleccionados en el punto previo y grafica estos valores vs. el volumen espirado obteniendo la función de distribución. En tercer lugar, calcula el valor medio de esta distribución (igual al momento de primer orden normalizado de la distribución). Este valor es el V_{Daw_PIE} . Este método falla en aquellos casos (como los pacientes con EPOC) con pendientes de fase III considerables y V_T pequeños, además, la selección de los valores de la fase II sobre los cuales realiza el cálculo se seleccionan en forma arbitraria.

- La modificación de Wolff *et al.* sobre el método V_{Daw_PIE} realiza una corrección de la fase III, para minimizar los errores cometidos por el método anterior en la automatización de la selección de datos de la fase II que serán utilizados en la estimación de la AAI. Se basa en obtener una función auxiliar que contempla la pendiente de la fase III y modificar los valores originales de la CV utilizando esta función auxiliar con el fin de obtener una fase III plana ($S_{III}=0$).

Los métodos descritos anteriormente están fuertemente influenciados por el ruido de adquisición, la forma de la CV y la frecuencia de muestreo al trabajar sobre datos discretos.

Tang *et al.* [24], como Wolff *et al.* [13], analizaron el comportamiento y la sensibilidad al ruido de varias técnicas aplicadas al análisis de la CV. Estos autores demostraron la influencia que tienen los factores mencionados en la sección 2.1 sobre los métodos de cálculo más utilizados y la importancia de la medición del V_{Daw} (a través de la AAI) basándose en la fase II del capnograma. Ellos mostraron que la dispersión es

más alta y la reproducibilidad es menor en aquellas técnicas que basan su cálculo en las fases I [8] y III [9, 12] de la CV, indicando además en qué casos subestiman o sobreestiman la posición del punto que indica la AAI.

Sobre estos métodos, Tang *et al.* [24] enfatizan que el método de Fowler es uno de los más afectados por el ruido para el cálculo de las variables derivadas de la CV. Sin embargo, sigue siendo el método de referencia considerado por la mayoría de los autores. Los métodos estudiados por Tang *et al.* están basados en la integración de la CV.

El método de Hatch *et al.* [8] o Langley *et al.* [9] se basa en encontrar una recta de ajuste a la parte más lineal del resultado de la integración de la CV (volumen espirado de CO₂) vs. volumen espirado. La intersección de dicha recta con el eje de las abscisas es una estimación del V_{Daw}. Sin embargo este método no contempla la pendiente positiva que tiene la S_{III} en la mayoría de los capnogramas, la cual produce que la integración de la CV resulte cuadrática en lugar de lineal.

Cumming y Guyatt [12] y Wolff *et al.* [13] utilizan la misma metodología pero ajustando con un polinomio de segundo orden.

Bowes *et al.* [14] utilizan un polinomio de tercer grado que permite ajustar los cambios en la pendiente de la fase III.

La modificación que Tang *et al.* realizan a la técnica de Cumming y Guyatt [12], considera el ajuste de un polinomio de segundo orden a los valores comprendidos entre el 40% y el 80% del volumen espirado. Esta modificación presenta menor valor de desvío y menor valor de sensibilidad al ruido en el cálculo del V_{Daw}.

A pesar del hecho de que Tang *et al.* [24] muestren que la integración de la CV reduce el ruido y estabiliza la determinación de la interfase, su enfoque no resuelve el problema de la sobreestimación inherente a todos los métodos que utilizan la fase III como referencia.

En los métodos de cálculo de la AAI basados en la integración de la CV, el ajuste depende de la pendiente que presente la fase III; es decir depende de la morfología de la misma.

Por otro lado, el método de Fowler, y los que se basan éste, necesitan de la definición de la fase III, por lo tanto no resuelven el problema, como puede verse en la Fig. 2.4, donde la zona del ángulo α queda incluida en el intervalo considerado para la obtención de la recta de regresión de la fase III. Son, por ejemplo, los casos de

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*EPOC*) [19]. En estos casos se produce una sobreestimación de la S_{III} que causa una subestimación en el cálculo de V_{Daw} .

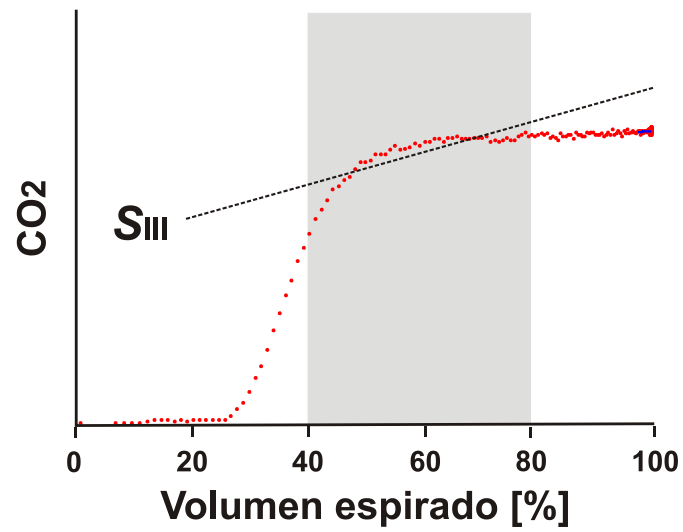


Fig.2.4: Sobreestimación de S_{III} .

En el capítulo siguiente se realiza un estudio del método de Fowler y se demuestra mediante funciones propuestas *ad-hoc* que dicho método presenta problemas frente a cambios en las pendientes de las fases II, fase III y en presencia de ruido.

Las funciones presentadas para la simulación son definidas específicamente para el análisis del método Fowler en forma analítica.

2.3 Referencias

- [1] P. M. Gustafsson, H. K. Ljungberg, and B. Kjellman, "Peripheral airway involvement in asthma assessed by single-breath SF6 and He washout," *Eur. Respir. J.*, vol. 21, pp. 1033-9, Jun 2003.
- [2] E. G. Wong, G. K. Prisk, R. H. Hastings, and R. Dueck, "Capnographic identification of expiratory flow limitation," *Anesthesiology* p. 109 A1230, 2008.
- [3] G. M. Nichol, D. B. Michels, and H. J. Guy, "Phase V of the single-breath washout test," *J. Appl. Physiol.*, vol. 52, pp. 34-43, Jan 1982.
- [4] F. Verschuren, G. Liistro, R. Coffeng, F. Thys, J. Roeseler, F. Zech, and M. Reynaert, "Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department," *Chest*, vol. 125, pp. 841-50, Mar 2004.
- [5] F. Verschuren, E. Heinonen, D. Clause, J. Roeseler, F. Thys, P. Meert, E. Marion, A. El Gariani, J. Col, M. Reynaert, and G. Liistro, "Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism," *Intensive Care Med.*, vol. 30, pp. 2129-32, Nov 2004.
- [6] G. Tusman, F. Suarez-Sipmann, S. H. Bohm, T. Pech, H. Reissmann, G. Meschino, A. Scandurra, and G. Hedenstierna, "Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model," *Intensive Care Med.*, vol. 32, pp. 1863-71, Nov 2006.
- [7] W. S. Fowler, "Lung function studies; the respiratory dead space," *Am. J. Physiol.*, vol. 154, pp. 405-16, Sep 1 1948.
- [8] T. Hatch, K. M. Cook, and P. E. Palm, "Respiratory dead space," *J. Appl. Physiol.*, vol. 5, pp. 341-7, Jan 1953.
- [9] F. Langley, P. Even, P. Duroux, R. L. Nicolas, and G. Cumming, "Ventilatory consequences of unilateral pulmonary artery occlusion.," *Coll. Inst. Natl. Santé Rech. Med.*, vol. 51, pp. 209-14, 1975.
- [10] S. G. Olsson, R. Fletcher, B. Jonson, L. Nordstom, and O. Prakash, "Clinical studies of gas exchange during ventilatory support--a method using the Siemens-Elema CO2 analyzer," *Br. J. Anaesth.*, vol. 52, pp. 491-9, May 1980.
- [11] R. Fletcher, B. Jonson, G. Cumming, and J. Brew, "The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide," *Br. J. Anaesth.*, vol. 53, pp. 77-88, Jan 1981.
- [12] G. Cumming and A. R. Guyatt, "Alveolar gas mixing efficiency in the human lung," *Clin. Sci. (Lond.)*, vol. 62, pp. 541-7, May 1982.
- [13] G. Wolff, J. X. Brunner, W. Weibel, C. L. Bowes, R. Muchenberger, and W. Bertschmann, "Anatomical and series dead space volume: concept and measurement in clinical praxis.," *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*, vol. 2, pp. 299-307, 1989.
- [14] C. L. Bowes, J. D. Richardson, G. Cumming, and K. Horsfield, "Effect of breathing pattern on gas mixing in a model with asymmetrical alveolar ducts," *J. Appl. Physiol.*, vol. 58, pp. 18-26, Jan 1985.
- [15] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead

- space and slope of phase III," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 23, pp. 197-206, Aug 2009.
- [16] A. B. Crawford, M. Makowska, M. Paiva, and L. A. Engel, "Convection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects," *J. Appl. Physiol.*, vol. 59, pp. 838-46, Sep 1985.
- [17] B. Dutrieue, F. Vanholsbeeck, S. Verbanck, and M. Paiva, "A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes," *J. Appl. Physiol.*, vol. 89, pp. 1859-67, Nov 2000.
- [18] H. Enghoff, "Volume inefficax. Bemerkungen zur Frage des schädlichen Raumes," *Upsala Läkaref Förh* vol. 44, pp. 191-218, 1938.
- [19] J. D. Schwardt, G. R. Neufeld, J. E. Baumgardner, and P. W. Scherer, "Noninvasive recovery of acinar anatomic information from CO₂ expirograms.," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 22, pp. 293-306, 1994.
- [20] G. Tusman, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and E. Turchetto, "Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia," *Can. J. Anaesth.*, vol. 51, pp. 723-7, Aug-Sep 2004.
- [21] B. You, R. Peslin, C. Duvivier, V. D. Vu, and J. P. Grilliat, "Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices," *Eur. Respir. J.*, vol. 7, pp. 318-23, Feb 1994.
- [22] L. Blanch, R. Fernandez, P. Saura, F. Baigorri, and A. Artigas, "Relationship between expired capnogram and respiratory system resistance in critically ill patients during total ventilatory support," *Chest*, vol. 105, pp. 219-23, Jan 1994.
- [23] H. Worth, "Cournand lecture. Expiratory partial pressure curves in the diagnosis of emphysema," *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, vol. 22, pp. 191-9, Mar-Apr 1986.
- [24] Y. Tang, M. J. Turner, and A. B. Baker, "Systematic errors and susceptibility to noise of four methods for calculating anatomical dead space from the CO₂ expirogram," *Br. J. Anaesth.*, vol. 98, pp. 828-34, Jun 2007.
- [25] A. H. Kars, J. M. Bogaard, T. Stijnen, J. de Vries, A. F. Verbraak, and C. Hilvering, "Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve," *Eur. Respir. J.*, vol. 10, pp. 1829-36, Aug 1997.
- [26] D. M. Gomez, "A physico-mathematical study of lung function in normal subjects and in patients with obstructive pulmonary diseases," *Med. Thorac.*, vol. 22, pp. 275-94, 1965.
- [27] L. A. Engel, "Gas mixing within the acinus of the lung," *J. Appl. Physiol.*, vol. 54, pp. 609-18, Mar 1983.
- [28] M. Paiva, "Gas transport in the human lung," *J. Appl. Physiol.*, vol. 35, pp. 401-10, Sep 1973.
- [29] L. Blanch, U. Lucangelo, J. Lopez-Aguilar, R. Fernandez, and P. V. Romero, "Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure," *Eur. Respir. J.*, vol. 13, pp. 1048-54, May 1999.
- [30] B. I. Hoffbrand, "The expiratory capnogram: a measure of ventilation-perfusion inequalities," *Thorax*, vol. 21, pp. 518-23, Nov 1966.

- [31] G. Tusman, O. Corrado, B. S.H., F. Melkfun, and C. Nador, "Análisis del espacio muerto durante la cirugía cardíaca," *Rev. Arg. Anest.*, vol. 60, pp. 75-83, 2002.
- [32] G. Tusman, S. H. Bohm, F. S. Sipmann, and S. Maisch, "Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia," *Anesth. Analg.*, vol. 98, pp. 1604-9, table of contents, Jun 2004.
- [33] R. Fletcher and B. Jonson, "Prediction of the physiological dead space/tidal volume ratio during anaesthesia/IPPV from simple pre-operative tests," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 25, pp. 58-62, Feb 1981.
- [34] R. Fletcher and B. Jonson, "Deadspace and the single breath test for carbon dioxide during anaesthesia and artificial ventilation. Effects of tidal volume and frequency of respiration," *Br. J. Anaesth.*, vol. 56, pp. 109-19, Feb 1984.
- [35] R. Fletcher, "Deadspace, invasive and non-invasive," *Br. J. Anaesth.*, vol. 57, pp. 245-9, Mar 1985.
- [36] R. Fletcher, "On-line expiratory CO2 monitoring," *Int. J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 3, pp. 155-63, 1986.
- [37] G. Wolff and J. X. Brunner, "Series dead space volume assessed as the mean value of a distribution function," *Int. J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 1, pp. 177-81, 1984.



Capítulo 3

Consideraciones sobre el método de Fowler

Capítulo 3

Consideraciones sobre el método de Fowler

En el Capítulo 2 se enumeran diferentes metodologías de cálculo de variables derivadas de interés de la CV; sin embargo el método de referencia considerado por la mayoría de los autores es el método de Fowler. Se demuestra en el presente capítulo que el método de Fowler calcula correctamente la AAI sólo si la CV es una función de tipo sigmoidea simétrica y con pendiente de fase III nula y que dicho método resulta afectado no sólo por una pendiente de fase III positiva sino también por cambios en la pendiente de fase II, para lo cual se realizan simulaciones con funciones definidas *ad-hoc*.

Se verifica, además, la sensibilidad al ruido que presenta el método de Fowler [1], comentada por Tang *et al.* [2].

3.1 Análisis del efecto de S_{III} positivas sobre el cálculo de V_{Daw} con el método de Fowler en capnogramas simulados

Como ya se ha mencionado, Fowler determina V_{Daw} utilizando el método de igualación de áreas para la ubicación de la AAI. En su trabajo considera una función sigmoidea simétrica como aproximación de la CV, en la cual las áreas iguales p y q quedan a los lados de la línea vertical posicionada en el punto medio de la fase II (ver Fig.3.1).

Para fines de evaluación se define en el presente capítulo una CV simétrica (Fig. 3.1) que simula a la utilizada en el estudio original de Fowler [1], por medio de la siguiente ecuación:

$$f(V_{exp}) = \frac{PETCO_2}{1 + e^{-w(V_{exp} - V_{Daw})}}, \quad (1)$$

donde: $PETCO_2 = 36$ mmHg , V_{exp} [ml] $\in [0,400]$, $w = 0.07$ y $V_{Daw} = 130$ ml. Estos valores se seleccionan considerando la respiración normal de un paciente anestesiado de 66 kg de peso bajo ventilación mecánica con VT de 6 ml/kg.

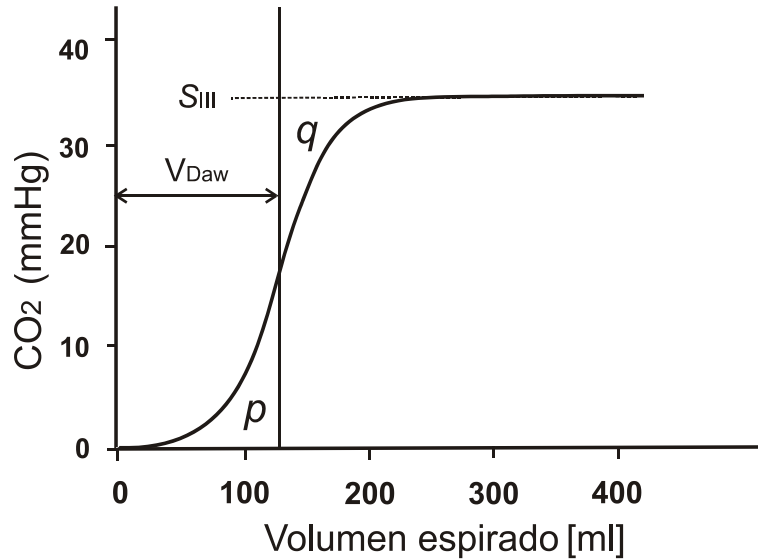


Fig. 3.1: Método de Fowler (sigmoidea simétrica).

Las áreas p y q se calculan respectivamente por integración como indican las siguientes ecuaciones:

$$p = \int_0^{V_{Daw}} f(V_{exp}) dV_{exp} ; \quad (2)$$

$$q = PETCO_2 * (V_T - V_{Daw}) - \int_{V_{Daw}}^{V_T} f(V_{exp}) dV_{exp} .$$

En este caso particular $p = q = 0.356$ [l * mmHg]. La igualdad en las áreas p y q permanece constante independientemente de los valores que tomen V_T , $PETCO_2$ y V_{Daw} siempre que $S_{III} = 0$. Sin embargo, una CV real presenta una S_{III} positiva lo cual hace que el capnograma resulte asimétrico. Para simular esto se incluye en la siguiente ecuación el efecto de la pendiente positiva [3]:

$$f(V_{exp}) = \begin{cases} \frac{PETCO_2}{1 + e^{-w(V_{exp} - V_{Daw})}} & V_{exp} < c \\ \frac{PETCO_2}{1 + e^{-w(c - V_{Daw})}} + a V_{exp} + b & V_{exp} \geq c . \end{cases} \quad (3)$$

Los valores a y b son los parámetros de la recta que simula la parte correspondiente a la fase III con pendiente positiva. El valor de c se elige, en cada caso, para que la función no presente discontinuidad, es decir, corresponde al punto en el cual la pendiente de la sigmoidea iguala a la pendiente de la recta que se desea simular. A partir de dicho valor la fase III es una recta. Las fases I y II no presentan cambios.

La Fig.3.2 muestra las gráficas de las funciones, evaluadas para cinco valores de pendiente seleccionados. Para probar el efecto que produce la pendiente positiva de fase III en el cálculo de la AAI por el método de Fowler, se simularon valores de S_{III} , desde 0 a 0.05 mmHg/ml con paso 0.01 mmHg/ml.

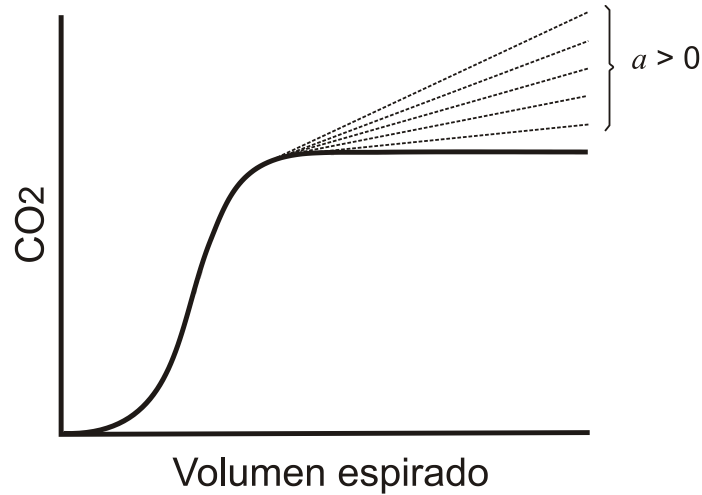


Fig.3.2: CV con diferentes valores de S_{III} .

La Tabla 3.1 muestra el efecto de las pendientes positivas de fase III simuladas, sobre la posición de la AAI. En la CV simulada con $S_{III} = 0$ donde las áreas p y q resultan iguales, el método de Fowler ubica la AAI en el punto de inflexión de la CV (130 ml) [3].

Tabla 3.1

Efecto de la pendiente de fase III sobre V_{Daw} calculado por el método de Fowler.

a (mmHg/ml)	p (l * mmHg)	q	V_{Daw} (FM) (ml)
0	0.356	0.356	130.02
0.01	0.334	0.333	128.77
0.02	0.321	0.319	127.97
0.03	0.309	0.308	127.27
0.04	0.299	0.298	126.67
0.05	0.290	0.290	126.07

a = pendiente simulada de fase III, V_{Daw} (FM) = espacio muerto anatómico calculado por método de Fowler.
 p y q = "áreas iguales" calculadas por Fowler.

Con el incremento progresivo de S_{III} , el cálculo de las áreas p y q por el método Fowler subestima sistemáticamente la AAI, subestimando en consecuencia V_{Daw} , desde 128.77 ml a 126.07 ml. En el caso del cálculo de la AAI como punto de inflexión de la CV, éste no resulta afectado por el cambio en la pendiente de la fase III, ya que al no haber modificación en la fase II dicho punto no se modifica y su valor permanece en 130 ml.

Para el cálculo de Fowler es necesario tomar un paso determinado para la integración analítica de ambas áreas, ya que el punto de cálculo (límite superior de la integración de p e inferior en la integración de q) debe “moverse” hasta encontrar el valor del volumen espirado que hace que las áreas sean iguales. Por lo tanto el error depende del paso tomado, en este caso 0.05 ml. Es por ello que en la Tabla 3.1, para $a = 0$ (equivalente a $S_{III} = 0$) V_{Daw} presenta un valor ligeramente superior al verdadero y las áreas p y q difieren ligeramente entre sí.

3.2 Análisis del efecto de la variación de S_{II} sobre el cálculo de V_{Daw} con el método de Fowler en capnogramas simulados

El segundo paso en la simulación es probar el efecto que tiene un cambio en la pendiente de fase II en el cálculo de la posición de la AAI. Se consideran valores del parámetro w , desde 1 a 0.03 mmHg/ml permaneciendo S_{III} constante en 0.05 mmHg/ml. Este parámetro es el que controla la pendiente de la fase II (Fig. 3.3) [3].

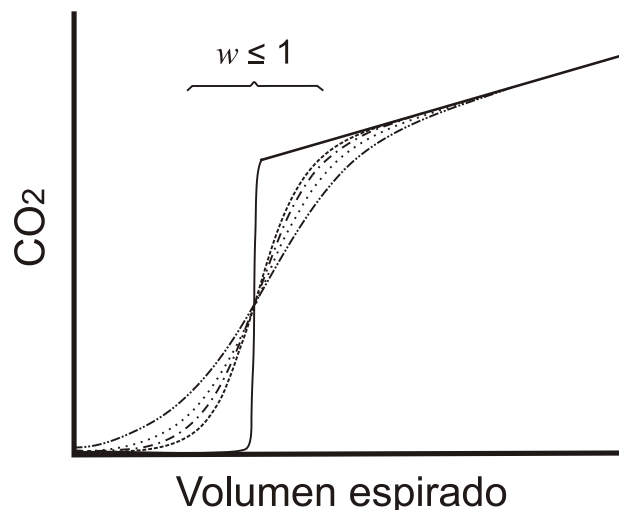


Fig.3.3: CV con diferentes valores de w .

En la Tabla 3.2 se muestra el efecto que tiene el cambio en la pendiente de la fase II (S_{II}), sobre el cálculo de V_{Daw} . A medida que se incrementa progresivamente el

valor de S_{II} (manteniendo constante S_{III} en 0.05 mmHg/ml), la posición de V_{Daw} se sobreestima, desde 130 a 136.39 ml. Como en el caso precedente, el punto de inflexión no varía, por lo tanto el cálculo de la AAI no resulta afectado, siendo su valor de 130 ml.

Tabla 3.2

Efecto del cambio en la pendiente de fase II sobre V_{Daw} calculado con el método de Fowler.

w (1/ml)	p (l * mmHg)	q	V_{Daw} (FM) (ml)
1	0.025	0.024	130.01
0.060	0.416	0.416	130.13
0.050	0.499	0.499	130.48
0.040	0.625	0.624	131.76
0.030	0.831	0.831	136.39

w = parámetro de la función presentada en la ec. (3), V_{Daw} (FM) = espacio muerto anatómico calculado por el método de Fowler, p y q = "áreas iguales" calculadas por Fowler.

3.3 Cálculo de la dispersión en los valores de V_{Daw} y S_{III} obtenidos con el método de Fowler, en presencia de ruido

En este apartado se estudia la dispersión que se produce en presencia de ruido superpuesto en los valores de V_{Daw} y S_{III} calculados con el método de Fowler.

Debido a la ausencia de un método de referencia, se genera una CV ideal utilizando la ec. (3), como función de referencia. Dicha función se evalúa en un conjunto de valores del volumen espirado (V_{exp}) obteniéndose un conjunto de valores discretos de CO_2 , $f_{(V_{exp})}$. Para evaluar estadísticamente el desempeño del método se generan conjuntos de datos adicionando ruido gaussiano con media cero ($\mu = 0$) y varianza σ^2 , $N(\mu, \sigma^2)$ a cada valor de CO_2 del conjunto original.

Se consideran dos simulaciones diferentes:

- Caso A: adición de ruido gaussiano

$$f_e(V_{exp}) = f(V_{exp}) + N(\mu, \sigma).$$

- Caso B: adición de ruido gaussiano directamente proporcional al valor de CO_2 .

$$f_e(V_{\text{exp}}) = f(V_{\text{exp}}) + N(\mu, \sigma) * \frac{f(V_{\text{exp}})}{10}.$$

Cabe aclarar que este estudio es teórico, sólo a fin de evaluar el método de Fowler utilizado en la mayoría de las publicaciones como método de referencia, ya que en una CV normal, la concentración de CO₂, es decir $f(V_{\text{esp}})$, no podría ser negativa, lo cual ocurre al sumar ruido. El segundo tipo (B) es más cercano a los casos reales, ya que presenta poco error en valores bajos de V_{esp} y mayor error en valores altos. Esto es lo que normalmente se encuentra en las CV reales. Por este motivo, en la definición del Caso B, el ruido sumado está “pesado” por el valor de la ordenada.

En la Tabla 3.3 se muestran los resultados obtenidos en el cálculo de V_{Daw} y S_{III} con el método de Fowler para las dos simulaciones consideradas, los valores de pendientes a y los σ se seleccionaron con el fin de obtener capnogramas con características similares a los reales.

Tabla 3.3
Valores de V_{Daw} y S_{III} para ruido gaussiano superpuesto, con $\mu=0$.

Caso	σ	a	S_{III} (FM) (mmHg/mL)	V_{Daw} (FM) (mL)
A	0.5	0.0100	0.0166 ± .0003	128.70 ± 1.0
A	0.9	0.0100	0.0178 ± .0005	128.72 ± 0.9
A	0.5	0.0500	0.0542 ± .0002	124.70 ± 1.0
A	0.9	0.0500	0.0541 ± .0005	124.46 ± 1.8
B	0.1	0.0100	0.0166 ± .0002	128.44 ± 0.1
B	0.5	0.0100	0.0164 ± .0010	128.37 ± 0.4
B	0.1	0.0500	0.0542 ± .0002	124.64 ± 0.1
B	0.5	0.0500	0.0541 ± .0011	124.71 ± 0.2

$S_{\text{III}}(\text{FM})$: pendiente fase III calculada con el método de Fowler

$V_{\text{Daw}}(\text{FM})$: espacio muerto anatómico calculado con método de Fowler
(Media ± SD, n=100).

Para cada caso de la Tabla 3.3 se generaron 100 conjuntos de datos con ruido, se seleccionaron para el Caso A valores de σ entre 0.5 y 0.9 y para el Caso B, σ entre 0.1 y 0.5. La diferencia entre los distintos valores de dispersión se debe a la manera en que son generados los datos con ruido, ya que en el caso B al ser pesados por el valor de CO₂ la dispersión sería excesiva, no resultando en este caso capnogramas con

características similares a los reales. En cuanto a las pendientes se adoptan los valores extremos de los considerados en la Tabla 3.1. En la Tabla 3.3 se muestran las medias y desvíos de V_{Daw} y S_{III} obtenidos con el método de Fowler, calculados para los casos A y B. Se observa que en todos los casos el Método de Fowler sobreestima S_{III} (que debería ser 0.01 ó 0.05, según corresponda al valor de a) y subestima, en consecuencia, el valor de V_{Daw} .

El capnograma ideal generado es de suma utilidad para la evaluación y comparación de diferentes metodologías en cuanto al estudio de la de la sensibilidad al ruido (robustez) y los errores de cálculo en las variables derivadas. Sin embargo, las CV reales presentan gran variabilidad, situación que no es representada en los capnogramas simulados. En el siguiente capítulo se consideran las complicaciones que surgen al aplicar técnicas de cálculo de los valores de variables derivadas en datos reales.

3.4 Referencias

- [1] W. S. Fowler, "Lung function studies; the respiratory dead space," *Am. J. Physiol.*, vol. 154, pp. 405-16, Sep 1 1948.
- [2] Y. Tang, M. J. Turner, and A. B. Baker, "Systematic errors and susceptibility to noise of four methods for calculating anatomical dead space from the CO₂ expirogram," *Br. J. Anaesth.*, vol. 98, pp. 828-34, Jun 2007.
- [3] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 23, pp. 197-206, Aug 2009.



Capítulo 4

Estudio de capnogramas reales:
métodos de aproximación
funcional para su ajuste

Capítulo 4

Estudio de capnogramas reales: métodos de aproximación funcional para su ajuste

En este capítulo se presentan conceptos generales relacionados con el aprendizaje a partir de datos y los modelos posibles a utilizar considerando los problemas típicos que presentan los registros de CV. Estos registros presentan cierta complejidad o dificultad característica en la obtención de datos experimentales provenientes de fuentes biomédicas, que deben ser tenidos en cuenta al plantear la obtención de una función aproximante. Algunos de estos factores son inherentes a la naturaleza del proceso respiratorio en sí mismo y otros son producto de la adquisición, ya sea por la sensibilidad de los sensores involucrados, por la velocidad de muestreo del capnógrafo o directamente por factores relacionados con la fisiología respiratoria y ciertas patologías.

4.1 Aprendizaje a partir de datos

En los últimos años, se ha dado un crecimiento explosivo de los *métodos de aprendizaje* (o estimación de dependencias) a partir de datos. Esto es debido a la disponibilidad de computadoras y sensores de bajo costo, además de las tecnologías para recolección y almacenamiento de datos (bases de datos).

Un *método de aprendizaje* es un algoritmo que estima un mapeo desconocido (dependencia) entre las entradas y salidas de un sistema a partir de datos disponibles [1].

