

PROYECTO FINAL DE CARRERA

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE BUENOS AIRES

Análisis de la mecánica respiratoria por imágenes de tomografía por impedancia

Alumno:

Joaquin EMS - 57130

Tutor:

Ing. Matias MADORNO

Colaborador:

Dr. Ignacio FERNANDEZ CEBALLOS

Lugar de trabajo:

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE BUENOS AIRES (ITBA)

Fecha de entrega:

18 DE MAYO DE 2021

Resumen

El siguiente trabajo consiste en la utilización de la tomografía por impedancia eléctrica (EIT) como tecnología para monitoreo de pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica o que podrían necesitarla. Esto permite el seguimiento de la ventilación pulmonar de manera regional al pie de la cama, sin radiaciones ionizantes y con una resolución temporal mayor que en el caso de la tomografía computada. Esta tecnología fue especialmente útil, con la necesidad surgida a partir de la pandemia de COVID-19 para evaluar algunas de las estrategias de asistencia de estos pacientes.

En este trabajo a través de mediciones y análisis basados en la EIT se desarrollaron herramientas que se aplicaron en cuatro líneas de de investigación distintas. En primer lugar se analizaron tres líneas de pacientes en distintas etapas de la infección por COVID-19, siendo estas la evaluación de la técnica prono-vigil, análisis de la condición post-COVID y evaluación de injuria pulmonar aumentando el volumen corriente de pacientes ventilados. Por último, se elaboró un algoritmo de identificación de pendelluft, una condición respiratoria.

Considerando las cuatro líneas de desarrollo mencionadas, se evaluaron métricas a partir de los datos obtenidos. Esto se realizó teniendo en cuenta la necesidad de los médicos, que facilitaron el acceso a las imágenes dedicando su tiempo en medirlos.

En este proyecto, se logró detectar pendelluft a partir de un algoritmo con alta sensibilidad y especificidad, evaluar el tratamiento prono-vigil a partir de imágenes de EIT, medir la complacencia regional y cuantificar pendelluft como un posible indicador de injuria.

Agradecimientos

Al tutor de este proyecto ING. MATIAS MADORNO por proponerme la idea, estar con la mejor predisposición, voluntad y ayudarme en todo momento.

Al Dr. IGNACIO FERNANDEZ CEBALLOS del Hospital Italiano por haberme recibido con el mejor entusiasmo al equipo, por mantener contacto virtual constantemente en este contexto complicado y haber colaborado con la obtención de las imágenes junto con el kinesiólogo GERMAN FEDERICO MAYER.

A mis amigos de toda la vida por entender, a lo largo de toda mi carrera, los tiempos que le tenía que dedicar a la facultad.

A todos mis colegas con los que estudié o hice algún trabajo para alguna materia, por hacer que la carga sea mucho mas liviana y llevadera.

A mi familia y a aquellos que no son familia pero están igual de cerca, por el apoyo y la motivación de todos los días.

Índice general

1. Introducción	12
1.1. Anatomía y fisiología del sistema respiratorio	12
1.1.1. Tráquea	14
1.1.2. Arbol Bronquial	15
1.1.3. Alvéolo	16
1.2. Introducción a la mecánica respiratoria	17
1.2.1. Resistencia de la vía aérea	18
1.2.2. Compliance Pulmonar	20
1.2.3. Modelo de tres componentes	22
1.3. Complicaciones respiratorias de pacientes en terapia intensiva.	23
1.3.1. Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS) y Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)	23
1.3.2. Pendelluft	25
1.3.3. Coronavirus (COVID-2019)	26
2. Materiales y métodos	28
2.1. Parte I	29
2.1.1. Tomografía por impedancia eléctrica	29
2.1.2. Equipo utilizado	33
2.1.3. Software de procesamiento	34
2.2. Parte II	35
2.2.1. Prono Vigil en pacientes con SARS-COV2	35
2.2.2. Parámetros post COVID	37
2.2.3. Parámetros ventilatorios variando el VT	39
2.2.4. Detección de Pendelluft en semiciclos respiratorios	40
3. Resultados	47
3.1. Prono Vigil en pacientes con SARS-COV2	47
3.2. Parámetros post COVID	49

3.3. Parámetros ventilatorios variando el VT	50
3.4. Detección de Pendelluft en semiciclos respiratorios	52
4. Discusión	54
4.1. Prono vigil en pacientes con SARS-COV2	54
4.2. Parámetros post COVID	55
4.3. Parámetros ventilatorios variando el VT	55
4.4. Pendelluft en semiciclos respiratorios	56
5. Conclusión	58
Bibliografía	60
Anexo	63

Glosario

- ARDS : Síndrome de distrés respiratorio agudo
- ARF: *Acute respiratory failure* (Falla respiratoria aguda)
- AP : Ratio anteroposterior
- CoV : Centro de ventilación
- CRF : Capacidad residual funcional
- EGF : *Epidermal growth factor* (Factor de crecimiento epidérmico)
- EGFR : *Epidermal growth factor receptor*
- EIT/TIE : *Electrical impedance tomography* / Tomografía por impedancia eléctrica
- GI : Índice de inhomogeneidad
- PEEP : *Peak end expiratory pressure* (Presión positiva al final de la espiración)
- ROI : *Region of interest* (Región de interés)
- SARS : Síndrome respiratorio agudo severo
- VILI : *Volume induced lung injury* (Injuria pulmonar inducida por volumen)
- VT : Volumen tidal o corriente

Índice de figuras

1.1. Estructura anatómica de la vía aérea inferior, pulmones y unidad funcional.	13
1.2. Representación de la tráquea junto con el árbol bronquial.	15
1.3. Región relacionada a cada bronquio segmentario.	16
1.4. Representación esquématica de la barrera hematoalveolar.	17
1.5. Descripción de las capacidades pulmonares y los volúmenes de ventilación.	18
1.6. Valores de resistencia a lo largo de las generaciones del árbol bronquial.	20
1.7. Representación de la presión de retroceso elástico debida al esfuerzo producido en las paredes del pulmón.	21
1.8. Curvas de volumen, presión y flujo. Se muestran dos ciclos respiratorios completos. Se observa que en el momento en que el flujo cae a cero, hay una bajada de la presión que se corresponde con la misma.	22
1.9. Camas distribuidas por región de la República Argentina.	24
1.10. Pendelluft en un ciclo respiratorio observado en imágenes de tomografía por impedancia eléctrica de la región pulmonar.	25
1.11. Comparación de curvas de variaciones de impedancia, volumen, flujo y presión en la vía aérea.	26
1.12. Opacidades irregulares presentes en tejido pulmonar durante infección por COVID-19 visto bajo tomografía computada.	27
2.1. Proceso de obtención de imágenes de EIT desde la adquisición hasta la reconstrucción y aplicación médica.	30
2.2. Evolución temporal de una región dependiente en comparación con una región independiente en distintos casos.	31
2.3. Regiones de interés consideradas en este trabajo.	32
2.4. Equipo FluxMed.	34
2.5. Evolución temporal de los cambios en impedancia para un mismo paciente en prono y en supino.	36

2.6. Esquema del flujo de aire para un caso de pendelluft ocurriendo en espiración y comparación entre el ΔZ de una ROI con ingreso de aire en espiración y la señal global.	40
2.7. Correlación en señales senoidales	42
2.8. Centro de ventilación correspondiente a distintas muestras de EIT en el tiempo. . .	43
2.9. Pendelluft en señales regionales sin desfasaje entre cada una.	44
2.10. Señales para ROI1 izquierda en tiempo y en frecuencia para paciente sano y patológico. 45	
3.1. Boxplot para ROI1 y ROI2 (izquierda) y ROI3 y ROI4 (derecha) en condiciones de prono y supino respectivamente.	49
3.2. Volúmenes de aire que reingresa por efecto pendelluft en el paciente 1, en función del aumento del VT.	51
3.3. Volúmenes de aire que reingresa por efecto pendelluft en el paciente 2, en función del aumento del VT.	52
3.4. Curva ROC obtenida a partir de tomar distintos umbrales de decisión para las relaciones logarítmicas entre bandas obtenidas.	53
4.1. Visualización de los datos obtenidos del paciente 2 de la sección de resultados para distintos VT en forma porcentual.	56

Índice de tablas

1.1. Tabla de parámetros de la vía aérea y del aire.	18
3.1. Valores medios de ΔZ para todos los pacientes en prono y supino.	48
3.2. Índice de inhomogeneidad para los pacientes medidos en posición de prono y supino. 48	
3.3. Resultados del test ANOVA para muestras repetidas.	49
3.4. Valores de compliance regional calculados en pacientes por conjunto de pixeles por ROI luego de superar la internación por ARDS.	50
3.5. Anotaciones de cuantificaciones de pendelluft por ROI para el paciente 1.	50
3.6. Anotaciones de cuantificaciones de pendelluft por ROI para el paciente 2.	51
3.7. Valores de la relación logarítmica (ecuación 2.16) entre bandas definida anteriormente para 8 pacientes, de los cuales 4 presentan pendelluft en las regiones anotadas con asterisco.	52
3.8. Valores de sensibilidad y especificidad destacados en la curva ROC para tomar el umbral de decisión.	53
5.1. Tabla de datos para el ANOVA prono-vigil.	64

Presentación del proyecto

El siguiente proyecto final de carrera tiene como principal objetivo ahondar en una de las nuevas técnicas de monitoreo de pacientes como es la tomografía por impedancia eléctrica, destacando su relevancia en un caso actual como es el contexto del COVID-19. El trabajo se realizó en conjunto con médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires, que aportaron las imágenes de pacientes que presentan la afección y de pacientes que la superaron. Las imágenes fueron tomadas por equipos de la empresa MBMed, que aportó los mismos promoviendo la investigación y desarrollo de herramientas para el análisis de imágenes de tomografía por impedancia eléctrica.

Dadas las circunstancias de la pandemia, el trabajo fue realizado remotamente con el equipo de guardia, procesando los datos enviados y extrayendo resultados relevantes para justificar la implementación en un futuro de monitoreo de EIT en pacientes de unidades de terapia intensiva.

Objetivos

Objetivos de mínima

- Diseñar y desarrollar herramientas que permitan analizar la distribución del aire y la interacción de las fuerzas en el pulmón de forma regional.
- Analizar la homogeneidad de la insuflación en pacientes con asistencia respiratoria mecánica.
- Medir por respiración la compliance regional.
- Aplicar lo mencionado al caso actual de SARS-COV2.

Objetivos de máxima

- Evaluar técnicas de tratamiento a partir de imágenes de tomografía por impedancia eléctrica.
- Publicar el trabajo en una revista indexada.

Justificación

El desarrollo de herramientas de monitoreo y evaluación de pacientes aporta calidad de vida hacia el lado del profesional de la salud y hacia el paciente mismo. Actualmente a nivel global no se utiliza la tomografía por impedancia eléctrica a gran escala, por lo que este trabajo resulta de importancia para expandir su uso y mostrar las ventajas que este presenta en su visualización espacial de la distribución del aire.

El desarrollo de técnicas de monitoreo que permiten detectar afecciones pulmonares como *pendelluft* que no puede ser observada a partir de las curvas medidas de volumen o presión en la vía aérea, le da otra herramienta al profesional de salud para tener como parámetro de evaluación de la condición de su paciente. Por otra parte, este equipo permite obtener parámetros respiratorios al pie de la cama sin radiación ionizante, ya que su principio físico de funcionamiento es a partir de corriente eléctrica.

Queda claro que lo tratado gana relevancia ya que la pandemia actual presenta afecciones respiratorias, pero de todos modos esto sienta precedente a futuro para fomentar el desarrollo de técnicas de monitoreo alternativas o complementarias a las actualmente conocidas. Además de lo mencionado, queda en evidencia esta relevancia a lo largo del escrito con las publicaciones que surgieron sobre la misma temática en simultáneo con este estudio.

Sección 1

Introducción

1.1. Anatomía y fisiología del sistema respiratorio

El objetivo de este trabajo consiste principalmente en lograr un análisis con mayor profundidad del aparato respiratorio, particularmente a nivel alveolar. Como breve descripción el aparato respiratorio está constituido en su parte conductiva por la tráquea y el árbol bronquial (ver figura 1.1a para mayor detalle), que ingresa dentro de los pulmones a nivel de los bronquios para luego finalizar con la parte funcional constituida por 300 millones de unidades alveolares por pulmón. [2]

Estas estructuras presentan capilares a los cuales se difunde el oxígeno inspirado y se extrae el dióxido de carbono de manera pasiva, a favor de gradiente de concentración (figura 1.1b). Cabe destacar que el intercambio gaseoso también se realiza en algunas porciones terminales del árbol bronquial pero a fines prácticos explicados más adelante se considerará a este único grupo para poder obtener un modelo descriptivo del funcionamiento del órgano.

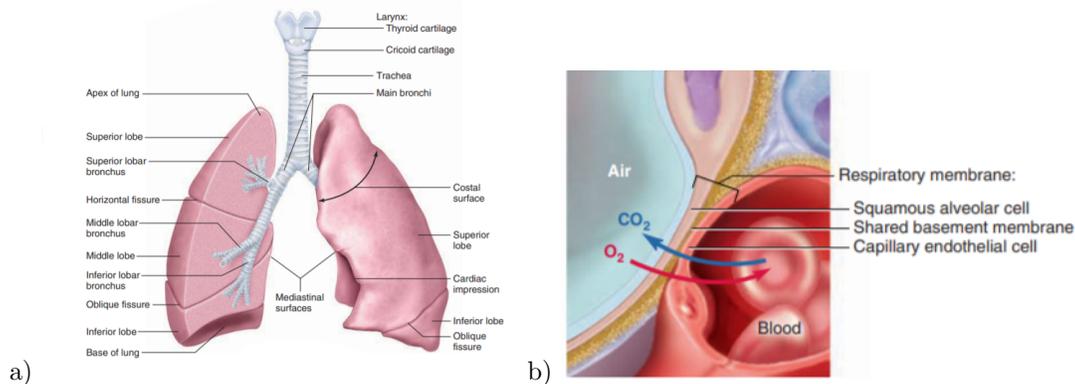


Figura 1.1: a) Estructura anatómica de la vía aérea inferior y pulmones. b) Unidad funcional (con el alveolo a la izquierda y el capilar a la derecha). [2]

Para simplificar el modelo, se puede considerar al pulmón como si fuera una estructura distensible con compartimentos interiores a los cuales les ingresa aire y sangre para cumplir su función. A la cantidad de aire se la denomina ventilación, que se denota con la letra V (en este contexto V denota el flujo de aire que ingresa; no confundir con V de volumen que se desarrolla posteriormente) y a la cantidad de sangre que llega al pulmón se la denomina Q . [5]

A partir de estas dos variables mencionadas, se suele elaborar la métrica V/Q denominada relación ventilación-perfusión que es considerada como una forma para calificar al intercambio gaseoso. Se destaca entonces que la relación perfusión es mayor en el ápice (parte superior) del pulmón y menor en la base del mismo. Esto se debe a que por gravedad, la sangre tiende a caer y por lo tanto el pulmón se llena más fácilmente en la porción de la red capilar más caudal. Esto produce un aumento de Q en esa región y a la vez produce una disminución de V , ya que la presión que ejerce la sangre sobre el aparato alveolar requiere de una mayor presión de aire para reclutar estas unidades y ventilarlas. Además de lo mencionado existe también un reflejo de vasoconstricción hipóxica que favorece el flujo de sangre en las regiones más oxigenadas, aumentando así el V/Q . [5]

Analogamente, en la región superior del pulmón, al haber mínima perfusión Q el aire ingresa más fácilmente y por lo tanto aumenta V . De esta manera, se obtienen valores desde 0,6 en la base del pulmón hasta un valor de 3 en el ápice pulmonar [5]. Se considera a una relación de 0,8-1 aproximadamente como los valores para los cuales se optimiza el intercambio gaseoso, ubicándose esto al rededor de la zona media.

