



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA  
INGENIERÍA ELÉCTRICA – PROCESAMIENTO DIGITAL DE SEÑALES

TECNICA INSTRUMENTAL PARA EL ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD DEL  
INTERCAMBIO GASEOSO EN CALORIMETRÍA INDIRECTA

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN INGENIERÍA

PRESENTA:  
MIGUEL CADENA MÉNDEZ

TUTOR PRINCIPAL  
DR. BORIS ESCALANTE RAMÍREZ, FACULTAD DE INGENIERÍA  
COMITÉ TUTOR  
DR. PABLO ROBERTO PÉREZ ALCAZAR, FACULTAD DE INGENIERÍA  
DR. EMILIO SACRISTÁN ROCK, PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
EN INGENIERÍA

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE DEL 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

Presidente: DR. PABLO ROBERTO PÉREZ ALCAZAR  
Secretaria: DRA. MARGARITA NAVARRETE MONETESINOS  
Vocal: DR. BORIS ESCALANTE RAMÍREZ  
1 er. Suplente: DR. CRESCENCIO GARCÍA SEGUNDO  
2do. Suplente: DRA. CLAUDIA LERMA GONZÁLEZ

Lugares donde se realizó la tesis:  
FACULTAD DE INGENIERÍA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN INSTRUMENTACIÓN E IMAGENOLOGÍA MÉDICA DE LA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA Y DEPARTAMENTO DE  
INSTRUMENTACIÓN ELECTROMECAÁNICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
IGNACIO CHÁVEZ, MÉXICO.

**TUTOR DE TESIS:**

DR. BORIS ESCALANTE RAMÍREZ

-----  
**FIRMA**

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
Resumen	4
Abstract	5
Glosario	7
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	
1.1 Importancia del tema	8
1.2 Definición del problema	9
1.3 El problema	16
1.4 Las premisas de trabajo	16
1.5 La hipótesis	17
1.6 El objetivo general	17
1.7 Los objetivos específicos	17
<b>II. ANTECEDENTES</b>	
2.1 Intercambio gaseoso	18
2.2 Volúmenes y capacidades en el intercambio gaseoso	21
2.3 Calorimetría indirecta	23
2.4 Intercambio gaseoso en estado estacionario	24
2.5 Gasto energético en reposo (GER)	25
2.6 Controversias de la calorimetría indirecta	27
2.7 Dinámica del sistema metabólico	29
2.8 Error teórico en la medición del intercambio gaseoso	34
<b>III. METODOLOGÍA</b>	
3.1 Modelado del intercambio gaseoso	38
3.2 Modelado de la técnica instrumental	41
3.3 Estimación de variabilidades y valores promedio por cámara de mezcla	42
3.4 Estimación de variabilidades y valores promedio respiración a respiración	44
3.5 Análisis espectral de la variabilidad del intercambio gaseoso	46
3.6 Implementación de la técnica instrumental en el monitor de gases metabólicos MGM-3	48
3.7 Diseño experimental y análisis de datos	55
<b>IV. RESULTADOS</b>	
4.1 Efecto del clinostatismo y ortostatismo	58
4.2 Variabilidad del intercambio gaseoso	60
4.3 Promedios del intercambio gaseoso	62
<b>V. DISCUSIÓN</b>	64
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	66
<b>VII. BIBLIOGRAFIA</b>	68
<b>VIII. ANEXOS</b>	74
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	77
Institucionales	
Personales	

## RESUMEN

**El propósito:** estudiar la variabilidad del intercambio gaseoso en calorimetría indirecta (CI) por medio de una nueva técnica instrumental que mide las *variabilidades* del consumo de oxígeno  $\{VO_2(t)\}$  y de la producción del bióxido de carbono  $\{VCO_2(t)\}$ . Esto porque se considera necesario explicar la alta variación que se encuentra en la estimación del gasto energético en reposo (GER) cuando los estudios de CI se realizan en condiciones de no-estacionaridad.

**El problema:** no existe una técnica instrumental que mida las *variabilidades* en los monitores metabólicos comerciales o de investigación actuales para interpretar apropiadamente la variación del GER haciendo un impacto negativo en el diseño de las estrategias nutricionales en el cuidado de pacientes ambulatorios y en cuidados intensivos.

**La hipótesis:** la nueva técnica instrumental devela información fisiológica en el intercambio gaseoso que explica la variación del GER cuando existe no-estacionaridad en los estudios de CI.

**Los objetivos:** primero desarrollar la técnica instrumental para medir las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  y después aplicar esta técnica a una población de 15 voluntarios sanos sometidos al ortostatismo para estudiar la no-estacionaridad durante los estudios de CI.