El problema del aprendizaje es complejo. Para hallar un modelo a partir de un conjunto finito de datos, en general se requiere:

1. un conjunto de funciones de aproximación.
2. conocimiento a priori utilizado para seleccionar entre las funciones de (1) aquellas que puedan ajustar en forma conveniente a los datos.
3. un principio inductivo (o método de inferencia), que combine el conocimiento a priori de (2) con los datos disponibles para obtener una estimación de la dependencia verdadera desconocida. Un principio inductivo especifica *qué* es lo que se necesita hacer, pero no dice *cómo* hacerlo.

4. un método de aprendizaje propiamente dicho, es decir, la implementación de un determinado principio de inducción para una clase dada de funciones de aproximación.

Debe puntualizarse que para un principio inductivo dado existen infinitos métodos de aprendizaje que corresponden a diferentes clases de funciones de aproximación y/o diferentes técnicas de optimización. Dependiendo de la elección de la función de pérdida (medida de bondad del ajuste) y de la clase de funciones aproximantes, un principio inductivo se puede implementar por una variedad de métodos (estimadores de máxima verosimilitud, regresión lineal, métodos polinomiales, redes neuronales de topología fija, modelos difusos, etc.) [1]. El principio ERM (*Empirical Risk Minimization*) [2], por ejemplo, se utiliza típicamente en el ajuste clásico (paramétrico) donde se tiene el modelo (función aproximante) y los parámetros se estiman a partir de los datos. Este enfoque es bueno siempre y cuando el número de datos sea mayor que la complejidad del modelo (o número de parámetros libres).

Los métodos para estimar dependencias a partir de datos se han explorado en diversos campos tales como la estadística (regresión multivariable y clasificación), ingeniería (reconocimiento de patrones), y ciencias de la computación (inteligencia artificial y aprendizaje automático conocido como *machine learning*) [1]. En los últimos tiempos, el interés en el aprendizaje a partir de datos, resultó en el desarrollo de metodologías inspiradas en procesos biológicos, tales como las redes neuronales artificiales, sistemas difusos y algoritmos genéticos.

Existen dos tipos de métodos de aprendizaje; *supervisado* y *no supervisado*. El aprendizaje *supervisado* se utiliza para estimar una dependencia de entrada-salida desconocida a partir de muestras de entrada-salida conocidas. La clasificación y la regresión entran en este grupo. El término *supervisado* denota el hecho de que los valores de salidas para los datos de entrada son conocidos. En el aprendizaje *no supervisado* sólo se conocen las entradas (no las salidas correspondientes a dichas entradas). El objetivo en este tipo de problemas es estimar las distribuciones de probabilidad de las entradas o descubrir estructuras o agrupamientos naturales (*clusters*) en los datos.

Las metodologías utilizadas en problemas de aprendizaje pueden dividirse en cuatro clases:

- Clasificación
- Regresión

- Estimación de densidad
- Agrupamiento (*clustering*) o cuantización vectorial

Para cada uno de estos métodos, la naturaleza de la medida de la bondad del ajuste y la salida (y) pueden diferir. Sin embargo, el objetivo de minimizar un funcional de riesgo (también denominado: función de costo, función error, norma, función objetivo, función de mérito, índice de performance o función de pérdida) utilizando datos de entrenamiento, es común a todos los problemas de aprendizaje [3].

El caso de la aproximación de una serie de datos (en este caso los capnogramas) con una función continua en la que es necesario realizar cálculos de diferenciales o integrales para obtener variables derivadas de interés, puede ser modelado mediante métodos de regresión.

4.2 Aproximación funcional

El problema clásico unidimensional es la aproximación de una función real $f(t)$ por una función aproximante $f_a(t, \mathbf{x})$ donde t es la variable independiente y \mathbf{x} es un vector con un número fijo (y finito) de parámetros x_i . El típico problema a resolver en ingeniería es la interpolación o aproximación de un conjunto de P puntos datos dispersos y ruidosos. En general no es común aproximar una función univariable $f(t)$ o multivariable $f(\mathbf{t})$ por otra función $f_a(t, \mathbf{x})$ [3] (ver Apéndice A).

Dos temas importantes a tener en cuenta en un problema de aproximación son: el tipo de función aproximante a utilizar y la medida de la bondad de la aproximación. Esto también se conoce como la elección de la *forma* y la *norma*.

La elección de la función aproximante es más importante que la de la medida de bondad del ajuste (función distancia o norma que mide la distancia entre f y f_a). Desafortunadamente, no existe un método que permita determinar cuál, de entre muchas funciones aproximantes, resultará la mejor para la aproximación. Las funciones más utilizadas actualmente son las tangentes hiperbólicas, algunas funciones de base radial (gaussianas y multicuadráticas), funciones polinomiales, y las funciones de pertenencia aplicadas en modelos difusos (gaussiana, triangular, trapezoidal, *singleton*). Estas funciones son llamadas de “activación” en Redes Neuronales (perceptrones multicapa), “base” en las funciones de base radial (RBF, *radial basis function*) y “funciones de pertenencia” en los modelos lógicos difusos (se verá en el Capítulo 5). Estos modelos, junto con las máquinas de soporte vectorial, son los más utilizados en Inteligencia

Computacional y problemas de aprendizaje. Idealmente la elección del tipo de función aproximante refleja el conocimiento a priori que se tiene del sistema (dependencia desconocida).

Existe, por otro lado, una distinción importante entre tipos de funciones aproximantes: *lineal* o *no lineal*, haciendo hincapié en que la noción de no linealidad se refiere a los parámetros [4].

Otra cuestión importante a ser resuelta es la elección de la *norma*, ya que si la función aproximante es compatible con aquella que generó los datos, entonces casi cualquier medida razonable conducirá a una aproximación aceptable. Si ello no ocurre, no cualquier norma puede ser utilizada, en la mayoría de los casos prácticos una norma se elige por sobre otra.

La *norma* de la aproximación es una medida de cuan bien una determinada función aproximante ajusta a un conjunto de datos. Las *normas* son escalares (positivos) utilizados como medida de error, distancia, etc, dependiendo del contexto. Usualmente representa un error, la más común de las definiciones matemáticas de *norma* sobre un conjunto de datos discretos, es la norma L_p (Hölder). Asumiendo que la función subyacente desconocida $f(t)$ genera un conjunto de datos discretos de los cuales se conocen \mathbf{P} valores, las normas L_p más utilizadas son:

$$L_1: \|f - f_a\|_1 = \sum_i^P |f(t_i) - f_a(t_i)| \quad (\text{valor absoluto}),$$

$$L_2: \|f - f_a\|_2 = \left(\sum_i^P |f(t_i) - f_a(t_i)|^2 \right)^{1/2} \quad (\text{norma euclidiana}),$$

$$L_\infty: \|f - f_a\|_\infty = \max_i |f(t_i) - f_a(t_i)| \quad (\text{norma de Chebyshev, uniforme o infinito}).$$

La norma L_2 es la mejor selección en el caso de datos con ruido normalmente distribuido (gaussiano). En este caso los parámetros estimados con la norma L_2 corresponden a la estimación de máxima verosimilitud. La norma L_1 es más conveniente que la norma Euclidiana para datos con *outliers*, ya que tiende a ignorarlos, en cambio la norma de Chebyshev es ideal para datos exactos con errores de distribución uniforme [3].

La norma L_2 o Euclidiana es la más utilizada universalmente por dos razones. En primer lugar, la presunción acerca del carácter gaussiano del ruido en la mayoría de los casos, es razonable y aceptable. En segundo término, esta norma es matemáticamente simple y tratable.

4.2.1 Regresión

La regresión es el proceso de estimación de una función de valores reales basado en conjunto finito de muestras con ruido. La salida del sistema en un problema de regresión es una variable aleatoria que toma valores reales y puede interpretarse como la suma de una función determinística y un error aleatorio con media cero.

En la formulación clásica del problema de regresión, se busca estimar un vector de parámetros de una función desconocida $f_a(\mathbf{t}, \mathbf{x}_0)$ a través de mediciones de la función con error en cada punto \mathbf{t}_i :

$$y_i = f_a(\mathbf{t}_i, \mathbf{x}_0) + \varepsilon_i ,$$

donde el error es independiente de \mathbf{t} y se distribuye de acuerdo a una densidad conocida. Basada en las observaciones de los datos $\mathbf{P} = \{(\mathbf{t}_i, y_i), i = 1, \dots, n\}$, la verosimilitud está dada por:

$$P(\mathbf{Z}|\mathbf{x}) = -\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - f_a(\mathbf{t}_i, \mathbf{x}))^2 - n \ln(\sqrt{2\pi}\sigma),$$

asumiendo distribución normal del error con media cero y varianza σ .

Maximizar la verosimilitud de la ecuación anterior es equivalente a minimizar el funcional:

$$R(\mathbf{x}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - f_a(\mathbf{t}_i, \mathbf{x}))^2 .$$

La mayoría de los métodos adaptativos prácticos utilizados en estadística, redes neuronales o modelos difusos usan clases de funciones no lineales en los parámetros; este caso es el de los modelos propuestos para las CV [1].

4.2.2 Optimización

Un tema importante en los métodos de aprendizaje es el procedimiento de optimización. La teoría de optimización y sus diferentes técnicas se utilizan para la búsqueda de los valores de un conjunto de parámetros que minimicen o maximicen la *función de costo* (*función error* o *norma*) elegida.

Por optimización se entiende la determinación de los valores extremos (máximos o mínimos) de una función en un dominio dado. Sin perder generalidad se considera sólo la minimización. Sea $f(\mathbf{x})$ una función real de variables reales x_1, x_2, \dots, x_m . Si \mathbf{x}^* minimiza la

función sin restricciones $f(\mathbf{x})$, entonces el gradiente de $f(\mathbf{x})$ evaluada en \mathbf{x}^* es cero, $\nabla f(\mathbf{x}) = 0$, es decir, \mathbf{x}^* es una solución del sistema de ecuaciones:

$$\partial f(\mathbf{x}) \partial x_i = 0 \quad (i = 1, 2, \dots, m).$$

Si se consideran funciones $f(\mathbf{x})$ no lineales en las variables \mathbf{x} , entonces lo que se tiene es un sistema de ecuaciones no lineales. En los problemas de aprendizaje lo que se busca es la minimización de la función de riesgo $R(\mathbf{x})$ a partir de los datos. Si se utiliza la función de pérdida cuadrática, el problema de minimización es equivalente a la estimación no lineal por mínimos cuadrados [5].

El punto donde $\nabla f(\mathbf{x}) = 0$ se denomina *punto crítico* o *estacionario*, puede ser un mínimo, un máximo o un punto de ensilladura de $f(\mathbf{x})$. Para que el punto \mathbf{x}^* sea un mínimo debe ser cero el gradiente en dicho punto y la matriz Hessiana de las derivadas segundas evaluada en \mathbf{x}^* :

$$\{H_f(\mathbf{x})\}_{ij} = \frac{\partial^2 f(\mathbf{x})}{\partial x_i \partial x_j},$$

debe ser positiva definida, en ese caso, \mathbf{x}^* es un mínimo de f . En el contexto del aprendizaje (estimación de parámetros) existen métodos que utilizan propiedades especiales de $\mathbf{H}_f(\mathbf{x})$ para mínimos cuadrados no lineales como el método de Gauss-Newton.

El método de Gauss-Newton reemplaza un problema mínimo cuadrático no lineal por una secuencia de problemas mínimo cuadráticos lineales. En determinados casos este método tiene una convergencia lenta o directamente no converge. El método de Levenberg-Marquadt es una buena alternativa en este caso (ver Apéndice A)[6-8].

Por otro lado en el campo de la Inteligencia Computacional existen otros métodos de optimización como, por ejemplo, los *Algoritmos Genéticos* que son algoritmos de optimización basados en mecanismos de selección natural y herencia genética. En este caso se utiliza la denominación de *fitness function* para la función de costo o riesgo [9, 10].

4.3 Datos experimentales

A continuación se enumeran las complejidades que se presentan en las CV obtenidas con capnógrafos utilizados en unidades de terapia intensiva y quirófanos (NICO DataColl, Respironics, Wallingford, USA). Estas complejidades pueden dificultar la aproximación funcional y por ende, el correcto cálculo de las distintas variables derivadas utilizadas por los especialistas médicos:

1. Heterogeneidad: El típico registro de CV (Fig.4.1) presenta una densidad de datos heterogénea. En la zona de valores bajos del volumen espirado, los datos presentan poca densidad y valores bajos de la variable dependiente (CO_2) con muy poca variación entre ellos (fase I). En la zona baja-media presenta baja densidad y alta variación (crecimiento abrupto, fase II) y por último la zona media-alta presenta valores con poca variación pero con alta densidad (fase III).

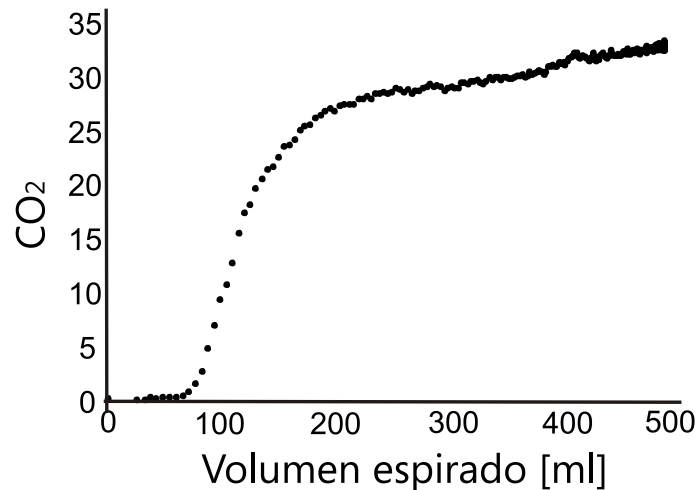


Fig.4.1 Capnograma típico.

2. Salto: existe un porcentaje de registros que presentan saltos abruptos entre la fase I y la fase II (Fig.4.2). Esto se debe a la velocidad de muestreo del capnógrafo o a la sensibilidad de los sensores.

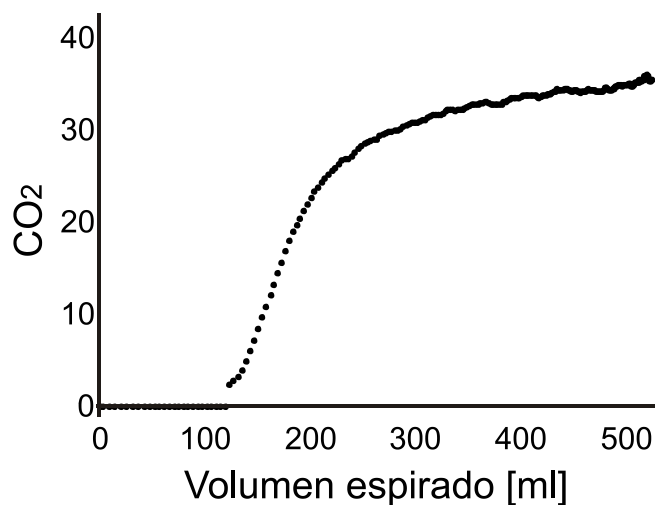


Fig.4.2 Salto en comienzo de fase II.

3. Oscilaciones cardiogénicas: se presentan oscilaciones en ciertos registros de CV, llamadas cardiogénicas (debido a que los especialistas suponen provenientes de interferencia producida por el contacto del corazón con la pared pulmonar). Estas oscilaciones, que aparecen sobre la fase III, son inherentes al paciente y pueden generar dificultad en el cálculo de las variables derivadas (Fig.4.3).

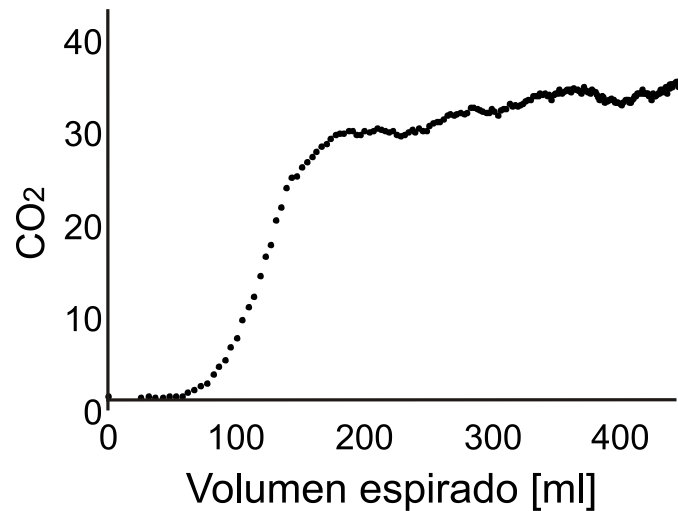


Fig.4.3 CV con oscilaciones cardiogénicas.

4. Fase IV: algunos pacientes presentan lo que se conoce como Fase IV (Fig.4.4) [11], ésta es continuación de la fase III, con la característica de tener una pendiente mayor que esta última y está relacionada con ciertas patologías. Algunos autores incluso consideran una fase V [12].

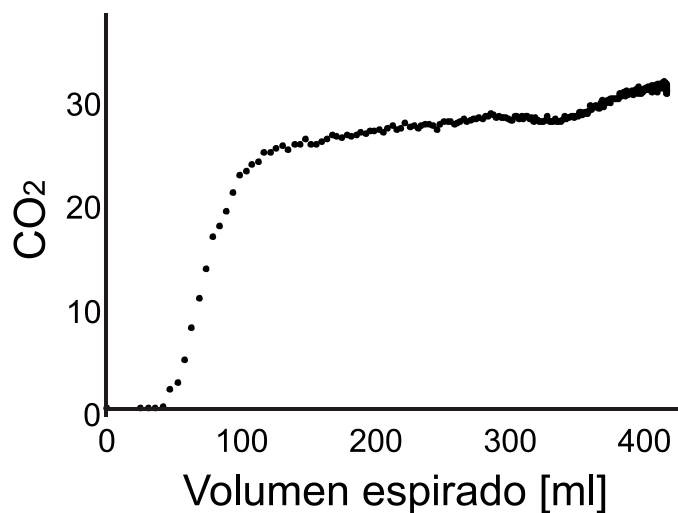


Fig.4.4 CV con fase IV.

5. Fases ruidosas: este caso, generalmente, es debido a ruido en el proceso de adquisición y se presenta con mayor intensidad en las zonas de fase II y fase III (Fig.4.5).

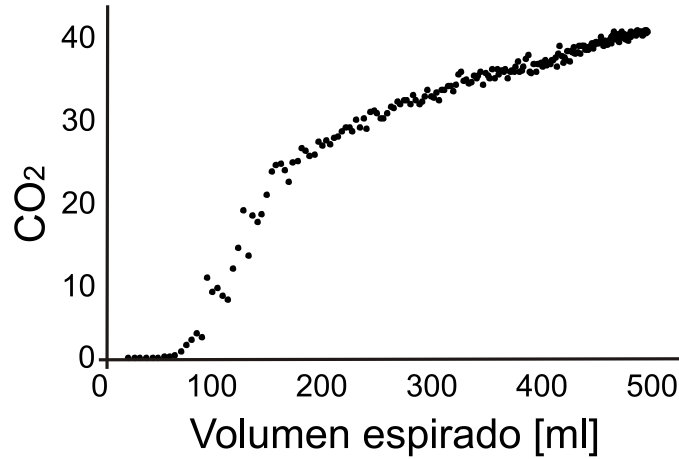


Fig.4.5 CV con ruido en fase II y fase III.

La fase II es la región más problemática (Fig.4.6) para el cálculo con la metodología usualmente utilizada, ya que se basa en cálculos discretos y resulta afectada por la distribución de puntos.

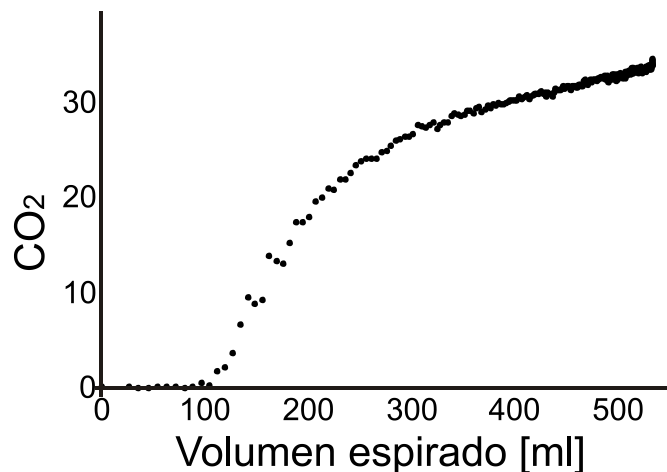


Fig.4.6 CV con ruido en fase II.

6. Multiplicidad de valores: es común observar sobremuestreo en las zonas con valores altos de CO₂ y volumen espirado. Por lo tanto, para un mismo valor de

volumen espirado se presentan diferentes valores de CO_2 , pueden llegar a ser más de diez en el extremo derecho (final de espiración) (Fig.4.7).

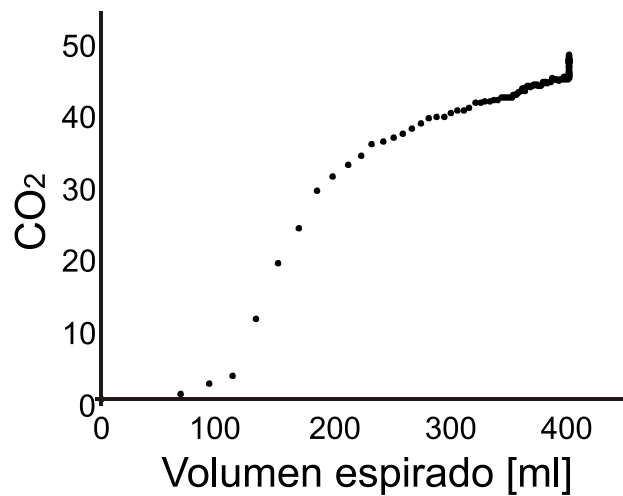


Fig.4.7 CV con valores múltiples en final de fase III.

4.4 Modelos de Aproximación de la CV

La elección del tipo de función aproximante y del criterio de aproximación depende del objetivo para el que se requiere la aproximación, es así que difiere si lo único que se desea es obtener un valor de predicción puntual, o por ejemplo, una función con la cual se pueda operar en forma analítica. Es importante en este último caso, que el comportamiento de la función aproximante esté acorde al comportamiento del fenómeno estudiado, que se manifiesta a través de los datos conocidos. Las funciones clásicas comúnmente utilizadas como funciones aproximantes incluyen a las funciones polinómicas, funciones definidas por tramos, combinaciones lineales de funciones trigonométricas, exponenciales (logísticas o tangentes hiperbólicas) o racionales [13].

Dentro de los métodos de aproximación clásicos más utilizados se encuentran la interpolación polinomial (Lagrange, Newton, etc.), regresión lineal, interpolación segmentaria (Splines) y la regresión no lineal [13, 14] (ver Apéndice A).

4.4.1 Selección del tipo de función aproximante y el criterio de aproximación

Si bien no se conoce el modelo completo que rige el comportamiento respiratorio, existe un modelo simplificado llamado SPM (*Single Path Model*) [15, 16] basado en ecuaciones diferenciales de transporte de fluidos. Paiva y Engel [17] realizan en su trabajo

un estudio exhaustivo del mismo. Este modelo se utiliza en simulaciones, con el fin de estudiar la fisiología respiratoria ante la variación de parámetros como la relación V/Q , V_T u otras variables pero no para realizar un ajuste de los parámetros del modelo [18, 19]. En el caso de la aproximación de la CV con el criterio de aprendizaje a partir de datos, se debe seleccionar el método de aproximación y el tipo de función aproximante adecuados en función de las características enunciadas en el inciso 4.3.

Se discute a continuación las ventajas y desventajas de algunos de los métodos clásicos utilizados normalmente en casos de aprendizaje a partir de datos. Se debe considerar que el método elegido debe permitir la automatización, ya que se analizarán secuencias de CV y no necesariamente capnogramas aislados. Cada capnograma de una secuencia debe ser aproximado por una función continua de valores reales para, posteriormente, operando analíticamente sobre la misma obtener las variables derivadas de interés.

Se descarta, por lo mencionado anteriormente, la interpolación polinomial, ya que debe considerarse que un registro típico de CV tiene alrededor de entre 300 a 400 puntos datos, por lo tanto si se toman en cuenta todos los datos, el polinomio será de grado extremadamente alto y aunque las oscilaciones debidas al alto grado se produjeran fuera del rango de los valores de CV, el resultado sería inaceptable. Los polinomios de alto grado tienen la característica de ser inherentemente inestables con sus consecuencias indeseables, más aún si los datos presentan fluctuaciones, caso común en datos provenientes de sistemas biológicos.

Puede realizarse una selección de puntos significativos del total de los datos de cada CV, con el riesgo de tomar datos poco representativos, el resultado en este caso es extremadamente dependiente de dicha selección y la aproximación general resulta con un valor alto de error medio cuadrático sobre el total de los datos.

El problema de los “saltos” (inciso 4.3.2) es determinante en la elección del criterio, ya que en estos casos, la interpolación no aproxima convenientemente aquellas zonas en las que aparecen discontinuidades, con lo cual también se deben descartar métodos basados en interpolación como *Splines*. Aun con el uso de *B-splines* [20] que hace transparente este procedimiento, la obligación de seleccionar determinados puntos de los datos hace poco viable la automatización del procedimiento. La elección de estos puntos críticos, o *knots*, presenta dificultades relacionadas con la distribución y características de los datos, debiendo realizarse varias pruebas para hallar los puntos que puedan lograr una aproximación adecuada. Se realizaron pruebas con varios registros capnográficos, no

lográndose una aproximación aceptable (evaluando el error medio cuadrático y el ajuste a la morfología de la curva) aun considerando características claves de los mismos, tales como puntos de inflexión, derivadas, máximos, mínimos, etc.

Las fases ruidosas (inciso 4.3.5) dificultan la elección de los puntos clave y la multiplicidad (inciso 4.3.6) impiden la aplicación del criterio de interpolación si no es previamente eliminada esta dificultad.

Se realizaron pruebas con *Splines* e interpolación polinomial (Lagrange) en capnogramas aislados típicos seleccionándose puntos convenientes. La aproximación resultó extremadamente dependiente de la selección de los puntos y no fue satisfactoria en la mayoría de los casos. Por otro lado, *Spline* es una aproximación segmentaria (no una función única) lo que impide operar analíticamente sobre el rango completo de aproximación para la obtención de las variables derivadas de interés.

La regresión polinomial (lineal) no presenta resultados aceptables debido a la morfología de la curva de CV, como en el caso anterior, la selección de puntos adecuados es dificultosa y hace muy poco viable la automatización del proceso.

Esto determina la elección de la regresión no lineal utilizando como función de aproximación:

- una combinación de funciones de tipo logístico adecuadas a la morfología de la CV;
- un modelo de inferencia difuso.

Ambos permiten la automatización del problema al obtener una única función continua de valores reales, sin necesidad de realizar un submuestreo previo de los registros crudos.

Si se consideran las dificultades enumeradas en el apartado 4.3 se puede concluir que la elección de la regresión no lineal con funciones de tipo logístico o con el modelo difuso presentan un mejor comportamiento al no ser sensibles a algunas de las dificultades mencionadas.

Si bien las oscilaciones cardiogénicas (inciso 4.3.3) están presentes sólo en algunos capnogramas, es otro de los motivos de la utilización de un criterio no interpolante, ya que la función obtenida por mínimos cuadrados resulta “suave” y filtra estas oscilaciones si la frecuencia de las mismas no es demasiado baja; si ello ocurre tiende a seguirla.

La fase IV (inciso 4.3.4), no siempre está presente; sin embargo, debido a la forma de cálculo de las variables derivadas teniendo en cuenta una única función continua, como

se verá en el Capítulo 5, no presenta problemas a priori, y se convierte en una ventaja si se desean estudiar estos casos en particular.

La fase II ruidosa (inciso 4.3.5), es uno de los mayores problemas que enfrentan los algoritmos utilizados en la mayoría de las implementaciones tradicionales para hallar las variables derivadas, ya que éstos se basan en diferentes cálculos discretos realizados sobre estos puntos, resultando muy sensibles al ruido. Al aproximar con una única función continua, el cálculo de las variables derivadas resulta menos sensible a dicho ruido ya que la función resultante es suave.

La multiplicidad de valores (inciso 4.3.6) debe ser evitada, por lo cual deben eliminarse los mismos, no por su multiplicidad en sí (porque si tuvieran el mismo valor de CO_2 lo único en lo que resultarían perjudiciales es en la densidad), sino porque en los casos en que para un valor de V_{esp} se tienen distintos valores de CO_2 se produce una distribución vertical en el capnograma. La regresión “promedia” sobre estos valores, resultando erróneos los cálculos de las variables derivadas relacionadas con esa parte de la CV. En general este caso se produce en el final de la espiración, en el límite con la nueva inspiración, debido a la segmentación incorrecta de los ciclos respiratorios.

En el Capítulo 5 se desarrollan modelos de regresión no lineal para la modelización de la CV con una única función de valores reales, en un caso con enfoque clásico basado en funciones de tipo logístico generalizado y otro basado en un modelo híbrido de Inteligencia Computacional.