Esta explicación es de utilidad cuando el paciente se encuentra parado. Por lo tanto, considerando que las mediciones realizadas en este proyecto fueron con el paciente acostado, la explicación

resulta exactamente la misma, cambiando el sentido de ventilación-perfusión de cefalo-caudal a dorsal-ventral en caso de estar el paciente en posición supino y ventral-dorsal en caso de estar en posición prono. Por esta razón es que se destacan las regiones de interés de la zona media que se desarrollarán a continuación ya que el comportamiento del aire en dichas regiones es de vital importancia para cualificar el intercambio gaseoso.

1.1.1. Tráquea

En principio, el sistema respiratorio comienza en la cavidad oronasal permitiendo el ingreso de aire al sistema, continuando por la faringe y luego la laringe. Este sistema de conducción permite diferenciar la vía respiratoria del sistema gastrointestinal por medio de la epiglotis, ubicada en la porción superior de la laringe que al momento de la deglución cubre la entrada.

La traquea hace el principal aporte al componente resistivo del sistema respiratorio, que será desarrollado mas adelante. Su función consiste en la conducción del aire desde la laringe, atravesando el cuello y dividiéndose posteriormente a la altura del mediastino. Se observa en la figura 1.2 que la división de la misma se da levemente en una inclinación hacia la izquierda. Es por esto que en caso de obstrucción por partículas sólidas la tendencia suele ser que se encuentren en el lado derecho.

Cabe destacar que la misma presenta leves movimientos en proceso respiratorio, descendiendo en la inspiración en su posición relativa a la columna vertebral, debido a la postura que produce la misma por medio de los músculos inspiratorios. En conjunto con esto, los bronquios principales presentan cierta torsión que adapta a los mismos a los movimientos intratorácicos del pulmón, por lo que se observa que la estructura global no es del todo rígida y se adapta al entorno anatómico acorde con el ciclo respiratorio.

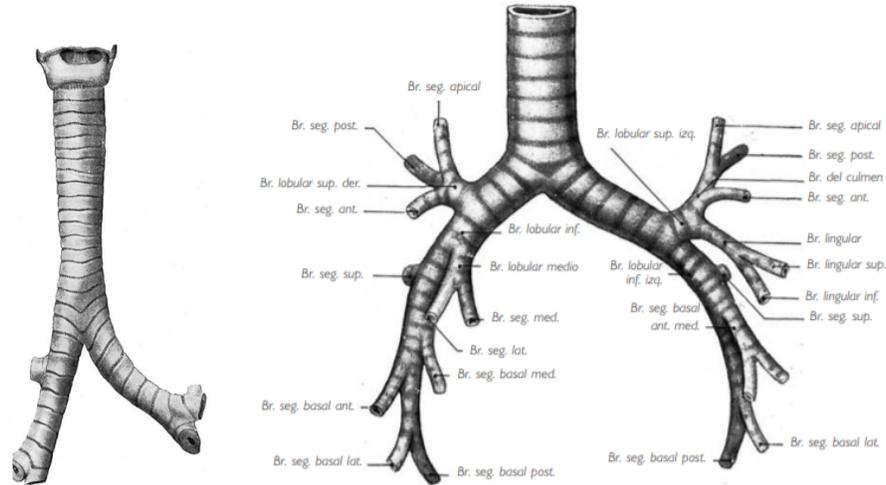


Figura 1.2: Representación de la tráquea (izquierda) junto con el árbol bronquial (derecha). [6]

1.1.2. Arbol Bronquial

La división traqueal es el comienzo del árbol bronquial, con una clara diferencia en cuanto a la primera generación ya que el primer tramo se corresponde con 2cm hacia el lado derecho y 5cm hacia el lado izquierdo hasta el ingreso al pulmón a través del hilio pulmonar. A partir de ese punto, se divide en numerosas ramificaciones (ver figura 1.2) llegando hasta la base del mismo. La división bronquial es un elemento esencial en la conducción de aire, disminuyendo la resistencia aérea para entonces permitir una conducción eficiente del mismo. [6]

Se destaca que la segmentación de los bronquios se produce acorde a los lóbulos pulmonares, habiendo dos del lado izquierdo y tres del lado derecho. Cada bronquio lobular da lugar a los sucesivos bronquios segmentarios cuyo trayecto determina la región pulmonar que se va a ventilar. Esto es de importancia para el diagnóstico ya que se puede determinar por la falla de cierta región donde se encuentra una posible obstrucción (ver figura 1.3).

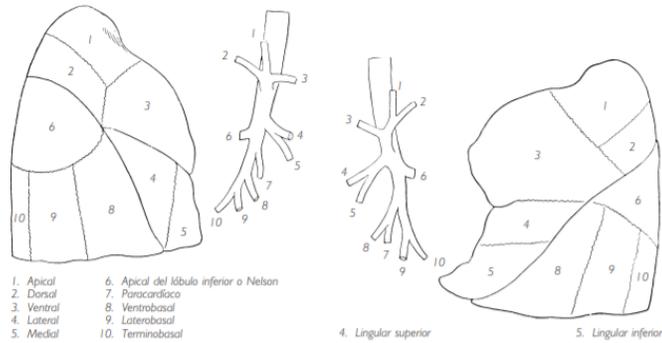


Figura 1.3: Región relacionada a cada bronquio segmentario. [6]

1.1.3. Alvéolo

El alvéolo se corresponde con la unidad funcional del sistema respiratorio. Por mas que existen porciones terminales del árbol bronquial que realizan intercambio gaseoso, la mayor porción del mismo se da en los sacos alveolares. Existen aproximadamente 300 millones de unidades alveolares por pulmón, cada uno con un diámetro aproximado de $250\mu m$ representando el 99% de la superficie total interna del pulmón (aproximadamente $80m^2$). [7]

Dentro del aparato celular que forma al alveolo, se destacan principalmente los neumonocitos tipo I y tipo II. El primero cubre el 90% de la superficie del alveolo, formando parte de la barrera hematoalveolar (ver figura 1.4), mientras que el segundo almacena surfactante. Esta sustancia permite que se disminuya la tensión superficial de las paredes del alvéolo y por lo tanto impide que se colapse el mismo con la salida de aire, eliminando la necesidad de cierto umbral de presión para mantenerlo dilatado. [7]

Esto último es de vital importancia para la sección que se desarrolla a continuación, ya que para un nivel de presión, se reclutarán unidades alveolares dependiendo de la presión que ejerza la perfusión sobre el pulmón mismo. Es de importancia destacar que si la presión contenida en los alvéolos no presenta diferencias con la presión atmosférica, entonces el flujo de aire no ingresará a realizar intercambio gaseoso en estos.

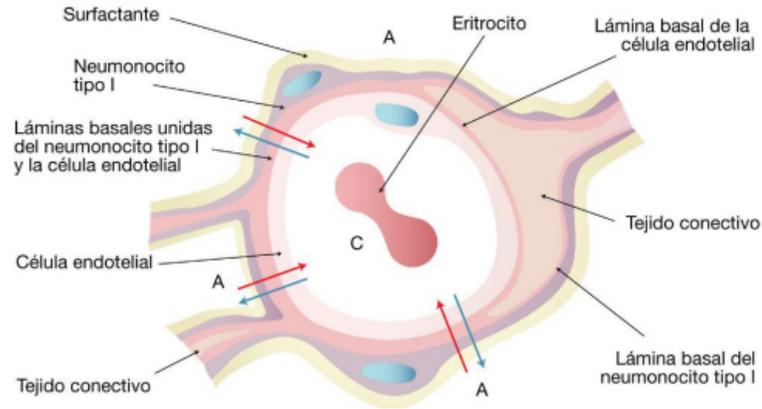


Figura 1.4: Representación esquemática de la barrera hematoalveolar. En la misma se esquematiza la sección de un vaso (C) rodeado por un conjunto de alveolos (A). [7]

1.2. Introducción a la mecánica respiratoria

El siguiente paso en el estudio de la mecánica respiratoria consiste en el manejo del volumen de aire en las vías aéreas y los pulmones. Se observa entonces que el mismo se debe a una suma del flujo de entrada (o salida) de aire a través de una sección circular a partir de la cual se interesa medir, como sería por ejemplo el orificio de entrada traqueal. Por esta razón, estas dos variables quedan ligadas de manera diferencial, donde el volumen resulta en la acumulación temporal del flujo según:

$$V(t) = \int_0^t F(t') dt' \quad (1.1)$$

Donde $V(t)$ es el volumen contenido por el sistema respiratorio en un instante de tiempo t , $F(t)$ es el flujo de entrada (de signo positivo) o de salida (de signo negativo). En la figura 1.5 se observa una descripción de los volúmenes pulmonares en cuanto a sus denominaciones fisiológicas. Cabe destacar que en condiciones normales, es decir sin realizar esfuerzo voluntario inspiratorio o espiratorio, un paciente ventila de manera autónoma con lo que se denomina volumen corriente o volumen tidal (VT). [3] [4]

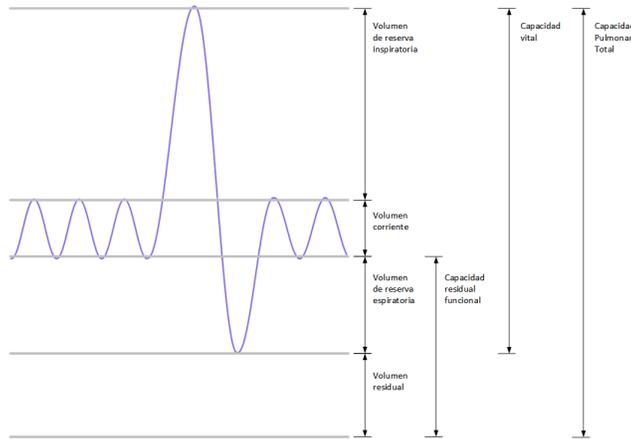


Figura 1.5: Descripción de las capacidades pulmonares y los volúmenes de ventilación. [8]

1.2.1. Resistencia de la vía aerea

El siguiente paso consiste en caracterizar el flujo de entrada. Para ello, en la tabla 1.1 se encuentran parámetros relevantes a la mecánica del aire en su trayectoria.

Parámetro	Valor empírico
μ (viscosidad)	0,0000174 Pa.s
ρ (densidad)	1,1839 kg/m ³
D_0 (diámetro de la traquea)	1,4-1,8cm
D_1 (diámetro de los bronquios)	0,8-1,4cm
D_2 (diámetro de los bronquiolos)	0,2-0,6cm
v (velocidad del aire en espiración)	2,2-9,9m/s

Tabla 1.1: Tabla de parámetros de la vía aérea o aire propiamente dicho según corresponda. [9][10][11]

A partir de los parámetros del cuadro, se puede calcular el número de Reynolds para poder caracterizar a la resistencia intrínseca de la vía aérea. Se obtiene entonces según:

$$Re = \frac{\rho v D}{\mu} \simeq 3500 \quad (1.2)$$

Donde los valores para los parámetros se toman como valores fisiológicos intermedios tomados de la tabla 1.1 considerando que los valores de velocidad del aire en espiración es similar al de inspiración ya que la duración de cada semiciclo tiene un valor similar y la entrada y salida de aire se asume igual bajo condiciones de volumen corriente, y también que el valor obtenido es orientativo en cuanto al orden de magnitud del mismo, ya que a medida que se avanza en las generaciones del

árbol bronquial el número obtenido aumenta debido a que el diámetro D disminuye.

Se destaca entonces por el resultado en la ecuación 1.2 que el aire tiende a fluir de manera turbulenta o mas bien en un régimen de transición hacia ello ya que el numero de Reynolds se encuentra aproximadamente entre 2000 y 4000. De todos modos, en la vía aérea superior el aire tiende a fluir de manera laminar [9] y por lo tanto se considerará a la resistencia como una aproximación a la ley de Poiseuille, que establece lo siguiente:

$$F = \frac{\pi r^4}{8\mu L} \Delta P \quad (1.3)$$

Siendo L el largo del trayecto analizado. Por lo tanto, la resistencia en la vía aérea se obtiene según:

$$R = \frac{8\mu L}{\pi r^4} \quad (1.4)$$

A fines prácticos, se suele tomar la resistencia específica que no considera el largo del trayecto y luego el paso a seguir es solamente multiplicarlo por este factor.

Valores normales de resistencia se encuentran al rededor de $0,1cmH_2O/L/s$ [12] y bajo enfermedades obstructivas el mismo puede variar hasta un orden de magnitud, alcanzando un valor de $1cmH_2O/L/s$ [9]. Cabe destacar además que a lo largo de un ciclo inspiratorio, la misma también presenta cambios debido a cambios sensibles en el diámetro que al estar a la cuarta potencia en la fórmula, produce grandes alteraciones. Además, el volumen contenido dentro de las vías aéreas aporta a la capacidad residual funcional por lo que si la misma disminuye por una espiración hacia el volumen residual, la resistencia tiende a aumentar.

Considerando todo lo mencionado se observa que a medida que uno avanza en las generaciones del árbol bronquial, debido a que el diámetro de la vía va disminuyendo, la resistencia de cada tramo individual aumenta considerablemente y tiende a disminuir el pasaje del flujo. De esta manera, resultaría un caso donde la respiración sea poco eficiente ya que un bajo volumen de aire lograría efectivamente llegar al intercambio gaseoso. Sin embargo, se observa en la figura 1.6 que el efecto es completamente el contrario, ya que la resistencia tiende a disminuir considerablemente hacia la zona de intercambio gaseoso.

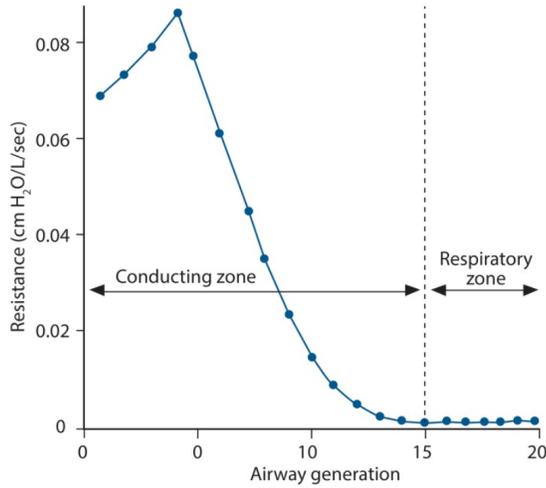


Figura 1.6: Valores de resistencia a lo largo de las generaciones del árbol bronquial. [12]

Esto se debe a que la caída de presión debida al componente resistivo logra un efecto que divide la magnitud de la misma. Esto es análogo a la división generada por resistencias en paralelo en un circuito eléctrico, donde la resistencia equivalente resulta de magnitud menor a la menor de todas las que se encuentran el paralelo. Asumiendo que todos los tramos divisibles tienen la misma longitud para simplificar el razonamiento, la resistencia equivalente obtendría el siguiente valor:

$$R_{eq} = \frac{R}{N} \tag{1.5}$$

Donde se considera a R como la resistencia única igual en todas las divisiones del árbol, y N a la cantidad de divisiones. Cabe destacar que en cada generación el árbol se vuelve a subdividir, logrando un aumento de este efecto y de esta manera llevando a cabo una conducción eficiente del flujo aéreo. Por esta razón se obtiene una buena aproximación considerando que la caída de presión debida al flujo se da en su totalidad en las primeras generaciones, cuyo orden de magnitud es mayor al de las resistencias en serie que siguen en las generaciones del árbol.