**La metodología:** se estudió a una población voluntaria, primero estando acostados boca arriba (clinostatismo) y después colocándolos en la posición de pie (ortostatismo) para generar la no-estacionaridad. La técnica instrumental se implementó en un calorímetro de investigación (MGM-3) con la capacidad de medir separadamente los valores promedio de las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ , aplicando simultáneamente los métodos de cámara de mezcla (CM) y de respiración-a-respiración (RaR), respectivamente. El MGM-3 midió los valores promedio y sus varianzas por el método de CM utilizando un modelo de variable aleatoria, y las *variabilidades* las midió por el método de RaR utilizando procesos estocásticos. Las densidades de potencia espectral de los procesos se calcularon en el rango de 0.01 a 0.5 Hertz para buscar en las *variabilidades* el efecto del clinostatismo al ortostatismo.

**El análisis:** los datos se analizaron por pruebas estadísticas paramétricas de t-Student para comparar varianzas promedio y energías promedio de las *variabilidades*. Una Anova a un factor se utilizó para comparar las diferencias entre valores promedio por el ortostatismo. Las pruebas se aceptaron como significativas cuando se presentó una  $p < 0.1$  por considerarse que se estaba realizando un estudio a nivel piloto.

**Los resultados** mostraron que las energías promedio de las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  se incrementaron del clinostatismo  $\{35 \pm 32$  y  $24 \pm 24$  (ml/res) $^2\}$  al ortostatismo  $\{60 \pm 43$  y  $37 \pm 36$  (ml/res) $^2$ ,  $p < 0.05$ }, mientras que el cambio en las varianzas promedio resultó no significativo para el ortostatismo. Los promedios se incrementaron del clinostatismo  $\{167 \pm 48$  y  $135 \pm 42$  (ml/min) $\}$  al ortostatismo  $\{273 \pm 74$  y  $188 \pm 70$  (ml/min),  $p < 0.1$ }, sin ser significativa la diferencia entre los métodos instrumentales. El promedio de los espectros de potencia mostró una ritmicidad

cíclica a 0.025 Hz que se observó solo durante el ortostatismo por lo que se consideró como un hallazgo experimental fisiológico por no encontrarse reportada aun en la literatura especializada.

**Las conclusiones:**

- (a) La hipótesis se cumple en el sentido que la técnica instrumental devela en la medición de las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  una nueva información fisiológica rítmica que solo se observa durante el ortostatismo y que se presume está asociada a la no-estacionaridad de los estudios de CI .
- (b) El incremento de las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  (58% y 64 %,  $p<0.05$ ) debido al ortostatismo es semejante a la variabilidad reportada del GER cuando se asumió estacionaridad en pacientes en cuidados intensivos y se utilizaron diferentes monitores metabólicos. Esto hace pensar que las variaciones del GER son consecuencia de la no-estacionaridad fisiológica en los estudios de CI y de los métodos instrumentales para medir el intercambio gaseoso. Análogamente el incremento de los valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  (63% y 39%,  $p<0.05$ ) comprueba que el gasto energético se incrementa durante la no-estacionaridad. En este caso significa que metabolismo cambio hacia una lipólisis más que hacia el consumo de carbohidratos ante el ortostatismo
- (c) La ritmicidad a 0.025 Hz encontrada en las *variabilidades* solo durante el ortostatismo hace pensar que mecanismos neuronales de control intervienen no solo para controlar la mecánica respiratoria sino también para controlar la ritmicidad del intercambio gaseoso.
- (d) Las guías médicas que definen las condiciones de estacionaridad en los estudios de CI deben ampliarse para incluir estudios que se desarrollan en condiciones de no-estacionaridad y que por el análisis de las *variabilidades* ahora se considere el análisis espectral más que un  $CV<10\%$  para definir estacionaridad en estudios de CI.
- (e) Finalmente, el modelo instrumental desarrollado para la nueva técnica permitió comprender que los métodos de CM y RaR tienen diferentes anchos de banda para realizar estudios de CI, resultando que el método de CM es más idóneo para estimar los valores promedio al comportarse como un filtro pasa bajas a manera de un promedio móvil, mientras que el método de RaR es más apropiado para medir las variabilidades  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  porque se comporta como un filtro pasa banda de 0.01 a 0.5 Hz.

**Palabras Clave**

Variabilidad del intercambio gaseoso, variabilidades del  $VO_2$  y  $VCO_2$ , calorimetría indirecta, densidad de potencia espectral del  $VO_2$  y  $VCO_2$ , características dinámicas de monitores metabólicos.