4.5 Referencias

- [1] V. Cherkassky and F. Mulier, *Learning from Data: Concepts, Theory, and Methods*. New York: Wiley-Interscience, 1998.
- [2] V. Vapnik, *The Nature of Statistical Learning Theory*, 2nd ed. New York: Springer Verlag, 2000.
- [3] V. Kecman, *Learning and soft computing: support vector machines, neural network, and fuzzy logic models*. Cambridge. Massachusetts: MIT Press, 2001.
- [4] Y. Bard, *Nonlinear Parameter Estimation*. New York: Academic Press, 1974.
- [5] M. T. Heath, *Scientific Computing: an Introductory Survey*. Urbana. Illinois.: McGraw-Hill, 1997.
- [6] K. Levenberg, "A method for the solution of certain problems in least squares. ," *Quart. Appl. Math.*, vol. 2, pp. 164-8, 1944.
- [7] D. Marquardt, "An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters," *SIAM J. Appl. Math.*, vol. 11, pp. 431-41, 1963.
- [8] J. J. Moré, "The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory," in *Numerical Analysis*, G. A. Watson, Ed. New York: Springer-Verlag, 1977, pp. 105-116.
- [9] D. E. Goldberg, *Genetic Algorithms in Search, Optimization, and Machine Learning*. New York: Addison-Wesley, 1989.
- [10] J. R. Koza, *Genetic Programming: On the Programming of Computers by Means of Natural Selection*. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
- [11] E. G. Wong, G. K. Prisk, R. H. Hastings, and R. Dueck, "Capnographic identification of expiratory flow limitation," *Anesthesiology* p. 109 A1230, 2008.
- [12] G. M. Nichol, D. B. Michels, and H. J. Guy, "Phase V of the single-breath washout test," *J. Appl. Physiol.*, vol. 52, pp. 34-43, Jan 1982.
- [13] R. L. Burden and J. D. Faires, *Numerical Analysis*, 6th ed. Pacific Grove. CA: Brooks/Cole, 1997.
- [14] C. F. Gerald and P. O. Wheatley, *Applied Numerical Analysis*, 6^a ed. New York: Addison-Wesley, 1999.
- [15] P. W. Scherer, L. H. Shendalman, and N. M. Greene, "Simultaneous diffusion and convection in single breath lung washout," *Bull. Math. Biophys.*, vol. 34, pp. 393-412, 1972.
- [16] J. S. Gravenstein, M. B. Jaffe, and D. A. Paulus, *Capnography: Clinical Aspects*. Cambridge: University Press, 2004.
- [17] M. Paiva and L. A. Engel, "Theoretical studies of gas mixing and ventilation distribution in the lung," *Physiol. Rev.*, vol. 67, pp. 750-96, Jul 1987.
- [18] J. D. Schwardt, "Sensitivity of CO₂ washout to changes in acinar structure in a single-path model of lung airways," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 19, pp. 679-97, 1991.
- [19] J. G. Hardman and A. R. Aitkenhead, "Estimating alveolar dead space from the arterial to end-tidal CO(2) gradient: a modeling analysis," *Anesth. Analg.*, vol. 97, pp. 1846-51, Dec 2003.

- [20] C. de Boor, *A Practical Guide to Splines. Applied Mathematical Sciences.* vol. 27. New York: Springer-Verlag, 1978.



Capítulo 5

Modelos de aproximación de la CV

Capítulo 5

Modelos de aproximación de las CV

En el Capítulo 4 se evaluaron diferentes métodos de aproximación en función de las dificultades que presentan los registros capnográficos. En el mismo se selecciona la regresión no lineal como método de aproximación de la CV. En el presente capítulo se considerarán las dos posibles aproximaciones mencionadas en el capítulo anterior, una clásica, basada en funciones de tipo logístico, elegida por su similitud con la forma de la CV y optimizada mediante el algoritmo de Levenberg-Marquardt (AFCV-LM), y otra, basada en un modelo de inferencia difuso optimizado mediante Redes Neuronales (AFCV-ANFIS).

A partir de las aproximaciones obtenidas, se proponen nuevas definiciones y cálculos analíticos de las variables derivadas de interés. Esto resulta matemáticamente más robusto porque permite la adaptación dinámica a los cambios en la CV producidos por modificaciones en la fisiología respiratoria. La falta de adaptación dinámica a los cambios es el problema común de las metodologías actualmente utilizadas, ya mencionadas en el Capítulo 3. Los modelos aquí propuestos resultan más precisos y menos sensibles a las variaciones biológicas y al ruido en la adquisición. Además, otra de las ventajas, es que calculan las variables derivadas de la CV en forma independiente una de otra, evitando así la propagación de errores.

5.1 Modelo AFCV-LM

El modelo AFCV-LM [1, 2] está basado en el ajuste de parámetros de curvas logísticas generalizadas mediante el algoritmo de Levenberg-Marquardt [3-5]. La función se define teniendo en cuenta la morfología de la CV. Se propone por lo tanto la siguiente función $f(t, \mathbf{x})$ de valores reales, donde la variable independiente t denota el volumen espirado y la variable dependiente f representa la concentración de CO_2 :

$$f(t, \mathbf{x}) = f_0(t, \mathbf{x}) + f_1(t, \mathbf{x}) + f_2(t, \mathbf{x}).$$

Esta función puede ser vista como la combinación lineal de tres términos, f_0 , f_1 y f_2 . Dichos términos, función de los parámetros \mathbf{x} y t , son necesarios para la correcta aproximación de la CV. El término f_0 es una constante que ajusta aquellos casos en donde la concentración de CO_2 no comienza en cero, como por ejemplo, la re-inhalación por falla de la válvula

espiratoria del circuito anestésico o el agotamiento de la cal sodada en las máquinas anestésicas [6]. De esta forma, el modelo puede adaptar la función resultante a estos casos de CO_2 no nulo que comúnmente se encuentran en la actividad clínica. Los términos f_1 y f_2 son funciones de tipo logístico; si bien f_1 es una función de forma sigmoidea, en realidad tiene parámetros tales que hacen que sea plana en la parte inferior del capnograma (cercana a cero, no interaccionando con los otros términos) y que su zona de crecimiento (muy extendida) actúe como una recta en la zona del final de la fase II y en toda la fase III, quedando la zona plana posterior fuera del rango de volumen espirado considerado (Fig.5.1).

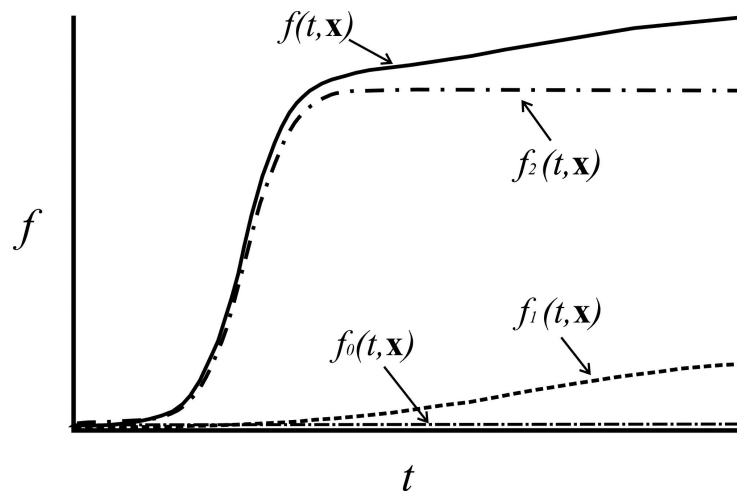


Fig.5.1 Función aproximante propuesta para el ajuste de registros de CV.

En una primera aproximación se considera la función Bi-logística [7] con la adición del término necesario f_0 :

$$f_0(t, \mathbf{x}) = x_1;$$

$$f_1(t, \mathbf{x}) = \frac{x_2}{1 + e^{(-t-x_4)/x_5}};$$

$$f_2(t, \mathbf{x}) = \frac{x_3}{1 + e^{(-t-x_6)/x_7}}.$$

Donde los términos f_1 y f_2 no tienen interacción entre sus parámetros. Se propone entonces definir una función que presente interacción entre los parámetros de las funciones logísticas; en este caso la definición de los términos sería:

$$f_0(t, \mathbf{x}) = x_1;$$

$$f_1(t, \mathbf{x}) = \frac{(x_2 - x_1)x_3}{1 + e^{(-t-x_4)/x_5}};$$

$$f_2(t, \mathbf{x}) = \frac{(x_2 - x_1)(1 - x_3)}{1 + e^{(-t-x_6)/x_7}}.$$

En la Fig.5.2 se puede observar la aproximación con ambos modelos de un mismo capnograma, en el caso A, con la función Bi-logística y en el caso B con AFCV-LM.

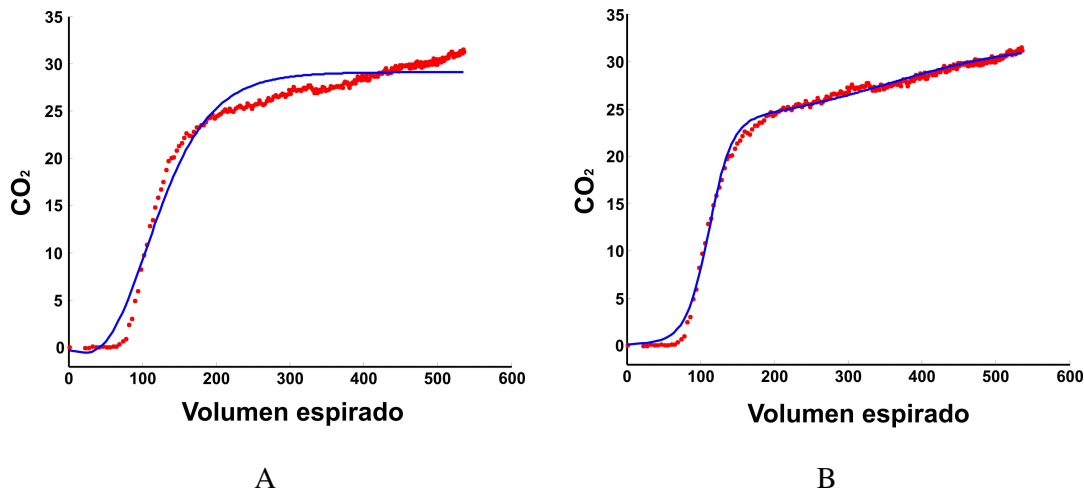


Fig.5.2 Aproximación a un registro de CV. A: ajuste con función Bi-logística. B: ajuste con AFCV-LM (rojo: datos del registro de CV, azul: aproximación funcional).

Como se puede observar en la Fig. 5.2, la interacción de los parámetros permite mayor flexibilidad en la optimización, lo que no ocurre con la función Bi-logística que no aproxima convenientemente a este capnograma.

Se realizaron pruebas con CV provenientes de diferentes pacientes. Si bien ambas aproximaciones funcionaron en la mayoría de los casos en forma similar, en algunos casos como el de la Fig.5.2 la función Bi-logística no resultó adecuada y sí lo fue la AFCV-LM.

Tanto en la AFCV-LM como en el caso de la función Bi-logística, los términos f_1 y f_2 son funciones de tipo logístico, pero con AFCV-LM se puede obtener la asimetría de la CV a través de la interacción entre sus parámetros. Además aproxima convenientemente la fase III y la fase IV si existiera. Puede decirse que f_1 tiene más peso en la modelización de la fase III y f_2 en la de la fase II, pero la combinación de ambas, a través la interacción de los parámetros compartidos, es útil para la obtención del modelo adecuado.

Si bien la función utilizada en la simulación del Capítulo 3, compuesta por una sigmoidea más una recta representa adecuadamente a la CV, es una función segmentada

(definida a tramos), en la cual la recta de fase III sólo se utiliza en la zona de dicha fase sin influenciar la zona de la fase I definida por la sigmoidea.

La utilización de una función única (sigmoidea + recta definida sobre todo el intervalo de aproximación) podría ser adecuada para el cálculo de alguna variable derivada puntual (caso S_{III}), sin embargo, al actuar la recta sobre **todo** el rango del volumen espirado, la zona de fase I tendría una pendiente positiva (pero con valores negativos de CO_2) inexistente en los capnogramas. Esto produciría errores al calcular las variables derivadas relacionadas con dicha fase o con aquellas cuyo cálculo se basa en la integración (ejemplo: VT_{CO_2br}) (Fig.5.3).

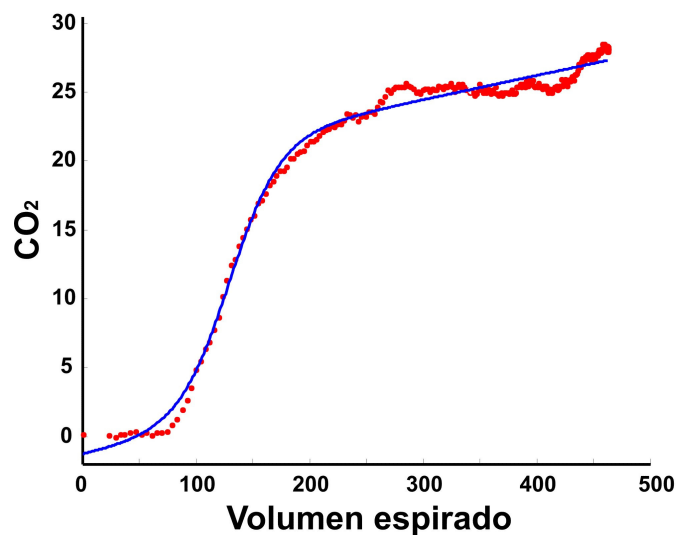


Fig.5.3. Aproximación a un registro de CV mediante ajuste de sigmoidea + recta.

La utilización de la sigmoidea + recta tampoco sería adecuada en el caso de estar en presencia de fase IV, ya que al forzar la aproximación de ambas fases (III y IV) con una recta, la misma resultaría errónea (promediaría valores) y se sobreestimaría la pendiente de fase III por tener en cuenta la fase IV (Fig.5.3.). Las transiciones de la fases I-II y de la fases II-III no son simétricas en la mayoría de los capnogramas, por lo cual una función sigmoidea simétrica estaría aproximando incorrectamente alguna de estas zonas o ambas. La transición de las fases II-III es la más importante desde el punto de vista del análisis fisiológico.

En la Fig.5.4 se observa el resultado de aplicar la AFCV-LM, en la que aparece la asimetría de la curva de CV. Esta asimetría proviene de la pendiente positiva de la fase III y del efecto que la pendiente de fase II tiene sobre la misma fase III y sobre la suavización de la transición entre ambas fases.

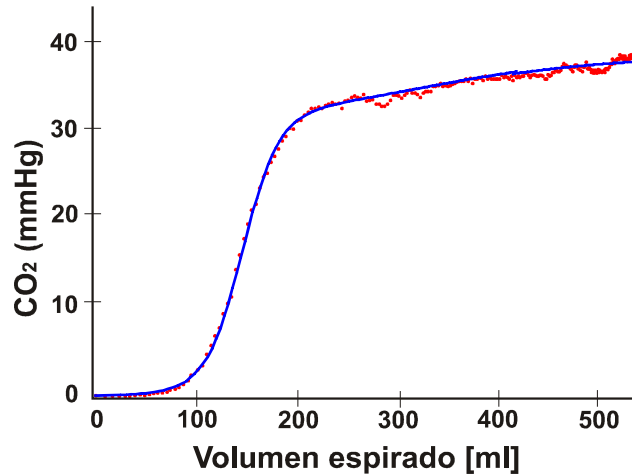


Fig.5.4 Aproximación funcional de una CV con el modelo AFCV-LM.

Para la aproximación AFCV-LM, los valores iniciales de los parámetros del modelo se obtienen a partir de la experimentación con un conjunto de CV previamente seleccionadas que resultan representativas de diferentes morfologías.

5.1.1 Definición y cálculo de las variables derivadas de la CV basadas en el modelo AFCV-LM

La importancia del modelo AFCV-LM es que además de su adecuada aproximación contempla el análisis automático de una secuencia de ciclos respiratorios. Si bien la morfología de la CV y algunas de las variables respiratorias son diferentes de paciente a paciente (variabilidad biológica), los valores iniciales considerados para la aplicación del algoritmo no fueron modificados permaneciendo constantes en todos los cálculos realizados.

A partir de esta nueva forma de modelar las CV surge una nueva definición de algunas de las variables derivadas, como AAI y nuevas formas de cálculo [1] las cuales se presentan a continuación.

Las Fig.5.5 y 5.6 muestran cómo se calculan las diferentes variables derivadas con la metodología propuesta, basada en las características fisiológicas descriptas previamente [8, 9], las variables derivadas ahora son definidas y/o calculadas de la siguiente manera:

- *Fase I:* la definición de la misma es la considerada en el Capítulo 2, inciso 2.2 (abarca desde el final de la inspiración, determinada por la señal de flujo, hasta el comienzo de la eliminación de CO₂), el cálculo de la misma se define ahora desde el comienzo de la espiración hasta el punto de máximo de la tasa de cambio de la segunda derivada

- (primer máximo de la tercera derivada de la función – línea B₁). Se elige este punto porque es un marcador del cambio de la curvatura de la CV, en la fase I. (Fig. 5.5)
- *Fase II*: la definición no cambia con respecto a la definición tradicional, el cálculo se extiende desde la finalización de la fase I (ahora vertical B₁) hasta la intersección de las rectas de ajuste de la fase II y la fase III (Fig.5.5).
 - *Fase III*: la definición no cambia con respecto a la definición de la versión tradicional, pues se calcula desde la intersección de la fase II y III hasta el final de la espiración (Fig.5.5).
 - *Interfase bronquilo-alveolar (AAI)*: dicho punto se define como el punto de inflexión de la función de aproximación de la CV. (A) (máximo de la primera derivada) (Fig.5.5 y 5.6).
 - *Volumen Corriente Alveolar (VT_{alv})*: se calcula como en forma tradicional, como la diferencia de V_{Daw} a V_T (Fig.5.6).
 - *Pendiente de la fase II (S_{II})*: se calcula como el valor de la primera derivada de la función en el punto de inflexión (A) (Fig.5.5).
 - *Pendiente de fase III (S_{III})*: se obtiene mediante el siguiente procedimiento:
 - se calcula el punto correspondiente al segundo máximo de la tercera derivada (vertical B₂). Se trata de un indicador de la posición del ángulo α y está ubicado en la transición de fase II a fase III en la mayoría de los casos. A partir de este punto se considera el cálculo de la fase III.
 - se divide el segmento definido por el punto B₂ y el final de la espiración (V_T), en tres secciones.
 - se utiliza el tercio central para el cálculo de S_{III}, debido a que de esta forma no influye en el cálculo ni la curvatura entre la fase II y III ni la fase IV si existiera.
 - dicho tercio se divide en diez puntos equidistantes y se calcula el valor de la derivada en cada punto. El promedio de los mismos determina S_{III} (Fig.5.6).
 - *Espacio Muerto Anatómico (V_{Daw})*: se calcula desde el comienzo de la espiración (origen de la CV) hasta el punto definido por la AAI (Fig.5.6).
 - *Volumen de CO₂ eliminado por ciclo respiratorio (VTCO_{2,br})*: se calcula mediante integración de la función aproximante desde el comienzo hasta el final de la espiración.

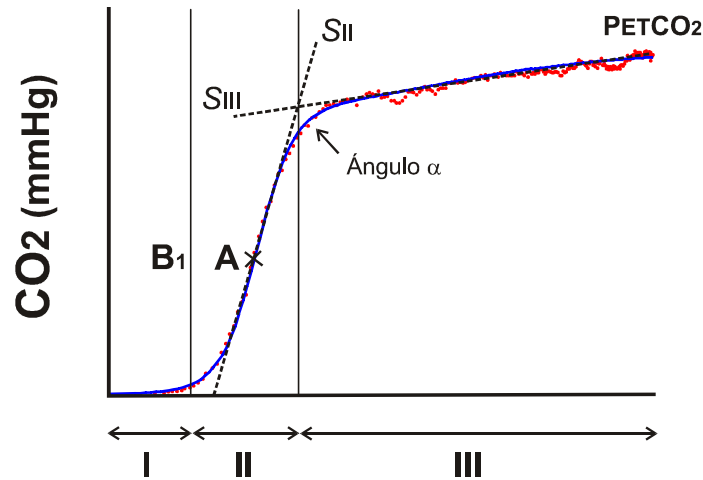


Fig. 5.5 Definición de variables derivadas de registros de CV (ver texto).

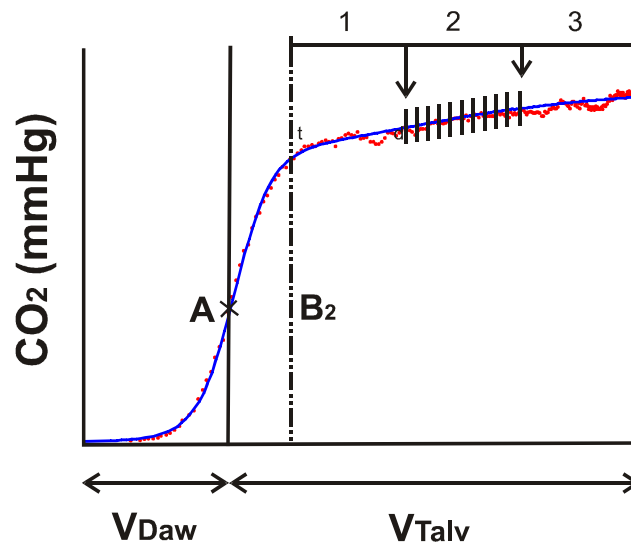


Fig. 5.6 Definición de variables derivadas de registros de CV (ver texto).

Es importante recalcar que la AAI, por convención o por conveniencia se ubica en el punto medio de la fase II [10-12], como se menciona en el Capítulo 2. En el nuevo modelo se define este punto como el punto de inflexión de la CV de acuerdo con Fletcher [9] que sugiere la utilización del mismo en presencia de CV con morfologías alteradas por patologías, en función de las fallas que presentan normalmente las metodologías estudiadas en el Capítulo 2. La utilización de la AFCV-LM evita estos problemas ya que calcula la AAI directamente como el punto de inflexión de la función aproximante.

Una de las consideraciones a tener en cuenta es que no se definen rectas de fase II ni fase III, ya que las pendientes de ambas fases (S_{II} y S_{III}) no se calculan como pendientes de las

rectas que las ajustan, sino como el valor de la derivada de la función en un punto (S_{II}) o como promedio de varios valores (S_{III}).

En el apartado siguiente se estudia el comportamiento del AFCV-LM, tanto en datos simulados (comparándolo con el método de Fowler), como en registros de pacientes bajo anestesia (comparándolo con las implementaciones tradicionales de cálculo enumeradas en el Capítulo 2).

5.1.2 Comparación de los métodos de Fowler y AFCV-LM en datos simulados

A continuación se comparan los resultados obtenidos por los métodos de Fowler y AFCV-LM en casos de adición de ruido. Los datos utilizados son los correspondientes a la simulación estudiada en el Capítulo 3.

La Tabla 5.1 muestra el desempeño de ambas metodologías en el cálculo de V_{Daw} y S_{III} para los casos de ruido A y B considerados, recordando que se eligen los valores extremos de la simulación de la pendiente de fase III ($a = 0.01$ y $a = 0.05$) y $\sigma = 0.1$, $\sigma = 0.5$, $\sigma = 0.9$ dependiendo del caso A o B. En este caso el V_{Daw} tiene un valor de 130 ml.

Tabla 5.1 Comparación entre Fowler y AFCV-LM de registros de CV simulada, con ruido.

Caso	σ	a	S_{III} (FM)	S_{III} (AFCV-LM)	V_{Daw} (FM)	V_{Daw} (AFCV-LM)
			(mmHg/ml)		(ml)	
A	0.5	0.0100	0.0166 ± .0003 *	0.0094 ± .0006	128.70 ± 1.0 *	129.89 ± 0.2
A	0.9	0.0100	0.0178 ± .0005 *	0.0098 ± .0008	128.72 ± 0.9 *	130.05 ± 0.3
A	0.5	0.0500	0.0542 ± .0002 *	0.0528 ± .0013	124.70 ± 1.0 *	129.99 ± 0.2
A	0.9	0.0500	0.0541 ± .0005 *	0.0529 ± .0020	124.46 ± 1.8 *	130.16 ± 0.4
B	0.1	0.0100	0.0166 ± .0002 *	0.0095 ± .0003	128.44 ± 0.1 *	129.79 ± 0.1
B	0.5	0.0100	0.0164 ± .0010 *	0.0094 ± .0012	128.37 ± 0.4 *	129.80 ± 0.1
B	0.1	0.0500	0.0542 ± .0002 *	0.0530 ± .0002	124.64 ± 0.1 *	129.97 ± 0.1
B	0.5	0.0500	0.0541 ± .0011 *	0.0528 ± .0008	124.71 ± 0.2 *	130.03 ± 0.2

Caso A: adición de ruido gaussiano. Caso B: adición de ruido gaussiano proporcional al valor de CO_2 .
 a : pendiente de fase III. V_{Daw} : espacio muerto anatómico. FM: método de Fowler y AFCV-LM: Aproximación Funcional de Capnografía Volumétrica con Levenberg-Marquardt. Los valores de cada fila representan valor medio y desvío standard sobre 100 simulaciones.

De los valores obtenidos se puede observar que la técnica de Fowler subestima el valor de V_{Daw} con un rango de variación de -5.54 a -1.28 ml y un desvío estandar (DS) de 0.1 a 1.8

ml. Los cálculos con AFCV-LM de V_{Daw} resultan muy semejantes a los valores impuestos originalmente, con un rango de variación de -0.21 a 0.16 ml y el DS de 0.1 a 0.4 ml.

El método de Fowler, por otro lado, sobreestima S_{III} mostrando mayor desviación (0.0041 a 0.0078 mmHg/ml) que el AFCV-LM (0.0002 a 0.0030 mmHg/ml); con valores similares de DS.

Si bien la Tabla 5.1 presenta con claridad los resultados obtenidos, las dispersiones de ambos métodos se pueden observar mejor en las Fig.5.7 a 5.14 para los distintos casos de adición de ruido. En dichas figuras, los puntos de la función simulada (evaluación de la ec. (3) del punto 3.3 Capítulo 3) se presentan en negro, los correspondientes a los datos con ruido en celeste, las posiciones de las AAI (líneas verticales) y rectas de fase III correspondientes al método de Fowler están graficadas en rojo y las correspondientes a AFCV-LM en azul.

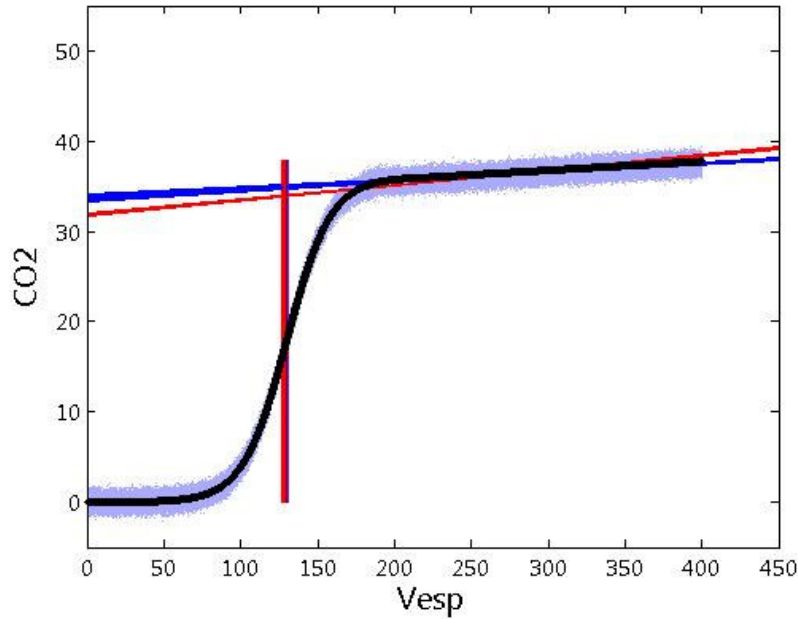


Fig.5.7 Caso A: CV simulada con ruido gaussiano ($\sigma = 0.5$). Pendiente de fase III: $a = 0.01$.

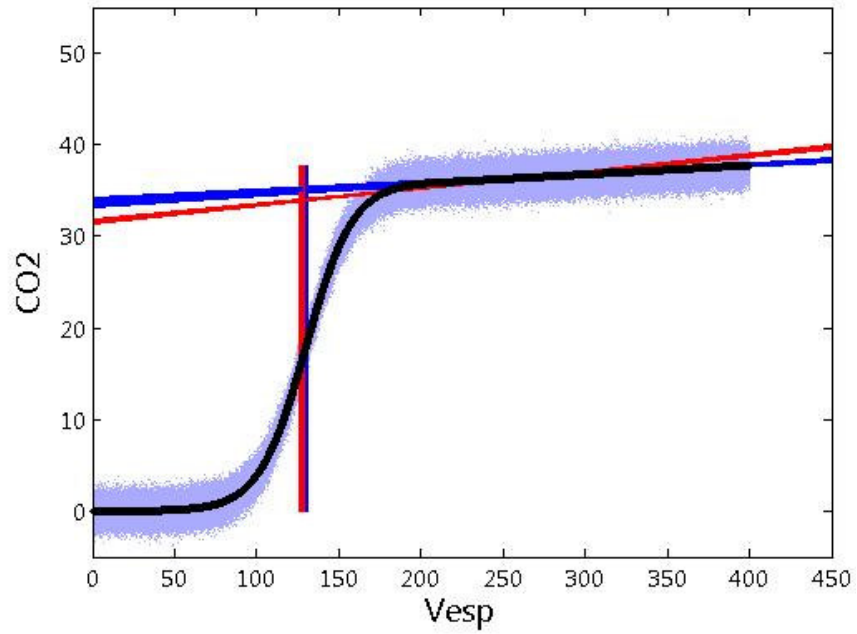


Fig.5.8 Caso A: CV simulada con ruido gaussiano ($\sigma = 0.9$). Pendiente de fase III: $a = 0.01$.

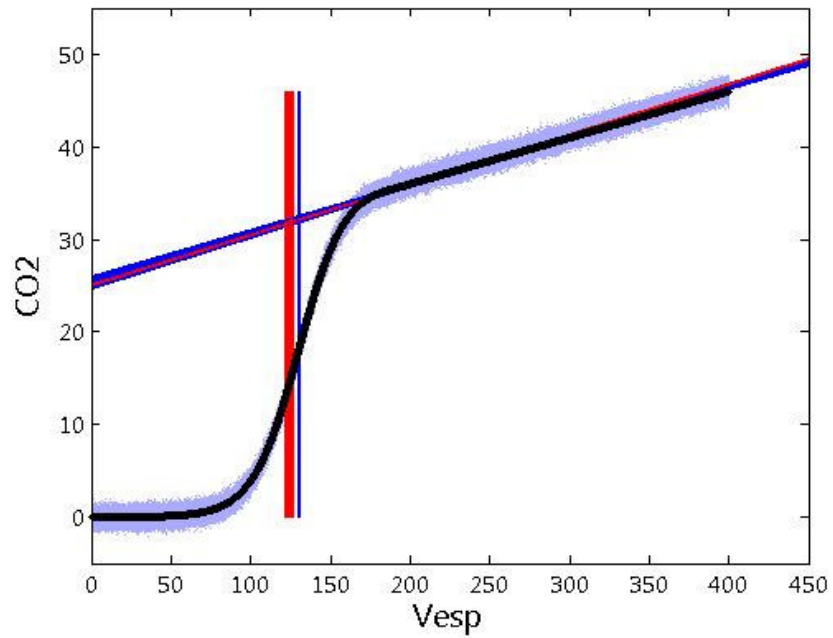


Fig.5.9 Caso A: CV simulada con ruido gaussiano ($\sigma = 0.5$). Pendiente de fase III: $a = 0.05$.