1.2.2. Compliance Pulmonar

La compliance o complacencia es una medida de la elasticidad o rigidez de un material. En ensayos de materiales lineales, se suele medir el módulo de Young a lo largo de un eje tras un ensayo de tracción-compresión. Esta distensión producida en las fibras del material, que en este caso es tejido pulmonar, se relaciona linealmente con el esfuerzo que se le está realizando en un tramo de la curva de estiramiento vs. presión que se puede trazar en un ensayo. De esta manera,

bajo cierto volumen de llenado las paredes del pulmón van a tender a colapsar, generando una caída de presión debido al retroceso elástico del mismo [8] (ver figura 1.7).

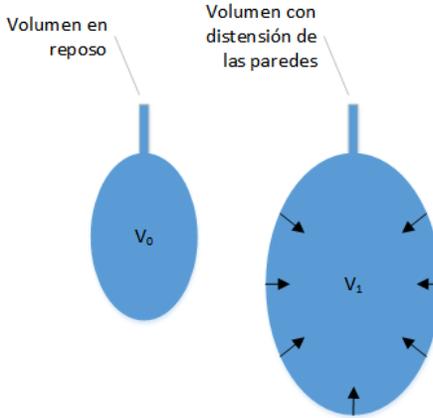


Figura 1.7: Esquematización de la presión de retroceso elástico debida al esfuerzo producido en las paredes del pulmón. [8]

Para describir el componente elástico del pulmón y su comportamiento con el llenado, se define de manera completa la complacencia C según:

$$\frac{1}{C} = \frac{\partial P}{\partial V} \quad (1.6)$$

Donde P es la presión medida en el interior respecto del exterior del componente insuflado y V el volumen. Se podría considerar la denominada elastancia, que es la pendiente de la recta tangente a la curva presión-volumen pero en la práctica se suele usar la inversa de la pendiente (la complacencia C) y por lo tanto se utilizará dicha denominación. Se observa de la ecuación 1.6 que las unidades de la compliance se suelen medir en L/cmH_2O (unidades de volumen sobre unidades de presión) o mas bien mL/cmH_2O . Cabe destacar que se debe trabajar en condiciones de flujo nulo (ver gráfico 1.8) para poder obtener un valor de la compliance para fines prácticos y de diagnóstico, por lo que se asume un comportamiento según la ley de Hooke de resortes ideales (para valores normales de volumen):

$$\Delta P = \frac{1}{C} \Delta V \quad (1.7)$$

Obteniendo de esta manera una aproximación mas fácilmente cuantificable de la compliance mencionada.

Para medir a la misma, se debe tomar la presión en la vía aérea bajo un estado estacionario, es decir sin flujo de aire, ya que una porción de la caída de presión va a estar ligada al componente resistivo. De esta manera, tomando la presión de la vía aérea al comienzo y al fin de la inspiración junto con el cambio en el volumen se puede obtener la estimación de la compliance. Esto implica que un valor de magnitud alto de la misma indica que el pulmón es altamente elástico, permitiendo entrar grandes cantidades de volumen produciendo una caída de presión relativamente baja, mientras que valores bajos dan una indicación de que se comporta de manera mas rígida a cambios.

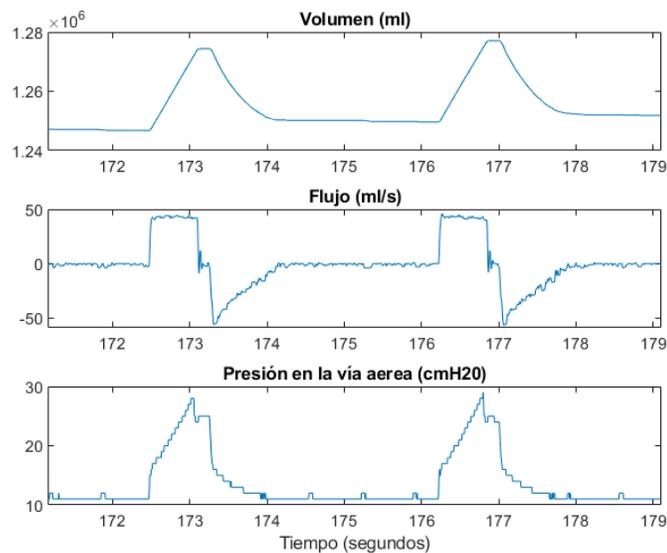


Figura 1.8: Curvas de volúmen, presión y flujo. Se muestran dos ciclos respiratorios completos. Se observa que en el momento en que el flujo cae a cero, hay una bajada de la presión que se corresponde con la misma.

1.2.3. Modelo de tres componentes

Considerando las variables mencionadas (presión, resistencia, volumen y complacencia) se puede controlar la respiración de un paciente artificialmente. Para ello, se deben destacar las contribuciones que cada una de las partes del sistema aporta a las caídas de presión a lo largo de la vía aérea. El modelo tomado para este trabajo consiste en un modelo de tres componentes que aportan caída resistiva de presión y por complacencia, mientras que se considera el esfuerzo de los músculos respiratorios y su contribución. Este modelo será utilizado en este escrito en todo el desarrollo del escrito.

En primer lugar, el componente elástico viene dado por la distensión pulmonar que se produce con el insuflado, dejando de lado la complacencia propia de las vías aéreas que es despreciable

frente a la pulmonar ya que se comporta de manera más rígida. Por otra parte, el componente resistivo viene dado por la resistencia al flujo, que se toma como modelo linealmente proporcional al mismo. Finalmente, cabe destacar que el sistema presenta una componente de presión adicional que existe al final de la espiración a la cual se la denomina PEEP (por sus siglas en inglés *Positive end-expiratory pressure*). Cuanto mayor sea la PEEP, mayor será el volumen residual que permanece en el paciente después de cada espiración. De esta manera, la presión en la vía aérea se puede modelar mediante la siguiente ecuación diferencial:

$$P_{aw} = RF + \frac{V}{C} + PEEP - P_{mus} \quad (1.8)$$

Donde R es la resistencia, F el flujo, V el volumen medido según la ecuación 1.1, C la complacencia del sistema y P_{mus} la presión ejercida por los músculos para favorecer la entrada de aire. Esta ecuación abarca el caso en el que el paciente se encuentre sedado o sin actividad de los musculos respiratorios ($P_{mus} = 0$), llevando a un modelo de dos elementos proporcionados por la fisiología intrínseca del individuo.

1.3. Complicaciones respiratorias de pacientes en terapia intensiva.

1.3.1. Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS) y Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)

El ARDS se corresponde con un aumento en la permeabilidad vascular del pulmón, un aumento de la masa pulmonar y una disminución en el tejido ventilatorio debido a una injuria inflamatoria [13]. Cabe destacar que el estado post-infeccioso de estos pacientes no es del todo cierto además de su epidemiología, por lo que la definición del término resulta más una definición empírica sobre un conjunto de síntomas presentes.

Por otra parte, el SARS se corresponde con otro conjunto de síntomas caracterizado principalmente por fiebre, temblores, mialgia, tos seca, malestar, disnea y dolor de cabeza [15]. Este síndrome tomó relevancia en las ultimas dos decadas, principalmente por la aparición del SARS-CoV en Hong Kong en 2003 con una tasa de mortalidad documentada en Canadá del 18 % [16]. En sus principios no se podía encontrar la causa del mismo, y este nuevamente tomó relevancia con la aparición del virus del SARS-CoV2, mas bien conocido como COVID-19 que presenta una tasa de mortalidad documentada del 5 % (Fuente: Worldometers, consultado el 1/9/2020).

En un estudio realizado en unidades de terapia intensiva de 50 países distintos, el 10 % de los pacientes fue admitido por síntomas compatibles con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS). Dentro de estos, el 30 % desarrolló una condición leve, 46,6 % moderada y 23,4 % una condición severa, para los cuales la tasa de mortalidad resultó respectivamente de 34,9 %, 40,3 % y 46,1 %, por lo que el monitoreo de estos pacientes juega un rol importante teniendo en cuenta su alta tasa de mortalidad [13]. La relevancia de estos datos viene dada por el año de muestra (2016), donde no había influencia de la pandemia del SARS-CoV2 (COVID-19), donde la tasa de ocupación de terapia intensiva juega un rol importante en el manejo de la pandemia por las autoridades gubernamentales.

Acorde con el programa llevado a cabo por el Ministerio de Salud de la Nación denominado “Análisis de situación de Salud (ASIS)”, en su ultima edición emitida se listan la cantidad de camas disponibles por región (ver figura 1.9), donde además se menciona que en promedio existen 5 camas de internación cada 1000 habitantes para todo el territorio argentino, y si se consideran solo las unidades de terapia intensiva para adultos, existen 0,23 camas cada 1000 habitantes [14]. Por esta razón, se destaca nuevamente la importancia del control de los pacientes ventilados mecánicamente para prevenir una saturación del sistema de salud en una situación para la cual no está preparado.

Tipos de cama/ Región	Centro	%	Cuyo	%	NEA	%	NOA	%	Sur	%	TOTAL	%
Generales	61.659	38	4.058	34	8.345	57	10.740	50	4.512	45	89.314	40
Pediátricas	5.273	3	1.032	9	1.111	8	2.052	10	877	9	10.345	5
Maternidad	3.866	2	924	8	967	7	1.783	8	961	10	8.501	4
Cama Especiales	3.194	2	396	3	239	2	1.357	6	748	7	5.934	3
Unidades de Terapia Intensiva Adultos	5.640	3	374	3	721	5	1.134	5	424	4	8.293	4
Unidad de Terapia Intensiva Pediátricas	1.248	1	100	1	112	1	281	1	82	1	1.823	1
Neonatología	3.945	2	436	4	613	4	1.073	5	435	4	6.502	3
Hospital día	1.039	1	420	4	243	2	630	3	221	2	2.553	1
Internaciones Prolongadas	75.729	47	4.218	35	2.106	14	2.246	10	1.485	15	85.784	39
No discriminadas	1.188	1	23	0	142	1	271	1	237	2	1861	1
Total	162.781	100	11.981	100	14.599	100	21.567	100	9.982	100	220.910	100

Figura 1.9: Camas distribuidas por región de la República Argentina. Fuente: ASIS - Edición 2018 [14]

1.3.2. Pendelluft

Pendelluft se traduce literalmente a movimiento (*Pendel* en alemán traduce a péndulo) de aire (*Luft*). En primer lugar, se definen las regiones dependientes (áreas de mayor perfusión) o no-dependientes (áreas de mayor ventilación) de la gravedad. Este proceso ocurre en un ciclo respiratorio donde el aire se mueve desde la parte no-dependiente a la dependiente sin observar cambios en el volumen corriente (ver figura 1.10) [17]. El aire se mueve por diferencias en la elasticidad pulmonar, que al ser más complaciente en alguna zona permite manejar un mayor volumen para equiparar la presión en otra región del sistema respiratorio, logrando así una distribución no equitativa del aire y por lo tanto un intercambio gaseoso ineficiente [18].

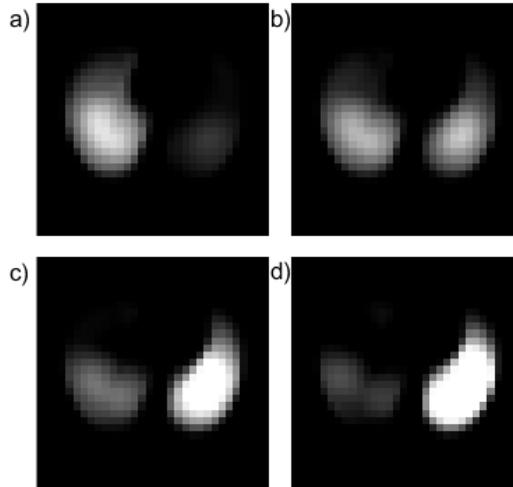


Figura 1.10: Pendelluft en un ciclo respiratorio observado en imágenes de tomografía por impedancia eléctrica de la región pulmonar. Las mismas están equiespaciadas por 0,2 segundos desde a) hacia d). Se destaca como el aire se mueve durante la espiración de una región a otra sin cambiar el volumen corriente.

Considerando la alta tasa de mortalidad de pacientes con ARDS desarrollar un algoritmo de detección de pendelluft sería una pieza clave para el monitoreo de pacientes en unidades de terapia intensiva. El hecho de que el ingreso de volumen corriente tenga preferencia para reclutar unidades alveolares en regiones más complacientes puede llegar a lograr sobretensiones en las paredes pulmonares y posible barotrauma (injurias provocadas por presión). De la misma manera, el exceso de volumen puede producir un volutrauma (injurias provocadas por volumen) ya que cabe destacar que en el modelo se asume un comportamiento ideal del pulmón, cuando en realidad las paredes del mismo no son completamente distensibles. [19]

En la figura 1.11 se observa como sin haber cambios en el volumen tidal hay variaciones debidas

a movimientos de aire descorrelacionadas de la curva de volumen. En caso de que hayan variaciones debidas a esfuerzo espontáneo del paciente en la curva de volumen, flujo o presión, no se trataría de un caso de pendelluft.

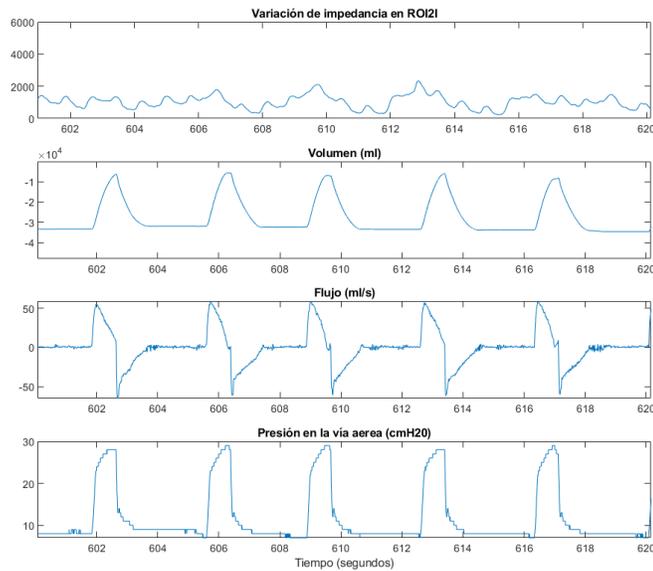


Figura 1.11: Comparación de curvas de variaciones de impedancia, volumen, flujo y presión en la vía aérea. Se destaca que hay reingreso de aire en la región en cuestión sin cambio en el volumen corriente. Cabe destacar que las señales de EIT no comparten línea de tiempo con las otras curvas, por lo que se alinearon las mismas para mostrar el comportamiento.

1.3.3. Coronavirus (COVID-2019)

El virus causante de la pandemia actual, como fue mencionado anteriormente, es de la familia de los virus que provocan el SARS junto con el SARS-CoV (2003). Una de las complicaciones que el mismo trae es la fibrosis pulmonar que puede manifestarse a posteriori de manera progresiva, logrando una hipertensión pulmonar severa por una rigidización del parénquima y baja disponibilidad de espacio aéreo pulmonar. [20]



Figura 1.12: Opacidades irregulares presentes en tejido pulmonar durante infección por COVID-19 visto bajo tomografía computada. [22]

El proceso infeccioso desarrolla una injuria severa a nivel tisular del pulmón, por lo que el proceso de curación post infección es uno de los causantes de una posterior fibrosis pulmonar [21]. La vía fisiológica que se activa como consecuencia es la del receptor de factor de crecimiento epidermal (EGFR), el problema es que durante la infección esta vía se encuentra promovida, causando un proceso curativo alterado. Esto puede lograr un parénquima irregular en cuanto a variables fisiológicas como la resistencia al flujo y la complacencia regional y por lo tanto puede desarrollar un posterior ARDS.