## ABSTRACT

The aim of this paper is to understand how to build an instrumentation technique to measure the gas exchange variability {*variabilities* of the  $VO_2(t)$  and  $VCO_2(t)$ } in indirect calorimetry (IC), since it is believed it can explain the high variation in the resting energy expenditure (REE) estimation when nutritional strategies design are affected to improve the ambulatory and critical care patients' recovery. The problem is that there are not commercial metabolic monitors with this new technique implemented, able to measure separately the averages and the variabilities of the  $VO_2(t)$  and  $VCO_2(t)$ . The hypothesis is that this new instrumental technique can reveal physiological information which can help to understand the gas exchange variability during stationary and non-stationary states in IC studies. The objectives were to develop this instrumental technique using a hybrid calorimeter (MGM-3) with the mixing chamber (MC) and the breath-by-breath (BbB) measurement methods and then to apply the MGM-3 to a voluntary subject population which was underwent from the clinostatic to the orthostatic maneuver to emphasize the non-stationary state in IC studies. Then, variances and power spectrum energies were used to measure the *variabilities* with the random variable and discrete time series process as the appropriate modeling. The 0-0.5 Hertz band was used to reveal physiological harmonic information in steady and non-steady state due to the clinostatic and orthostatic maneuver, respectively. The results showed that intra-individual *variabilities* of the  $VO_2(t)$  and  $VCO_2(t)$  measured as variances were negligible while the energies of the *variabilities* measured during the clinostatic { $35\pm 32$  y  $24\pm 24$  (ml/ breath)<sup>2</sup>} and ortostatic { $60\pm 43$  y  $37\pm 36$  (ml/ breath)<sup>2</sup>,  $p<0.05$ } were statistically incremented. The power spectrum analysis showed an unexpected cyclic rhythm at 0.025 Hertz only during the orthostatic stage, which was considered as new physiological information, not reported previously. The conclusions are: (a) The new instrumental technique probed that the hypothesis was correct since new physiological information are reveal during the non-steady state in IC studies, (b) the MC method is more appropriate to compute averages since it behaves as a low-pass filter that minimizes gas exchange variability, (c) the BbB is an ideal method to measure the *variabilities* of the  $VO_2(t)$  and  $VCO_2(t)$  since it can work as a high-pass filter, able to generate discrete time series to accomplish spectral analysis, and (d) the variabilities increments (58% y 64 %,  $p<0.05$ ) due to the orthostatic stage are similar to the REE variation reported in the literature when it was assumed stationary IC studies with different metabolic instruments. Therefore this evidence leads this thesis to assume that the REE variation depends on the instrumentation methods and the subjects' physiological non-stationary state in IC studies.

## Key words

$VO_2$  and  $VCO_2$  variabilities, Gas exchange variability, REE variability, open circuit calorimeters,  $VO_2$  and  $VCO_2$  power spectrum.

## Glosario

CI	Calorimetría Indirecta.
CM	Método de medición por cámara de mezcla.
CO <sub>2</sub>	Concentración del bióxido de Carbono.
CR	Cociente Respiratorio.
FECO <sub>2</sub> (t)	Fracción Espirada de CO <sub>2</sub> dependiente del tiempo (%).
FEO <sub>2</sub> (t)	Fracción Espirada de O <sub>2</sub> dependiente del tiempo (%).
FIO <sub>2</sub> (t)	Fracción Inspirada de O <sub>2</sub> dependiente del tiempo (%).
FECO <sub>2</sub>	Fracción Espirada de CO <sub>2</sub> en estado estacionario (%).
FEO <sub>2</sub>	Fracción Espirada de O <sub>2</sub> en estado estacionario.
FIO <sub>2</sub>	Fracción Inspirada de O <sub>2</sub> en estado estacionario.
GC	Gasto Cardíaco.
GE	Gasto Energético en condiciones no estacionarias en Kcal/día.
GEB	Gasto Energético Basal en Kcal/día.
GER	Gasto Energético en Reposo en una ventana < 60 min en Kcal/día.
GET	Gasto Energético Total medido en una ventana de 24 horas en Kcal/día.
IG	Intercambio Gaseoso.
IMC	Índice de masa corporal.
MGM-3	Monitor de Gases Metabólicos-Híbrido, modelo 3
NU	Nitrógeno Ureico Urinario en gr/24 horas
O <sub>2</sub>	Concentración de oxígeno.
RaR	Método de medición respiración a respiración.
SNA	Sistema Nervioso Autónomo.
SNC	Sistema Nervioso Central
V <sub>T</sub>	Volumen corriente (ml/res)
V <sub>E</sub>	Volumen minuto (L/min)
VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.
VCO <sub>2</sub>	Producción de Bióxido de Carbono en estado estacionario (ml/min).
VO <sub>2</sub>	Consumo de Oxígeno en estado estacionario (ml/min)
VO <sub>2</sub> (t) y VCO <sub>2</sub> (t)	Intercambio gaseoso dinámico a nivel alveolar en ml/min
VO <sub>2</sub> [n] y VCO <sub>2</sub> [n]	Intercambio gaseoso discreto a nivel de boca en ml/respiración
vVO <sub>2</sub> [n]	Variabilidad discreta del VO <sub>2</sub> [n].
vVO <sub>2</sub> (f)	Variabilidad espectral de la variabilidad vVO <sub>2</sub> [n].
vVCO <sub>2</sub> [n]	Variabilidad discreta del VCO <sub>2</sub> [n].
vVCO <sub>2</sub> (f)	Variabilidad espectral de la variabilidad vVCO <sub>2</sub> [n].



## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1) *Importancia del tema*

El estudio de la variabilidad del intercambio gaseoso que es lo mismo que estudiar las *variabilidades* del consumo de oxígeno  $\{VO_2(t)\}$  y producción de bióxido de carbono  $\{VCO_2(t)\}$  en calorimetría indirecta (CI) es importante porque se asume explica el origen de la variación en la estimación del gasto energético en reposo (GER) cuando los estudios de CI se realizan en condiciones de no-estacionaridad [1].

La interpretación apropiada del GER, junto con el uso de los substratos metabólicos (carbohidratos, grasas y proteínas) que lo conforman, en estudios de CI es fundamental para controlar las alteraciones metabólicas generadas por la obesidad, diabetes, cáncer, insuficiencia renal y otras enfermedades crónicas degenerativas en pacientes ambulatorios [2]. También, los estudios de CI deben interpretarse correctamente para tratar enfermos en cuidados intensivos cuando se logra dosificar por medio del GER emulsiones y soluciones con substratos metabólicos que se administran por vía enteral o parenteral que ayudan a reestablecer la homeostasis de los pacientes en un menor tiempo [3]. Por ejemplo, un estudio de CI mal interpretado para el apoyo nutricional de pacientes con estrés fisiológico producido por traumatismos, septicemias o procedimientos quirúrgicos, aumenta notablemente el riesgo de complicaciones clínicas [4]. Por lo tanto, la estimación correcta del GER es muy importante para que en menos días los pacientes se recuperen con un menor riesgo, evitando así gastos innecesarios en los hospitales por las estancias extendidas de los mismos pacientes [5].

Las terapias nutricionales se ajustan mediante la estimación del GER con la idea de controlar apropiadamente las exigencias del sistema metabólico, ya sea para almacenar, equilibrar o incrementar el uso de los substratos metabólicos de acuerdo a las necesidades del cuerpo humano en la salud o bajo el estrés de la enfermedad [6]. Así, sobrestimar o subestimar el GER en 24 horas es indeseable porque entonces las estrategias nutricionales más que ayudar producen iatrogenias terapéuticas. Un aporte nutricio limitado en energía y substratos durante periodos agudos de enfermedad lleva al sistema metabólico a canibalizar al músculo y/o hasta el fluido sanguíneo, si es que éste no recibe la cantidad adecuada de proteínas [7]. Contrariamente, un apoyo nutricional por encima los requerimientos calóricos, por ejemplo de pacientes en condiciones de cuidados intensivos o con obesidad mórbida, empeora aún más la función hepática que frecuentemente se encuentra ya comprometida por la enfermedad misma [8].

La ventaja clínica de los estudios de CI radica en que son sencillos de realizar y que significan procedimientos de medición no-cruentos para los pacientes. Es por ello que los estudios de CI en los últimos 40 años han sido considerados como el método de referencia por médicos, nutriólogos, fisiólogos e investigadores para estimar el GER y la utilización de los substratos metabólicos que lo componen. Sin embargo, el origen de la variación del GER en 24

horas o en mayores tiempos continua sin estudiarse apropiadamente [9]. Así, el impacto médico que se busca es que al medir las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  en estudios de CI se logre comprender la variación del GER para así facilitar la toma de decisiones médicas en el diseño de terapias nutricionales para pacientes ambulatorios y en cuidados intensivos.

En resumen, la importancia del tema que se aborda en esta tesis es porque se espera cambie la visión de los estudios de CI. Esto cuando la CI se dejen de interpretar como un mero análogo a una fotografía del metabolismo y se busque en la misma información dinámica a manera de una película de cine. Las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  así podrán asociarse a la no-estacionariedad generada por los mecanismos neurológicos que intervienen en el control de la dinámica metabólica.