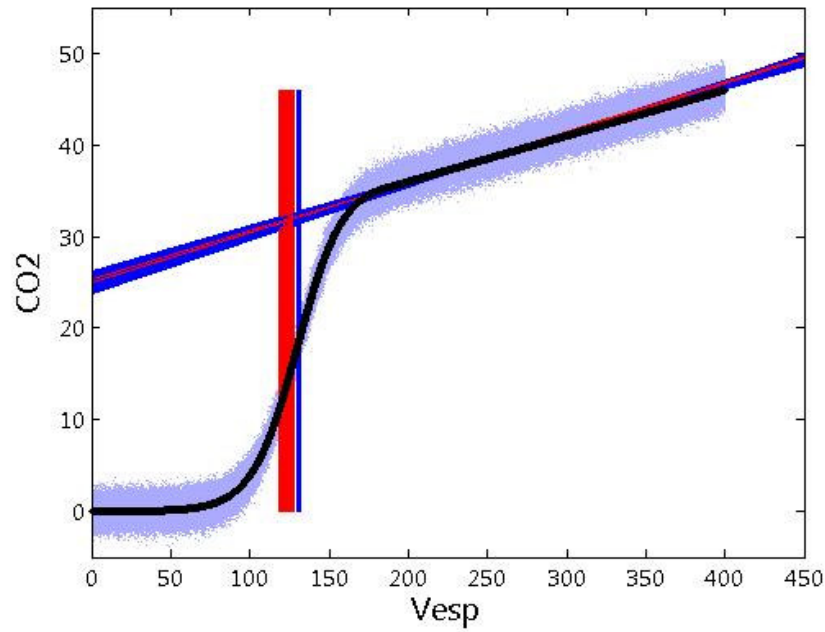


Fig.5.10 Caso A: CV simulada con ruido gaussiano ($\sigma = 0.9$). Pendiente de fase III: $a = 0.05$.

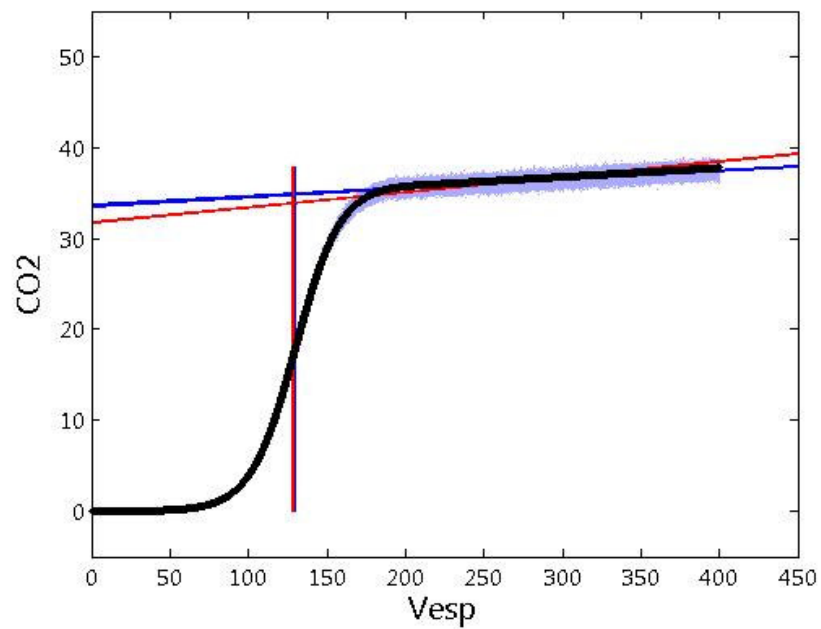


Fig.5.11 Caso B: CV simulada con ruido gaussiano proporcional al valor de CO₂ ($\sigma = 0.1$). Pendiente de fase III: $a = 0.01$.

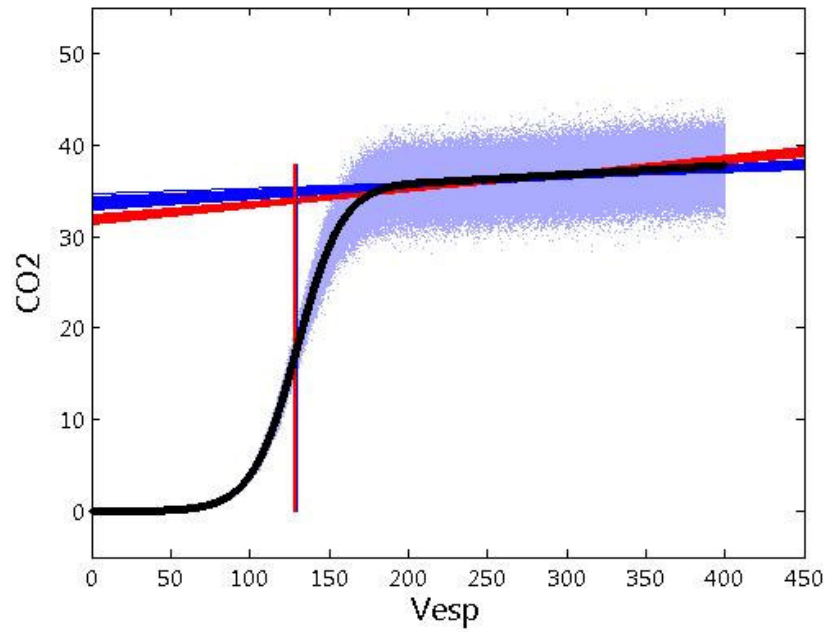


Fig.5.12 Caso B: CV simulada con ruido gaussiano proporcional al valor de CO₂ ($\sigma = 0.5$).
Pendiente de fase III: $a = 0.01$.

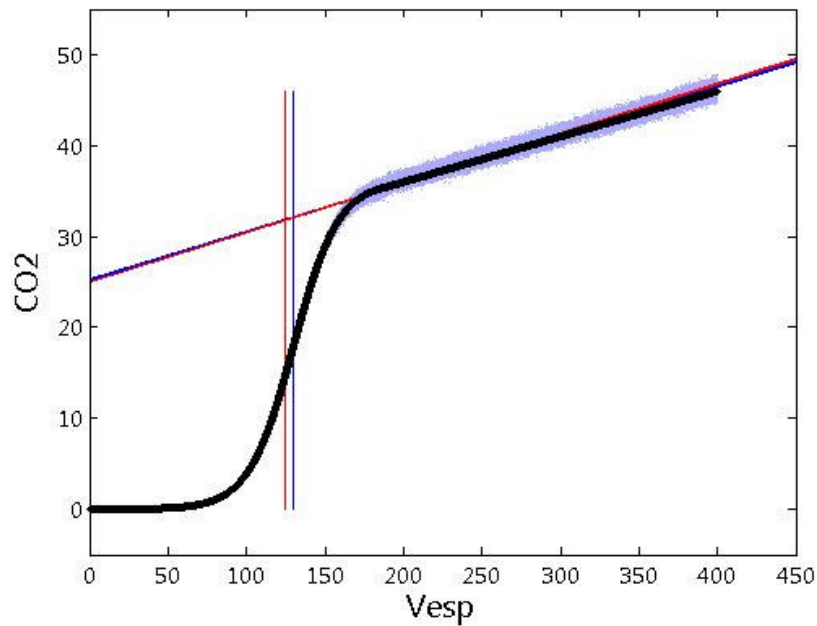


Fig.5.13 Caso B: CV simulada con ruido gaussiano proporcional al valor de CO₂ ($\sigma = 0.1$).
Pendiente de fase III: $a = 0.05$.

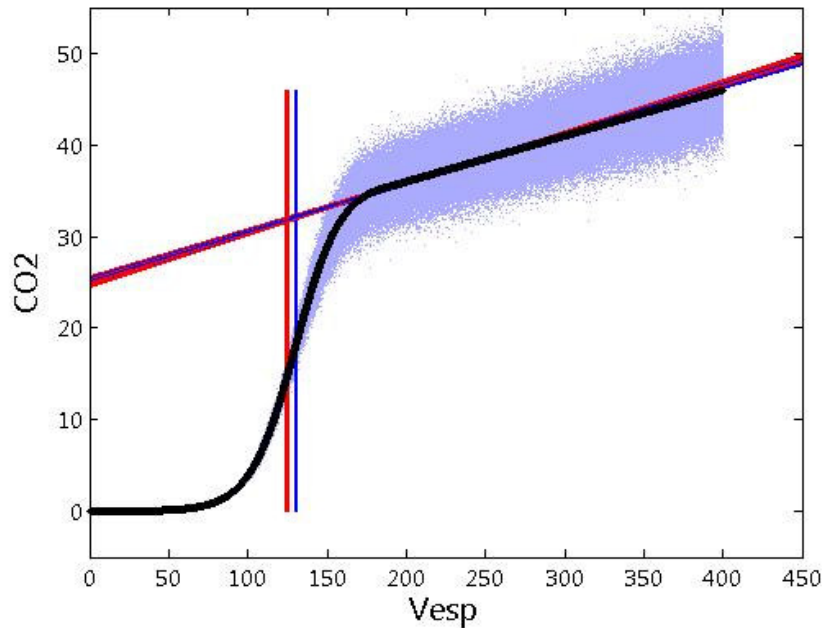


Fig.5.14 Caso B: CV simulada con ruido gaussiano proporcional al valor de CO_2 ($\sigma = 0.5$).
Pendiente de fase III: $a = 0.05$.

Observando las figuras anteriores, en todos los casos el método de Fowler subestima el valor de V_{Daw} y en la mayoría de ellos tiene mayor dispersión que el modelo AFCV-LM. En los valores de S_{III} , si bien Fowler tiene una menor dispersión en algunos casos, en casi todos ellos sobreestima el valor de la misma.

5.1.3 Aplicación del modelo AFCV-LM en casos clínicos

5.1.3.1 Caso I: Pacientes bajo anestesia con protocolo de variación de PEEP

En este estudio, el especialista médico desea observar el efecto que tiene sobre la fisiología respiratoria el cambio en los niveles impuestos de PEEP sobre el espacio muerto anatómico [13]. Con tal fin se diseña el protocolo a ser utilizado en cirugías cardíacas.

Previa aprobación del Comité de Ética local y con consentimiento informado firmado, se seleccionaron 10 pacientes bajo anestesia general ventilados mecánicamente, con edades entre 40 y 70 años. El monitoreo estándar incluye ECG, oximetría de pulso, toma de presión arterial no invasiva y capnografía.

La anestesia fue inducida con propofol $1.5\text{-}2 \text{ mg kg}^{-1}$, fentanyl $5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ y vecuronium 0.08 mg kg^{-1} y mantenida con infusión continua de propofol $100 \text{ } \mu\text{g kg min}$ y remifentanyl $0.5 \text{ } \mu\text{g kg min}$. Los pulmones fueron ventilados a través de un tubo endotraqueal con una estación Avance (GE, Madison, WI, USA) utilizando las siguientes especificaciones:

volumen corriente de 8 ml kg^{-1} , frecuencia respiratoria 15 bpm, relación inspiración-espирación de 1:2 sin pausa respiratoria y FiO_2 de 0.5.

Los datos de CV y mecánica respiratoria fueron registrados utilizando un capnógrafo NICO conectado a una notebook con software específico DataColl (Respironics, Wallingford, Conn., USA).

El sensor principal se ubicó entre el tubo endotraqueal y la pieza “Y” del circuito de anestesia. El tiempo de respuesta del sensor de CO_2 fue menor a 60 ms y la resolución fue de 2 mmHg.

El sensor de flujo de presión diferencial con un rango de medición entre 1 y 180 l/min tiene una exactitud de 3%. La calibración fue realizada de acuerdo al manual del fabricante.

Se asignaron aleatoriamente tres niveles diferentes de PEEP (0, 5 y 10 cmH_2O) utilizando el patrón respiratorio descrito anteriormente. Por la utilización de estos diferentes niveles de PEEP, tanto la AAI como S_{III} variaron [14, 15].

Se aplicaron los niveles propuestos de PEEP por 15 minutos separados por 5 minutos de ventilación basal sin PEEP.

Se almacenaron los últimos 10 ciclos respiratorios de cada nivel de PEEP en una PC, los cuales se analizaron *off-line* con rutinas desarrolladas en MatLab[®]. Los registros de CV se evaluaron con ambos métodos: la implementación de Fowler y la AFCV-LM. Se calculó el valor medio de cada variable en cada nivel de PEEP para la totalidad de los registros.

Se estudiaron, por lo tanto, un total de 300 capnogramas correspondientes a 10 pacientes tomados con los tres diferentes niveles de PEEP mencionados. La Tabla 5.2 muestra en cada fila los valores medios de V_{Daw} y S_{III} para los 10 capnogramas registrados de cada paciente (P1 a P10), calculados con ambos métodos estudiados.

Las diferencias en los valores medios entre el método de Fowler (FM) y la AFCV-LM resultaron estadísticamente significativos en todos los niveles de PEEP. Para un valor de PEEP de 0 cmH_2O la diferencia en los valores medios fue de 0.50 ml (-4.36 a 5.44), para un valor de PEEP de 5 cmH_2O , 1.51 ml (-4.30 a 13.15) y un valor de PEEP de 10 cmH_2O , 3.39 ml (-1.88 a 17.77) respectivamente.

Las diferencias en los valores medios de S_{III} entre FM y AFCV-LM fueron significativas también para todos los niveles de PEEP. A un valor de PEEP de 0 cmH_2O la diferencia en los valores medios fue 0.0073 mmHg/ml (-0.0034 a 0.0363), para un valor de PEEP de 5 cmH_2O , 0.0039 mmHg/ml (-0.0058 a 0.0239) y para un valor de PEEP de 10 cmH_2O , 0.0107 mmHg/ml (rango -0.0027 a 0.0308).

Tabla 5.2 Datos clínicos de 10 pacientes anestesiados y el análisis de la CV con ambos métodos estudiados.

		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	
0 PEEP	VD _{aw} (mL)	MF	79.8±1.9	86.0±2.5	150.7±4.6	146.5±3.0	80.7±1.4	97.5±3.5	140.5±1.9	121.3±2.7	72.8±1.3	87.3±2.9
		AFCV-LM	76.7±1.3 *	85.5±0.8	145.3±2.9 *	150.9±1.5 *	78.7±0.4 *	95.8±0.8	142.5±0.7 *	120.8±0.6	74.3±0.4 *	87.6±1.7
	S _{III} (mmHg/mL)	MF	0.0157 ±0.0023	0.0064 ±0.0012	0.0661 ±0.0027	0.0249 ±0.0020	0.0240 ±0.0013	0.0113 ±0.0042	0.0326 ±0.0049	0.0145 ±0.0016	0.0388 ±0.0024	0.0060 ±0.0011
		AFCV-LM	0.0191 ±0.0026 *	0.0074 ±0.0006 *	0.0298 ±0.0012 *	0.0224 ±0.0014 *	0.0270 ±0.0009 *	0.0136 ±0.0011	0.0081 ±0.0009 *	0.0108 ±0.0007 *	0.0226 ±0.0022 *	0.0063 ±0.0002
5 PEEP	VD _{aw} (mL)	MF	79.9±2.4	76.8±2.9	154.2±5.4	148.1±2.2	82.2±1.2	116.6±2.3	129.0±3.5	129.1±2.5	99.9±1.4	85.4±2.9
		AFCV-LM	78.2±0.8	75.0±1.7	141.0±2.4 *	152.5±1.4 *	80.3±0.4 *	115.0±0.4	129.5±2.2	128.2±0.9	102.6±0.9 *	87.4±0.8 *
	S _{III} (mmHg/mL)	MF	0.0192 ±0.0018	0.0063 ±0.0023	0.0523 ±0.0055	0.0266 ±0.0020	0.0241 ±0.0025	0.0123 ±0.0020	0.0070 ±0.0010	0.0189 ±0.0008	0.0427 ±0.0040	0.0060 ±0.0013
		AFCV-LM	0.0215 ±0.0009	0.0079 ±0.0004 *	0.0284 ±0.0016 *	0.0253 ±0.0020	0.0299 ±0.0010 *	0.0128 ±0.0010	0.0042 ±0.0004 *	0.0123 ±0.0005 *	0.0267 ±0.0017 *	0.0070 ±0.0007 *
10 PEEP	VD _{aw} (mL)	MF	83.5±3.9	86.6±2.1	158.1±3.4	182.8±3.8	90.5±1.4	128.3±2.9	142.0±5.0	114.4±3.3	85.5±1.8	86.6±2.3
		AFCV-LM	80.8±2.4	86.4±0.7	149.0±1.5 *	165.0±1.4 *	87.9±0.5 *	126.2±2.2	143.8±2.7	111.6±0.9	87.4±0.8 *	86.4±0.7
	S _{III} (mmHg/mL)	MF	0.0141 ±0.0021	0.0050 ±0.0009	0.0591 ±0.0049	0.0437 ±0.0027	0.0216 ±0.0017	0.0199 ±0.0012	0.0317 ±0.0103	0.0169 ±0.0010	0.0438 ±0.0037	0.0050 ±0.0009
		AFCV-LM	0.0163 ±0.0011 *	0.0064 ±0.0006 *	0.0283 ±0.0012 *	0.0135 ±0.0011 *	0.0186 ±0.0014 *	0.0110 ±0.0009 *	0.0094 ±0.0012 *	0.0196 ±0.0003 *	0.0241 ±0.0010 *	0.0063 ±0.0005 *

Cada fila presenta el valor medio de 10 capnogramas para V_{Daw} y S_{III} calculados para los métodos probados: Fowler (MF) y AFCV-LM. Los datos se obtuvieron durante tres diferentes niveles de PEEP (0, 5 y 10 mmH₂O). * Representa p < 0.05.

La Fig.5.15 muestra un gráfico *boxplot* del coeficiente de variación (Cv = desvío standard / valor medio) de V_{Daw} y S_{III} para ambos métodos. El Cv es un valor conveniente para la comparación en casos en que los valores medios difieren. La variación en los cálculos de ambas variables derivadas fue mayor para el FM comparado con el AFCV-LM para todos los niveles de PEEP (todos < 0.05, utilizando test de Wilcoxon).

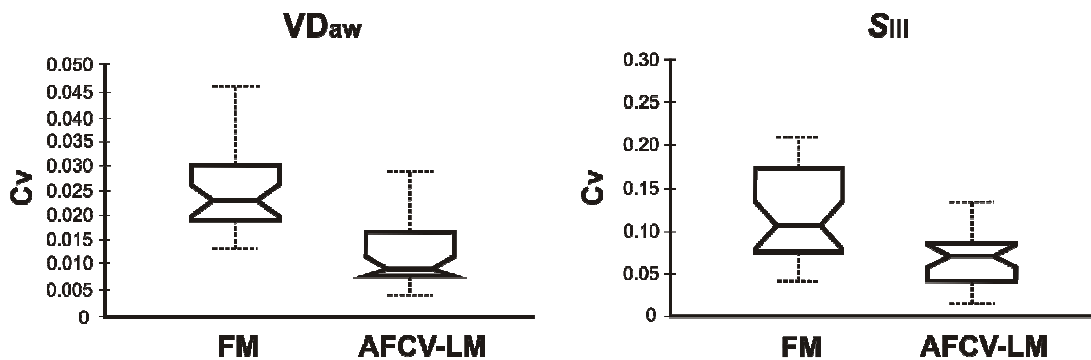


Fig.5.15: *Boxplot* del coeficiente de variación de V_{Daw} y S_{III}. FM: método de Fowler. AFCV-LM: Aproximación Funcional de la CV con Levenberg-Marquardt.

En este estudio se confirma lo mencionado anteriormente con respecto a la influencia que tienen las deformaciones de las CV en los cálculos de las variables derivadas con los métodos tradicionales. En la Fig.5.16 se observa el caso de un paciente que presenta un corrimiento de la CV hacia la derecha con el incremento de la PEEP durante el protocolo. Mientras que el método de Fowler (implementado sobre un rango de 40% al 80% del volumen espirado) sobreestima el valor de S_{III} y subestima V_{Daw} , AFCV-LM se ajusta dinámicamente al cambio y calcula V_{Daw} y S_{III} en forma precisa.

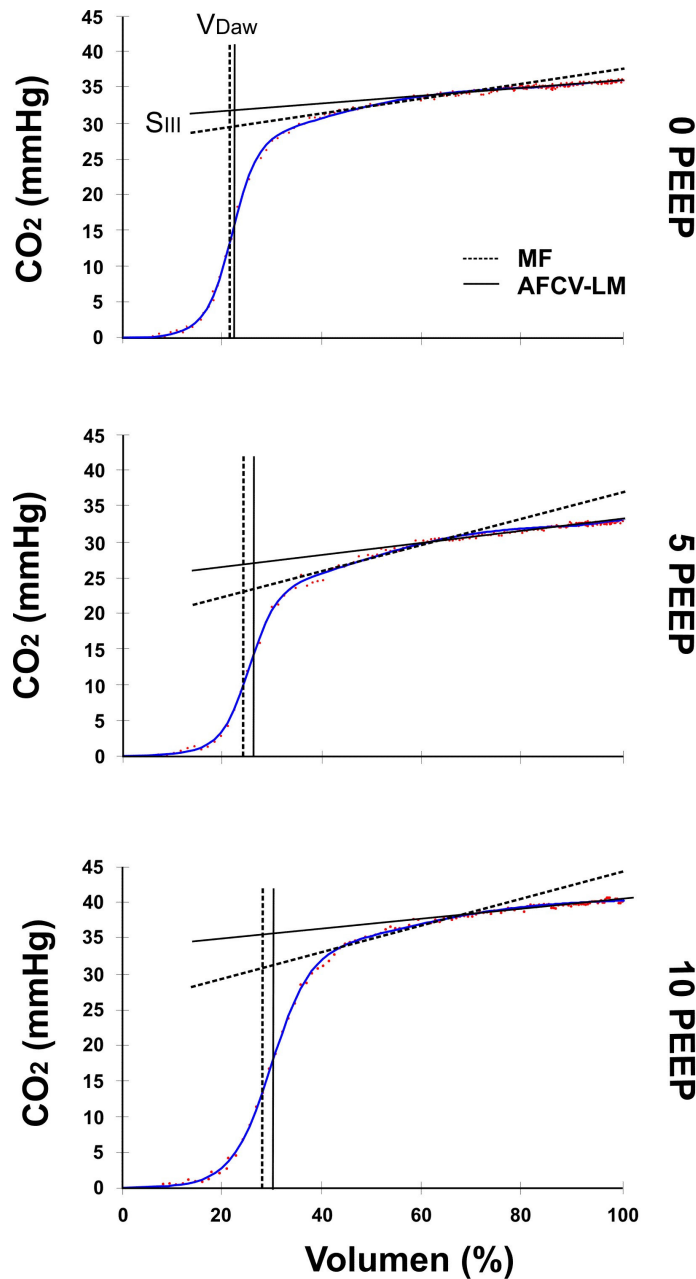


Fig.5.16: Efecto de la PEEP sobre V_{Daw} y S_{III} calculados con ambos métodos.

5.1.3.2 Caso II: Pacientes bajo anestesia con protocolo de cirugía de bypass cardiopulmonar completo

En este caso, se estudiaron pacientes antes y después de una cirugía con bypass cardiopulmonar (CPB, *bypass cardiopulmonar*), una intervención, que se sabe, cambia la fisiología respiratoria y por ende la morfología de la CV por producir una lesión pulmonar aguda leve.

Previa aprobación del Comité de Ética del Hospital Privado de Comunidad (Mar del Plata, Argentina) y con consentimiento informado firmado, se realizó un estudio prospectivo a 12 pacientes sometidos a cirugía coronaria con bypass cardiopulmonar completo (CPB, *Cardiopulmonary bypass*).

Los criterios de exclusión fueron: cirugía de urgencia, hipertensión pulmonar, enfermedades pulmonares crónicas, tabaquismo activo, edad <55 o >70 años y la ausencia de consentimiento informado por escrito.

La anestesia fue inducida con propofol 2 mg kg^{-1} , fentanyl $10 \mu \text{ kg}^{-1}$ y vecuronium 0.08 mg kg^{-1} y sostenida mediante una perfusión de propofol ($100 \mu \text{ kg}^{-1} \text{ min}$) y remifentanyl ($0.5\text{-}1 \mu \text{ kg}^{-1} \text{ min}$). Durante la anestesia se mantuvo un monitoreo de tipo estándar. Se intubó con un tubo endotraqueal adosado y se realizó chequeo por fuga de aire. Los pulmones se ventilaron con el ventilador del Avance Anesthesia Workstation® (GE, Madison, WI, USA) fijando para el control de ventilación los siguientes parámetros: volumen corriente (V_T) de 8 ml kg^{-1} , frecuencia respiratoria de 12-15 respiraciones por minuto, relación inspiración/expiración de 1:2, PEEP de $6 \text{ cmH}_2\text{O}$ y una FiO_2 de 50 %.

Los pulmones no se ventilaron durante la CPB, dejando las vías aéreas abiertas a presión atmosférica normal. Diez minutos antes de la desconexión del CPB, los pulmones fueron re-expandidos mediante seis insuflaciones profundas con bolsa manual y luego se reanudó la ventilación basal con los parámetros fijados anteriormente.

Las variables respiratorias y la CV se monitorearon con un capnógrafo NICO (Respironics, Wallingford, CT, USA). El sensor principal se ubicó entre el tubo endotraqueal y la pieza “Y” del circuito de anestesia. Los datos fueron registrados utilizando la salida del capnógrafo NICO conectado a una notebook con software específico DataColl (Respironics, Wallingford, Conn., USA).

Se almacenaron las CV, datos respiratorios y muestras de sangre arterial durante dos períodos: *basal*, 15' después de la inducción de la anestesia y antes del comienzo de la cirugía. Después de la CPB, 15' después del cierre del tórax al finalizar la cirugía.

Se estudiaron *off-line* 10 ciclos respiratorios consecutivos para cada uno de los períodos definidos. El software del NICO Flow-viewer® (Respironics, Wallingford, CT, USA)

presenta como salida los datos de las concentraciones de CO_2 y flujo. Estos datos se importaron en MatLab[®] (Mathworks, Natick, MA, USA).

Se estudiaron en forma prospectiva 8 varones y 4 mujeres durante un bypass aorto-coronario, clase funcional II-III, con edades de 64 ± 6 años e índice de masa corporal (peso/altura²) de $27 \pm 3 \text{ kg/m}^2$. El tiempo medio de las cirugías fue de 306 ± 55 minutos y el de los bypass cardiopulmonares de 118 ± 17 minutos. No se presentaron complicaciones respiratorias o hemodinámicas durante las anestесias.

Los resultados de V_{Daw} y S_{III} antes y después de la CPB se observan en la Tabla 5.3, siendo obtenidos mediante el método AFCV-LM. Los datos no presentaron una distribución normal, comprobándose la falta de normalidad mediante el test de Lilliefors. Se aplicó entonces el test de Wilcoxon para datos no paramétricos (rechaza la hipótesis nula de que las dos poblaciones tienen la misma distribución).

Tabla 5.3 Variables derivadas de la CV antes y después de una CPB.

Variables	Basal		Después CPB	
	Mediana	RangoIQ	Mediana	RangoIQ
VD_{aw} (ml)	122	16	110	34 *
VT_{alv} (ml)	355	92	375	75 *
S_{II} (mmHg/l)	0.40	0.11	0.41	0.10
S_{III} (mmHg/l)	0.017	0.007	0.021	0.011 *
$VTCO_{2,\text{br}}$ (ml)	10.6	2.2	10.9	3.3

Comparación de datos antes y después de un bypass cardiopulmonar (CPB) analizados con AFCV-LM.

Los resultados se presentan como mediana y rango inter-cuartil (Rango IQ).

* Representa $p < 0.05$. (Test de Wilcoxon).

La implementación automática del AFCV-LM permitió al especialista de campo obtener estos resultados que verifican lo documentado con respecto al efecto que tiene la CPB sobre la función pulmonar y sus consecuencias negativas sobre el intercambio gaseoso y la mecánica pulmonar. La mezcla de las consecuencias de la CPB, tales como el edema pulmonar, atelectasis y el cierre de las vías respiratorias, produce una deformación sobre la CV caracterizada por un incremento de la S_{III} . En este contexto, S_{III} tiene un valor especial desde el punto de vista clínico, ya que proporciona información de forma no invasiva sobre la

relación V/Q pulmonar. Este aumento en la S_{III} es una descripción indirecta pero clara de una alteración en la distribución de la ventilación y perfusión dentro de los pulmones, un fenómeno conocido desde hace tiempo en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con un CPB total.

Si bien el modelo AFCV-LM presenta una muy buena performance, en algunos casos, aun cuando el error medio cuadrático no es alto, puede no ajustar convenientemente. Esto ocurre con algunos pacientes o con algunas curvas de determinado paciente y está asociado a ciertos cambios en la morfología. El especialista médico, en este caso, decide con criterio propio si acepta los valores de las variables derivadas o los rechaza. Sin embargo en algunos casos el especialista desea de todas formas encontrar un modelo para esas CV. Como ejemplo puede observarse la aproximación de la Fig.5.17, en la cual la función obtenida mediante AFCV-LM no resulta adecuada, ya que en este caso S_{III} resulta sobreestimada y S_{II} subestimada.

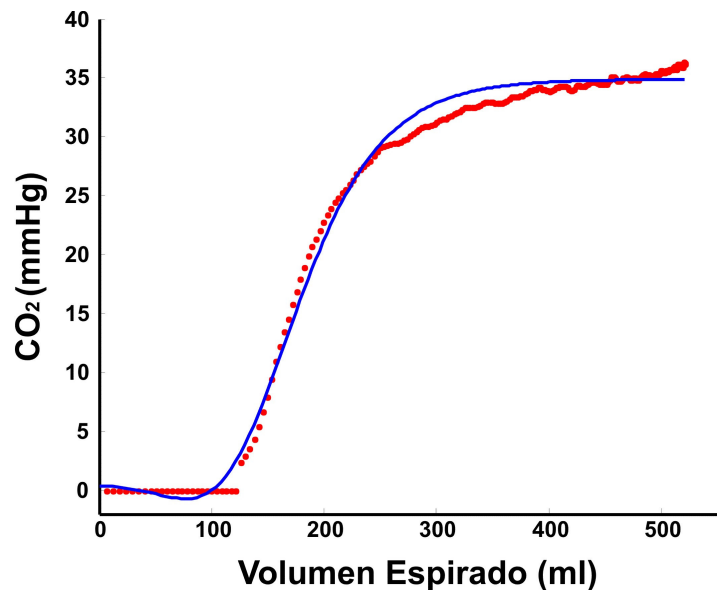


Fig.5.17: Aproximación AFCV-LM en una CV con salto entre fase I y II.