En 2017, se observó que el 27,5 % de los pacientes que habían padecido SARS-CoV desarrollaron fibrosis pulmonar tras un seguimiento un año después de la infección. Esto produce un potencial riesgo a desarrollar ARDS y por lo tanto los pacientes que sufrieron fibrosis pulmonar post COVID forman un grupo de riesgo nuevo que, si se tiene en cuenta estos mismos números para el SARS-CoV2 con la masiva cantidad de contagios un gran numero de pacientes podrían ser propensos a desarrollar ARDS en el futuro.[21]

Principalmente, para tratar ARDS junto con fibrosis pulmonar se utilizan corticosteroides que producen una baja en la respuesta inmune del organismo y por lo tanto empeoran la enfermedad subyacente. Esto es clave para poner en contexto la complejidad del asunto con todas las variables a controlar. El inconveniente que produce la fibrosis pulmonar es un aumento en la masa del parénquima donde se ubica la injuria, además de dañar espacio funcional. Este aumento produce un gradiente de presiones que logra una distribución irregular del aire logrando focos de sobrepresión y posterior movimiento del aire inter e intrapulmonar.

Sección 2

Materiales y métodos

A fines de guiar al lector, la estructura de el siguiente apartado se encuentra compuesta por dos componentes principales. En primer lugar se describe la tomografía por impedancia eléctrica con el motivo de desarrollar la técnica que le da relevancia al estudio y comprender sus ventajas mencionadas en la justificación del proyecto.

Luego, la segunda parte describe las 4 líneas de estudio presentes en este trabajo: identificación de pendelluft, evaluación del protocolo prono-vigil, obtención de parámetros respiratorios en etapa post-COVID y análisis de injuria pulmonar para distintos valores de volumen corriente. Esta estructura se corresponde con los apartados de resultados y el análisis de los mismos.

2.1. Parte I

2.1.1. Tomografía por impedancia eléctrica

2.1.1.1. Principios físicos

La tomografía por impedancia eléctrica (EIT) consiste en la adquisición de imágenes a partir de cambios sensados en la impedancia corporal. El instrumento de medición consiste en un arreglo de electrodos que envían y miden corriente eléctrica con la finalidad de observar cambios en impedancia, dando una señal senoidal de tensión a alta frecuencia. De esta manera, se obtiene la impedancia para esa frecuencia según:

$$|Z| = \frac{|V|}{|I|} \quad (2.1)$$

Donde Z es la impedancia, V la tensión e I la corriente eléctrica, medidas como variables complejas. Se toman valores absolutos ya que al ser de frecuencia única la señal, el componente capacitivo afecta a la impedancia de manera lineal. La calidad de la imagen obtenida depende de la cantidad de electrodos y de la técnica de reconstrucción empleada, por lo que de esta manera los datos obtenidos se pueden *mapear* en un arreglo $x \in \mathbb{R}^{N \times N \times K}$, donde N es la resolución espacial y K cada una de las muestras tomadas en el tiempo, equiespaciados en $\frac{1}{f_s}$ donde f_s es la frecuencia de muestreo con la que se toman las imágenes.

La tomografía por impedancia eléctrica se utiliza como técnica de monitoreo por la capacidad de lograr un mapa en tiempo real del proceso respiratorio. La determinación de los parámetros de estimulación, principalmente la frecuencia de la onda, se calculan de manera empírica, asumiendo al organismo como un modelo resonante del tipo inductivo-capacitivo (LC), eligiendo la frecuencia que minimiza la reactancia [24]. Esta frecuencia se obtiene según:

$$f_o = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (2.2)$$

Donde L es la inductancia y C la capacitancia equivalente del tejido.

Debido a que la reactancia alcanza su valor mínimo, los cambios producidos por la entrada de aire aportan un componente principalmente resistivo. El valor obtenido en la ecuación 2.2 suele estar en el rango de los 50-80kHz, valor que no interviene en procesos biológicos sin generar movimiento de radicales libres y por ende no produce ningún daño al paciente [24]. Además, la resolución en impedancia medida permite utilizar muy baja corriente ($\sim 5mA_{pp}$), que no produce quemaduras ni daños colaterales, cumpliendo así con el criterio ALARA (*As low as reasonably achievable*). De esta manera, controlando por corriente los cambios en tensión medidos indican cambios en impedancia, que se miden a partir de la línea de base (BL) para cada coordenada

espacial según [24]:

$$\Delta Z(t, x, y) = \frac{Z(t, x, y) - Z_{BL}(x, y)}{BL(x, y)} \quad (2.3)$$

Donde el par ordenado (x, y) se corresponde con las coordenadas espaciales (discretizados en píxeles en la imagen) y t es el instante de medición del muestreo, en el tiempo discreto mencionado anteriormente. La línea de base es un parámetro adimensional que se deriva de una medición al inicio realizada por el equipo.

2.1.1.2. Obtención de imágenes

Las variaciones en impedancia son obtenidas por cada par de electrodos en lo que sería una trayectoria lineal, obteniendo la representación de esta misma en un plano de corte trasversal (ver figura 2.1). Cada una de estas mediciones individuales se corresponde con una de las porciones del sinograma (o transformada Radón) y por lo tanto se utilizan técnicas de reconstrucción de retroproyección filtrada como ART (*Arithmetic Reconstruction Technique*). El vínculo matemático que permite obtener las imágenes se corresponde con el teorema del corte central, que establece que:

$$\mathcal{F}_2\{f(x, y)\}(S \cos \theta, S \sin \theta) = \mathcal{F}\{\mathcal{R}(r, \theta)\}(S, \theta) \quad (2.4)$$

Donde \mathcal{F}_2 se corresponde con la transformada bidimensional de Fourier, $f(x, y)$ es la imagen y $\mathcal{R}(r, \theta)$ es la transformada Radón de la imagen a distancia r del origen de coordenadas en la dirección θ medida desde la horizontal (S se utiliza como notación a la frecuencia unidimensional espacial en el mismo eje de dirección).

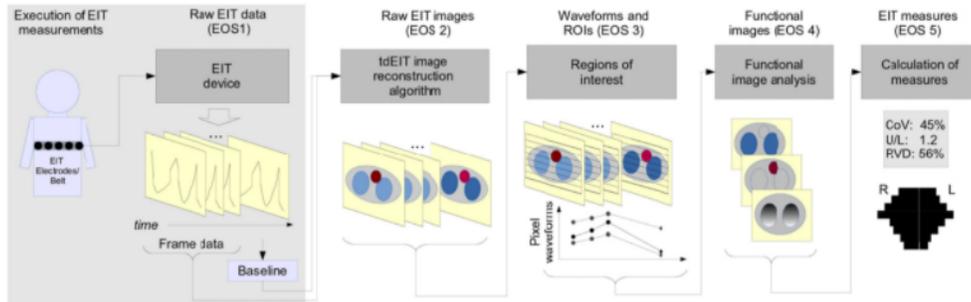


Figura 2.1: Proceso de obtención de imágenes de EIT desde la adquisición hasta la reconstrucción y aplicación médica. [25]

El algoritmo de reconstrucción utilizado en este caso es GREIT (Graz consensus Reconstruction algorithm for EIT), que se modeló en base a un análisis de elementos finitos del tórax adulto y

neonatal, consenso en relación a la performance del algoritmo y la reconstrucción a partir de un modelo matricial lineal acorde a esta performance consensuada [26]. El modelo puede describirse bajo la siguiente transformación lineal:

$$X = R_{GR}Y \quad (2.5)$$

Donde X es la imagen reconstruida, R_{GR} la matriz de transformación e Y las mediciones obtenidas en forma matricial. La obtención de esta matriz R viene por parte de minimizar el error cuadrático y se obtiene por el algoritmo enunciado en *Adler et al* [26].

2.1.1.3. Análisis de señales

Las ventajas que trae EIT vienen principalmente por la capacidad de discriminar la distribución espacial del aire en tiempo real en una cama de internación o unidad de terapia intensiva. Lo mismo puede realizarse a partir de tomografía computada, pero esto solo se realiza en la sala donde se encuentra instalado el equipo y requiere irradiar al paciente con radiación ionizante.

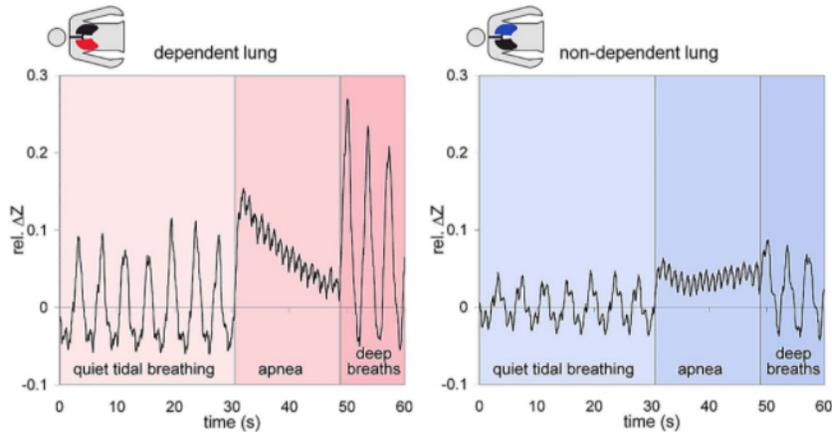


Figura 2.2: Evolución temporal de una región dependiente (izquierda) en comparación con una región independiente (derecha) en distintos casos [25].

De la misma manera, se observa a partir de la figura 2.2 las diferencias que se pueden observar tras estudios de regiones pulmonares en cuanto a regiones dependientes y no dependientes. Para estudiar esto, se suelen utilizar un promedio por región visto en el tiempo o simplemente la suma, definiendo así lo que se denomina *Región de interés* o ROI. En este estudio, se definen las ROI acorde con la figura 2.3, donde los límites establecidos están ubicados entre los píxeles verticales numerados de arriba hacia abajo: 10 y 11, 15 y 16, y finalmente 20 y 21. En cuanto al límite divisor izquierda/derecha, el mismo se encuentra entre los píxeles 16 y 17 (la imagen completa es de 32x32

píxeles).

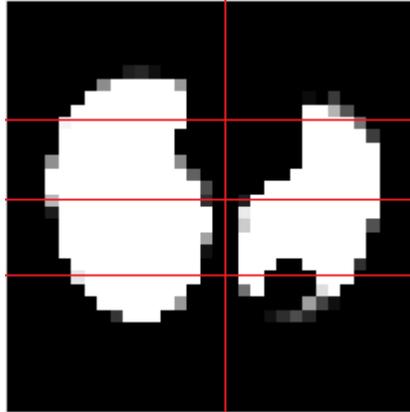


Figura 2.3: Regiones de interés consideradas en este trabajo. Desde arriba hacia abajo de la imagen se encuentran las ROI 1, 2, 3 y 4 en dicho orden mientras que el lado izquierdo de la imagen se corresponde con la ROI derecha y el derecho con la ROI izquierda.

También existen parámetros obtenibles a partir de las imágenes que permiten explicar la distribución espacial de la ventilación. Para esto existen métricas relacionadas a la posición central de la distribución de ventilación y métricas relacionadas al alcance espacial de la misma.

Una de las métricas a documentar es el ratio anterior a posterior (se denomina al mismo como AP en adelante). El mismo da una idea de la relación entre los cambios de impedancia en la parte dorsal (posterior) frente a la parte ventral (anterior), dando una idea del reclutamiento del espacio alveolar. Por ejemplo, para cierto valor de PEEP con el sujeto ventilando en supino (acostado boca arriba) no se notarán cambios en impedancia en la zona ventral ya que los espacios alveolares se encontrarán sobredistendidos y se va a comenzar a reclutar mas espacio hacia la zona mas perfundida que se encuentra colapsada por el peso mismo del resto del parénquima pulmonar [25]. Por lo tanto se obtiene el ratio AP según:

$$AP = \frac{\sum_{i=1}^{15} \sum_j f(i, j)}{\sum_{i=16}^{32} \sum_j f(i, j)} = \frac{ROI1 + ROI2}{ROI3 + ROI4} \quad (2.6)$$

Donde $f(i, j)$ es la imagen representada en forma matricial y las ROI sumadas como fueron definidas anteriormente en términos de impedancia. Cabe destacar que esta suma se realiza en valores de píxeles donde los cambios en impedancia se ven representados en otros valores para los cuales la información es de todos modos extrapolable.

Otra métrica relevante es el centro de ventilación, el mismo puede entenderse como un centro de masa de la imagen, o de la región de estudio correspondiente al cual se esta haciendo el análisis.

Respecto a la forma de calcularlo, se destaca su similitud con el cálculo de la media aritmética, normalizado en este caso:

$$CoV = \frac{\sum_j j \sum_i f(i, j)}{\sum_i \sum_j f(i, j)} \quad (2.7)$$

De esta manera se obtiene un resultado entre 1 y 32, que se puede normalizar dando un resultado entre 0 y 1 que indica que el centro de ventilación se ubica en la parte superior de la imagen (ventral) y en la parte inferior de la imagen (dorsal) respectivamente [25]. Se destaca que ambas métricas (CoV y AP) dan resultados similares, más específicos en el caso de CoV, pero de todas formas AP puede ser una métrica importante en una evaluación mas superficial. En la mayoría de las publicaciones se suele tomar a la suma de sobre una misma fila como ΔZ_j , pero como se trabajará con valores de intensidad de píxeles en este caso la imagen siempre va a tomar su denominación como f .

Un conjunto de índices importantes son aquellos que describen la extensión espacial de la ventilación, dato relevante para complementar a las métricas anteriores ya que en el caso extremo (cabe destacar que esto fisiológicamente es poco probable) sería posible obtener una ventilación solo en un punto y no se podría distinguir. El *Índice de inhomogeneidad global* se calcula según:

$$GI = \frac{\sum_i \sum_j (f(i, j) - mediana(f))}{\sum_i \sum_j f(i, j)} \quad (2.8)$$

Esta ecuación busca calcular la diferencia con la mediana y no la suma de las diferencias. Se destaca entonces que esta métrica da una referencia de la distribución de los datos, donde mientras más elevado sea en módulo el valor, menos uniforme va a ser la distribución del aire. En particular, se hace enfoque en el GI por regiones para poder notar por ejemplo las diferencias entre las distribuciones presentes en ROI2 y ROI3 (porción mas cercana al plano coronal), ya que puede ser de mayor interés frente a destacar valores de toda la imagen que no tienen relevancia en cuanto a un posible diagnóstico.

2.1.2. Equipo utilizado

Para la toma de muestras se utilizó el módulo de EIT utilizado por la empresa MBMED[®] en sus equipos de la línea *FluxMed*. Los mismos utilizan el módulo conocido como *Tomographic Image Creation* (TIC) de la empresa SENTEC[®]. El equipo de FluxMed se observa en la figura 2.4. La interfaz con el paciente es un cinturón de 32 electrodos. Este mismo realiza la digitalización de la señal por si mismo, bajando la posible interferencia que se puede producir en la transmisión de la señal. Por otra parte, las señales de ventilación mecánica se sincronizan en escala temporal con la señal de tomografía dentro del equipo *FluxMed*.

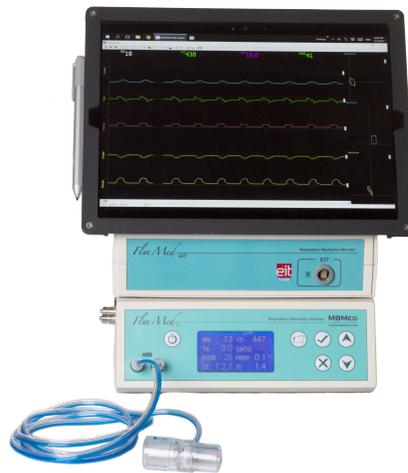


Figura 2.4: Display del equipo de FluxMed junto con el módulo de EIT (medio) y el monitor de ventilación mecánica (abajo).