## 1.2) Definición del problema

Las técnicas instrumentales en uso para realizar estudios de CI no contemplan aun la medición de las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ . El estado de la técnica ha hecho que los estudios de CI se realizan por diferentes métodos instrumentales y protocolos de medición en varios medios clínicos y de investigación. El protocolo para realizar estudios de CI exige condiciones controladas del ambiente y de los pacientes para que en teoría se tenga condiciones de medición en estado estacionario [10]. Los pacientes son acostados generalmente boca arriba (clinostatismo) para conectarlos a máscaras, escafandras o boquillas que atrapan sus gases espirados durante 15 a 60 minutos. Los pacientes se procura mantenerlos despiertos para que alcancen un estado fisiológico estacionario que refleje solo el gasto energético que mantiene la función de los principales órganos del cuerpo humano (pulmón, corazón, cerebro, hígado y riñones), así como la energía que preserva la temperatura del mismo a 37 °C [11].

La estimación del GER se realiza a partir de medir los valores promedio del  $VO_2(t)$  y del  $VCO_2(t)$  en los gases inspirados y espirados por la mecánica pulmonar [12]. La premisa es que al existir condiciones de estacionariedad los valores promedio son constantes en el tiempo para estimar el GER en *Kcal/día* como se observa en el estimador lineal de Wier de la ecuación (1.1) [13].

$$GER (Kcal/día) = 3.941 \dot{V}O_2 (ml/min) + 1.41 \dot{V}C\dot{O}_2 (ml/min) - 2.17 UN (g/día) \quad (1.1)$$

En (1.1) se asume que valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  no cambian en el tiempo y es por ello que se denotan como  $\dot{V}O_2$  y  $\dot{V}C\dot{O}_2$  en mililitros por minuto (*ml/min*), respectivamente. El valor promedio del nitrógeno ureico urinario (UN) en (1.1) está en gramos por día (*g/día*) y se asume que en condiciones estacionarias se cataboliza 6.3 gramos de proteínas en sangre por cada gramo de urea que se mide en un examen de orina de 24 horas [14].

La forma para obtener los valores promedio  $V\dot{O}_2$  y  $V\dot{C}O_2$  en (1.1) está bien establecida en la medicina y en el campo de nutriología clínica. En esta notación no se considera los diferentes métodos instrumentales que actualmente utilizan los monitores metabólicos comerciales [15]. La técnica instrumental que en esta tesis se propone si hace una diferencia en la notación para enfatizar que los valores promedio  $V\dot{O}_2$  y  $V\dot{C}O_2$  cambian en el tiempo y que son función de los métodos instrumentales para estimarlos. El modelo de la Figura 3.3 del capítulo de Metodología explica al detalle las diferencias entre los dos métodos instrumentales en CI que más comúnmente se utilizan, en los cuales se incluye una notación extendida que facilita como se miden las *variabilidades* y los valores promedio del intercambio gaseoso.

La premisa importante es que el intercambio gaseoso tiene variabilidad por la instrumentación y por la condición fisiología no-estacionaria de los pacientes durante un estudio de CI. Esta visión es nueva y obliga a redefinir la notación convencional del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  para incluir la no-estacionaridad en los estudios de CI. Así, a lo largo de esta tesis se define el intercambio gaseoso como  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  para hacer notar que depende del tiempo y para enfatizar que no siempre se mide los valores promedio en condición de estacionaridad. En cualquier caso, la notación comúnmente utilizada para el  $VO_2$  y  $VCO_2$  pasa a definirse en este escrito como se observa en (1.2).

$$\begin{aligned}
 \text{variabilidades del } VO_2 \text{ y } VCO_2 &= \text{variabilidades del } VO_2(t) \text{ y } VCO_2(t) \\
 &= \text{variabilidades del intercambio gaseoso} \\
 &= \text{variabilidades}
 \end{aligned}
 \tag{1.2}$$

El estado de la técnica estima los valores promedios del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  a partir de un modelo de variable aleatoria. El primer momento estadístico sirve para estimar los promedios mediante un conjunto de mediciones espaciadas regularmente, mientras que el segundo momento, en forma de desviación estándar ( $\sigma$ ), se utiliza para acotar la variabilidad del intercambio gaseoso. Esto último en teoría asegura que los estudios de CI se realizan en condiciones estacionarias. El modelo conceptual de medición que comúnmente se utiliza se sintetiza en las ecuaciones (1.3), (1.4) y (1.5). En ellas se incluye la recomendación de la guías clínicas que para este propósito establecen límites en la variación del intercambio gaseoso por medio de un coeficiente de variación (CV), el cual no debe sobrepasar de un  $\pm 5\%$  [16].