En estos casos se evalúa la obtención automática de una función utilizando técnicas de Inteligencia Computacional (IC), en particular, modelos de inferencia difusos puros e híbridos.

5.2 Modelo AFCV-ANFIS

El modelo AFCV-ANFIS (Aproximación Funcional de CV mediante ANFIS) se basa en la utilización de un modelo de inferencia difusa optimizado con redes neuronales.

En la actualidad, una de las áreas más importantes para la aplicación de la Teoría de Conjuntos Difusos desarrollada por Zadeh [16] son los Sistemas de Modelado Difuso. Este tipo de sistemas es una extensión de los Sistemas Basados en Reglas, con la particularidad que opera con conceptos o términos lingüísticos subjetivos. Debido a ello, pueden aplicarse con éxito a una variedad de problemas, en diferentes áreas, que presenten incertidumbre e imprecisión [17-20]. Los sistemas de modelado difuso se consideran aproximadores universales, son capaces de aproximar cualquier función continua real con una precisión arbitraria [21-23].

Básicamente hay dos tipos de modelados difusos basados en reglas de inferencia, de acuerdo a un requerimiento de interpretabilidad lingüística o numérica [24]. El modelo Mamdani que permite una interpretación lingüística de los datos de entrada y de salida [25] y el modelo Takagi-Sugeno (TS) que permite una interpretación lingüística de los datos de entrada pero una aproximación funcional de los datos de salida [26].

En ambos casos es necesaria la definición de los conceptos o términos lingüísticos de variables de entrada mediante funciones de pertenencia difusas. Los conjuntos difusos se diferencian de los conjuntos clásicos en que la pertenencia de sus elementos puede tomar valores reales, a diferencia de los conjuntos clásicos en los cuales el valor de la función de pertenencia es dicotómico.

En términos matemáticos [27] un conjunto difuso F en U (universo de discurso) queda caracterizado por una función de pertenencia μ_F que toma valores en el rango $[0,1]$, es decir $\mu_F:U \rightarrow [0,1]$; donde $\mu_F(u)$ representa el grado de pertenencia del elemento $u \in U$ al conjunto difuso F . Para la definición de μ comúnmente se utilizan funciones de tipo trapezoidal, triangular, S, campana y gaussiana.

Un Modelo Difuso, como todo sistema basado en reglas, está definido por un conjunto de reglas y un Sistema de Inferencia. Las reglas difusas determinan un mapeo entrada – salida que combinan premisas acerca de elementos de uno o más conjuntos difusos de entrada, llamados antecedentes, con elementos de un conjunto de salida, llamados consecuentes o conclusión. Un sistema de inferencia difuso (FIS, *Fuzzy Inference System*) elige las reglas a ser ejecutadas, y a partir de las conclusiones obtenidas genera una respuesta general.

Particularmente, una base de reglas difusas en el modelo TS es una colección de reglas cuyo consecuente es una función lineal obtenida a partir de la pertenencia de los valores de entrada a los conjuntos difusos definidos para el antecedente. Como ejemplo, la regla j -ésima:

$$R_j : \text{si } x_1 \text{ es } c_1^{(j)} \text{ y } x_2 \text{ es } c_2^{(j)} \text{ y } \dots \text{ y } x_n \text{ es } c_n^{(j)} \text{ entonces } y^{(j)} \text{ es } f_j(x_1^{(j)} \dots x_n^{(j)}),$$

donde x_i son las variables de entrada e y es la variable de salida para dicha regla. “ x_i es c_i ” corresponde al valor de pertenencia $\mu_i^{(j)}$ de x_i al conjunto difuso c_i y f_j es una ecuación lineal dependiente de los $\mu_i^{(j)}$. La salida del sistema, Y , se obtiene como se detalla en la siguiente ecuación:

$$Y = \frac{\sum_j \alpha_j f_j(x_1, x_2, \dots, x_n)}{\sum_j \alpha_j}, \quad (5.1)$$

donde α_j (también denominado nivel de disparo) corresponde a la conjunción de las distintas premisas, siendo $i=1, n$ la cantidad de variables del antecedente con:

$$\alpha_j = \prod_i \mu_i^{(j)}.$$

En los FIS cada regla difusa representa un modelo local. Actualmente la modelización con Sistemas Difusos está fuertemente ligada a áreas tales como Optimización Evolutiva [28] y modelización / optimización Neurofuzzy [29], ya que los modelos difusos carecen de técnicas de optimización. La combinación de los tres paradigmas permite generar modelos robustos que permiten modelar procesos no lineales, con tolerancia a la imprecisión, incertidumbre e incompletitud. Las arquitecturas, algoritmos y metodologías de diseño híbridas intervinientes en dichas áreas, forman parte de lo que se denomina Inteligencia Computacional (IC).

En el modelo AFCV-ANFIS se busca obtener una función continua que ajuste al conjunto de datos de la CV utilizando un Sistema de Inferencia Difuso TS. Se utilizará un sistema de primer orden optimizado con Redes Neuronales Artificiales (ANFIS, *Adaptive-Network-based Fuzzy Inference Systems*) [30, 31]. A partir de dicha función se estima el conjunto de las variables derivadas de interés en forma analítica con la misma metodología de cálculo que se utiliza para el modelo AFCV-LM.

En el AFCV-LM es necesaria la definición a priori de la función a ser ajustada, en cambio en el AFCV-ANFIS la función es generada por el modelo, el cual es robusto ante

alteraciones en los registros de la CV provocadas por ciertas patologías o por ruido en el proceso de adquisición.

A partir de registros de CV se comparan la *performance* de tres posibles modelos difusos:

1. Un modelo TS cuyas reglas son generadas agrupando los datos de entrada-salida mediante *clustering* substractivo [32]. (M1)
2. Un modelo TS cuyas reglas son generadas utilizando *clustering* substractivo posteriormente optimizadas con redes neuronales [30, 32]. (M2)
3. Un modelo cuyas reglas son generadas a partir de los datos utilizando el método de partición en grillas posteriormente optimizadas con redes neuronales [30, 33]. (M3)

En el caso M1 se utilizan funciones de pertenencia de tipo gaussianas simétricas:

$$f(x, \sigma, c) = e^{-\frac{(x-c)^2}{2\sigma^2}}$$

En los casos M2 y M3 se utilizan funciones de pertenencia tipo producto de dos sigmoideas (*prodsig*):

$$f(x, a_1, c_1) * f(x, a_2, c_2),$$

donde:

$$f(x, a, c) = \frac{1}{1 + e^{-a(x-c)}}$$

Una función de este tipo puede verse en la Fig.5.18. Estas funciones son asimétricas, permitiendo mayor flexibilidad en el seguimiento de la morfología de la CV, ya que resulta determinada por cuatro parámetros en lugar de dos.

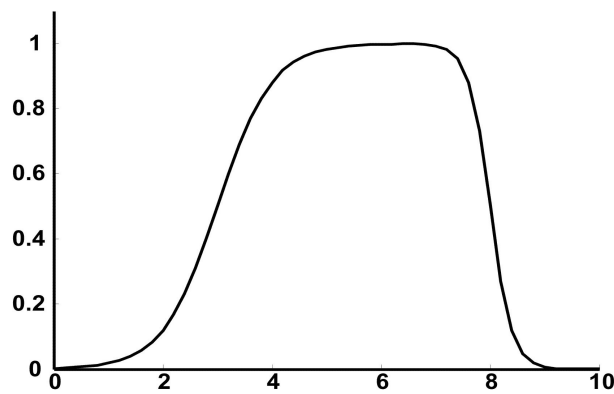


Fig.5.18 Función de pertenencia *prodsig*.

Los tres modelos difusos y el modelo AFCV-LM son comparados para evaluar su efectividad al procesar tres registros capnográficos provenientes de diferentes pacientes. Se seleccionaron tres CV con las siguientes características:

- CV1 es un registro típico poco ruidoso en la zona de la fase III, sin saltos entre las fases I y II y con una fase III aproximadamente lineal;
- CV2 es un registro con salto entre las fases I y II, sin excesivo ruido y con fase III que presenta curvatura;
- CV3 es un registro similar al anterior, sin salto pero con mayor ruido en la zona de fase II.

Para la comparación de los modelos se definen los siguientes parámetros:

- TCF: tiempo de cálculo de la función analítica;
- TCVD: tiempo de cálculo de las variables derivadas de interés;
- EMC: error medio cuadrático de la aproximación.

Los dos primeros están relacionados con el costo computacional y el restante con la bondad de la aproximación, estos tiempos están en segundos. En la Tabla 5.4 se observan los resultados obtenidos en la comparación de los modelos M1, M2, M3 y AFCV-LM.

Tabla 5.4 Comparación entre modelos M1, M2, M3 y AFCV-LM.

Modelo	TCF			TCVD			EMC		
	CV1	CV2	CV3	CV1	CV2	CV3	CV1	CV2	CV3
M1	0.597	0.592	0.569	25.64	29.12	28.93	0.724	0.523	0.332
M2	0.761	0.799	0.772	70.29	79.57	79.71	0.423	0.224	0.307
M3	0.598	0.636	0.615	70.07	80.53	81.15	0.344	0.247	0.274
AFCV-LM	0.754	0.868	0.824	3.364	3.775	3.788	0.376	0.926	0.582

Comparación de parámetros de performance entre los tres modelos difusos utilizados y el modelo AFCV-LM. TCF: tiempo de cálculo de la función analítica (seg); TCVD: tiempo de cálculo de las variables derivadas de interés (seg); EMC: error medio cuadrático de la aproximación.

Si bien en este estudio el costo computacional no es un factor determinante, ya que se trabaja *off-line*, puede ser importante en el futuro si se desea una implementación *on-line* que permita la incorporación de estas metodologías en los equipos de capnografía.

Para la implementación de los métodos y los cálculos se utilizó el entorno MatLab® en una PC con procesador AMD Athlon® 64 X2 Dual Core Processor 4000, 2.11 Ghz, 1 Gb Ram.

Se puede concluir de la Tabla 5.4 que el AFCV-LM es más rápido, tanto en el cálculo de la función como en el cálculo de las variables derivadas, pero no siempre la modelización es conveniente. Por otra parte, el modelo M1 es el más eficiente computacionalmente entre los modelos difusos, tanto en el cálculo de la función como en el de las variables derivadas, sin embargo, la modelización no resulta conveniente en la mayoría de los casos. El modelo M3 tiene los menores errores medios cuadráticos en forma consistente.

Para ilustrar las diferencias se muestran en las Fig.5.19, 5.20 y 5.21 las funciones obtenidas con los tres modelos difusos y el modelo AFCV-LM.

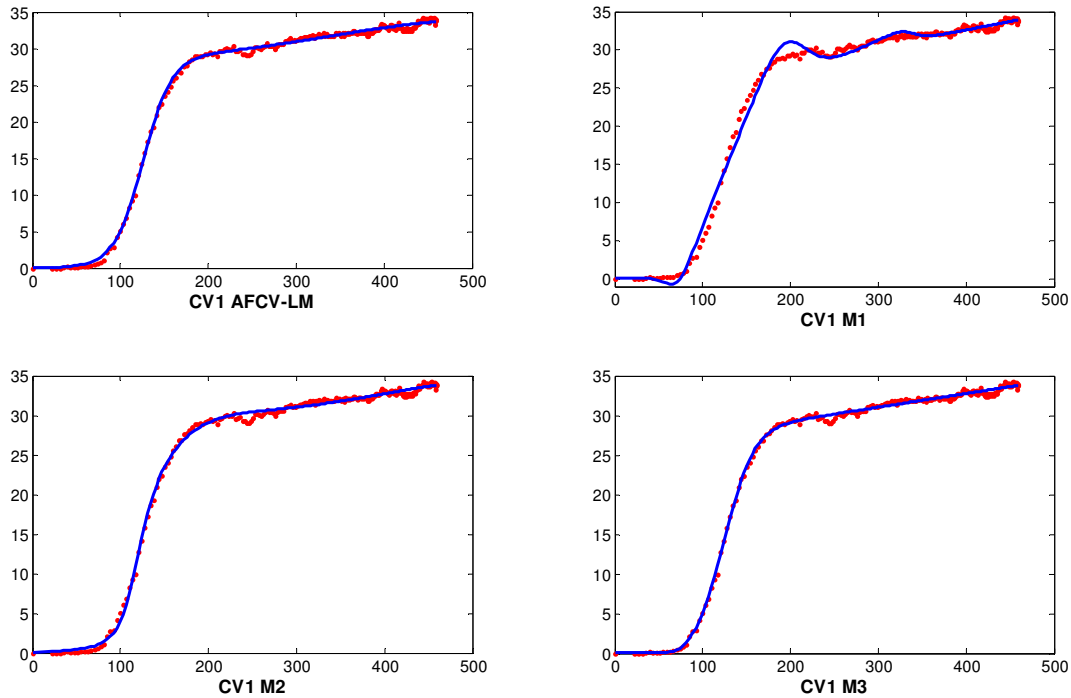


Fig.5.19 Funciones del registro CV1 (registro típico poco ruidoso en la zona de la fase III, sin saltos entre las fases I – II y con una fase III aproximadamente lineal) obtenidas con los diferentes métodos utilizados.

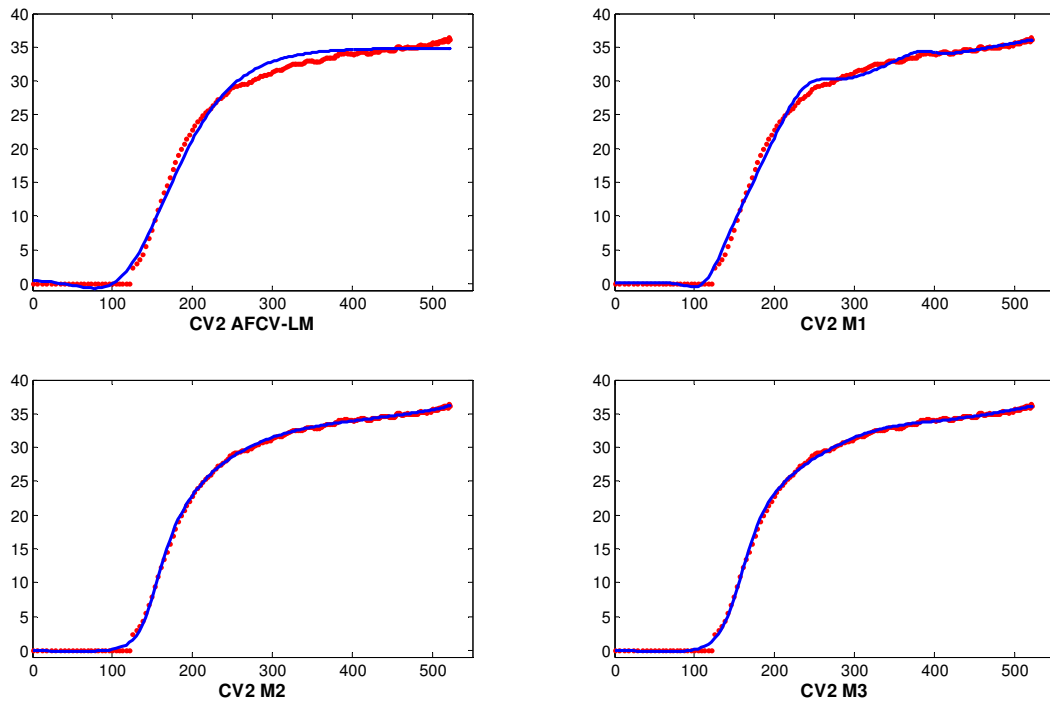


Fig.5.20 Funciones del registro CV2 (registro con salto entre las fases I y II, sin excesivo ruido y con fase III que presenta curvatura) obtenidas con los diferentes métodos utilizados.

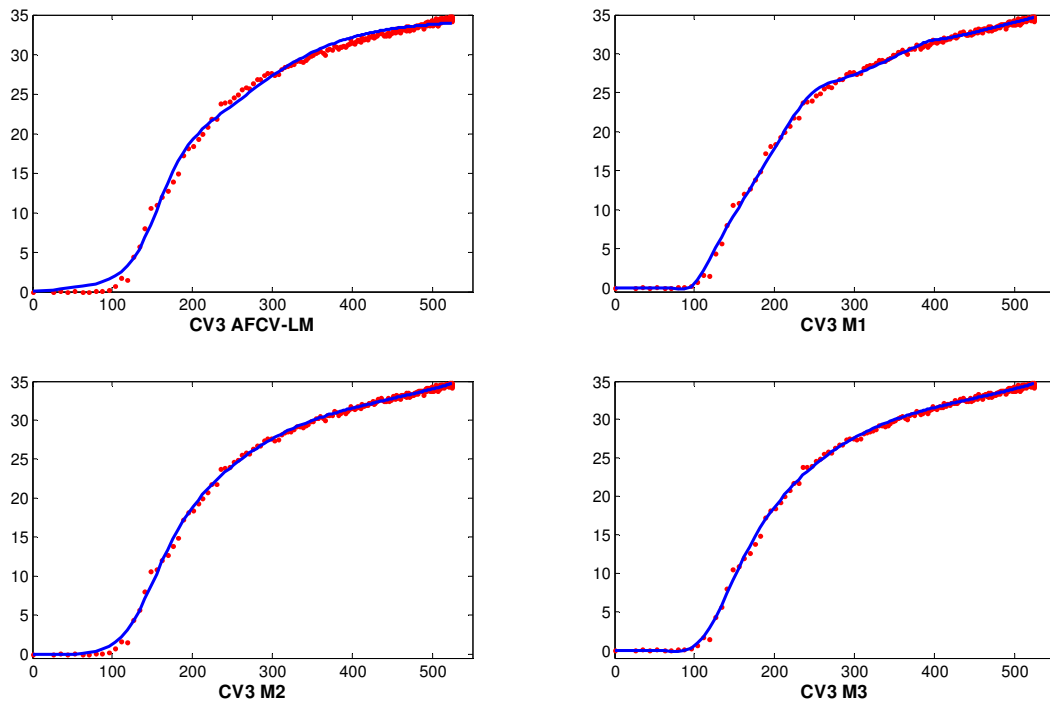


Fig.5.21 Funciones del registro CV3 (registro sin salto entre las fases I y II, con mayor ruido en la zona de fase II y con fase tres que presenta curvatura) obtenidas con los diferentes métodos utilizados.

En las figuras anteriores puede verse que en los tres casos (CV1, CV2 y CV3) la mejor aproximación funcional es la del modelo M3. En la Tabla 5.4 se observa que el modelo M3 presenta el menor error y el TCF es comparable con los otros modelos (es menor que el de AFCV-LM, pero ligeramente superior al más eficiente, M1), sin embargo el TCVD es el mayor de todos los modelos. El costo computacional de operaciones simbólicas (por ejemplo, derivación analítica) es alto si las funciones sobre las cuales se opera presentan alta complejidad. El tiempo de cálculo de las variables derivadas es mayor en el caso de los modelos difusos ya que la función resultante, obtenida con la Ec.(5.1), es una sumatoria de tres o cuatro términos producto de funciones lineales y funciones *prodsig*.

En base a la aproximación obtenida para CV3 se muestran las funciones de pertenencia resultantes para cada uno de los modelos difusos (correspondientes a la Fig.5.21) y las reglas obtenidas luego de la aplicación del ANFIS en las Fig.5.22 a 5.27.

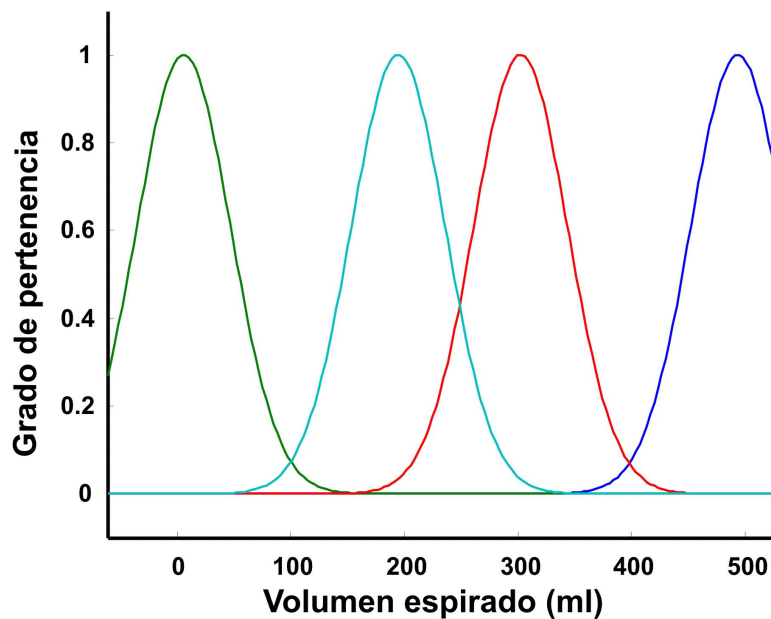


Fig.5.22 Funciones de pertenencia correspondientes al modelo M1 y registro CV3.

En la Fig. 5.23 se observa el nivel de disparo de cada una de las cuatro reglas del FIS para una entrada $V_{\text{esp}} = 251$ ml. Las funciones de pertenencia son gaussianas, esto implica dos parámetros por función.

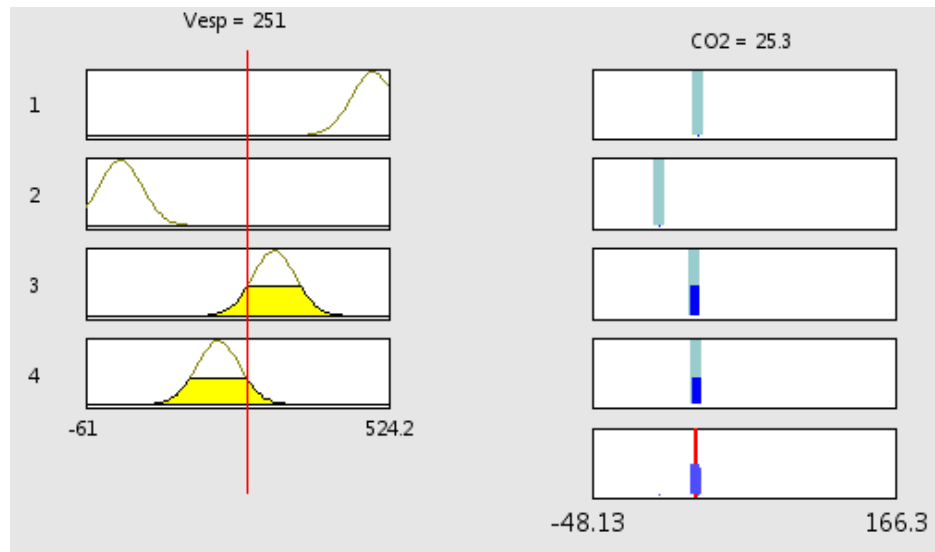


Fig.5.23 Reglas correspondientes al modelo M1 y registro CV3.

En el modelo M2 se obtienen tres reglas. En este caso las funciones de pertenencia son *prodsig*, más complejas que las gaussianas, lentificando el cálculo de las variables derivadas desde el punto de vista de la operación simbólica.

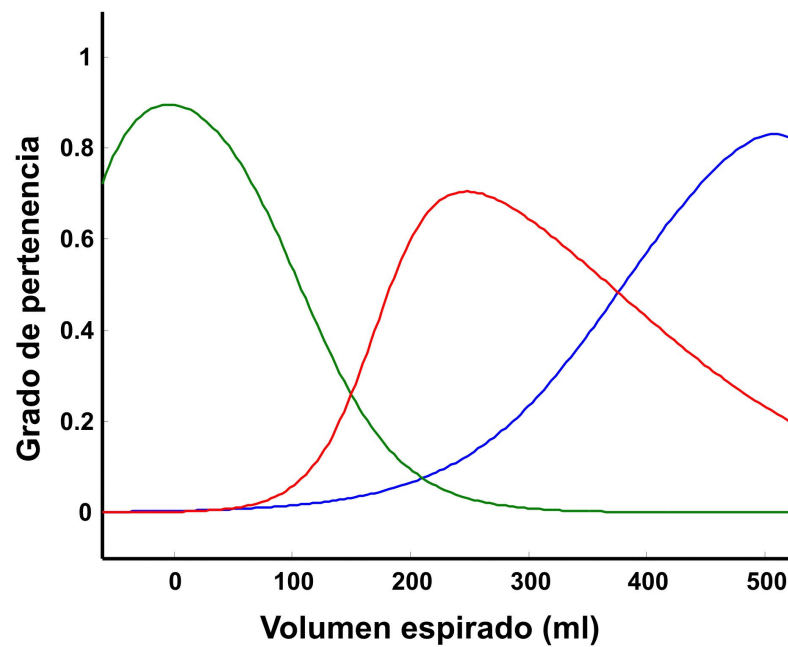


Fig.5.24 Funciones de pertenencia correspondientes al modelo M2 y registro CV3.

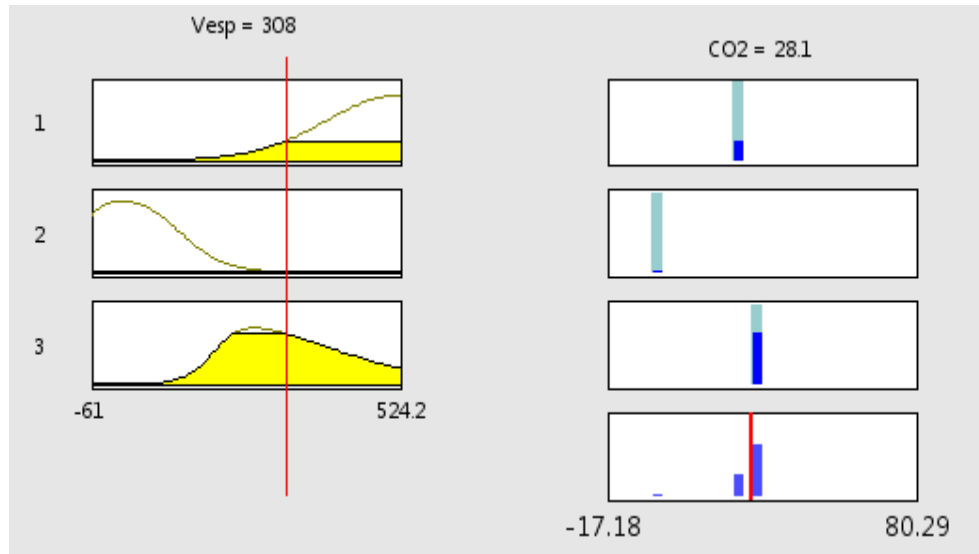


Fig.5.25 Reglas correspondientes al modelo M2 y registro CV3.

En M3, como en el caso anterior, se obtienen tres reglas, también con funciones de pertenencia *prodsig*.

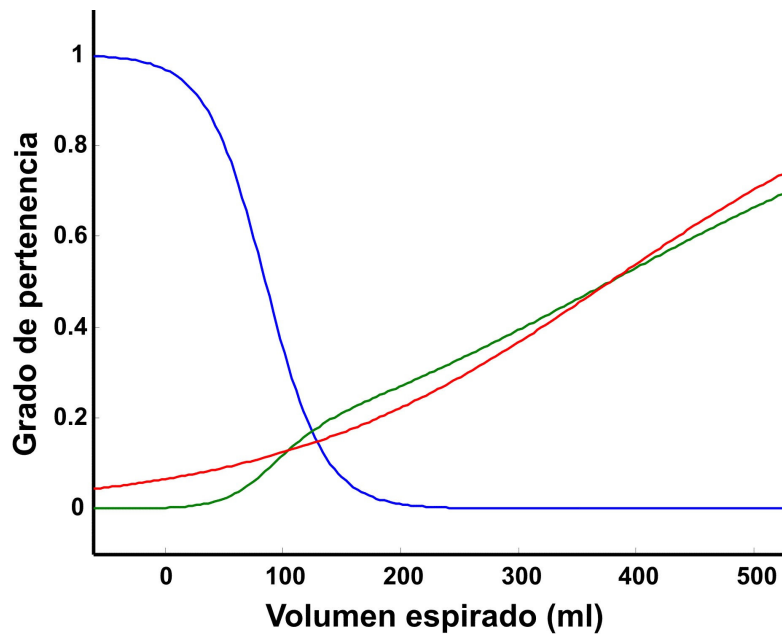


Fig.5.26 Funciones de pertenencia correspondientes al modelo M3 y registro CV3.

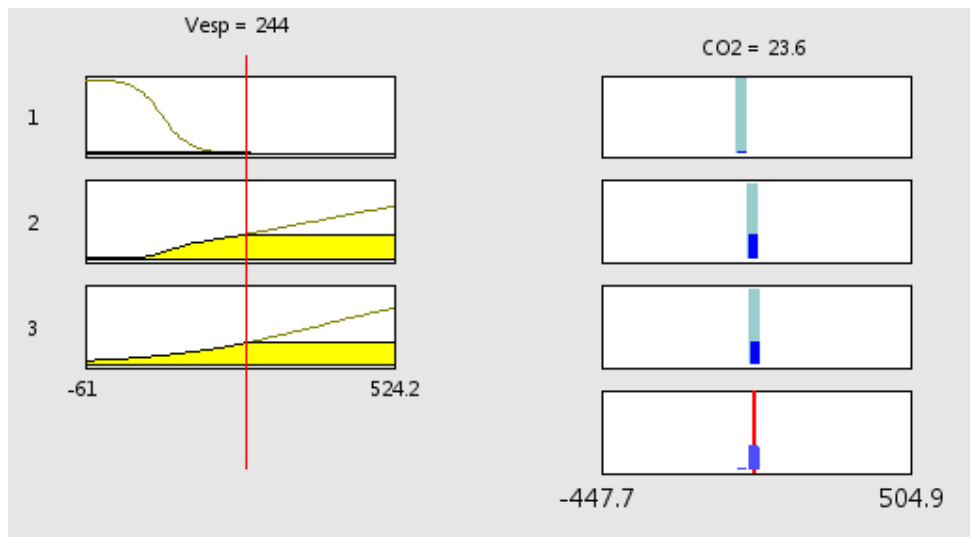


Fig. 5.27 Reglas correspondientes al modelo M3 y registro CV3.