2.1.3. Software de procesamiento

Las imágenes y señales fueron procesadas en MATLAB[®] versión R2018a, con las bibliotecas de funciones que incluye. Las señales fueron leídas con el paquete de funciones de *MBMed* que no las sincroniza de manera temporal, por lo que el alineamiento se produjo manualmente.

2.2. Parte II

En esta sección se describen las cuatro vías de estudio: evaluación de pacientes pronovigil, parámetros post-COVID, parámetros ventilatorios aumentando el VT y detección de pendelluft en semiciclos respiratorios. Cabe destacar que la muestra de pacientes en todos los casos fue seleccionada a fines de poder evaluar la herramienta y no con motivos clínicos por lo que factores como peso, altura y sexo no fueron tenidos en cuenta para la selección de pacientes.

2.2.1. Prono Vigil en pacientes con SARS-COV2

Para este grupo, se busca diferenciar el valor medio de impedancia por región. Esto quiere decir, que un valor medio temporal de impedancia elevado comparativamente para la posición pronovigil contra la posición supino se relaciona con un ingreso de aire mayor en esa misma región. Lógicamente se esperaría que estos resultados se observen más en las regiones donde la relación ventilación perfusión es mayor (ROI2 y ROI3), mostrando la efectividad del tratamiento. De todos modos los resultados serán evaluados en todas sus regiones.

2.2.1.1. Muestra de pacientes

Estos ensayos se realizaron en 6 pacientes de internación de entre 47 y 79 años (4 masculinos, 2 femeninos), sin asistencia ventilatoria, medidos entre 5 a 15 minutos en posición supino y 5 a 15 minutos en posición pronovigil. Estos pacientes se encuentran despiertos y sin asistencia ventilatoria.

2.2.1.2. Variaciones pronovigil-supino en pacientes con COVID

Para demostrar la mejoría en pacientes de terapia intensiva admitidos por un cuadro de insuficiencia respiratoria, se evaluaron los cambios en impedancia por región, acorde a las métricas mencionadas anteriormente. De esta manera, se pueden observar los valores medios de impedancia para cada uno de los pacientes en pronovigil contra supino, donde obtener un resultado significativamente superior indicaría una ventilación favorable para el caso que corresponda. Estas diferencias fueron evaluadas bajo un test ANOVA de muestras repetidas, para evaluar la incidencia del tratamiento en cada paciente.

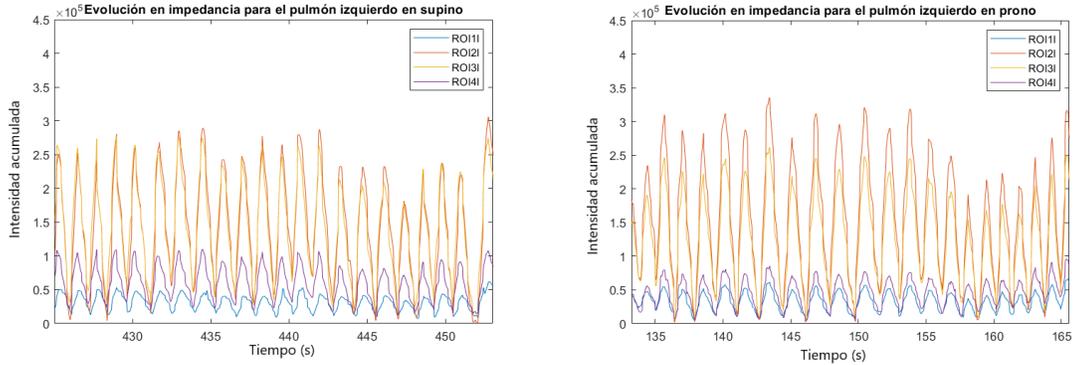


Figura 2.5: Evolución temporal de los cambios en impedancia para un mismo paciente en supino (izquierda) y en prono (derecha).

A simple vista, de la figura 2.5 se puede elaborar la hipótesis que las variaciones en las ROI destacadas son superiores en la posición prono pudiendo así ver con este instrumento la mejora que se observa en los pacientes para estos casos. Poder demostrar que el valor medio de las señales en prono es significativamente mayor que en supino implica una ventilación mas eficiente. Se destaca además la semejanza con la figura 2.2 en cuanto a la región dependiente y la no-dependiente.

Pre-tratamiento de las señales:

En las imágenes de EIT, se superponen variaciones de impedancia producidas por el llenado de las cavidades cardíacas o por el movimiento de sangre a través de la arteria aorta. Esto también sucede en otros vasos, pero debido a la naturaleza de las imágenes al no tener un gran calibre estas variaciones se vuelven imperceptibles y por lo tanto no son tenidas en cuenta.

Por esta razón, se ahonda en el espectro característico de las señales cardíacas y respiratorias para poder diferenciar en que porción del mismo ocurre cada una de las dos. Se observa que la frecuencia fundamental correspondiente a variaciones producidas por el movimiento de sangre en las cavidades del sistema circulatorio es la frecuencia cardíaca. Los valores dentro de los que se encuentran generalmente son entre los 60-100 latidos por minuto (1-2.5Hz) considerándose taquicardia a valores superiores, donde la frecuencia máxima suele depender generalmente de la edad del paciente [29]. Se tiene en cuenta la frecuencia en reposo ya que el caso de estudio se realiza en pacientes internados en terapia intensiva.

Como contraparte, en estado de reposo la frecuencia respiratoria suele estar entre los 12-18 respiraciones por minuto para pacientes entre 10 y 65 años, entre 12 y 28 para mayores de 65 y

entre 10 y 30 para mayores de 85 [30]. Se observa entonces que el espectro tiene su frecuencia fundamental entre los 0.2 y 0.5Hz aproximadamente, todo esto considerando que el paciente presenta un patrón respiratorio normal y una frecuencia cardíaca dentro de los parámetros esperados. Además, un aumento de la frecuencia respiratoria se correlaciona con un aumento de la frecuencia cardíaca y por lo tanto la frecuencia de corte para separar ambos componentes puede no resultar del todo trivial.

Se filtró la señal con un filtro pasabajos con una frecuencia de corte de 1.5Hz. El filtro será aplicado de manera tal que la evolución temporal de cada píxel será la filtrada, obteniéndose la transformada de Fourier para la imagen $f(x, y, t)$ según:

$$\mathcal{F}\{f(x, y, t)\}(x, y, f) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y, t)e^{i2\pi tf} dt \quad (2.9)$$

Donde se destaca que el filtrado es de referencia temporal y no espacial.

El inconveniente con este tratamiento se observa en situaciones donde el espectro presenta variaciones debidas a patologías como el caso de pendelluft. En la figura 2.10 se destaca como el reingreso de aire a la ROI2 izquierda ejemplificada en este caso hace aparecer armónicos posteriores que filtrados reducirían la posibilidad de detectar la patología.

Por lo mencionado, se eligió filtrar las señales con un filtro FIR del tipo ventana Kaiser pasabajos de orden 502 con una frecuencia de corte de 1,5Hz y una frecuencia de stop de 2Hz con una atenuación en la banda de rechazo de 80dB. El alto orden del filtro viene dado principalmente porque la resolución frecuencial es baja por la frecuencia de muestreo de 50Hz del dispositivo.

2.2.2. Parámetros post COVID

El propósito principal consiste en evaluar las diferencias regionales de impedancia, además de comparar los resultados con la complacencia global. Todos estos pacientes sufrieron distress respiratorio. En este estudio no se contó con la posibilidad de realizar una evaluación temporal de la complacencia para estudiar los efectos del SARS.

2.2.2.1. Muestra de pacientes

Estos ensayos se realizaron en 4 pacientes de entre 60 y 77 años, todos masculinos, medidos en posición supino en tiempos de entre 5 a 15 minutos. Los pacientes se encuentran en posición supino sin asistencia ventilatoria.

2.2.2.2. Obtención de Compliance Regional

Una ventaja de la toma de estas imágenes en tiempo real es poder complementarlas con las curvas de ventilación mecánica, y así observar características como es la compliance regional. Para esto, cabe destacar que la compliance global considerada en la ecuación 1.8 se puede tomar como una suma de cada una de las regiones individuales, reduciéndose hasta la suma de la mínima unidad cuantificable (en este caso un píxel representaría la región de dimensión mínima).

En *Frerichs et Al.* [25] se plantea a la compliance regional de la siguiente manera:

$$C_j = \frac{\Delta Z_j}{\Delta P} \quad (2.10)$$

Donde ΔZ_j es el cambio de impedancia total en la región j y ΔP es la presión diferencial medida como la diferencia entre la presión plateau (flujo nulo) y la PEEP. Se observa que la complacencia obtenida por estos medios solo sirve a modo de comparación entre dos obtenidas por el mismo mecanismo a partir de imágenes de EIT. Esto da una medida de la compliance en unidades de Ω/cmH_2O combinando unidades de el electromagnetismo con la mecánica de fluidos, por lo que la misma queda ligada a la complacencia real por un factor de escala.

Lo mencionado anteriormente se puede desarrollar de la siguiente manera, obteniendo los resultados en valores de ml/cmH_2O acordes con las unidades reales de la siguiente manera:

$$C_R = \frac{\sum \sum_{ROI} f(i,j) VT}{\sum_i \sum_j f(i,j) \Delta P} \quad (2.11)$$

A modo explicativo de la ecuación propuesta, los terminos sumatorios obtienen la proporción de variación de impedancia asociados a la ROI, como fracción de la complacencia global.

La motivación a la misma viene dada por el supuesto de que todos los cambios de impedancia en la imagen se deben a la ventilación. Esta aproximación es válida ya que la mayor parte se debe a cambios en impedancia producidos por la entrada de aire, es decir, la conductividad del aire es significativamente menor que la conductividad del tejido. Por eso mismo, se obtiene la proporción entre la suma dentro de la región de interés y la imagen completa, multiplicado por el valor real de la compliance global C_G (obtenida de la ecuación 2.11 considerando toda la imagen).

Cabe destacar que el cálculo de la misma se realiza en puntos donde el flujo es nulo, ya que la ecuación 1.8 queda reducida a:

$$\Delta P = \frac{V}{C} \quad (2.12)$$

Considerando nulo el esfuerzo realizado por el paciente. Este valor de ΔP se obtiene en el momento en el que el flujo de aire es nulo, es decir el instante en el que la presión en la vía aérea tiene solamente componente elástico, obteniéndose fácilmente el valor para la compliance.

Dado que valores muy distintos de compliance de dos regiones podría producir pendelluft, es de interés estudiar la compliance regional en pacientes con distrés respiratorio. Además, puede estudiarse la evolución de la compliance en el tiempo para una misma región, ya que la caída de presión que produce la misma, no es perfectamente lineal con el volumen que ingresa.

2.2.3. Parámetros ventilatorios variando el VT

Se busca en estos pacientes evaluar la VILI (*Volume induced lung injury*) asociada a un aumento en el volumen corriente. Este objetivo resulta de que a nivel fisiológico, un aumento en el VT favorece la oxigenación global siempre y cuando no haya sobredistensión, o que el nivel de sobredistensión alveolar sea menor que el reclutamiento producido por un aumento en el mismo. Dado que es de interés ver parámetros asociados a la VILI, se utilizó el pendelluft como una manera de observarlo.

2.2.3.1. Muestra de pacientes

Estos ensayos se realizaron en 2 pacientes de 50 y 66 años, ambos masculinos, medidos con volúmenes de 4 a 8ml/kg incrementados de a una unidad (5 mediciones totales) en tiempos de entre 5 a 15 minutos. Estos pacientes se encuentran sedados, ventilados en modo volumen control.

2.2.3.2. Cuantificación de pendelluft

Junto con el avance del proyecto, numerosos estudios ocurriendo en simultáneo en el mundo han puesto el foco particularmente en la ventaja que la tomografía por impedancia ofrece. En particular *Coppadoro et Al.* [32] estudió el efecto de la ventilación controlada sobre la VILI (*Ventilator induced lung injury*), en particular la ocurrencia de pendelluft. Para una ventilación controlada, considerando los *ml/kg* de volumen tidal utilizado, aproximan la correlación entre variaciones de impedancia y volumen tidal según:

$$V_Z(t) = \frac{\sum_i \sum_j f(i, j, t)}{\max(f(i, j, t))} \overline{V_T} \quad (2.13)$$

Donde $\overline{V_T}$ se corresponde con el volumen tidal medio.

En este estudio, cuantificaron el volumen de pendelluft producido por aumentos en el VT utilizado por el respirador. De esta manera se puede obtener un estimativo que permite comparar

el volumen que se mueve a regiones no-dependientes en el proceso de espiración como se muestra en la figura 2.6. Se observa en la misma figura que en un semiciclo se presentan varios retornos de aire a la misma región, marcados por la curva naranja en cada una de las ondulaciones una vez terminado el ciclo inspiratorio. Para cuantificar esto, acorde con la publicación previamente mencionada, una nueva publicación de *Sang et Al.* [33] considera la gravedad del pendelluft como porcentaje del aire total inspirado.

La última publicación mencionada es de absoluta relevancia al estudio de este trabajo, principalmente por el trato con pacientes con ARDS y su fecha de publicación en octubre del 2020. En este estudio, el volumen de pendelluft en pacientes con ARDS documentado fue de un 20% en un análisis global, disminuyendo con un aumento de la PEEP considerando que los pacientes estaban ventilados en modo AC (*Assist-Control*) con 8ml/kg de VT. La aparición de esta publicación pone en evidencia la vigencia del trabajo realizado en esta tesis.

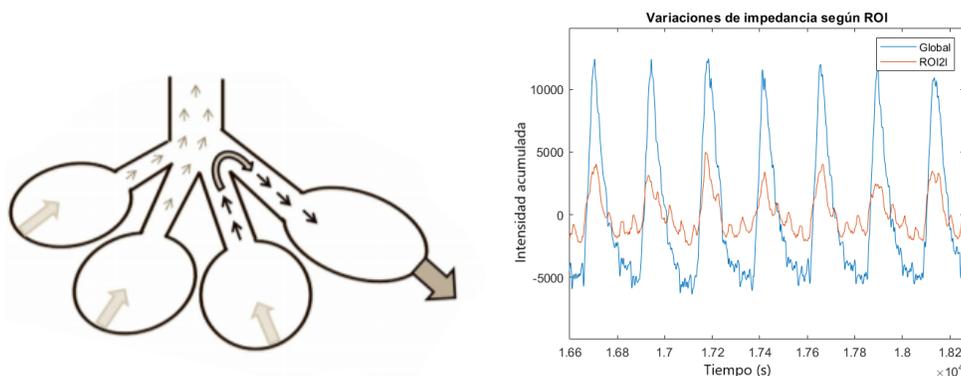


Figura 2.6: Esquema del flujo de aire para un caso de pendelluft ocurriendo en espiración [32] (izquierda), comparación entre el ΔZ de una ROI con ingreso de aire en espiración y la señal global.

2.2.4. Detección de Pendelluft en semiciclos respiratorios

Se busca en este grupo de estudio observar diferencias posibles en características a desarrollarse a continuación, para poder encontrar una métrica que permita distinguir presencia o ausencia de pendelluft.

2.2.4.1. Muestra de pacientes

Con la finalidad de eliminar sesgos en el grupo seleccionado de pendelluft positivo, se tomaron dos pacientes positivos de la muestra post COVID (ambos masculinos) y ambos dos pacientes de la muestra de VT variable, mientras que para el grupo negativo se tomaron 4 pacientes sin pendelluft de aquellos medidos en posición supino (dos femeninos y dos masculinos).