$$VO_2(t) = V\dot{O}_2 + \sigma \tag{1.3}$$

$$VCO_2(t) = V\dot{C}O_2 + \sigma \tag{1.4}$$

$$CV \cdot (100) = \frac{\sigma}{V\dot{O}_2} = \frac{\sigma}{V\dot{C}O_2} < \pm 5\% \tag{1.5}$$

Uno de los problemas a resolver es que el origen de la variación del GER no es posible justificarlo solo por las ecuaciones anteriores y por mediciones basadas en un modelo de variable aleatoria. Se debe considerar un modelo que incluya la variación del intercambio gaseoso por razones fisiológicas y por la imprecisión instrumental. Así, al quedar todo embebido en la “ $\sigma$ ”, no se tiene la capacidad de separar que es variabilidad fisiológica del ruido instrumental. El primer reto es crear un nuevo modelo del intercambio gaseoso que facilite realizar estudios de CI, donde la estacionaridad y la no-estacionaridad fisiológica de los pacientes se manifieste y que además se distinga el efecto de los métodos instrumentales que se utilizan de la CI.

En estudios anteriores donde se asumió que la variación del GER era solo de origen fisiológico se utilizó un solo tipo de calorímetro para separar la fuente de variación. Los resultados mostraron que la variación del GER dependía de la hora en un día en que se realizaban los estudios de CI, donde ésta llegó a ser mayor del 12.5 % en sujetos ambulatorios [17]. En estudios más recientes se asumió que el origen de la variación del GER se encuentra en la parte instrumental y para demostrar este supuesto se utilizaron hasta 3 diferentes calorímetros en una misma población de pacientes en cuidados críticos. Los resultados mostraron que la variación del GER llegó hasta un 64% en 24 horas sin llegar a concluir claramente cuáles fueron las causas instrumentales. Tampoco se aclaraban las diferencias entre métodos de medición en los que se basaron los monitores metabólicos utilizados [18]. Así, las preguntas de investigación que genera la evidencia anterior son las siguientes:

- a) ¿Cómo medir la variabilidad del intercambio gaseoso debido a la no-estacionaridad en estudios de CI?
- b) ¿Por qué al utilizar diferentes calorímetros se reporta una mayor variación del GER?

La respuesta a la segunda pregunta se ha buscado en estudios que también han comparado el desempeño de los monitores metabólicos de fabricación reciente contra otros que han sido considerados como de referencia en el estado de la técnica. Los primeros monitores metabólicos transportables y de bajo costo para realizar estudios de CI en diferentes medios clínicos en los años 80as fueron los modelos Deltatrac II o el Deltratrac MBM-100 de la marca Datex-Ohmeda, Suecia [19]. Estos equipos fueron considerados como los monitores metabólicos de referencia probablemente porque respondieron a las necesidades específicas del mercado de esos días y no por ser precisamente los mejores desde el punto de vista instrumental. Hasta la fecha ya están fuera de fabricación pero aun en el medio clínico se les considera como instrumentos de referencia cuando se compara el desempeño de las nuevas generaciones de monitores metabólicos contra ellos. Así los estudios comparativos entre calorímetros se han focalizado en demostrar que el CV en la mediciones es comparable a la de los primeros instrumentos de

referencia sin cuidar responder el origen de la variación del GER, específicamente por la no-estacionariedad en los estudios de CI [20].

Por otra parte, se observa que en estudios clínicos no se ha tenido cuidado en especificar las diferencias de los métodos instrumentales que soporta el diseño de los monitores metabólicos. En los trabajos solo se especifica marcas y modelos de equipos, probablemente porque se asume erróneamente que todos los calorímetros son iguales y que por estándares de fabricación todos deben de ser compatibles entre sí. La evidencia en la literatura comprueba que los calorímetros no son iguales y mucho menos que sean equivalentes entre si quedando en la obscuridad la metodología estandarizada para obtener las características de desempeño de los calorímetros. Las diferencias entre equipos se agudizan cuando se observa que los protocolos de medición recomendados también no son iguales entre fabricantes. Los trabajos para comparar monitores metabólicos se centran en estudios Bland-Altman que valoran concordancia entre instrumentos y para caracterizar el desempeño estático mediante la valoración solo de la precisión, sin atender a las características dinámicas porque en el modelo de medición prevalece que los valores promedio del  $\dot{V}O_2$  y  $\dot{V}CO_2$  son constantes en el tiempo [21].