En la Fig.5.28 se observa el ajuste obtenido con el modelo AFCV-ANFIS (M3) en comparación con el AFCV-LM para el caso de la CV2. Se observa que el modelo difuso presenta un mejor ajuste a la morfología que el modelo AFCV-LM. Este último resulta sensible al salto producido entre las fases I y II.

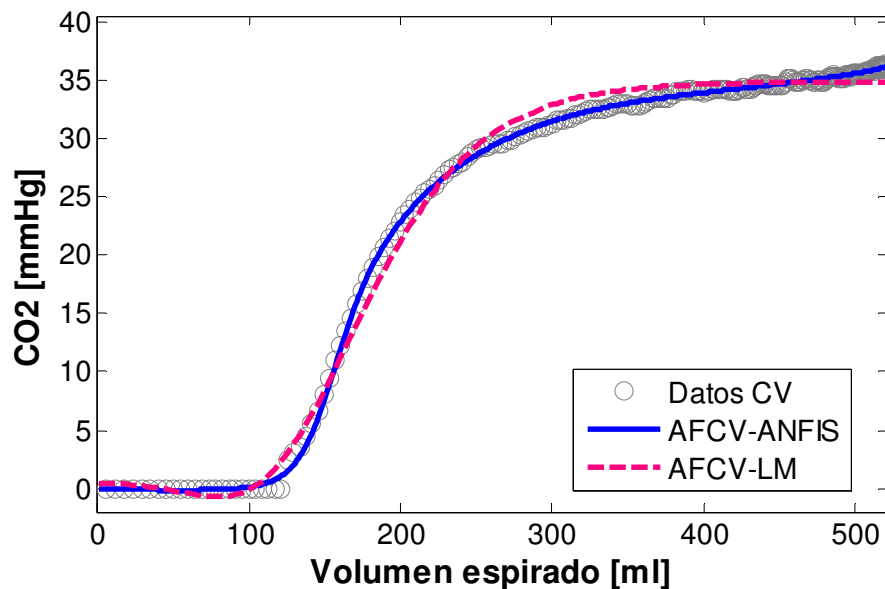


Fig.5.28 Comparación entre AFCV-LM y AFCV-ANFIS para el modelo M3 y el registro CV2.

Para evaluar la *performance* de las distintas metodologías en determinados casos, se consideraron pacientes seleccionados específicamente por el experto de campo por presentar

dificultades en la morfología de la CV o con presencia de ruido. Se seleccionaron diez pacientes y se evaluaron diez ciclos respiratorios consecutivos de CV para cada uno de ellos, los resultados se observan en la Tabla 5.5. El modelo M3 es el considerado AFCV-ANFIS.

Tabla 5.5 Comparación entre los modelos AFCV-ANFIS y AFCV-LM.

Modelo	Error medio cuadrático	Coeficiente de Variación	
		V _{Daw}	S _{III}
AFCV-ANFIS	0.3106 ±0.0889	0.0095	0.11
AFCV-LM	0.5865 ±0.2166	0.0381	0.39

V_{Daw}: espacio muerto anatómico. S_{III}: pendiente de fase III. Coeficiente de variación: dispersión/valor medio.

Como conclusión, puede decirse que si bien el modelo AFCV-LM tiene una buena *performance* (considerando ajuste y error medio cuadrático) en la mayoría de los casos, en ciertas CV con fases III curvas, saltos entre las fases I y II o ruido en la fase II y/o III, no presenta un ajuste adecuado, resultando en valores erróneos de las variables derivadas de interés. Los modelos difusos, en particular el M3 presentan un mejor ajuste en estos casos pero con un costo computacional mayor en el tiempo de cálculo de las variables derivadas lentificando el procesamiento automático.

Una posible solución a ser estudiada en el futuro es un modelo mixto en el cual se calcule la función aproximación en forma analítica y luego se obtengan las variables derivadas operando en forma numérica a partir de dicha función. La precisión del modelo AFCV-ANFIS puede observarse en el menor valor de los coeficientes de variación obtenidos para dos variables derivadas importantes como son el *espacio muerto anatómico* y la *pendiente de fase III*.

5.3 Referencias

- [1] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 23, pp. 197-206, Aug 2009.
- [2] A. Scandurra, G. Tusman, I. Passoni, and F. Clara, "Mejora en la estimación de parámetros en registros de capnografía volumétrica," in *XVII Congreso Argentino de Bioingeniería*. vol. CD Rosario, Argentina, 2009, pp. 1-4.
- [3] K. Levenberg, "A method for the solution of certain problems in least squares. ," *Quart. Appl. Math.*, vol. 2, pp. 164-8, 1944.
- [4] J. J. Moré, "The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory," in *Numerical Analysis*, G. A. Watson, Ed. New York: Springer-Verlag, 1977, pp. 105-116.
- [5] D. Marquardt, "An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters," *SIAM J. Appl. Math.*, vol. 11, pp. 431-41, 1963.
- [6] J. S. Gravenstein, M. B. Jaffe, and D. A. Paulus, *Capnography: Clinical Aspects*. Cambridge: University Press, 2004.
- [7] P. Meyer, "Bi-logistic growth," *Technological Forecasting and Social Change*, vol. 47, pp. 89-102, 1994.
- [8] W. S. Fowler, "Lung function studies; the respiratory dead space," *Am. J. Physiol.*, vol. 154, pp. 405-16, Sep 1 1948.
- [9] R. Fletcher, B. Jonson, G. Cumming, and J. Brew, "The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide," *Br. J. Anaesth.*, vol. 53, pp. 77-88, Jan 1981.
- [10] D. M. Gomez, "A physico-mathematical study of lung function in normal subjects and in patients with obstructive pulmonary diseases," *Med. Thorac.*, vol. 22, pp. 275-94, 1965.
- [11] L. A. Engel, "Gas mixing within the acinus of the lung," *J. Appl. Physiol.*, vol. 54, pp. 609-18, Mar 1983.
- [12] M. Paiva, "Gas transport in the human lung," *J. Appl. Physiol.*, vol. 35, pp. 401-10, Sep 1973.
- [13] G. Tusman, F. Suarez-Sipmann, S. H. Bohm, T. Pech, H. Reissmann, G. Meschino, A. Scandurra, and G. Hedenstierna, "Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model," *Intensive Care Med.*, vol. 32, pp. 1863-71, Nov 2006.
- [14] Y. Tang, M. J. Turner, and A. B. Baker, "Systematic errors and susceptibility to noise of four methods for calculating anatomical dead space from the CO₂ expirogram," *Br. J. Anaesth.*, vol. 98, pp. 828-34, Jun 2007.
- [15] H. Schulz, A. Schulz, G. Eder, and J. Heyder, "Labeled carbon dioxide (C18O₂): an indicator gas for phase II in expirograms," *J. Appl. Physiol.*, vol. 97, pp. 1755-62, Nov 2004.
- [16] L. A. Zadeh, "Fuzzy sets," *Inform. Control*, vol. 8, pp. 338-53, 1965.

- [17] A. Bardossy and L. Duckstein, *Fuzzy Rule-Based Modeling with Applications to Geophysical, Biological, and Engineering Systems*: CRC Press, Inc., 1995.
- [18] K. Hirota, K. Hirota, and H. Solomon, *Industrial Applications Of Fuzzy Technology* New York: Springer, 1994.
- [19] C. Leondes, *Fuzzy Theory Systems, Techniques and Applications*. New York: Academic Press, 2000.
- [20] W. Predrycz, *Fuzzy modeling: Paradigms and Practice*. MA: Kluwer, 1996.
- [21] H. Ying, "General SISO Takagi-Sugeno fuzzy systems with linear rule consequent are universal approximators," *IEEE Trans. on Fuzzy Systems*, vol. 6, pp. 582-7, 1998.
- [22] B. Kosko, "Fuzzy systems as universal approximators," *IEEE Trans. on Computers*, vol. 43, pp. 1329-33, 1994.
- [23] L. X. Wang, "Fuzzy systems are universal approximators.," in *IEEE International Conference on Fuzzy Systems*, San Diego, CA, 1992, pp. 1163-70.
- [24] O. Cordon, F. Herrera, and I. Zwir, "Linguistic modeling by hierarchical systems of linguistic rules," *IEEE Trans. on Fuzzy Systems*, vol. 10, pp. 2-20, 2002.
- [25] H. Mamdani and S. Assilian, "An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller," *Int. J. Man-Machine Studies*, vol. 7, pp. 1-13, 1975.
- [26] T. Takagi and M. Sugeno, "Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control.," *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, vol. 15, pp. 116-32, 1985.
- [27] L. X. Wang, *Adaptive fuzzy systems and control*. NJ: Prentice Hall, 1994.
- [28] M. Russo, "FuGeNSys: a genetic neural system for fuzzy modeling," *IEEE Trans on Fuzzy Systems*, vol. 6, pp. 373-88, 1998.
- [29] L. X. Wang and C. Wei, "Approximation accuracy of some neuro-fuzzy approaches," *IEEE Trans. on Fuzzy Systems*, vol. 8, pp. 470-8, 2000.
- [30] J. Jang, "ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference systems," *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, vol. 23, pp. 665-85, 1993.
- [31] J. Jang and C. Sun, *Neuro-Fuzzy and Soft Computing: A Computational Approach to Learning and Machine Intelligence*: Prentice Hall, 1997.
- [32] S. Chiu, "Fuzzy model identification based on cluster estimation," *J. Intell. Fuzzy. Syst.*, vol. 2, pp. 267-78, 1994.
- [33] L. X. Wang and J. M. Mendel, "Generating fuzzy rules by learning from examples," *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, vol. 22, pp. 1414-27, 1992.



Discusión, conclusiones y trabajos futuros

Discusión, conclusiones y trabajos futuros

Discusión:

Para abordar la modelización o clasificación de un problema en el área biomédica se necesita la experiencia del experto de campo, es decir, del especialista en la disciplina específica. Una de las principales dificultades es la interrelación entre el especialista y el modelador, ya que requiere de parte del modelador, en general proveniente del campo de las ciencias exactas, de un mecanismo de abstracción adecuado para obtener un modelo útil a los fines del especialista.

El especialista médico cuyas investigaciones dieron lugar a la modelización presentada en esta tesis es un investigador reconocido en el campo de la anestesiología y fisiología respiratoria, especializado en Capnografía Volumétrica (CV). Este investigador hace uso de los resultados en su práctica corriente avalando así su aplicabilidad en la medicina clínica.

Una de las limitaciones que se presentan al comparar los métodos de análisis de la CV es la ausencia de un *gold standard* aceptado. Fowler [1] fue el primero en describir una técnica para este tipo de análisis y desde entonces es utilizada como método de referencia. Las falencias de este método y sus limitaciones se describen en el Capítulo 2, en el cual se realiza un análisis de éste y otros métodos. Para superar esta dificultad se resolvió crear un “capnograma volumétrico patrón simulado” que representa el registro de un paciente sano. Esto sirvió como referencia a fin de validar los métodos en estudio [2].

Las implementaciones computacionales basadas en el método de Fowler tratan de emular su análisis planimétrico manual, que resulta subjetivo y dependiente del operador; sin embargo, estas implementaciones presentan dificultades como se muestra en el Capítulo 3. Con el fin reducir los sesgos al comparar los métodos publicados con los presentados en esta tesis se operó en forma analítica sobre el capnograma patrón creado *ad-hoc*.

Las simulaciones realizadas demostraron que el error en que incurre el método de Fowler en el cálculo de las variables derivadas es menor y probablemente clínicamente irrelevante en registros que corresponden a pacientes con pulmones. Sin embargo, en capnogramas que presentan cambios en su morfología por distintas causas (patologías, ruido de adquisición) el resultado no es aceptable. Debe tenerse en cuenta

que al existir una dependencia en el cálculo de algunas de las variables derivadas con respecto a otras obtenidas previamente, el error propagado puede llegar a ser inaceptable.

Fletcher [3] señaló que las limitaciones anteriores son comunes a todos los métodos de análisis de la CV publicados y sugirió utilizar el punto de inflexión para el cálculo de una de las principales variables derivadas de la curva en los casos en que los capnogramas presenten deformaciones. Siguiendo esta sugerencia, se propuso encontrar una única función analítica para evitar esos problemas, obteniéndose el punto de inflexión directamente de dicha función, resultando un método robusto con respecto al ruido de adquisición y a los cambios en la morfología de la CV.

Otra fuente de error de las implementaciones del método de Fowler (y otros métodos publicados como los de Hatch-Langley [4-6], Cumming [6] y Bowes [7]) es la utilización de intervalos fijos de valores del capnograma en el cálculo de las variables derivadas. Esta implementación no tiene en cuenta cambios en la morfología, lo cual deriva en cálculos erróneos de las variables derivadas. El método propuesto evita esta limitación, ya que se adapta de manera dinámica a cada registro capnográfico independientemente de su morfología.

Conclusiones:

En esta tesis se utilizaron dos metodologías para la modelización de capnogramas volumétricos: un método basado en la optimización de una función definida *ad-hoc* (AFCV-LM) y otro basado en un modelo de inferencia difuso optimizado mediante redes neuronales (AFCV-ANFIS). El método AFCV-LM es más rápido en la obtención de las variables derivadas de interés pero más lento en la optimización de los parámetros funcionales que el modelo AFCV-ANFIS.

Los resultados obtenidos con los modelos presentados fueron muy satisfactorios a los fines de investigación del especialista médico, como se demostró en el Capítulo 5. Los tiempos de cálculo involucrados no permiten, por el momento, la implementación en tiempo real de estos métodos para ser incluidos en los equipos de Capnografía comerciales.

La utilidad de los modelos presentados en esta tesis quedó establecida por las investigaciones realizadas por especialistas médicos, cuyos resultados fueron publicados

en revistas de alto impacto, utilizándose para la obtención de los valores de los parámetros fisiológicos analizados.

Teniendo en cuenta las hipótesis planteadas en la introducción de esta tesis podemos afirmar que las modelizaciones de la CV con una única función continua de valores reales (AFCV-LM y AFCV-ANFIS) presentan ventajas sobre las metodologías descritas en la bibliografía, incluyendo el método de Fowler, considerado hasta el momento como referencia. Las principales ventajas radican en la obtención de las variables derivadas de interés de la CV en forma independiente, robusta (adaptándose a la morfología de la CV), con mayor precisión y resultando poco sensible al ruido de adquisición y a otras complejidades que presentan los registros de CV, enumeradas en el Capítulo 4.

Trabajos futuros:

Como trabajos planteados a futuro pueden considerarse:

- El estudio de los parámetros fisiológicos reales calculados directamente de las ecuaciones diferenciales que rigen el comportamiento del sistema respiratorio, en lugar de obtenerlos a través de las variables derivadas de las CV. Este modelo de ecuaciones diferenciales, conocido como modelo de trompeta, se utiliza en simulaciones para analizar la morfología de la CV frente a cambios en parámetros fisiológicos, pero no para obtenerlos debido a su complejidad.
- Analizar modelos difusos para obtener las variables derivadas de interés de la CV a través del estudio del modelo en sí (antecedentes y consecuentes) y no a partir de una ecuación analítica. Esto permitiría minimizar los tiempos de cálculo a fin de trabajar en tiempo cuasi-real para el diseño de algoritmos que puedan ser implementados en equipos comerciales.
- Utilizar los modelos presentados en esta tesis para el diseño de sistemas de soporte a las decisiones que permita a los médicos especialistas evaluar las distintas causas que pueden producir cambios en la condición de un paciente.

Referencias

- [1] W. S. Fowler, "Lung function studies; the respiratory dead space," *Am. J. Physiol.*, vol. 154, pp. 405-16, Sep 1 1948.
- [2] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 23, pp. 197-206, Aug 2009.
- [3] R. Fletcher, B. Jonson, G. Cumming, and J. Brew, "The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide," *Br. J. Anaesth.*, vol. 53, pp. 77-88, Jan 1981.
- [4] T. Hatch, K. M. Cook, and P. E. Palm, "Respiratory dead space," *J. Appl. Physiol.*, vol. 5, pp. 341-7, Jan 1953.
- [5] F. Langley, P. Even, P. Duroux, R. L. Nicolas, and G. Cumming, "Ventilatory consequences of unilateral pulmonary artery occlusion.," *Coll. Inst. Natl. Santé Rech. Med.*, vol. 51, pp. 209-14, 1975.
- [6] G. Cumming and A. R. Guyatt, "Alveolar gas mixing efficiency in the human lung," *Clin. Sci. (Lond.)*, vol. 62, pp. 541-7, May 1982.
- [7] C. L. Bowes, J. D. Richardson, G. Cumming, and K. Horsfield, "Effect of breathing pattern on gas mixing in a model with asymmetrical alveolar ducts," *J. Appl. Physiol.*, vol. 58, pp. 18-26, Jan 1985.



Apéndice A

Optimización de parámetros funcionales

Apéndice A

Optimización de parámetros funcionales

A.1 Aproximación funcional

La aproximación funcional se utiliza en aquellos casos en los cuales se desea aproximar una función compleja mediante una función más simple o en aquellos en que se dispone de una serie de datos (provenientes en general de un proceso en el cual la función que lo determina es desconocida a priori) y se desea encontrar una función que permita operar en forma analítica con ella.

Existen diferentes métodos numéricos de aproximación funcional dependiendo del problema a abordar. Si se tiene un conjunto de m datos (t_i, y_i) que provienen de una función desconocida $y(t)$ (función a ser aproximada), lo que se busca con una aproximación es encontrar una función $f(t)$ (función aproximante) que presente el mismo comportamiento que la función desconocida, en un cierto rango de interés. El criterio a utilizar para hallar la función buscada determina el método de aproximación. Así, se tienen los métodos que interpolan obteniendo polinomios, como los de Lagrange o Newton, los métodos basados en la minimización de un funcional, como la regresión lineal, no lineal o los provenientes de la Inteligencia Computacional (IC), como los Modelos Difusos o las Redes Neuronales.

Los métodos de interpolación no requieren de métodos de optimización, ya que su objetivo es encontrar un funcional que pase exactamente por los puntos dados. Los métodos de aproximación basados en minimización de un funcional pueden optimizarse mediante métodos clásicos del análisis numérico tal como el algoritmo de Levenberg-Marquardt o con métodos de optimización de la IC como los Algoritmos Genéticos y las Redes Neuronales.

A.1.1 Modelos difusos

Los modelos difusos son una de las técnicas más novedosas para la estimación de relaciones entrada-salida en sistemas no lineales. Su base puede encontrarse en la Teoría de Conjuntos Difusos desarrollada por Zadeh [1]. Los sistemas basados en lógica difusa permiten modelar procesos no lineales, y su importancia radica en que son tolerantes con respecto a la imprecisión, incertidumbre e incompletitud.

Es posible distinguir entre dos tipos de modelados difusos, modelado lingüístico y modelado a partir de datos, de acuerdo a un requerimiento de interpretabilidad o aproximación [2], diferenciándose dos enfoques:

- el modelado basado en el conocimiento de los expertos (*modelado lingüístico*),
- el modelado basado en el agrupamiento de datos de entrada-salida (*modelado a partir de datos*).

En el primer caso el sistema se desarrolla en base al conocimiento de expertos en el problema, uno de los más populares es el conocido como modelo Mamdani [3]. Entre las dificultades que pueden mencionarse para este modelo está la extracción del conocimiento a los expertos (elicitación) que suele ser subjetiva. Además, puede ocurrir que a medida que se incrementa la cantidad de variables de entrada, el número de reglas en la base de reglas del sistema crezca exponencialmente. El segundo caso, conocido como modelo Takagi-Sugeno [4] (o su versión más conocida, Takagi-Sugeno-Kang, TSK [5]) realiza el mapeo entrada-salida como una caja negra [6] y es ampliamente utilizado en el caso de la obtención de modelos a partir de datos [7-9].

Tanto los modelos de tipo Mamdani como los TSK, son sistemas basados en reglas, por lo tanto están compuestos por un conjunto de reglas y un sistema de inferencia (FIS, *Fuzzy Inference System*) asociado. Para la definición de las reglas, se utilizan preposiciones asociadas con conjuntos difusos y operadores difusos que se aplican a ellas.

A.1.1.1 Conjuntos difusos

Un conjunto es una colección de objetos. Puede ser definido enumerando a sus miembros, o describiendo las características distintivas que cumplen todos sus elementos. En un conjunto "tradicional", un elemento pertenece a un conjunto dado o bien no pertenece. En cambio, un conjunto difuso permite valores intermedios de pertenencia.

Los conjuntos difusos permiten formalizar expresiones lingüísticas que típicamente contienen algún grado de ambigüedad, es decir, proveen un método para expresar matemáticamente conceptos tales como "alto", "frío", "rápido", etc., que son habitualmente utilizados, pero que por esencia no son precisos. Incluso conceptos netamente ingenieriles que tienen una definición numérica precisa son usados muchas veces como criterios que se acercan más a un número difuso. Por ejemplo, la correlación de dos señales, o dos funciones, puede ser normalizada para que su rango esté entre 0 y 1. Así, al explicar el valor de correlación, es usual utilizar expresiones como "estos datos tienen una baja correlación", por

ejemplo 0.1, o una "alta" correlación, por ejemplo 0.88.

La función que asigna estos valores se denomina función de pertenencia (*membership function*). En términos matemáticos [10] un *conjunto difuso* F en U (*universo de discurso*) queda caracterizado por una función de pertenencia μ_F que toma valores en el rango $[0,1]$, es decir $\mu_F : U \rightarrow [0,1]$; donde $\mu_F(x)$ representa el grado en el que $x \in U$ pertenece al conjunto difuso F .

Como ejemplo de la diferencia entre los conjuntos clásicos y los difusos se puede observar en la Fig. A.1, para ambos casos, la pertenencia de un elemento al conjunto "joven":

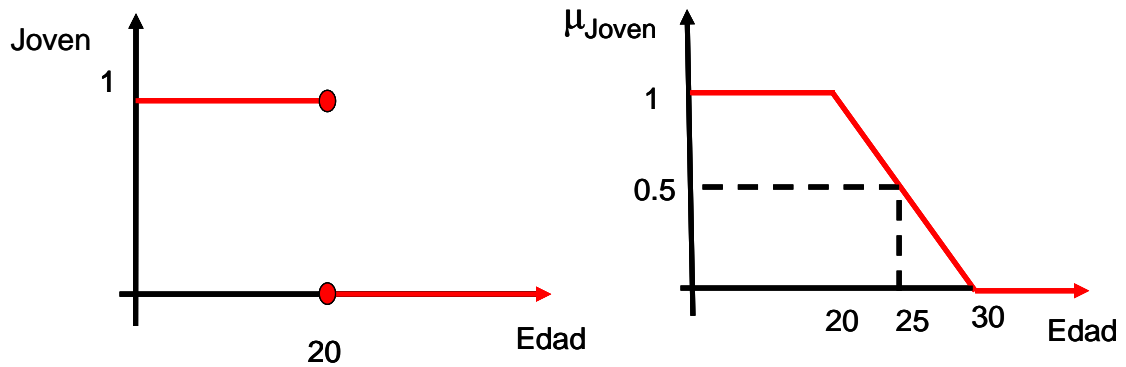


Fig.A.1: Conjunto clásico vs. Conjunto difuso.

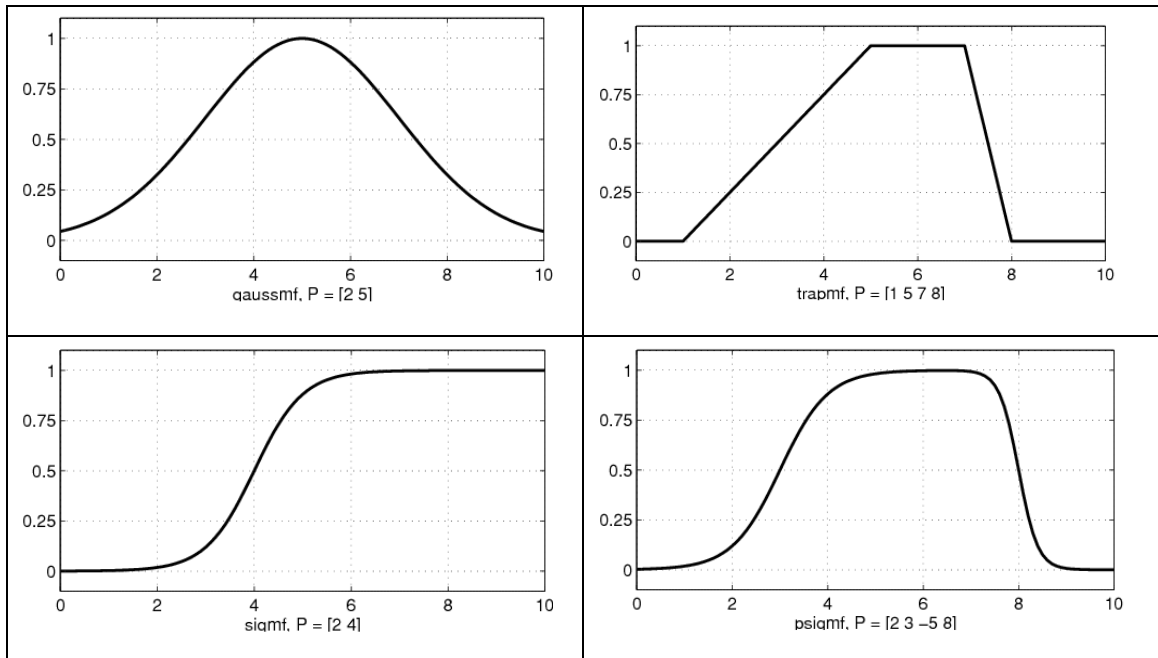


Fig.A.2 Funciones de pertenencia difusas.

Para la definición de las funciones de pertenencia se utilizan convencionalmente formas estándar. Las más frecuentes son las funciones de tipo trapezoidal, triangular, S,

gaussiana, etc. Algunas de estas funciones pueden verse en la Fig.A.2

No se debe confundir la función de pertenencia de un conjunto difuso con una función de densidad de probabilidad. Debe tenerse presente que la función de pertenencia de un conjunto difuso indica hasta qué punto cierto valor de una magnitud puede ser incluido en un conjunto difuso, mientras que la probabilidad indica frecuencia con que los diversos valores de una magnitud se presentan.

A.1.1.2 Operadores difusos

Así como existen operadores para los conjuntos tradicionales, también existen para los conjuntos difusos. Al aplicar un operador sobre uno o dos conjuntos difusos, el resultado, en ambos casos, será otro conjunto difuso. Es importante resaltar que la teoría clásica de conjuntos puede considerarse un caso particular de la teoría de conjuntos difusa.

Si se consideran dos conjuntos difusos identificados como A y B asociados a una variable lingüística x , para ellos se pueden definir las operaciones de la Tabla A.1.

Tabla A.1: Ejemplos de operaciones entre conjuntos difusos.

	Operación
Igualdad	$\mu_A(x) = \mu_B(x)$
Unión	$\mu_{A \cup B}(x) = \max[\mu_A(x), \mu_B(x)]$
Intersección	$\mu_{A \cap B}(x) = \min[\mu_A(x), \mu_B(x)]$
Complemento	$\mu_{\bar{A}}(x) = 1 - \mu_A(x)$
Norma	$\mu_{Norma(A)}(x) = \frac{\mu_A(x)}{\max[\mu_A(x)]}$
Concentración	$\mu_{Conc(A)}(x) = (\mu_A(x))^2$
Dilatación	$\mu_{Dilat(A)}(x) = (\mu_A(x))^{0.5}$

Las dos últimas operaciones de la tabla se conocen como *modificadores*, ya que permiten formalizar conceptos como *muy* o *poco* [11].

Las funciones correspondientes a la definición de la unión y la intersección se conocen como **Conorma Triangular (T-Conorma)** y **Norma Triangular (T-Norma)**. Algunas de las más utilizadas son:

Conormas	Normas
$MAX(a, b)$	$MIN(a, b)$
$(a + b - ab)$	(ab)
$a \dot{+} b = MIN(1, a + b)$	$a * b = MAX(0, a + b - 1)$

Como en la lógica clásica, las co-normas y normas cumplen con las leyes de Morgan que las relacionan. Existen otras definiciones para estas T-Normas y T-Conormas, como por ejemplo las de Lukasiewicz, Hamacher o Yager [12].

A.1.1.3 Reglas difusas

En un modelo difuso cada regla representa un modelo local. La determinación de éstas guarda una similitud con la determinación de modelos paramétricos en un enfoque estadístico. Sin embargo existen diferencias entre ambos:

- En los Sistemas Difusos, los modelos paramétricos se especifican para regiones del espacio de entrada (una regla por cada región, pudiendo las regiones solaparse entre si).
- La definición de un Sistema Difuso es una combinación entre intuición, dominio del tema y resultados obtenidos en el proceso para llegar al modelo final. En contraste, el ajuste en la estimación de parámetros es un problema claramente definido que corresponde a la minimización de una función de costo determinada.

Las reglas difusas combinan uno o más conjuntos difusos de entrada, llamados *antecedentes* o *premisas*, y las asocia con uno o más conjuntos difusos de salida, llamados *conclusiones* o *consecuentes*. Una regla difusa simple *si-entonces* (*if-then*) tiene la forma:

si x es U **entonces** y es G ,

donde U y G son términos lingüísticos correspondientes a los conjuntos difusos definidos en los rangos de los *universos de discurso* respectivos.

La primera parte de la regla, “si x es U ” es el antecedente o premisa, mientras que la parte “entonces y es G ” es el consecuente. El antecedente de una regla puede tener múltiples proposiciones, en cuyo caso para la evaluación del grado de verdad del mismo se requiere la aplicación de los operadores lógicos vistos. El consecuente, también puede tener múltiples

proposiciones y asigna una pertenencia al o los conjuntos difusos de salida. Como ejemplo, una regla con un antecedente compuesto y un consecuente simple puede ser:

Si servicio es excelente *y* comida es deliciosa *entonces* propina es generosa.