2.2.4.2. Comparación de señales

La forma de evaluar diferencias entre los grupos es de forma comparativa entre sus señales fisiológicas obtenidas por EIT. En estudios previos se destaca que para señales de alta variabilidad espectral, el acercamiento por correlación da resultados prometedores para considerar una posible detección de patrones específicos [27].

Dado que pendelluft es justamente un defasaje que se puede observar entre dos cambios de impedancia de regiones distintas, se puede identificar observando la posición relativa entre ambas señales. Se busca detectarlo obteniendo el máximo de correlación junto con su distancia al origen de coordenadas como se observa en la figura 2.7. Para la misma se utilizó la correlación cruzada [28], que para dos señales x e y se define según:

$$R_{xy}(m) = \sum_{n=0}^{2N-m-1} x(n+m)y(n) \quad (2.14)$$

$$m = 1, 2, \dots, 2N - 1$$

Donde N es el largo de x , coincidente con el largo de y en este caso. Cabe destacar que la formula está tomada como si $m = 0$ fuese el origen, pero la misma se centra en $m = N$ para tener una representación hacia los dos lados y obtenerlo acorde a la figura 2.7.

La mecánica ventilatoria podría ajustarse a poder utilizar esta herramienta, ya que dos señales en dos ROI distintas tienen la misma frecuencia fundamental y por lo tanto la correlación debería a priori resultar máxima en su punto de defasaje. Además, la contribución a la suma global de variaciones en el tejido que no se deben a cambios en impedancia producidos por entrada de aire son mínimos frente a estos últimos y por esto mismo sigue dominando para el resultado final. Cabe destacar de todos modos que las imágenes de la figura 2.7 son senoidales, que son utilizadas con el fin de verificar el correcto funcionamiento del algoritmo en este tipo de señales.

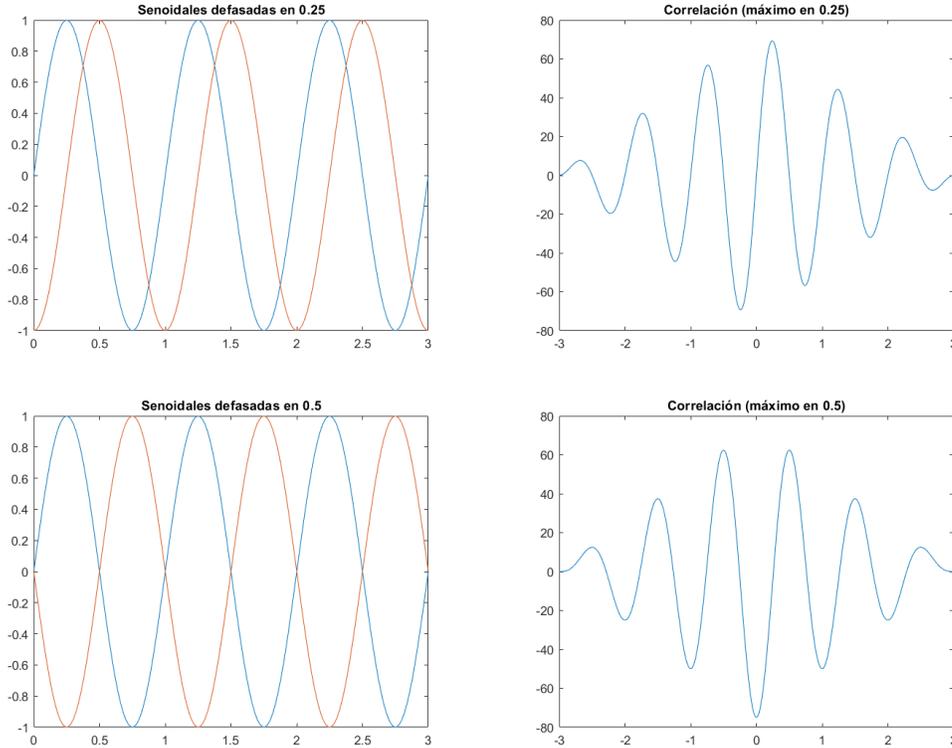


Figura 2.7: Señales senoidales de frecuencia unitaria en el tiempo (izquierda) frente a sus correlaciones cruzadas (derecha). Se observa que el máximo de correlación se da en el defasaje que presentan.

Por otra parte, se puede destacar como se podría plantear un análisis del centro de ventilación. Para este caso, hace falta extender la definición del centro de ventilación a dos dimensiones, para pasar de verlo en sentido dorsal-ventral a mas bien un centro de masa de la imagen en su totalidad. Se describiría entonces de la siguiente manera:

$$CoV = \left(\frac{\sum_i i \sum_j f(i, j)}{\sum_i \sum_j f(i, j)}, \frac{\sum_j j \sum_i f(i, j)}{\sum_i \sum_j f(i, j)} \right) = (CoV_x, CoV_y) \quad (2.15)$$

Obteniéndose entonces una media aritmética de la suma por fila y por columna para dar la coordenada del centro de ventilación. Siguiendo el razonamiento, lo que se quiere observar es como responde el mismo frente al ciclo respiratorio ya sea si se mantiene invariante o si presenta oscilaciones bruscas o relativamente cortas, dando a entender movimientos esporádicos de aire o coordinados respectivamente. En la figura 2.8 se observa como de desplaza el mismo a lo largo del ciclo respiratorio.

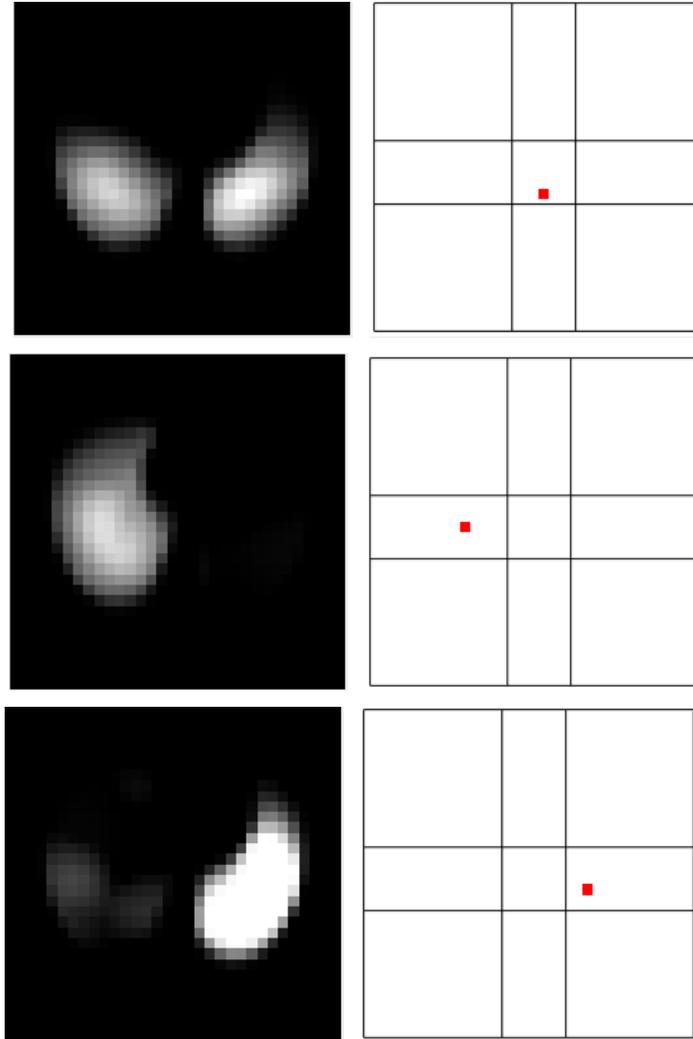


Figura 2.8: Centro de ventilación correspondiente a distintas muestras de EIT en el tiempo. Se simboliza la posición espacial con el píxel de color rojo. Se observa como el mismo se desplaza regionalmente durante el ciclo respiratorio, y se ubica en el centro en caso de simetría.

Este parámetro permite observar situaciones en las que la correlación no detecta un desfase de las señales pero sin embargo existe pendelluft por un movimiento de aire en el ciclo respiratorio. Se puede observar lo mencionado en la figura 2.9. En este caso, el centro de ventilación se desplaza nuevamente hacia la región izquierda cuando debería estar centrado en una franja media.

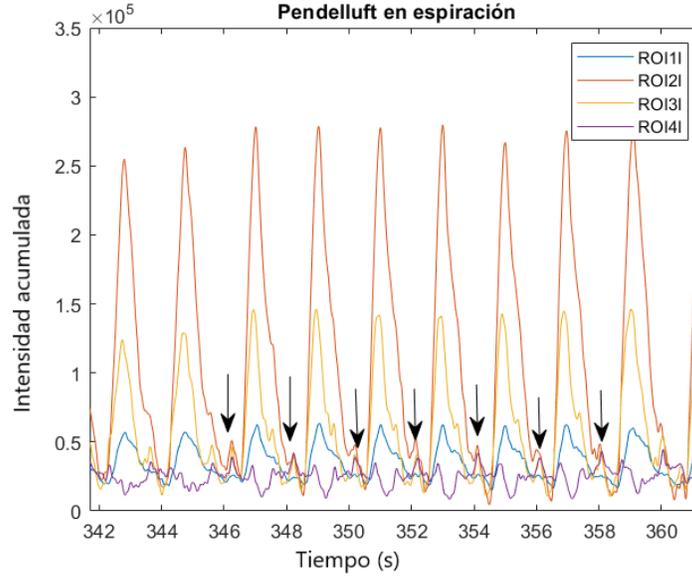


Figura 2.9: Impedancia regional acumulada. Se observa pendelluft en señales regionales sin desfase entre cada una. Esto se observa con claridad en la curva naranja (ROI21), donde en el instante señalado con flechas debería disminuir la impedancia dado que el ciclo respiratorio se encuentra en la fase de espiración pero sin embargo vuelve a aumentar debido a un reingreso de aire a la región.

2.2.4.3. Detección de Pendelluft en semiciclos respiratorios

En los casos en los que la patología se manifiesta acorde a la figura 2.9 y 2.6, no resulta ser un problema a la escala de pendelluft interpulmonar. Para este caso, la herramienta de análisis de fase teóricamente no daría un indicador positivo, ya que las curvas de compliance regional y global se encuentran perfectamente en fase (ver figura 2.6). Se observa además, que el efecto no resulta notable en la curva global, debido a que el efecto de suma hace las veces de un filtro pasabajos en sentido espacial, destacándose así solamente el flujo principal.

Un acercamiento posible al problema es observar las diferencias espectrales que le agrega el reingreso de aire a la señal compuesta de EIT. Se observa en la figura 2.10 como surgen armónicos en el caso del paciente patológico por fuera de la banda de 1Hz. Por esta razón, se plantea analizar posibles diferencias en la relación señal-ruido, definida según:

$$SNR_{dB} = 10 \log\left(\frac{P_{Señal}}{P_{Ruido}}\right) \quad (2.16)$$

Donde la potencia se mide según:

$$P = \int_{\Omega} |X(f)|^2 df \quad (2.17)$$

Siendo X la transformada de Fourier de la señal y Ω el dominio de integración, que se considera de 0-1.5Hz (unilateralmente) como señal y por fuera de ese intervalo como ruido. Dado que en este caso no se trata estrictamente de ruido, sino que de un aumento en la potencia de una banda debido a la patología, se utilizará el nombre de Relación logarítmica entre bandas”.

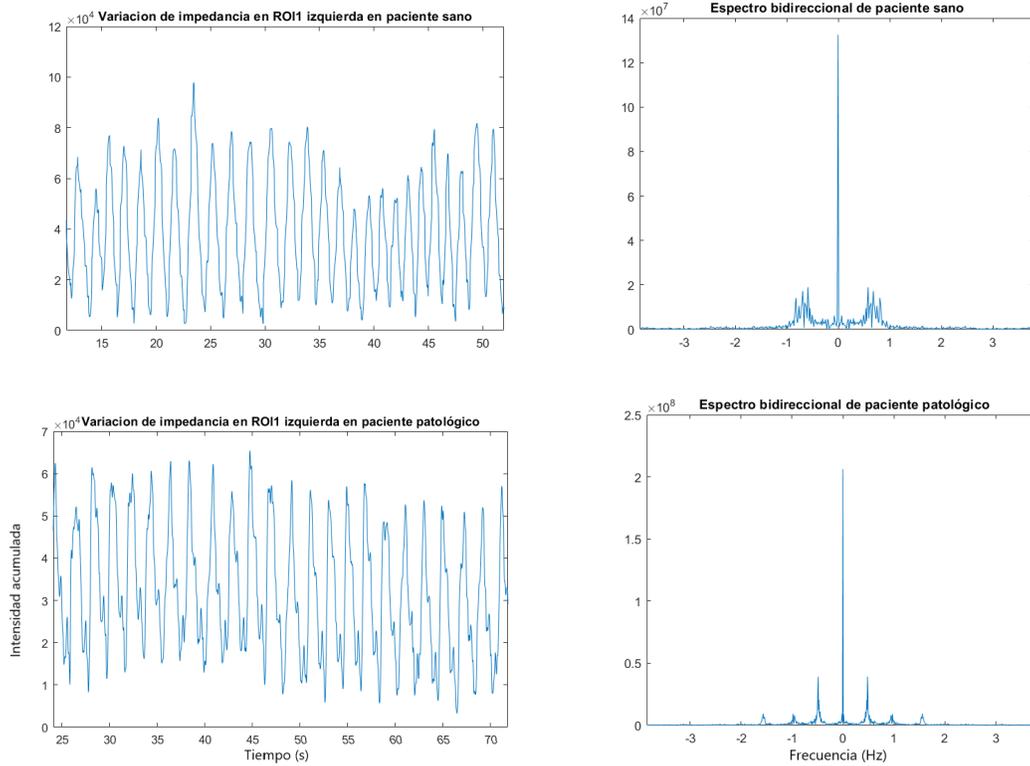


Figura 2.10: Señales para ROI1 izquierda en tiempo y en frecuencia para paciente sano y patológico. En el caso de existencia de pendelluft, surgen armónicos por la aparición de componentes en la porción espiratoria del ciclo.

La evaluación de este método, será tomando un umbral de decisión para la relación mencionada donde los valores por encima del umbral se considerarán negativos y los que están por debajo se considerarán positivos, con la finalidad de sostener la hipótesis de que la relación entre las potencias cambia en presencia de pendelluft. A partir de estos datos, se obtiene la sensibilidad y la especificidad del modelo según:

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN} \tag{2.18}$$

$$Especificidad = \frac{VN}{VN + FP} \tag{2.19}$$

Donde V indica verdadero, F falso, N negativo y P positivo. A partir de estos datos, se grafica la sensibilidad en función de la razón de falsos positivos (o 1 - especificidad) en lo que se denomina la curva ROC. Estos valores serán mostrados en una tabla en la sección de resultados. Cabe destacar que se consideraron las imágenes tomadas en un intervalo de 10000 muestras (200 segundos), y se eliminó la componente de continua para que no tenga peso en la relación calculada.

Sección 3

Resultados

3.1. Prono Vigil en pacientes con SARS-COV2

A continuación se presentan los datos obtenidos de los 6 pacientes. Para cada uno, se listan en primer lugar la media aritmética de los valores de impedancia medidos (ver tabla 3.1). Por otra parte, se observan en la tabla 3.2 los valores para los índices de inhomogeneidad, con el fin de justificar que las diferencias en amplitud de la primer tabla, no aportan a la VILI en términos de homogeneidad de la distribución de aire. En esta última, cabe destacar que la región dependiente en estado supino es la región independiente en estado prono y viceversa, por lo que por esa razón comparten el rango de valores.