El trabajo reciente de Schadewaldt P *et al* en el 2013 presenta una excelente definición de los problemas a resolver con la idea de comprender el origen de la variación del GER. En él se identifica como principal fuente de variación la falta de repetibilidad instrumental en la estimación el intercambio gaseoso [22]. Es por ello que los autores se enfocaron en comparan el desempeño de los calorímetros Vmax Encore (Sensor Medix de GE Health Care, USA ) y el del Deltratrac MBM-100 (Datex, Suecia). En el trabajo proponen que para interpretar correctamente los estudios de CI se requiere de una corrección de la variabilidad del intercambio gaseoso en forma post-calorimetría. El método se basa en corregir los valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  utilizando un simulador *in vitro* a manera de mimetizar inversamente los resultados de un estudio de CI *in vivo* por medio de un ensamble instrumental que simula mediante flujos y concentraciones de  $O_2$  y  $CO_2$  calibrados los resultados del estudio de CI. Así, esta metodología logra corregir la variabilidad del intercambio gaseoso hasta en un 10% que mejorar la estimación de los substratos metabólicos y del cociente respiratorio. Sin embargo, los autores enfatizan que el simulador solo trata calorímetros con escafandra para realizan la captura de los gases espirados. En este trabajo llama la atención que no se llega a proponer un nuevo modelo de medición que explique el origen de la variación del GER por las diferencias entre los métodos instrumentales en los equipos analizados.

Los métodos instrumentales que se utilizan para realizar estudios de CI se basan en circuitos neumáticos abiertos o cerrados [23]. Los monitores metabólicos basados en circuitos abiertos o de transferencia de masa son portátiles y se aplican para diagnosticar y controlar pacientes ambulatorios y en cuidados intensivos [24]. Contrariamente, los calorímetros de circuito cerrado o sin transferencia de masa son lentos y voluminosos, limitando su aplicación a

laboratorios de investigación. La Figura 1.1 esquematiza las diferencias principales que se genera entre los principales métodos instrumentales: En (A) se muestra un circuito abierto con cámara de mezcla y en (B) se muestra un calorímetro a circuito cerrado.

En el caso de los monitores metabólicos a circuito abierto estos a su vez se dividen en calorímetros con cámara de mezcla (CM) como el sistema de la Figura 1.1.(A) y en calorímetros sin cámara o de respiración a respiración (RaR). En este último tipo de monitores metabólicos el sujeto bajo estudio expulsa los gases espirados directamente a la atmósfera sin pasar por una cámara de mezcla. Contrariamente, en los monitores metabólicos con CM el propósito de la misma es homogenizar el gas alveolar con el gas del espacio muerto ( $V_D$ ) que se encuentra en la boca, nariz, tráquea, bronquios y bronquiolos y que no participa en el intercambio gaseoso [25].

El común denominador entre los métodos instrumentales de CM y RaR es que miden el mismo conjunto de variables físicas para que de ellas indirectamente se estime el intercambio gaseoso. La diferencia entre métodos radica en el desempeño dinámico más que en el estático al producir diferentes anchos de banda la cámara de mezcla. Las diferencias dinámicas entre métodos se puntualizan en esta tesis en el modelo de medición que se propone en capítulo de Metodología y que se desarrollan a lo largo del mismo mediante el uso de teoría de sistemas digitales.