A.1.1.4 Inferencia difusa

Ejecutar reglas como las definidas previamente es un proceso de tres pasos como puede verse en la figura A.5:

- *Fuzificación* de las entradas, que involucra el pasaje de cada valor no difuso (*crisp*) de las variables de entrada a un valor de pertenencia a un conjunto difuso (valor entre 0 y 1).
- Aplicación de operadores difusos a las proposiciones del antecedente para obtener un solo valor (entre 0 y 1). Este es el nivel de disparo de la regla.
- Aplicación de un método de implicación para obtener el conjunto (o valor) de salida.

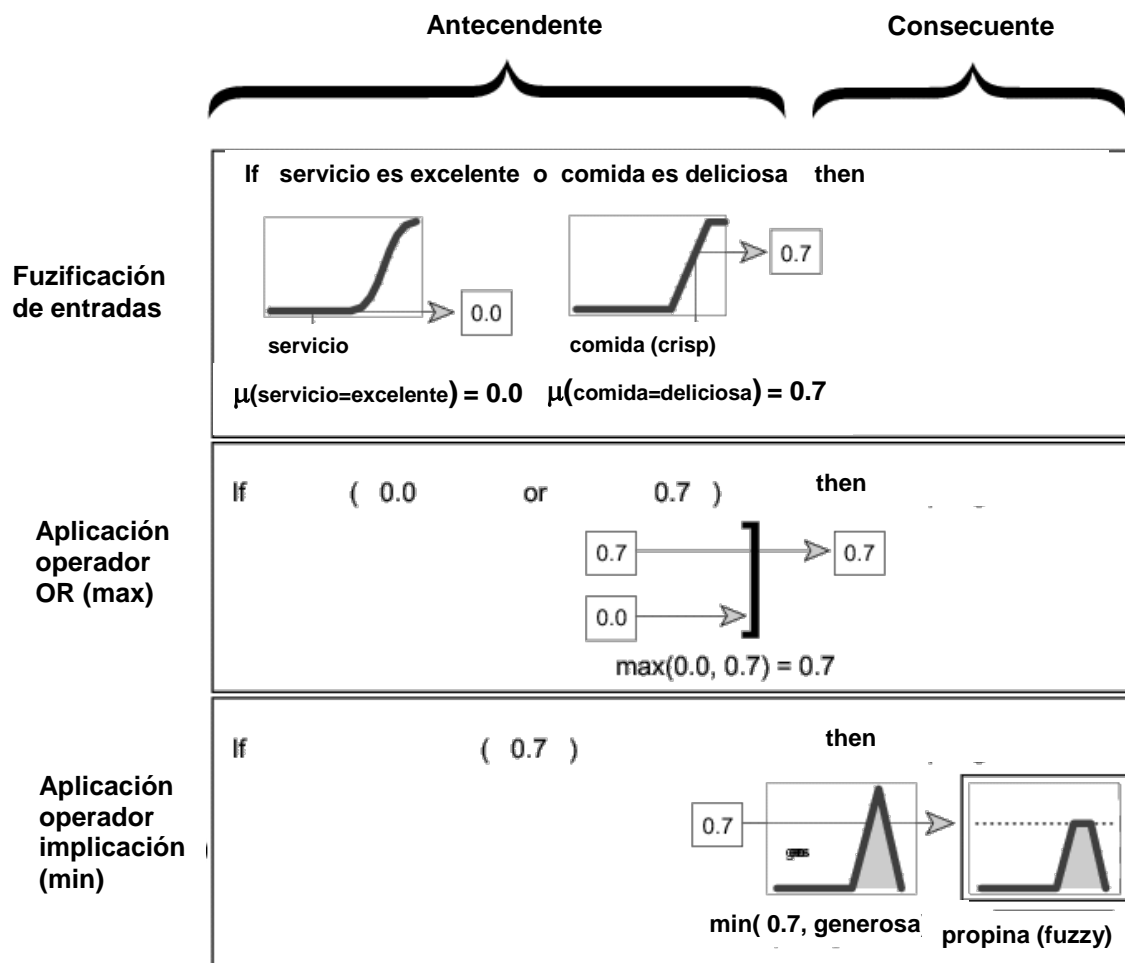


Fig.A.5 Inferencia difusa tipo Mamdani.

La función *implicación* modifica el conjunto de salida de acuerdo al valor proveniente del resultado de la evaluación del antecedente.

Este tipo de implicaciones provienen de la generalización de las implicancias de la lógica bivaluada. Existen diferentes expresiones, si se definen dos conjuntos difusos A y B en U y V , respectivamente, una implicación difusa de A en B , que se indica $A \rightarrow B$, es una relación difusa en $U \times V$, que puede definirse por alguna de las siguientes funciones que son las más utilizadas [12]:

- Mamdani (implicación MIN):

$$\mu_{A \rightarrow B}(x, y) = \mathbf{MIN}(\mu_A(x), \mu_B(x)) ;$$

- Larsen (implicación producto):

$$\mu_{A \rightarrow B}(x, y) = \mu_A(x) \mu_B(x).$$

Las reglas difusas permiten expresar el conocimiento que se dispone acerca de la relación entre el antecedente y el consecuente. Para expresar este conocimiento de forma completa, normalmente se necesita un número adecuado de reglas (*base de reglas*).

En resumen, el proceso de inferencia difusa contempla los siguientes pasos: *fuzificación* de las variables de entrada, aplicación de los operadores difusos (OR o AND) en el antecedente, implicación del antecedente al consecuente, agregación de los consecuentes sobre todas las reglas y por último la *defuzificación*. El sistema está compuesto de una serie de subsistemas representados por diferentes bloques, como muestra el esquema de la figura A.3:

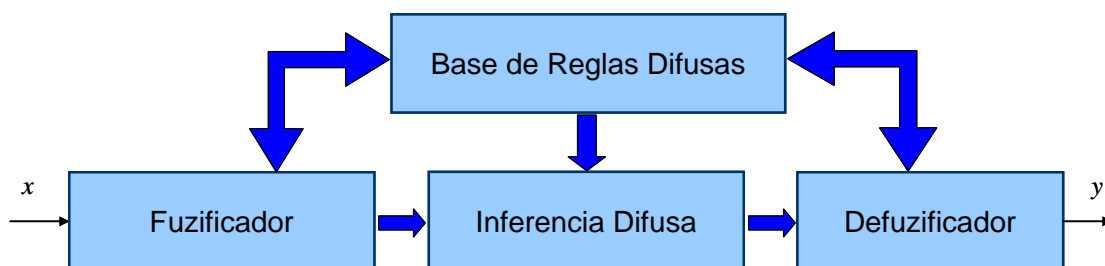


Fig.A.3 Sistema de Inferencia Difuso.

Fuzificador: es el encargado de asociar a los conjuntos difusos F_i definidos sobre U una entrada numérica $x \in U \subset \mathcal{R}$.

El proceso de fuzificación involucra el pasaje de un valor no difuso (*crisp*) de la variable de entrada a un valor de pertenencia a un conjunto difuso, como se ve en el siguiente ejemplo (conjunto difuso “joven”):

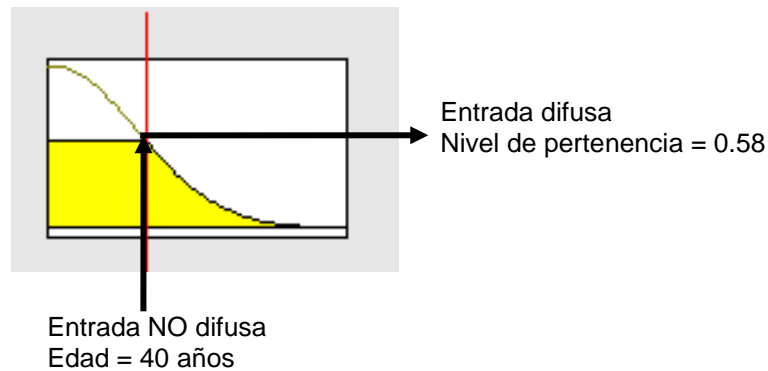


Fig.A.4 Fuzzificación.

Base de Reglas Difusas: formalmente, una *base de reglas difusas* consiste en una colección de reglas $R^{(l)}$ de tipo SI-ENTONCES donde l es el número de regla de la base de reglas, con $l = 1, 2, \dots, M$.

$$R^{(l)}: \text{Si } x_1 \text{ es } F_1^l \wedge \dots \wedge x_n \text{ is } F_n^l \text{ entonces } y \text{ es } G^l,$$

donde el vector \mathbf{x} representa el conjunto de las entradas, mientras que y es la salida del sistema difuso. F_i^l y G^l son conjuntos difusos en $U_i \subset \mathfrak{R}$ y $V \subset \mathfrak{R}$ respectivamente, $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n) \in U_1 \times \dots \times U_n$, e $y \in V$ son variables lingüísticas.

Este formato de reglas se conoce como *difuso puro* y fue utilizado Mamdani en los primeros sistemas de control difuso [3, 13]. Otro formato para las reglas es el utilizado en modelos de tipo Sugeno (TSK) [4, 5, 14].

$$R^{(l)}: \text{Si } x_1 \text{ es } F_1^l \wedge \dots \wedge x_n \text{ is } F_n^l \text{ entonces } y^l = f^l(\mathbf{x}).$$

En este caso, los F_i^l son conjuntos difusos y f_j son funciones reales.

Un sistema tipo TSK, puede considerarse como una combinación de un modelo lingüístico y un modelo matemático regresivo, en el sentido de que el antecedente describe regiones difusas del espacio de entrada donde el consecuente funcional es válido. Si las funciones f son constantes, entonces el modelo se conoce como TSK de orden cero. El modelo más utilizado es el TSK de primer orden, cuyas reglas tienen la forma:

$$\text{Si } x_1 \text{ es } F_1 \wedge x_2 \text{ is } F_2 \text{ entonces } y = p * x_1 + q * x_2 + r,$$

donde F_1 y F_2 son conjuntos difusos en el antecedente, con p , q y r constantes.

La construcción de una base de reglas es un aspecto crítico en el diseño del sistema, ya que el funcionamiento adecuado del mismo depende de ello.

Las reglas pueden obtenerse a partir de los datos por medio de particiones del espacio de trabajo en grillas, partición por árboles de decisión o por autogeneración mediante algún método de agrupamiento.

Para generación de reglas difusas es necesario definir:

- Número de conjuntos difusos para cada variable.
- Distribución de los conjuntos.
- Forma de las funciones de pertenencia para cada variable.
- Consecuente para cada regla.

La distribución en el espacio de trabajo basado en grillas (*grid partition*) [8] puede verse en la Fig.A.5. En este caso, se divide el espacio de entradas en celdas de igual tamaño y distribución. Una desventaja de este enfoque es que el número de reglas posibles se incrementa en forma exponencial con la dimensión del espacio de entradas. Por ejemplo, un modelo con 3 entradas y 2 funciones de pertenencia por entrada genera 8 reglas, un modelo con 4 entradas y tres funciones de pertenencia por entrada genera 81 reglas.

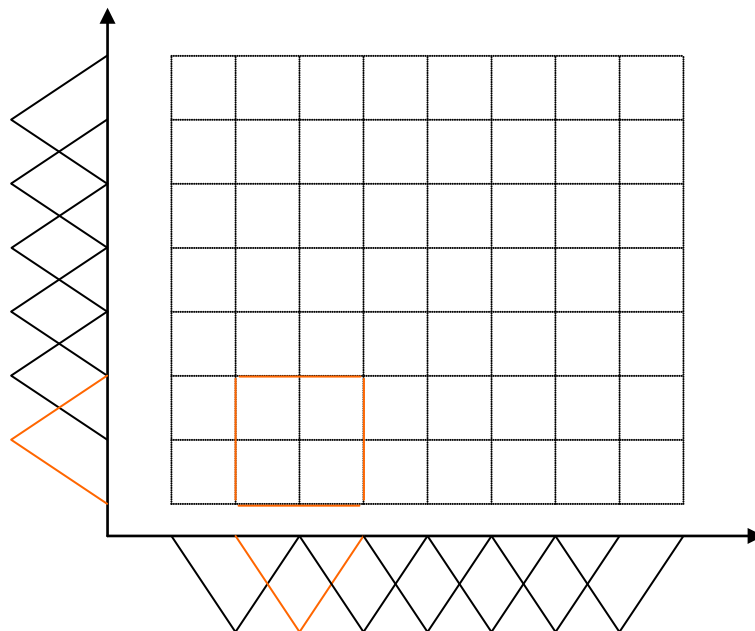


Fig.A.5 Partición del espacio de trabajo en grillas.

Otra opción es dividir el espacio de búsqueda en celdas de diferente tamaño basado en lógica de árbol de decisión [15], como se muestra en la Fig.A.6.

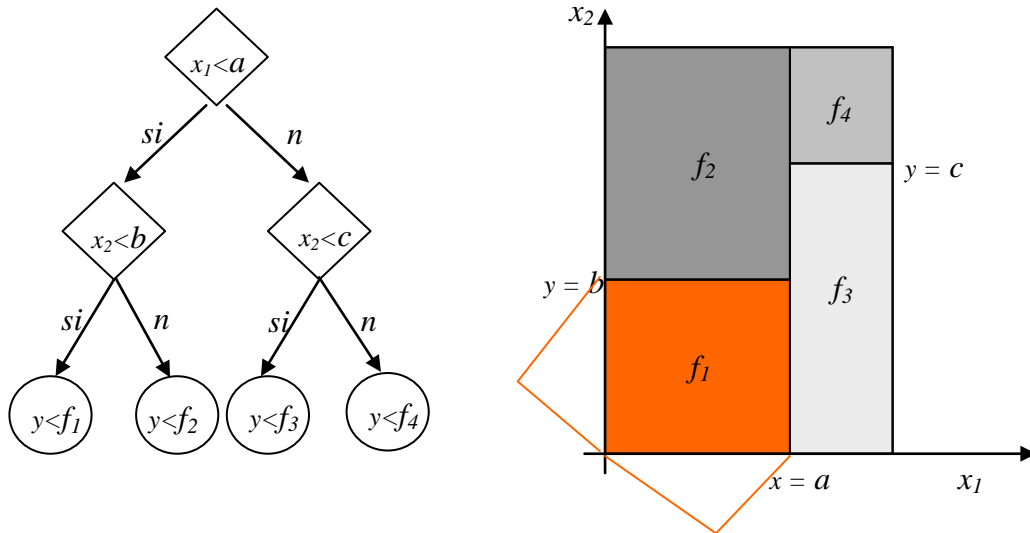


Fig.A.6 Partición del espacio de trabajo por árbol de decisión.

En la partición por agrupamiento de datos (*clustering*) [7, 16] se simplifica el proceso de definir las regiones. El objetivo es particionar el conjunto de datos en subconjuntos con características similares y en lo posible distintas de los otros subconjuntos. Un *cluster* consiste de un punto centro de cluster y en algún sentido, de los puntos que son semejantes a él. Los métodos pueden ser supervisados o no supervisados independientemente del problema.

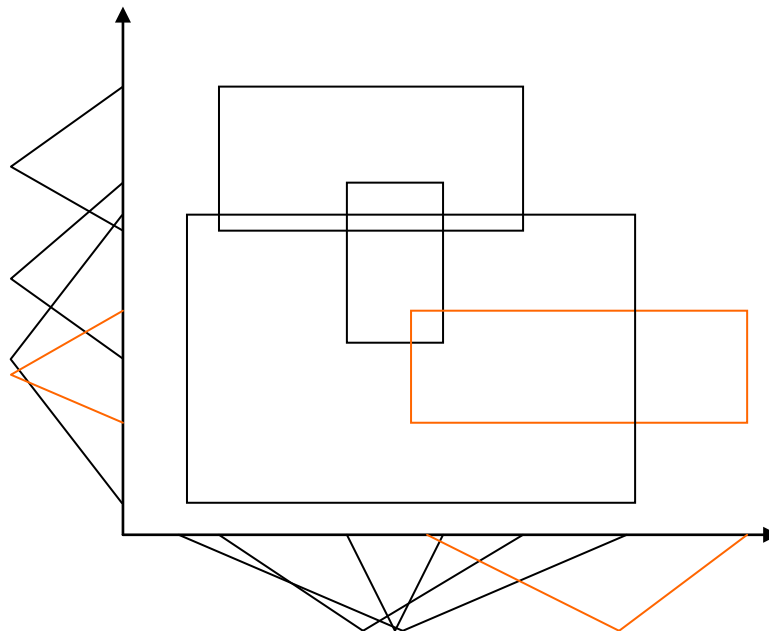


Fig.A.7 Partición por agrupamiento.

En las Fig.A.5, A.6 y A.7, se considera un ejemplo con dos variables de entrada donde cada porción (color naranja) define una regla de la base de reglas.

En el caso de utilizar un método de partición por *clustering* es deseable un algoritmo no supervisado que genere por sí sólo una cantidad de *clusters* en una forma conveniente.

El clustering substractivo (*Subtractive clustering*, basado en *Mountain clustering*, Yager [17]) [18] es un algoritmo rápido que permite estimar el número de *clusters* y sus respectivos centros dado un conjunto de datos. Calcula una medida de la densidad de puntos dentro de un espacio de características. La idea es encontrar regiones del espacio con más alta densidad de datos [16]. Los datos con mayor cantidad de “vecinos” son seleccionados como centros de *cluster*.

El algoritmo comienza considerando una cantidad K de datos m -dimensionales \mathbf{u}_k , $k = 1, 2, \dots, K$. Se asume que los datos están normalizados. Dado que cada dato es candidato a ser centro de cluster, se define una medida de densidad, donde $\|\bullet\|$ denota norma 2:

$$D_k = \sum_{j=1}^K \exp\left(-\frac{\|\mathbf{u}_k - \mathbf{u}_j\|}{(r_a / 2)^2}\right),$$

donde \mathbf{u}_k es un vector y r_a es una constante (o vector) fracción del o los intervalos considerados. Esta función puede verse para el caso de un vector \mathbf{u} de dos elementos en la Fig.A.8.

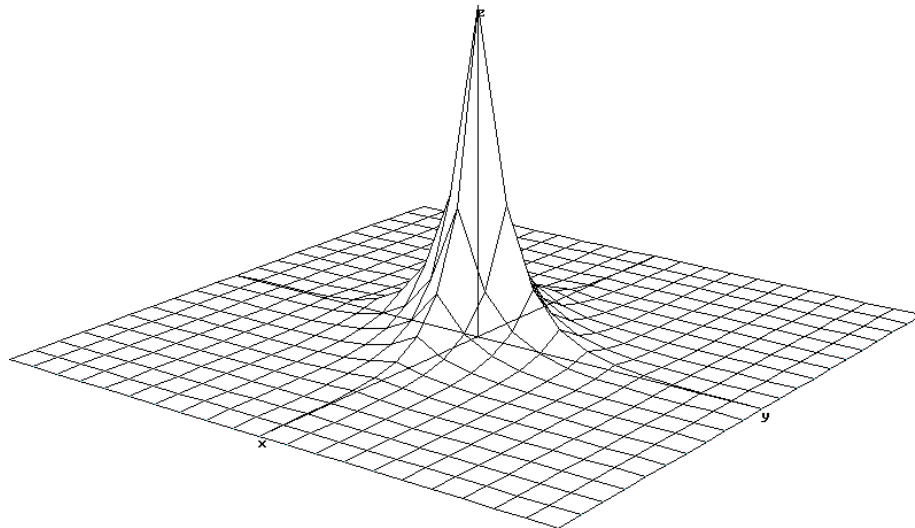


Fig.A.8. Función densidad.

Por lo tanto, un dato tendrá un valor alto de densidad si tiene muchos datos alrededor. Sólo el vecindario dentro de un cierto radio r_a contribuye a esta medida de densidad. Luego de calcular esta medida para cada dato, aquel con mayor valor se selecciona como centro de

cluster. Llamando a este dato u_{c1} y D_{c1} a su valor de densidad, en el paso siguiente del algoritmo se recalcula la densidad para cada dato substrayendo parte de la densidad proporcional a la distancia al centro de cluster con la siguiente expresión:

$$D'_k = D_k - D_{c1} \exp\left(-\frac{\|\mathbf{u}_k - \mathbf{u}_{c1}\|}{(r_b / 2)^2}\right).$$

Así, los datos cercanos al primer centro de *cluster* u_{c1} ahora tendrán una medida de densidad considerablemente baja, de forma tal que será poco probable que alguno de estos datos sea el próximo centro de *cluster*. La constante r_b , determina un radio alrededor del centro de *cluster* en el que se van a reducir los valores de densidad. Generalmente $r_b > r_a$ (por ej.: $r_b=1.5*r_a$) para controlar la superposición de *clusters*.

Luego de recalcular la densidad de cada dato, se selecciona el próximo centro de *cluster* u_{c2} y nuevamente se repite el proceso hasta lograr un límite de densidad predefinido (valor mínimo) por el cual ningún dato puede ser un nuevo centro de *cluster* [19].

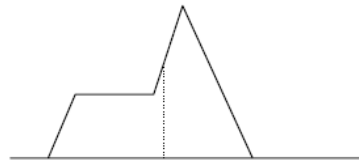
Cuando se aplica *clustering* a un conjunto de datos de entrada-salida, cada centro de *cluster* representa una regla. Para generar las reglas, se utilizan los centros de *cluster* como centros de los conjuntos difusos de las premisas. Una ventaja importante de utilizar un método substractivo para encontrar las reglas es que éstas están mejor adaptadas a los datos de entrada. Esto, en ocasiones, puede reducir el problema de la explosión combinatoria de reglas cuando los datos de entrada tienen dimensión alta [20].

Sistema de inferencia difusa: Decide las reglas a disparar en función de los datos de entrada, realiza una correspondencia entre los conjuntos difusos definidos sobre U y los definidos sobre V , además de definir la forma en que se combinan las salidas de las distintas reglas para obtener el conjunto (o valor) de salida, pudiendo obtenerse:

- a) Un único conjunto difuso B' , que es la unión de M conjuntos difusos G^l (ver *base de reglas difusas*), si las reglas son del tipo Mamdani.
- b) M escalares y^l , con $l = 1, 2, \dots, M$, si las reglas son del tipo Sugeno.

Defuzificador: obtiene un valor *crisp* a partir del conjunto difuso de salida (B' del inciso (a) anterior). Existen varias opciones, entre ellas:

- Centro de área o **centro de gravedad**:

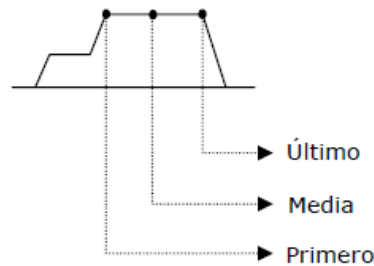


$$B^* = \frac{\int y \cdot \mu_{B^*}(y) dy}{\int \mu_{B^*}(y) dy}$$

- El **centro de sumas**, que considera la contribución de cada área en forma independiente. Mientras el método anterior toma la unión de los conjuntos de salida, este método toma la suma de los mismos.

$$B^* = \frac{\sum_{i=1}^l y_i \cdot \sum_{k=1}^m \mu_{B^{(k)}}(y_i)}{\sum_{i=1}^l \sum_{k=1}^m \mu_{B^{(k)}}(y_i)}$$

- **Primero, último o media del máximo**, en este caso:



Estos métodos de *defuzificación* son los empleados por sistemas de inferencia difusa que utilizan reglas de tipo Mamdani.

En el caso del modelo tipo Sugeno, que es el utilizado en la presente tesis, el valor de salida “*crisp*” se obtiene como la media o media ponderada de las salidas de cada regla de las base de reglas de acuerdo a:

$$y = \sum_{l=1}^M y^l (\mu_{A^l}(\mathbf{x})) \quad \text{ó} \quad y = \frac{\sum_{l=1}^M y^l (\mu_{A^l}(\mathbf{x}))}{\sum_{l=1}^M (\mu_{A^l}(\mathbf{x}))},$$

donde y^l es la salida de la regla l , y el término $\mu_{A^l}(\mathbf{x})$ se calcula utilizando las reglas del mínimo o del producto. Este valor y^l de la salida de una regla del tipo Sugeno se calcula frecuentemente como una combinación lineal de las entradas [21]

$$y^l = a_{l,0} + \sum_{i=1}^n a_{l,i} x_i.$$

A.2 Métodos de optimización

Las Redes Neuronales Artificiales y los sistemas basados en Lógica Difusa han mostrado su eficacia como elementos para la predicción y clasificación de señales y datos médicos en diversas especialidades [22-24]. La combinación de ellos da lugar al modelo ANFIS (*Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System*) [25], que utiliza un conjunto de datos de entrada-salida y un FIS donde los parámetros de las funciones de pertenencia se ajustan utilizando un algoritmo de retropropagación, solo o en combinación con algún método mínimo-cuadrático.

En este apéndice se describen dos métodos de optimización de parámetros de funciones no lineales: el algoritmo de Levenberg-Marquardt [26-28] y el método ANFIS para la optimización de un modelo de inferencia difuso mediante redes neuronales.

A.2.1 Algoritmo de Levenberg-Marquardt

Los algoritmos para optimización siguen, en general, los siguientes pasos:

- 1- se elige un punto de partida,
- 2- se seleccionan los parámetros que se utilizarán para la actualización,
- 3- se actualizan los parámetros seleccionados de forma de minimizar una función,
- 4- se realiza un paso de actualización y luego se itera sobre los pasos 3 y 4 hasta que se alcanza la convergencia según algún criterio definido.

En la estimación de parámetros obtenida por ajuste mínimo-cuadrático, dados m puntos (datos) (t_i, y_i) , el objetivo es encontrar el vector \mathbf{x} de n parámetros estimados que obtenga el mejor ajuste, para la función del modelo $f(t, \mathbf{x})$.

Si las componentes del vector residuo $r(\mathbf{x})$ se definen como:

$$r_i(\mathbf{x}) = y_i - f(t_i, \mathbf{x}) \quad i = 1, \dots, m,$$

el objetivo es obtener la función:

$$S(\mathbf{x}) = \min_x \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m r_i(\mathbf{x})^2.$$

La resolución de este problema, por ejemplo mediante el método de Newton [29], es computacionalmente costosa debido a que debe resolver un sistema de ecuaciones no lineales. El método de Gauss-Newton [29] reemplaza un problema mínimo-cuadrático no lineal por un

conjunto de problemas mínimo-cuadráticos lineales, cuyas soluciones convergen a la solución del problema no lineal original. El sistema lineal:

$$J^T(\mathbf{x}_k) J(\mathbf{x}_k) \delta_k = -J^T(\mathbf{x}_k) r(\mathbf{x}_k),$$

donde:

$$\{J(\mathbf{x})\}_{ij} = \frac{\partial f(t_i, x_j)}{\partial x_j},$$

se resuelve para hallar el paso δ_k en cada iteración. El sistema anterior se puede ver como las ecuaciones normales para el problema mínimo-cuadrático lineal:

$$J(\mathbf{x}_k) \delta_k = -r(\mathbf{x}_k).$$

La solución aproximada en cada paso k está dada por:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \delta_k.$$

Como la mayoría de los métodos de optimización basados en el de Newton, el método de Gauss-Newton para resolver problemas mínimo-cuadráticos no lineales puede fallar y no converger si los valores iniciales elegidos están lejos de la solución. El método de Levenberg-Marquardt (LM) [28] es una buena alternativa cuando la aproximación de Gauss-Newton es inexacta y/o conduce a un sub-problema mínimo-cuadrático lineal mal condicionado. LM puede pensarse como una combinación del método de descenso rápido y el método de Gauss-Newton. Cuando la solución en la iteración actual está lejos de la solución correcta se comporta como método de descenso rápido, lento pero con convergencia garantizada. Cuando la solución en la iteración actual está cerca de la solución correcta, entonces funciona como Gauss-Newton [29].

En el método LM, el sistema lineal a resolver en cada iteración tiene la siguiente forma:

$$[J^T(\mathbf{x}_k) J(\mathbf{x}_k) + \lambda_k I] \delta_k = -J^T(\mathbf{x}_k) r(\mathbf{x}_k),$$

donde λ_k es un escalar positivo elegido mediante alguna estrategia e I es la matriz identidad.

Con una estrategia adecuada en la elección del parámetro λ_k , LM puede ser muy robusto en la práctica y de hecho es la base de muchos paquetes de software efectivos para resolver problemas mínimo-cuadráticos no lineales, incluyendo el entrenamiento de ciertos tipos de redes neuronales.

A.2.2 ANFIS

Actualmente la modelización con Sistemas Difusos está fuertemente ligada a áreas tales como Optimización Evolutiva [30, 31] y modelización / optimización Neurofuzzy [32-35], ya que estos sistemas carecen de métodos de optimización. Las arquitecturas, algoritmos y metodologías de diseño híbridas intervinientes en dichas áreas, forman parte de lo que se denomina Inteligencia Computacional [36].

El acrónimo ANFIS deriva su nombre, como se mencionó previamente, de *adaptive neuro-fuzzy inference system* (sistema de inferencia neuro-difuso adaptativo). La idea de esta técnica de aprendizaje neuro-adaptativa es optimizar los parámetros de las funciones de pertenencia de un modelo difuso, de forma que permita al sistema de inferencia difuso asociado seguir a los datos de entrada-salida con la mejor performance posible.

Para utilizar esta metodología debe generarse, en primer lugar, un modelo difuso con sus correspondientes funciones de pertenencia de entrada, cantidad de reglas y funciones de salida (en el caso TSK que es el considerado en este trabajo, se utilizan funciones de salida de primer orden).

La estructura ANFIS puede observarse en la Fig.A.8.