		Izquierda				Derecha			
		ROI1	ROI2	ROI3	ROI4	ROI1	ROI2	ROI3	ROI4
Paciente 1	Supino	1,09	2,33	2,41	1,41	1,19	4,66	4,26	1,85
	Prono	1,46*	3,95*	2,61*	1,37*	1,50*	5,17*	4,31*	1,96*
Paciente 2	Supino	1,05	2,98	3,68	3,01	1,59	5,05*	4,56	2,98
	Prono	1,64*	3,81*	4,16*	3,38*	1,91*	4,77	5,35*	4,22*
Paciente 3	Supino	1,53*	2,74	2,98	2,37*	1,71*	3,92	3,72	2,52*
	Prono	1,04	3,38*	3,13*	1,95	1,49	4,31*	3,89*	1,73
Paciente 4	Supino	1,74	1,81	2,59	2,29	1,12	3,91	4,87	2,46
	Prono	2,31*	4,37*	5,05*	4,84*	2,44*	5,25*	5,87*	5,06*
Paciente 5	Supino	1,94*	4,29	2,75	1,95	1,37	4,13	3,09	1,67
	Prono	1,75	4,59*	3,80*	2,73*	1,81*	5,23*	4,51*	2,83*
Paciente 6	Supino	1,37	3,42*	3,69	2,55	1,08	3,52	4,73	2,75
	Prono	1,57*	3,04	5,08*	3,74*	1,65*	4,06*	5,11*	3,89*

Tabla 3.1: Valores medios de ΔZ (en unidades relativas medidas por el monitor Fluxmed) para todos los pacientes en prono y supino. Se indican con asterisco los valores mayores (entre prono y supino) solo a fines de destacarlos.

Paciente	VT	Supino		Prono	
		Región dependiente	Región no dependiente	Región dependiente	Región no dependiente
Paciente 1	350ml	0,6412	0,8618	0,8551	0,6436
Paciente 2	370ml	0,5146	0,6806	0,6887	0,5368
Paciente 3	450ml	0,5871	0,8062	0,7698	0,5516
Paciente 4	500ml	0,6329	0,7922	0,8183	0,6579
Paciente 5	430ml	0,5808	0,832	0,8265	0,4934
Paciente 6	320ml	0,6077	0,8044	0,7783	0,623

Tabla 3.2: Índice de inhomogeneidad para los pacientes medidos en posición de prono y supino.

Para poder comparar los datos de la tabla 3.2, buscando mostrar que no hay una injuria asociada a la inhomogeneidad que pueda presentarse por cambios en la misma, se observa en la figura 3.1 la similitud de los boxplot para la misma región en situación de prono y supino.

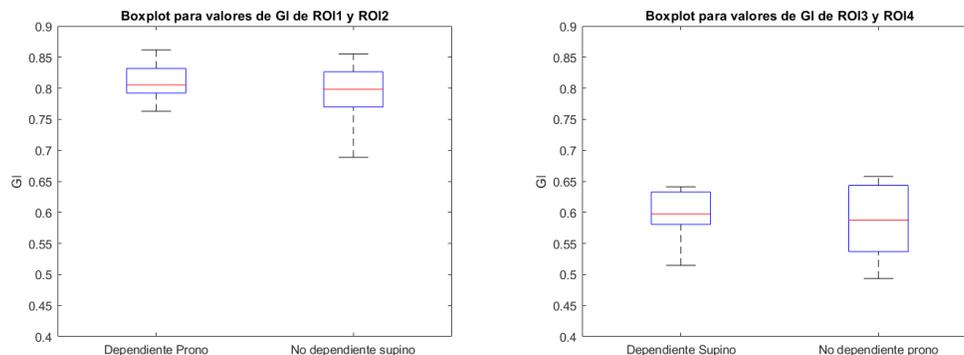


Figura 3.1: Boxplot para ROI1 y ROI2 (izquierda) y ROI3 y ROI4 (derecha) en condiciones de prono y supino respectivamente. Se observa que los valores se encuentran en un rango similar, sin cambios en homogeneidad por la perfusión de la región.

Para evaluar los resultados de la tabla 3.1 se obtiene la tabla del ANOVA correspondiente en la tabla 3.3. Los datos fueron utilizados según la tabla 5.1 que se puede encontrar en el anexo al final del escrito.

Tabla ANOVA para la evaluación por paciente de prono-vigil					
	SumSq	DF	MeanSq	F	p-value
(Intercept):Paciente	1,29	1	1,29	4,31	0,043
Paciente:Region:Tratamiento	1,11	1	1,11	3,72	0,059
Error(Paciente)	22,84	46	0,33		

Tabla 3.3: Resultados del test ANOVA para muestras repetidas. Se observa que el valor del estadístico para la influencia del tratamiento en cada paciente resulta significativo ($\alpha = 0,1$).

3.2. Parámetros post COVID

En este caso, se listan los valores de compliance regional calculados, comparados con los valores de compliance obtenidos en el valor de la presión inspiratoria pico (PIP). Se observa como la suma de los valores se aproxima al valor de complacencia global medido, dando una estimación aceptable de las relaciones entre cada complacencia regional.

	Valores de Compliance por región (ml/cmH2O)									Compliance Global
	ROI1I	ROI2I	ROI3I	ROI4I	ROI1D	ROI2D	ROI3D	ROI4D	Suma	
Paciente 1	0,448	1,307	1,541	1,151	0,519	1,631	1,696	1,164	9,459	10
Paciente 2	0,748	1,987	2,277	1,695	0,802	2,947	2,465	1,569	14,494	15
Paciente 3	0,886	1,365	1,356	1,020	1,122	3,529	1,953	0,939	12,170	13
Paciente 4	0,886	2,547	2,288	1,288	0,713	2,037	1,930	1,344	13,036	12

Tabla 3.4: Valores de compliance regional calculados en pacientes por conjunto de pixeles por ROI luego de superar la internación por ARDS.

En la tabla 3.4 se observan diferencias entre las complacencias regionales estimadas, que se aproximan con un error porcentual que ronda el 5% en cada caso, estimado según la ecuación 2.11. Estos datos se corresponden con lo observado en Nair et. al [23]. Cabe destacar que se utilizaron dos pacientes de este grupo que presentaban pendelluft para los ensayos de pendelluft en semiciclos respiratorios.

3.3. Parámetros ventilatorios variando el VT

A continuación se presentan los datos obtenidos de los dos pacientes medidos aumentando el VT, acorde con la medición propuesta en Sang et. al [33]. Se observa en tablas los valores de pendelluft para cada caso, junto con las curvas para mostrar la evolución de manera gráfica.

Paciente 1									
VT		ROI2 Izquierda		ROI3 Izquierda		ROI2 Derecha		ROI3 Derecha	
ml/kg	ml	Media	Desvío	Media	Desvío	Media	Desvío	Media	Desvío
8	570	17,0ml	2,8ml	11,2ml	2,3ml	————	————	12,5ml	1,1ml
7	500	15,4ml	2,3ml	10,5ml	2,6ml	————	————	11,8ml	1,4ml
6	430	12,5ml	1,7ml	9,4ml	2,8ml	————	————	11,7ml	2,3ml
5	360	14,0ml	2,0ml	11,7ml	1,4ml	————	————	10,4ml	2,0ml
4	288	15,7ml	4,6ml	9,8ml	1,7ml	————	————	9,8ml	2,1ml

Tabla 3.5: Anotaciones de cuantificaciones de pendelluft por ROI para el paciente 1 medidos a partir de la ecuación 2.13. En todos los casos se promedió el conjunto de reingresos de aire de 30 respiraciones, consiguiendo así los parámetros de media y desvío de los datos. En cuanto a la ROI2 derecha no hubo reingreso de aire considerable.

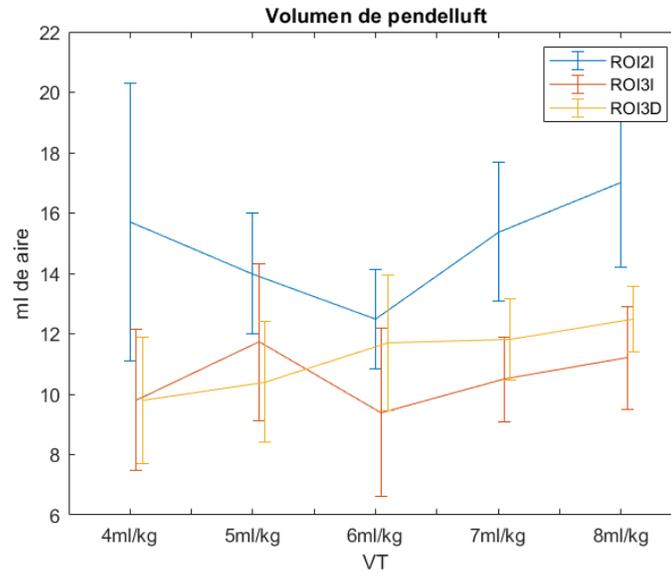


Figura 3.2: Volúmenes de aire que reingresa por efecto pendelluft en el paciente 1, en función del aumento del VT.

Paciente 2									
VT		ROI2 Izquierda		ROI3 Izquierda		ROI2 Derecha		ROI3 Derecha	
ml/kg	ml	Media	Desvío	Media	Desvío	Media	Desvío	Media	Desvío
8	560	10,8ml	2,9ml	12,8ml	4,0ml	10,5ml	3,5ml	23,0ml	0,4ml
7	493	6,2ml	1,0ml	10,5ml	0,3ml	9,4ml	3,4ml	17,5ml	3,0ml
6	423	7,6ml	2,3ml	7,3ml	3,7ml	6,5ml	1,3ml	10,9ml	1,9ml
5	352	5,6ml	0,9ml	6,8ml	3,0ml	5,1ml	1,4ml	11,9ml	1,8ml
4	282	5,0ml	0,9ml	6,3ml	2,2ml	4,6ml	0,7ml	8,6ml	1,1ml

Tabla 3.6: Anotaciones de cuantificaciones de pendelluft por ROI para el paciente 2. En todos los casos se promedió el conjunto de reingresos de aire de 30 respiraciones, consiguiendo así los parámetros de media y desvío de los datos.

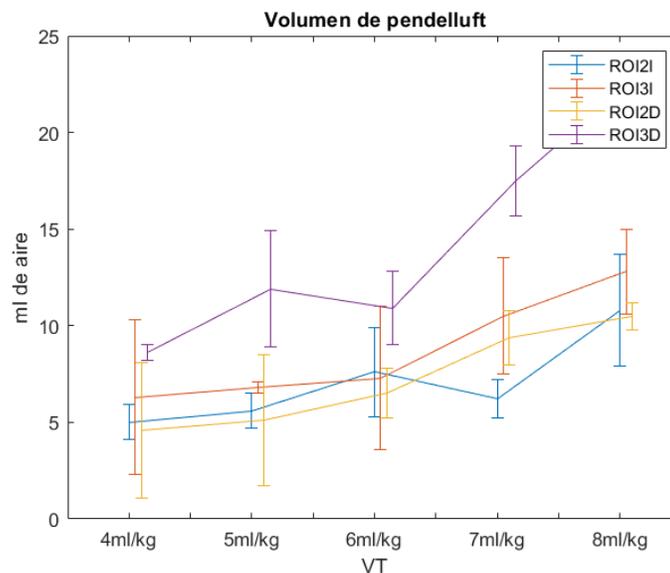


Figura 3.3: Volúmenes de aire que reingresa por efecto pendelluft en el paciente 2, en función del aumento del VT.

3.4. Detección de Pendelluft en semiciclos respiratorios

En la detección de pendelluft dentro del ciclo respiratorio en las imágenes según lo mencionado en la sección anterior, se tabularon las relaciones de potencia de las mediciones realizadas. Se utilizaron 4 casos con pendelluft presente de manera regional y 4 sin presencia, para evaluar la relación entre bandas, anotados en la tabla 3.7. A partir de estos datos, se trazó la curva ROC que se puede observar en la figura 3.4.

	Relación logarítmica entre bandas (dB)			
	ROI2I	ROI3I	ROI2D	ROI3D
Paciente 1	14,9281*	13,9982*	16,2522*	12,4462*
Paciente 2	16,5600*	14,9931*	18,5070	15,3622*
Paciente 3	13,0865*	11,8078*	16,8802*	15,2928*
Paciente 4	13,1789*	15,8033*	16,8944*	14,8485*
Paciente 5	19,2859	19,7294	20,5520	18,6786
Paciente 6	16,6437	17,2805	19,2516	19,8855
Paciente 7	17,3204	16,2661	17,6509	17,1057
Paciente 8	16,7881	18,5358	19,6478	20,0281

Tabla 3.7: Valores de la relación logarítmica (ecuación 2.16) entre bandas definida anteriormente para 8 pacientes, de los cuales 4 presentan pendelluft en las regiones anotadas con asterisco.

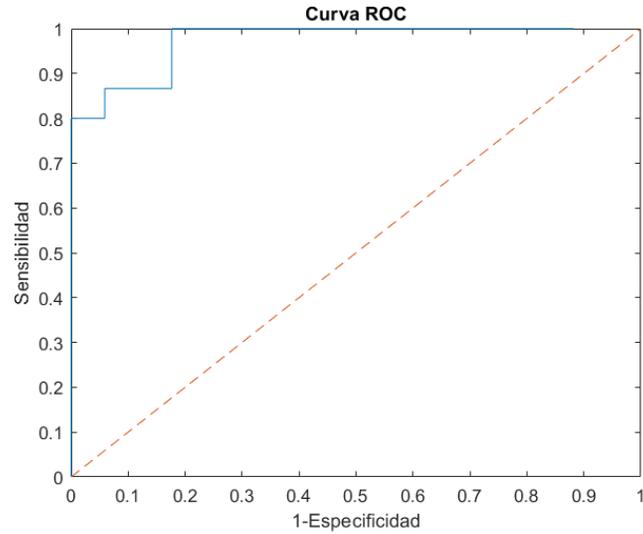


Figura 3.4: Curva ROC obtenida a partir de tomar distintos umbrales de decisión para las relaciones logarítmicas entre bandas obtenidas.

Especificidad	Sensibilidad
1,00	0,80
0,94	0,87
0,82	1,00

Tabla 3.8: Valores de sensibilidad y especificidad destacados en la curva ROC para tomar el umbral de decisión.

Sección 4

Discusión

4.1. Prono vigil en pacientes con SARS-COV2

En un principio, se buscó analizar el movimiento del centro de ventilación. Trazando su trayectoria no se lograron encontrar aspectos determinísticos clave que permitan diferenciar ambos grupos. De la misma manera, el índice anteroposterior presentaba variabilidad entre pacientes que no pudo ser diferenciada entre ambos grupos. Por esta razón se presentan los resultados obtenidos a partir de la relación espectral.

De la tabla 3.3 se observa que para un nivel de significancia de 0.1, se obtiene el estadístico de Fischer límite $F_{0,1,1,46} = 2,818$. Dado que el valor obtenido en la tabla 3.3 es mayor al valor crítico, se rechaza la hipótesis de que no hay influencia del tratamiento en los pacientes y por lo tanto resulta significativa la influencia en el cambio de impedancia. Se consideró tomar al valor de significancia como 10 % debido a la variabilidad que se presentan en las regiones, dado que se consideraron todos los casos.

Como mencionado anteriormente, un objetivo es elaborar una herramienta que permita ver un aumento en la media en la impedancia y por lo tanto en el ingreso total de aire en pacientes puestos en posición de prono, visto desde la tomografía por impedancia eléctrica. Se destaca que en simultáneo, en el mes de octubre del año 2020, la publicación de *Ferrando et. Al* [34] publicó resultados que muestran que el tratamiento en pacientes con la técnica de prono vigil no disminuye el riesgo de intubación, ofreciendo una contraparte a esta línea de investigación.

Lo mencionado en este estudio se realiza en 199 pacientes con falla respiratoria aguda (ARF) y oxigenación nasal de alto flujo. De todas formas, a nivel de entrada de aire, por la tabla 3.1 junto con el análisis en la tabla 3.3 se observa que en pacientes sin ventilación mejora en términos

generales la variación de impedancia. Por otro lado, en *Coppo et. Al* [35] se midió la relación entre la presión parcial de oxígeno en sangre y la fracción de oxígeno en el aire, conocido como índice de Kirby. Considerando que este estudio fue realizado en pacientes con ARDS, su relevancia al caso de estudio de este proyecto es mayor comparativamente con [34].

La mejoría que se observa en el estudio de Coppo et. al [35] se observa con los valores medios de impedancia relativa de la tabla 3.1, donde en el 87,5% de las regiones de todos los pacientes pacientes se observan mejoras significativas en posición de prono. Además, este número aumenta a un 91,7% si se consideran las regiones de mayor ingreso de aire (ROI2 y ROI3), por lo que se corresponden la mejoría ventilatoria con el índice de Kirby de la publicación mencionada.

Se destaca entonces que la tomografía por impedancia eléctrica en este caso aporta otra manera de analizar el mismo resultado. De la misma manera que se observan diferencias en la impedancia media en protocolo prono vigil, podrían evaluarse distintas técnicas de tratamiento o la evolución temporal del paciente.

4.2. Parámetros post COVID

El propósito principal del estudio en pacientes post COVID se centró en evaluar los cambios en la funcionalidad pulmonar debido a la infección de la enfermedad. Se logró obtener parámetros que pueden ser utilizados como evaluación del progreso temporal de la enfermedad, que se puede realizar con estudios de tomografía computada, presentando una mayor resolución pero irradiando al paciente con rayos ionizantes, mientras que la EIT permite hacerlo al pie de la cama, sin radiación y con mayor resolución temporal. Se propone entonces, en estudios futuros evaluar la evolución de la complacencia regional antes, durante y después de la afección pulmonar.

Los resultados mostrados en la tabla 3.4 muestran que se puede obtener a partir de valores de presión en la vía aérea y VT, obteniendo una estimación aproximada de la complacencia regional, cuya suma total resultó dando un error de como máximo un 5% respecto a la complacencia global, por lo que puede lograr ser un buen estimativo que prevenga el uso de imágenes obtenidas por radiación ionizante.

4.3. Parámetros ventilatorios variando el VT

Acorde con la forma de medición de pendelluft en Sang et. al[33], se observa en las tablas 3.5 y 3.6 el volumen medio del reingreso de aire para 30 respiraciones consecutivas. Se observa la

tendencia a aumentar con el VT principalmente en el caso del segundo paciente. De todas formas, se puede visualizar los datos acorde con la figura 4.1 de manera porcentual, como se cuantifica en Sang et. al [33]. Se destaca que los valores se presentan en un rango de 1-3% tal como se menciona en el estudio mencionado pero no muestran una tendencia a aumentar en este sentido por lo que podría ser por lo menos en el rango medido proporcional al VT.

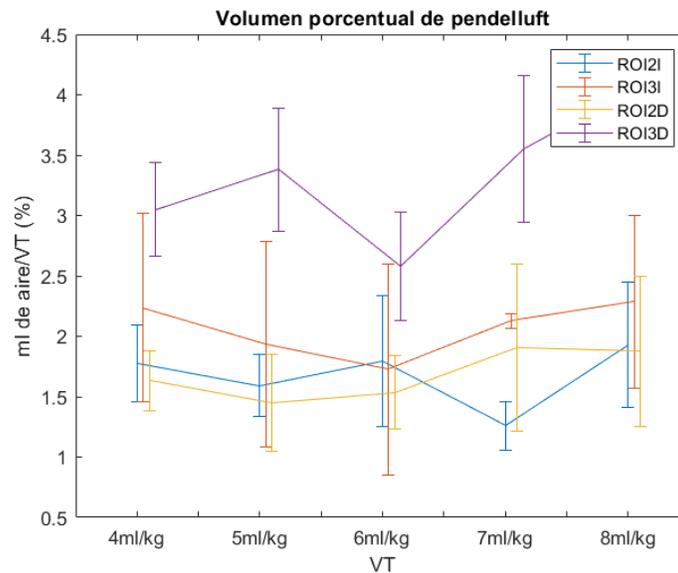


Figura 4.1: Visualización de los datos obtenidos del paciente 2 de la sección de resultados para distintos VT en forma porcentual. Se observa que no se presenta la misma tendencia que se puede observar en los mililitros netos de aire.

4.4. Pendelluft en semiciclos respiratorios

Se elaboró un método que pueda detectar pendelluft de manera automática. Analizando los datos obtenidos en la tabla 3.7 se observa que puede utilizarse la relación calculada para distinguir entre presencia o ausencia de pendelluft. A partir de la curva ROC trazada en la figura 3.4 se observan 3 puntos que pueden dar una posibilidad como umbral para obtener como referencia, aquellos que se encuentran mas alejados de la recta identidad.

Los tres casos de especificidad y sensibilidad se encuentran en la tabla 3.8. De estos puntos, el más lejano desde la recta identidad es el de 0,94 de especificidad y 0,87 de sensibilidad, por lo que podría considerarse como la opción a elegir. Se observa también que el área bajo la curva ROC es de 0,9725, es decir, la probabilidad de clasificar correctamente un par de individuos sano-enfermo seleccionados al azar de la población mediante los resultados obtenidos al aplicarle

la prueba diagn3stica. Se destaca adem1s, que este par de valores se obtiene en este ensayo con cualquier valor de umbral, para el cual por debajo se considere positivos y por encima negativos, situado entre 16,56 y 16,64.

Sección 5

Conclusión

En cuanto a lo propuesto para este trabajo se consideran cumplidos los objetivos de mínima, ya que en primer lugar se elaboraron las herramientas que permiten analizar la distribución del aire y la interacción de las fuerzas en el pulmón de forma regional y se ahondó sobre el uso de ellas, aplicadas al caso de estudio del COVID-19. Por otra parte, en relación a los objetivos de máxima, resta publicar el trabajo en una revista indexada, mientras que se logró demostrar que esta herramienta puede ser utilizada como base de análisis para tratamientos o evoluciones de cada paciente en particular como monitoreo continuo y no invasivo.

Cabe destacar que se resalta la relevancia de lo buscado en este proyecto por los numerosos casos mencionados donde trabajos publicados en simultaneidad con su desarrollo pudieron aportar un análisis de items que permitieron obtener los resultados detallados. El hecho de que el contexto global favorezca investigaciones relacionadas con la pandemia del COVID-19 aportó otras miradas y fue realmente enriquecedor para cualquier discusión que se forma a partir de lo logrado.

El principal objetivo de este trabajo consistió en poder desarrollar las métricas y demostrar su potencial en un grupo de pacientes, en este caso COVID positivos o post-COVID. Observamos que bajo las cuatro líneas de estudio, se pudo medir pacientes en cuanto a los parámetros deseados, dando lugar a futuro una posible evaluación clínica de los mismos.

En primer lugar, poder observar diferencias significativas en valores medios de impedancia en pacientes ventilados prono y supino le da a la herramienta la posibilidad de evaluar en un futuro tratamientos a nivel clínico. Esto sienta precedente para futuras investigaciones sobre este u otro tratamiento que pueda ser cuantificado por medio de EIT.

Luego, mostrar la posibilidad de medir complacencia regional permite considerar otra métrica para evaluar la evolución de pacientes. Se menciona en este estudio que no se contó con la posi-

bilidad de medir a este grupo antes y después de haber pasado por el SARS-CoV2, por lo que se propone a futuros estudios considerarlo.

El estudio de pacientes ventilados con distintos valores de VT presenta otro caso de análisis posible. Esto puede ser utilizado como referencia a futuro para evaluar una condición de ventilación óptima. En este caso se evaluó el VT, pero se podría haber evaluado de la misma manera la influencia en caso de ser controlados por presión.

Por último, se pudo elaborar una métrica que permita detectar casos de pendelluft. Se buscó elaborar una herramienta con distintos parámetros y se mostraron los resultados para los cuales se obtuvo el mejor resultado. Esta herramienta con una sofisticación mayor, analizando poblaciones mas grandes además de grupos particulares de pacientes puede aportar una base para agregar, como ejemplo, alarmas a un dispositivo para indicar pendelluft.

Bibliografía

- [1] Hospital Italiano de Buenos Aires - <https://www.hospitalitaliano.org.ar/>
- [2] Saladin, K. S. (2011). Human Anatomy. McGraw-Hill Medical Publishing.
- [3] Madorno, M. (2017). Análisis del funcionamiento del sistema respiratorio de sujetos que requieren asistencia ventilatoria mecánica o que experimentan un compromiso en su sistema respiratorio mediante un monitor respiratorio avanzado.
- [4] Madorno, M., Rodríguez, P. O. (2010, January). Non lineal respiratory systems mechanics simulation of acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. In 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology (pp. 232-234). IEEE.
- [5] West, J. B. Respiratory Physiology—The Essentials . Baltimore, MD: Williams Wilkins, 1995.
- [6] Rouvière, H., Delmas, A. (2005). Anatomía humana. Masson, SA.
- [7] Brusco, H. A., Costa, J. J. L., Loidl, C. F. (2014). Histología médico-práctica+ StudentConsult en español. Elsevier España.
- [8] Matias Madorno. Introducción al monitoreo de la ventilación mecánica. MBMed S.A. - Material de apoyo.
- [9] Campbell, M., Saprà, A. (2020). Physiology, Airflow Resistance. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- [10] Ivanov, M. (2019). Exhaled air speed measurements of respiratory air flow, generated by ten different human subjects, under uncontrolled conditions. In E3S Web of Conferences (Vol. 111). EDP Sciences.
- [11] Lewis, T. A., Tzeng, Y. S., McKinstry, E. L., Tooker, A. C., Hong, K., Sun, Y., ... Albert, M. S. (2005). Quantification of airway diameters and 3D airway tree rendering from dynamic hyperpolarized 3He magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 53(2), 474-478.

- [12] Thien, F. (2013). Measuring and imaging small airways dysfunction in asthma. *Asia Pacific Allergy*, 3(4), 224-230.
- [13] BELLANI, Giacomo, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *Jama*, 2016, vol. 315, no 8, p. 788-800.
- [14] Ministerio de Salud de la Nación - Argentina
- [15] Hui, D. S., Zumla, A. (2019). Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infectious Disease Clinics*, 33(4), 869-889.
- [16] Poutanen, S. M., Low, D. E., Henry, B., Finkelstein, S., Rose, D., Green, K., ... Chan, A. K. (2003). Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1995-2005.
- [17] Yoshida, T., Torsani, V., Gomes, S., De Santis, R. R., Beraldo, M. A., Costa, E. L., ... Amato, M. B. (2013). Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(12), 1420-1427.
- [18] Greenblatt, E. E., Butler, J. P., Venegas, J. G., Winkler, T. (2014). Pendelluft in the bronchial tree. *Journal of Applied Physiology*, 117(9), 979-988.
- [19] Santini, A., Mauri, T., Dalla Corte, F., Spinelli, E., Pesenti, A. (2019). Effects of inspiratory flow on lung stress, pendelluft, and ventilation heterogeneity in ARDS: a physiological study. *Critical Care*, 23(1), 369.
- [20] Shneider, A., Kudriavtsev, A., Vakhrusheva, A. (2020). Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic?. *International Reviews of Immunology*, 1-10.
- [21] Venkataraman, T., Coleman, C. M., Frieman, M. B. (2017). Overactive epidermal growth factor receptor signaling leads to increased fibrosis after severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Journal of virology*, 91(12).
- [22] Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z. A., Zhang, N., ... Li, S. (2020). Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*, 200463.
- [23] Nair, G. B., Castillo, E. (2019). Longitudinal Lung Compliance Imaging in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiology*, 293(2), 272-272.
- [24] Bodenstern, M., David, M., Markstaller, K. (2009). Principles of electrical impedance tomography and its clinical application. *Critical care medicine*, 37(2), 713-724.

- [25] Frerichs, I., Amato, M. B., Van Kaam, A. H., Tingay, D. G., Zhao, Z., Grychtol, B., ... Stenqvist, O. (2017). Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*, 72(1), 83-93.
- [26] Adler, A., Arnold, J. H., Bayford, R., Borsic, A., Brown, B., Dixon, P., ... Grychtol, B. (2009). GREIT: a unified approach to 2D linear EIT reconstruction of lung images. *Physiological measurement*, 30(6), S35.
- [27] Ems, J., Hirschson Álvarez Prado, L., Carengo, C., Muro, V., D’Giano, C., Quintero-Rincón, A. (2019). Spike-and-wave epileptiform discharge pattern detection based on Kendall’s Tau-b Coefficient.
- [28] Buck, J. R., Daniel, M. M., Singer, A. C. (1997). *Computer explorations in signals and systems using MATLAB*. Prentice-Hall, Inc..
- [29] U.S. Department of Health and Human Services - National Institutes of Health
- [30] Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., Brooks, H. L. (2016). *Ganong’s review of medical physiology*.
- [31] LMOS Product Catalogue - SenTec AG
- [32] Coppadoro, A., Grassi, A., Giovannoni, C., Rabboni, F., Eronia, N., Bronco, A., ... Bellani, G. (2020). Occurrence of pendelluft under pressure support ventilation in patients who failed a spontaneous breathing trial: an observational study. *Annals of intensive care*, 10, 1-10.
- [33] Sang, L., Zhao, Z., Yun, P. J., Frerichs, I., Möller, K., Fu, F., ... Li, Y. (2020). Qualitative and quantitative assessment of pendelluft: a simple method based on electrical impedance tomography. *Annals of Translational Medicine*, 8(19).
- [34] Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Adalia, R., ... Hernández-Sanz, M. L. (2020). Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Critical Care*, 24(1), 1-11.
- [35] Coppo, A., Bellani, G., Winterton, D., Di Pierro, M., Soria, A., Faverio, P., ... Bonfanti, P. (2020). Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 765-774.

Anexo

Tabla de datos para el ANOVA

Paciente	ROI	Supino	Prono
1	1	1,09	1,46
1	2	2,33	3,95
1	3	2,41	2,61
1	4	1,41	1,37
1	5	1,19	1,50
1	6	4,66	5,17
1	7	4,26	4,31
1	8	1,85	1,96
2	1	1,05	1,64
2	2	2,98	3,81
2	3	3,68	4,16
2	4	3,01	3,38
2	5	1,59	1,91
2	6	5,05	4,77
2	7	4,56	5,35
2	8	2,98	4,22
3	1	1,53	1,04
3	2	2,74	3,38
3	3	2,98	3,13
3	4	2,37	1,95
3	5	1,71	1,49
3	6	3,92	4,31
3	7	3,72	3,89
3	8	2,52	1,73

Paciente	ROI	Supino	Prono
4	1	1,74	2,31
4	2	1,81	4,37
4	3	2,59	5,05
4	4	2,29	4,84
4	5	1,12	2,44
4	6	3,91	5,25
4	7	4,87	5,87
4	8	2,46	5,06
5	1	1,94	1,75
5	2	4,29	4,59
5	3	2,75	3,80
5	4	1,95	2,73
5	5	1,37	1,81
5	6	4,13	5,23
5	7	3,09	4,51
5	8	1,67	2,83
6	1	1,37	1,57
6	2	3,42	3,04
6	3	3,69	5,08
6	4	2,55	3,74
6	5	1,08	1,65
6	6	3,52	4,06
6	7	4,73	5,11
6	8	2,75	3,89

Tabla 5.1: Tabla de datos para el ANOVA prono-vigil.