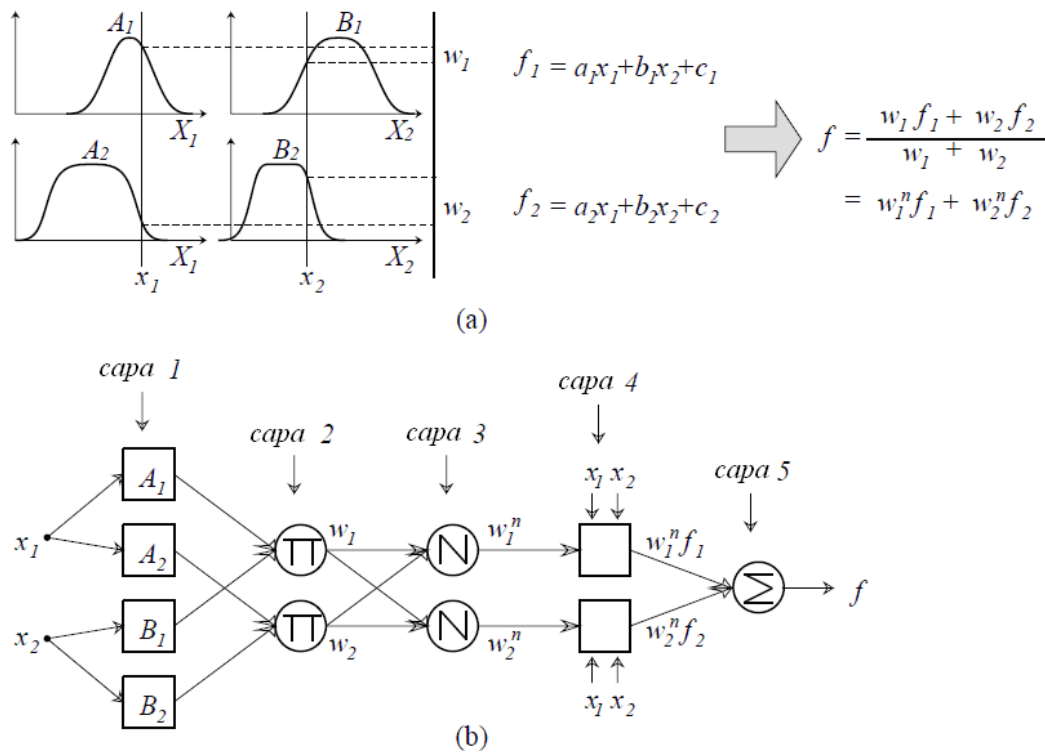


Fig.A.8 a) inferencia difusa, b) red ANFIS [25].

En la figura se expresa un FIS en una red adaptativa y luego empleando un algoritmo de aprendizaje se actualizan los parámetros de las premisas (forma y ubicación de las funciones de pertenencia).

En la arquitectura de la figura la capa 1 calcula los valores de pertenencia, la capa 2 aplica el operador T-Norma, la capa 3 calcula los pesos normalizados, la capa 4 calcula el producto entre la salida de cada regla y el peso normalizado correspondiente y la capa 5 suma sus entradas obteniendo así la salida. La capa 1 contiene los parámetros de las premisas y la capa 4 los parámetros de los consecuentes.

Los parámetros asociados a las funciones de pertenencia cambian durante el proceso de aprendizaje. El cálculo de esos parámetros (o su ajuste) se basa en un vector de gradientes, el cual provee una medida de cuán bien el sistema de inferencia difusa modela la entrada-salida para un conjunto de parámetros dado.

Cuando se obtiene el vector de gradientes, se pueden aplicar diversas rutinas de optimización para el ajuste de los parámetros, de tal forma de reducir alguna medida de error. Esta medida se define usualmente como la suma de los cuadrados de las diferencias entre las salidas actuales y las deseadas. En general se utiliza el algoritmo de *back-propagation* solo o en combinación con un método mínimo-cuadrático para la estimación de los parámetros de las funciones de pertenencia [20].

A.3 Referencias

- [1] L. A. Zadeh, "Fuzzy sets," *Inform. Control*, vol. 8, pp. 338-53, 1965.
- [2] O. Cordon, F. Herrera, and I. Zwir, "Linguistic modeling by hierarchical systems of linguistic rules," *IEEE Trans. on Fuzzy Systems*, vol. 10, pp. 2-20, 2002.
- [3] H. Mamdani and S. Assilian, "An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller," *Int. J. Man-Machine Studies*, vol. 7, pp. 1-13, 1975.
- [4] T. Takagi and M. Sugeno, "Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control.," *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, vol. 15, pp. 116-32, 1985.
- [5] M. Sugeno and G. T. Kang, "Structure identification of fuzzy model. ," *Fuzzy Sets and Systems*, vol. 28, pp. 15-33, 1988.
- [6] S. Abe and M. S. Lan, "Fuzzy rules extraction directly from numerical data for function approximation," *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, vol. 25, pp. 119-29, 1995.
- [7] J. Bezdek, *Fuzzy Models for Pattern Recognition*. New York: IEEE Press, 1974.
- [8] L. X. Wang and J. M. Mendel, "Generating fuzzy rules by learning from examples," *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, vol. 22, pp. 1414-27, 1992.
- [9] S. Guillaume, "Designing fuzzy inference systems from data: an interpretability-oriented review," *IEEE Trans. on Fuzzy Systems*, vol. 9, pp. 426-43, 2001.
- [10] L. X. Wang, *Adaptive fuzzy systems and control*. NJ: Prentice Hall, 1994.
- [11] D. Dubois and H. Prade, *Fuzzy Sets and Systems: Theory and Applications*. Orlando, FL: Academic Press, 1980.
- [12] V. Kecman, *Learning and soft computing: support vector machines, neural network, and fuzzy logic models*. Cambridge. Massachusetts: MIT Press, 2001.
- [13] E. H. Mamdani, "Application of fuzzy control algorithms for control of simple dynamic plant," in *Proceedings of the Institution of Electrical Engineers*, London, 1974, pp. 1585-8.
- [14] M. Sugeno, *Industrial Applications of Fuzzy Control*. New York: Elsevier Science Inc., 1985.
- [15] J. F. Baldwin and D. Xie, "Simple fuzzy logic rules based on fuzzy decision tree for classification and prediction problem," in *Intelligent information processing II*: Springer-Verlag, 2005, pp. 175-184.
- [16] J. Jang and C. Sun, *Neuro-Fuzzy and Soft Computing: A Computational Approach to Learning and Machine Intelligence*: Prentice Hall, 1997.
- [17] R. Yager and D. Filev, "Generation of fuzzy rules by mountain clustering," *J. Intell. Fuzzy. Syst.*, vol. 2, pp. 209-19, 1994.
- [18] S. Chiu, "Fuzzy model identification based on cluster estimation," *J. Intell. Fuzzy. Syst.*, vol. 2, pp. 267-78, 1994.
- [19] J. Jantzen, "Neuro-fuzzy modeling.," Technical University of Denmark, Lyngby, Denmark 98-4-874, 1998.
- [20] J. Jang and N. Gulley, *Fuzzy Logic Toolbox: User's Guide*. Natick, MA: The Math Works, Inc, 2000.

- [21] B. M. del Brio and A. Sanz Molina, *Redes Neuronales y Sistemas Borrosos: Introducción Teórica y Práctica*. Madrid: RA-MA, 1997.
- [22] A. B. Geva and D. H. Kerem, "Forecasting Generalized Epileptic Seizures from the EEG Signal by Wavelet Analysis and Dynamic Unsupervised Fuzzy Clustering," *IEEE Trans. Biomedical Engin.*, vol. 45, pp. 1205-16, 2000.
- [23] Y. Fukuoka and A. Ishida, "Chronic stress evaluation using neural networks," *IEEE Eng. Med. Bio.*, vol. 19, pp. 34-8, 2000.
- [24] M. F. Abbod, D. G. v. Keyserlingk, D. A. Linkens, and M. Mahfouf, "Survey of utilisation of fuzzy technology in medicine and healthcare," *Fuzzy Sets Syst.*, vol. 120, pp. 331-349, 2001.
- [25] J. Jang, "ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference systems," *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.*, vol. 23, pp. 665-85, 1993.
- [26] K. Levenberg, "A method for the solution of certain problems in least squares. ," *Quart. Appl. Math.*, vol. 2, pp. 164-8, 1944.
- [27] D. Marquardt, "An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters," *SIAM J. Appl. Math.*, vol. 11, pp. 431-41, 1963.
- [28] J. J. Moré, "The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory," in *Numerical Analysis*, G. A. Watson, Ed. New York: Springer-Verlag, 1977, pp. 105-116.
- [29] M. T. Heath, *Scientific Computing: an Introductory Survey*. Urbana. Illinois.: McGraw-Hill, 1997.
- [30] F. Herrera, "Genetic fuzzy systems: status, critical considerations and future directions," *International Journal of Computational Intelligence Research.*, vol. 1, pp. 59-67, 2005.
- [31] M. Russo, "FuGeNSys: a genetic neural system for fuzzy modeling," *IEEE Trans on Fuzzy Systems*, vol. 6, pp. 373-88, 1998.
- [32] L. X. Wang and C. Wei, "Approximation accuracy of some neuro-fuzzy approaches," *IEEE Trans. on Fuzzy Systems*, vol. 8, pp. 470-8, 2000.
- [33] W. Pedrycz, *Fuzzy Sets Engineering*. Boca Ratón: CRC Press, 1995.
- [34] D. Nauck and R. Kruse, "Neuro-fuzzy systems for function approximation," *Fuzzy Sets and Systems*, vol. 101, pp. 261-71, 1999.
- [35] B. Kosko, *Neural Networks and Fuzzy Systems*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall International, 1992.
- [36] W. Pedrycz, *Computational Intelligence: An Introduction*. Boca Ratón: CRC Press LLC, 1998.



Apéndice B

Listado de publicaciones

Apéndice B

Listado de Publicaciones

B.1 Relacionados con modelización de la CV

B.1.1 Capítulo de Libro

- 'A new method for improve the volumetric capnography analysis'. Capnography, 2 edición. Gerardo Tusman, Adriana G. Scandurra, Lucía I. Passoni y Emilio A. Maldonado. Cambridge University Press. Editado por Gravenstein, Jaffe, and Paulus. Section 4. Chapter 33. En prensa, a publicarse en 2011.

B.1.2 Publicaciones con Referato

- Lung Recruitmen and Positive End-Expiratory Pressure Have Different Effects on CO₂ Elimination in Healthy and Sick Lungs. G. Tusman, S. Böhm, F. Suarez-Sipmann, A. Scandurra, G. Hedenstierna. *Anesthesia & Analgesia*. 2010. Vol. 111, N° 4, pp: 968-77.
- Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III. Gerardo Tusman, Adriana Scandurra, Stephan H. Böhm, Fernando Suarez-Sipmann and Fernando Clara. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2009. Vol 23, pp: 197-206.
- Monitoring dead space during recruitment and peep titration in an experimental model. G. Tusman, F. Suarez-Sipmann, S. Böhm, T. Pesch, H. Reissmann, G. Meschino, A. Scandurra, G. Hedenstierna. *Intensive Care Medicine*. November 2006. Vol. 32. N° 11. pp: 1863-71.

B.1.3 Presentaciones en reuniones científicas

- Inteligencia Computacional en la aproximación funcional de capnogramas. A. Scandurra, A. Dai Pra, L. Passoni, G. Meschino, G. Tusman, F. Clara. 39° JAIIO-CAIS 2010, Congreso Argentino de Informática en Salud. Buenos Aires, Argentina. Agosto-Septiembre 2010. pp: 2903-2915. ISSN: 1853-1881.
- Neural Networks for Pattern Discovery in a Physiological Process. Passoni L.I., Scandurra A.G, Meschino G.J., Dai Pra A.L. ALIO (Association of Latin-Iberoamerican Operational Research Societies) /INFORMS (Institute for Operations Research and the Management Sciences) Joint International Meeting. Universidad de Buenos Aires- Argentina. 6-9 de Junio 2010.
- Mejora en la Estimación de Parámetros en Registros de Capnografía Volumétrica. Scandurra A.G., Tusman G., Passoni L.I. y Clara F.M. XVII Congreso Argentino de Bioingeniería-VI Jornadas de Ingeniería Clínica. Rosario, Argentina. 14 al 16 de octubre de 2009. ISSN: 1852-6292.

- Modelo Híbrido para la aproximación funcional de registros de Capnografía Volumétrica. Adriana Gabriela Scandurra, Emilio Alfredo Maldonado, Ana L. Dai Pra, Gerardo Tusman, Lucía Isabel Passoni. XIV Congreso Latino Ibero Americano de Investigación de Operaciones. Cartagena de Indias, 9 al 12 de Setiembre de 2008. Resumen ISBN: 978 958 825283-4. pp 69.

B.2 Otras Publicaciones

B.2.1 Publicaciones con Referato

- Índice para la evaluación de las reflexiones mediante análisis de onda de pulso radial. Clara F, Casarini A, Scandurra A, Meschino G, Introzzi A. *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)*. Julio-Agosto 2008. Vol. 76 N° 4, pp: 272-7. ISSN 0034-700.
- Contribution of the diastolic wave to the evaluation of hypertensive subjects. Clara F, Casarini A, Tufare A, Echazú M, Scandurra A, Meschino G, Clara LV. World Congress of Cardiology 2008. World Heart Federation. *Circulation*. 2008. Vol. 118, N° 12, pp: e294. ISSN 0009-7322.
- Optimization of arterial age prediction models based in pulse wave. A G Scandurra, G J Meschino, L I Passoni, A L Dai Pra, A R Introzzi and F M Clara. *Journal of Physics: Conference Series*. 2007. Vol. 90 012080. doi:10.1088/1742-6596/90/1/012080. ISSN 1742-6588.
- Evaluación de hipertensos en base a registros de variación de diámetro arterial radial. F. Clara, A. Casarini, A. Scandurra, G. Meschino, A. Introzzi. *Medicina (Buenos Aires)*. 2006. Vol. 66, pp: 533-9. ISSN 0025-7680.
- A Genetic - Algorithm based decoder for Low Density Parity Check Codes. A. G. Scandurra, A. L. Dai Pra, L. Arnone, L. Passoni, J. Castiñeira. *Latin American Applied Research*. July 2006. Vol. 36, N° 3, pp: 169-172. ISSN: 0327-0793.
- La técnica de análisis de onda de pulso en la determinación del riesgo cardiovascular. Fernando M. Clara, Maria L. Cayrol, Adriana G. Scandurra, Gustavo J. Meschino, Miriam G. Garzillo, Eduardo Moyano, Anibal R. Introzzi. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*. 2005. Vol. 34, N° 2, pp: 213-220. ISSN: 0326-646X.
- Relación entre el Envejecimiento y la Morfología de los Registros de Variación de Diámetro Arterial: Clasificación con Redes Neuronales Artificiales. A. Introzzi, L.I. Passoni, A. Scandurra, G. Meschino, F. Clara. *Revista Argentina de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología*. 2005.. Vol. 73, Nro. 5, pp: 352-357. ISSN 0034-7000
- Dimensional Change Prediction in Austempered Ductile Iron Parts Using Fuzzy Modelling. A. L. Dai Pra, M.D. Echeverría, A. Scandurra, O. Moncada, J. Sikora. *Latin American Applied Research*. 2005. Vol. 35, pp: 197-204. ISSN: 0327-0793.

- Análisis de datos multivariados de pacientes diabéticos internados con Redes Neuronales Autoorganizadas. Gustavo J. Meschino, Lucía I. Passoni, Adriana G. Scandurra. *Revista de la Escuela de Perfeccionamiento en Investigación Operativa EPIO*. 2004. Año XII, N° 24, pp: 73-85. ISSN 0329-7322.
- Surface characterization of reprocessed single-use medical catheters by Fractal Mass Dimension. Scandurra A. G., Arizmendi C.M., Cuadrado T.R., Granados D.L. *Fractals*. Vol. 12, N° 1, pp: 33-39. 2004. ISSN 0218-348X.
- Evaluación de las características de la variación del diámetro de la arteria radial por medio de mapas auto-organizados. L.I.Passoni, G.Meschino, A. Scandurra, F.Clara, A. Introzzi. *Revista Argentina de Bioingeniería*. 2002. Vol. 8, N°1, pp: 30-7. ISSN 03295257.
- Desarrollo de un Sistema de Modelización AR de Señales de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca por Medio de un Entorno Visual. Scandurra A., Passoni L., Clara F., Meschino G. *Revista Argentina de Bioingeniería*. 2000. Vol. 6, N° 2, pp: 3-8. ISSN 0329-5257.

B.2.2 Presentaciones en reuniones científicas

- Evaluación de Dislipémicos Mediante Análisis de Onda de Pulso Radial. Clara FM, Blanco G, Corral P, Meschino GJ, Scandurra AG. XVII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial. Buenos Aires, Argentina. 15 al 17 de Abril de 2010.
- Prevención y Seguimiento de Enfermedades Cardiovasculares. Clara Fernando, Garzillo Miriam, Moyano Eduardo, Passoni Isabel, Scandurra Adriana, Meschino Gustavo, Puertas Juan, Patronelli Juan. V Jornadas Marplatenses y III Regionales de Extensión Universitaria. Mar del Plata 15 y 16 de Abril de 2010. Volumen 1, Pág. 48-49.
- Verificación de Hipótesis en el Análisis de Señales de Variación de Diámetro Arterial. Meschino G., Scandurra A., Clara F. Y Passoni I. II Taller Internacional de Descubrimiento de Conocimiento, Gestión del Conocimiento y Toma de decisiones. Ciudad de Panamá. Panamá. 4 al 7 de noviembre de 2009. ISBN: 978-959-261-304-1.
- Caracterización de Hipertensos Recientes Mediante Análisis de Onda de Pulso Radial. Clara, Fernando; Casarini, Alfredo; Blanco, Gustavo; Corral, Pablo; Scandurra, Adriana; Meschino, Gustavo. XVI Congreso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. La Plata. 14, 15 y 16 de Mayo de 2009.
- Un modelo de decisión difuso basado en opiniones de expertos, aplicado a la gestión universitaria. Doumecq J.C., Scandurra A.G., Passoni L I. XXII Encuentro Nacional de docentes en investigación operativa. Facultad Regional Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional. 10 páginas, Soporte CD. 20 al 22 de Mayo de 2009, Buenos Aires, Argentina. ISBN: 978-950-42-0113-7.

- Evaluación de la Velocidad de Propagación Aórtica en Base al Registro de Onda de Pulso Radial. Clara F., Blanco G., Cristaldi A., Coloma G., Introzzi A., Scandurra A., Meschino G., Clara L. XV Congreso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Buenos Aires, Argentina, 2008.
- Contribution of the diastolic wave to the evaluation of hypertensive subjects. Clara F, Casarini A, Tufare A, Echazú M, Scandurra A, Meschino G, Clara LV. World Congress of Cardiology 2008. World Heart Federation. Buenos Aires, Argentina, 2008.
- Optimización de Modelos de Predicción de la Edad Arterial con la Onda de Pulso. A. Scandurra, G. Meschino, L. Passoni, A. Dai Pra, A. Introzzi, F. Clara. XVI Congreso Argentino de Bioingeniería. V Jornadas de Ingeniería Clínica. San Juan, Argentina. 26 al 28 de Septiembre 2007.
- Representación automática pseudo color de imágenes médicas mediante mapas autoorganizados. G. J. Meschino, L. I. Passoni, A. G. Scandurra, V. L. Ballarin. 35° Jornadas Argentinas de Informática e Investigación Operativa - SIS, Simposio de Informática y Salud. Septiembre 2006. Mendoza, Argentina. Vol. CD. pp: 105-115. 2006. ISSN 1850-2822.
- Aplicaciones de Inteligencia Computacional en Sistemas de Información en Salud Passoni L. I., Scandurra A. Meschino G.. Dictado de Tutorial. Simposio Argentino de Informática y Salud. SIS 2006 35° Jornadas Argentinas de Informática e Investigación Operativa. Mendoza, Argentina, 4 al 7 de Setiembre 2006.
- Representación automática pseudo color de imágenes médicas mediante mapas autoorganizados. G. J. Meschino, L. I. Passoni, A. G. Scandurra, V. L. Ballarin. 35° Jornadas Argentinas de Informática e Investigación Operativa - SIS, Simposio de Informática y Salud. Mendoza, Argentina. Septiembre 2006.
- Evaluación de la Disfunción Endotelial Mediante Análisis de Onda de Pulso Radial. FM Clara, ML Cayrol, E Moyano M Garzillo, AR. Introzzi, A Scandurra, G Meschino, F Nuño. LI Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica - LIV Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Inmunología. Mar del Plata, 8 a 11 de noviembre de 2006.
- Evaluación de Hipertensos en la UNMDP Mediante Técnicas de Avanzada. FM Clara, ML Cayrol, AR Introzzi, A Scandurra, G Meschino, F Nuño, M Garzillo, E Moyano. II Congreso Nacional de Extensión Universitaria. Mar del Plata, Argentina. Agosto 2006. pp 174-177.
- A Genetic Algorithm based decoder for Low Density Parity Check Codes. A. G. Scandurra, A. L. Dai Pra, L. Arnone, L. Passoni, J. Castiñeira. XI Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control. 2005. pp: 126-130. ISBN: 950-665-340-2.
- Evaluación de la aumentación radial en base a registros de variación de diámetro arterial. Fernando M. Clara, Adriana G. Scandurra, Gustavo G. Meschino, Lucía I.

- Passoni, Anibal R. Introzzi. XV Congreso Argentino de Bioingeniería. IV Jornadas de Ingeniería Clínica. 2005. Soporte CD. ISBN: 950-698-155-8.
- Detección de Factores de Riesgo Cardiovascular en la Comunidad Universitaria. FM Clara, M L. Cayrol, A R. Introzi, A Scandurra, G Meschino, FS Nuño, M Garzillo, E Moyano. II Jornadas Marplatenses de Extensión Universitaria. Mar del Plata, agosto 2005.
 - Entropic Studies of Cytoskeletal Motors Jamming. C.M. Arizmendi, A.G. Scandurra, F. Family, H.G.E. Hentschel. MEDYFINOL' 04, XIV Conference on Nonequilibrium Statistical Mechanics and Nonlinear Physics. La Serena, Chile. 2004.
 - Propuesta de un Sistema de Ayuda al Proceso de Evaluación de una Carrera Basado en Lógicas Multivaluadas. G. Meschino, A. Scandurra, V. Ballarin, L.I. Passoni. III Encuentro de Universidades Nacionales. Mar del Plata, Argentina. 2004. Soporte CD. ISBN 987-544-127-x.
 - Fractal dimension estimators associated to venous canules topography characterization. T. R. Cuadrado, A. Scandurra, G. Meschino, I. Passoni. II Congreso Ibérico de Biomateriales (Bioévora). Portugal, Septiembre 2004.
 - Nuevos algoritmos de análisis de diagramas de speckle dinámico. Passoni L.I, Scandurra A., Rabal H. J., Arizaga R., Trivi. M.. Optics, Life & Heritage, And Holographic Exhibit. La Habana, Cuba. Setiembre. 2004
 - Detección temprana de riesgo cardiovascular. FM Clara, AR Introzzi, A Scandurra, G Meschino, D Masone. Iras Jornadas Marplatenses de Extensión Universitaria. Mar del Plata, noviembre 2004. Pub actas.
 - Estimadores de Dimensión Fractal para la Caracterización de superficies de catéteres médicos reprocesados. Scandurra A., Meschino G., Passoni L., Cuadrado T., Clara F. XIV Congreso Argentino de Bioingeniería. III Jornadas de Ingeniería Clínica.(SABI 2003) Córdoba, Argentina. Octubre 2003.
 - Detección de Riesgo Cardiovascular Basado en Registros de Variación de Diámetro Arterial. Clara F., Passoni L., Scandurra A., Meschino G., Introzzi A. XIV Congreso Argentino de Bioingeniería. III Jornadas de Ingeniería Clínica.(SABI 2003). Córdoba, Argentina. Octubre 2003.
 - Nuevos descriptores en speckle dinámico: resultados preliminares. Passoni L. I., Scandurra A., Rabal H. J., Arizaga R., Trivi M. 88^a Reunión Nacional de la Asociación Física Argentina. S. C. de Bariloche. Septiembre 2003, pp. 109-110.
 - Surface Characterization of Reprocessed single-use medical catheters by Fractal Mass Dimension. Scandurra A.G., Arizmendi C.M., Cuadrado T.R., Granados D.L., MEDYFINOL' 02, XIII Conference on Nonequilibrium Statistical Mechanics and Nonlinear Physics. Colonia del Sacramento. Uruguay. Diciembre 2002.

- Sistema de Soporte a las Decisiones Médicas utilizando Herramientas Neuro-Fuzzy. L.I.Passoni, A. Scandurra, G.Meschino, A.L. Dai Pra, F. M.Clara. JAIIO 2002. Vol 31 (CD).ISSN 1666-1141. SIS´2002 Simposio Argentino de Informática y Salud. 2002. Vol. 5, pp: 211-217. ISSN 1666-1125.
- Redes Neuronales Auto-organizadas en la exploración de relaciones de los cambios en la distensión de la arteria radial con el envejecimiento. Passoni L.I, Meschino G.J., Scandurra A.G., Clara F.M., Introzzi A. XIII Congreso Argentino de Bioingeniería. Segundas Jornadas de Ingeniería Clínica. Tañ del Valle, Tucumán, Argentina. Septiembre 2001. pp: 140.
- Predicción de la Variación Dimensional en Piezas de ADI por Técnicas de Modelado Difuso. A. Dai Pra, A.G. Scandurra, M.D. Echeverría, O. Moncada, J. Sikora. Jornadas SAM-CONAMET-AAS. Posadas, Misiones, Argentina. Septiembre de 2001.
- Assessing Features of the Radial Artery Diameter Variations Using Self-Organizing Maps. Passoni L.I., Meschino G., Scandurra A.G., Clara F., Introzzi A. IX Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control (IX RPIC), Río Cuarto, Córdoba. Septiembre de 2001.
- Herramientas para la visualización del contenido espectral de la variabilidad de frecuencia cardiaca (VFC). Scandurra A., Passoni L.I, Meschino G.J. Clara F.M. XII Congreso Argentino de Bioingeniería. Primeras Jornadas de Ingeniería Clínica. Buenos Aires, Argentina. Junio 1999. pp: 369-372.
- Análisis Espectral de señales con muestreo aperiódico mediante serie de sinusoides. Clara F.M., Felice C., Spinelli E., Passoni L.I., Meschino G., Scandurra A.XII Congreso Argentino de Bioingeniería. Primeras Jornadas de Ingeniería Clínica. Buenos Aires, Argentina. Junio 1999. pp:389-392.

Agradecimientos



Agradecimientos

Posiblemente, en mi caso, la presente sección debería ser más extensa que la tesis misma. Son tantas las personas a las que debo agradecer que sé que indefectiblemente voy a olvidar a muchas...para ellas mis disculpas.

Quiero agradecer:

A Fernando Clara, por no dejarme abandonar esta carrera en los momentos más críticos, por su permanente apoyo incondicional, su humildad y su altruismo.

A Lucy Dai Pra, que no sólo es mi directora, sino que es mi amiga con todo lo que eso significa, por su positiva influencia en mi vida (académica y personal), creo que con eso está todo dicho.

A Gustavo Meschino, por su amistad, por los trabajos y los mates compartidos, por ser mi eterno “piloto de pruebas” de tesis (ambas: grado y postgrado), por su bondad como ser humano.

A Isabel Passoni, por su empuje (sin el cual no hubiera hecho ni la mitad de lo poco o mucho que hice en estos últimos años), por su apoyo, por los almuerzos y trabajos compartidos, por los viajes que hicimos y que haremos.

Al Dr. Gerardo Tusman, sin el cual esta tesis no hubiera existido, por su capacidad de aprender fuera de su campo, su entusiasmo por la investigación, su gran profesionalidad (doy fe personalmente de ello) y su inagotable energía.

A Emilio Maldonado, excelente compañero, con el cual compartimos trabajo docente y parte del trabajo de esta tesis, a su humor, a su excelente predisposición.

A Jorge Martínez Arca, no sólo compañero de laboratorio y mates, sino amigo incondicional, siempre presente en momentos críticos con su positiva filosofía de vida y a su esposa Alejandra, siempre con su buena onda.

A Jorge Sikora, por sus consejos (académicos y de esquí), por las charlas de los domingos y por supuesto...por sus truchas ahumadas...

A Julio Doumeq, excelente persona y compañero de laboratorio (y de mates...).

Al Dr. Aníbal Introzzi, con el cual aprendí a interactuar con los especialistas médicos y a discutir con ellos en forma constructiva.

A mis seguidores de tesis:

Carmelo Felice de Tucumán, cuyos consejos que él creyó eran sobre la tesis... sin saberlo determinaron un antes y un después en mi vida personal.

Guillermo Eliçabe, por sus aportes sobre aproximación funcional.

Virginia Ballarin, compañera de viajes, por sus consejos y su empuje para seguir con esta tesis, con quien comparto actividades de la SABI.

A Roberto Giordano, por la confianza que deposita día a día en mí y en mi trabajo, teniéndome siempre en cuenta.

A Miguel Arizmendi, que con su curso de postgrado y su guía permitió mi primera publicación internacional.

A Teresita Cuadrado, por su visión de la Bioingeniería y por incluirme en la Sociedad Argentina de Bioingeniería.

A Mónica Liberatori, Jorge Castiñeira, Juan Carlos Bonadero, Juan Carlos Tulli, Esteban González, David Petruzzi y Jorge Márquez con quienes compartí clases, mates y chistes en mi breve paso por el LAC.

A Vicky D'Onofrio, Juani, Agustina, Azul, por las horas compartidas de los jueves.

A Claudio Salvatore, Marcel y Sasha Brun por alegrarme y divertirme en los partidos de padel de los miércoles...a Marcel también por sus tips en algún tema de modelización.

A Estela Fortini, por su paciencia y su predisposición conmigo.

Ahora, en el orden familiar, quiero agradecer:

A mi mamá, por su diaria presencia en mi vida, por sus consejos, su apoyo, su visión positiva y sus proverbios sicilianos...siempre oportunos.

A mis hijas Antonela y Marina, por su amor, por apoyarme y animarme permanentemente, por creer que soy capaz de lograr lo que ni yo creo que puedo lograr, por estar conmigo todos los días y por hacerme feliz.

A mis hermanos Marisa y Enzo que aunque estén a 400 km, siempre están presentes, por su cariño y su apoyo en todos los órdenes de mi vida.

A Inés, Juan Carlos, Lila, Lucía, Pablo y Federico.

A Agustín, por contribuir en gran medida en la felicidad de mi hija Marina, por ser parte de la familia y estar siempre dispuesto a ayudar.

A mi amiga Marina Saavedra, por su apoyo permanente en lo personal, cuya inclinación por la ingeniería todavía no fue vencida completamente por la música

Por último a alguien especial que ya no está... a Mamá Dora, por todo lo que me brindó en vida, *in memoriam*.

A los que nombré y a todos los que seguramente estoy olvidando (la edad no viene sola...) muchas, muchísimas gracias.

Mar del Plata, octubre de 2010

Adriana G. Scandurra