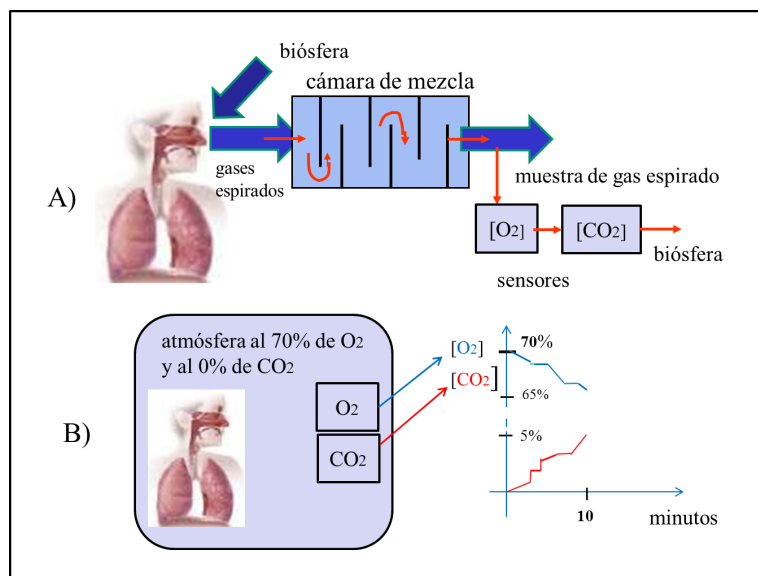


Figura 1.1. (A) muestra un calorímetro a circuito abierto con cámara de mezcla (CM) donde la transferencia de masa es hacia la biósfera. (B) muestra un monitor metabólico a circuito cerrado el cual se caracteriza por no hacer transferencia de gases a la atmósfera. En este último sistema el sujeto bajo estudio se introduce en una cámara cerrada con una atmósfera controlada típicamente al 70% de  $O_2$  y 0% de  $CO_2$ . Así, el sujeto conforme empieza a respirar genera un aumento en la concentración de  $[CO_2]$  al 5% en 10 minutos y una disminución en la concentración de  $[O_2]$  al 65% como se observa en las señales que se grafican a la salida de los sensores.

Las variables físicas que todo calorímetro mide son: fracciones de  $[O_2]$  y  $[CO_2]$ , flujo de los gases espirados e inspirados, presión barométrica ( $P_B$ ) y temperatura de los gases espirados (T) en °C. La medición de la  $P_B$  es para reportar el  $V\dot{O}_2$  y  $V\dot{C}O_2$  como volúmenes estandarizados, cuando en realidad el volumen corriente ( $V_T$ ) se realiza en las condiciones de medición que proporciona el cuerpo humano (BTPS= body, temperature, pressure, saturated). Así, los estudios de CI reportan los valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  en condiciones de medición referenciados al nivel del mar (STPD= standard, temperature, pressure, dry).

Los valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  en ml/minuto son variables estimadas y corregidas de acuerdo a la ley de los gases [26]. Los detalles de cómo se calcula los valores promedio en estado estacionario se encuentra en el capítulo de Antecedentes de esta tesis.

El estado de la técnica en el diseño de monitores metabólicos mantiene el paso con el avance tecnológico. En los monitores se utiliza una amplia gama de sensores y transductores con diferentes características de desempeño para la implementación principalmente de métodos instrumentales del tipo a circuito abierto [27]. En las pruebas de banco los monitores metabólicos generalmente presentan precisiones menores al  $\pm 2\%$  en la medición de los valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ . Así, la variación del GER encontrada en estudios clínicos no se justifica por las características estáticas de los transductores sino más bien se piensa que depende de las características dinámicas que se forman por las diferentes configuraciones neumáticas de los métodos instrumentales y que se discuten al final de esta tesis.

Por otra parte, el diseño de los monitores metabólicos responde a la gran variedad de ambientes clínicos y a las necesidades anatómicas y fisiológicas de los pacientes. La definición del rango dinámico del flujo espirado mediante el volumen corriente ( $V_T$  en ml/respiración) hace la diferencia sobre el tipo de población para la cual se diseñan los calorímetros. El rango dinámico varía desde 25 (ml/respiración)  $< V_T <$  hasta 800 (ml/respiración). También las mediciones del intercambio gaseoso son función del género y de la edad de los sujetos bajo estudio [28]. Así, la complejidad en el diseño de monitores metabólicos se observa por las necesidades fisiológicas de los pacientes a las que responden y por las características de desempeño que están altamente relacionadas al precio comercial de este tipo de equipos. Por ejemplo, los pacientes en terapia intensiva requieren monitores metabólicos que están en el orden de los 50 mil USD, mientras que los calorímetros para los consultorios médicos y para gabinetes de nutriología clínica, que tratan pacientes obesos o con sobrepeso, está en el orden de los 15 mil USD. Sin embargo, ningún fabricante especifica las características de sus equipos por el ancho de banda cuando se utilizan diferentes tamaños de cámara de mezcla o por la sensibilidad para detectar la no-estacionaridad en los estudios de CI.

La no-estacionaridad en los estudios de CI se genera cuando los sujetos o pacientes bajo estudio se encuentran sometidos a estímulos estresantes del medio ambiente. El resultado es que

más del 50% de los estudios de CI frecuentemente superan la ventana de CV del  $\pm 5\%$  aun cuando se asegura que los estudios se realizan en condiciones controladas para tener condiciones de estacionaridad en los mismos [29]. Un aumento en la variación del GER se observa por la ya tipificada *reactividad fisiológica* que se asocia al uso de diferentes dispositivos en la captura y medición de los gases espirados como son las máscaras, escafandras o boquillas de pacientes [30]. Este efecto sobre la variabilidad del GER depende en mayor o menor proporción del método instrumental utilizado en los calorímetros y del protocolo de medición asociado al estudio de CI [31].

La variabilidad del GER también depende de la ventana de tiempo que se utiliza para la estimación de los valores promedio del  $\text{VO}_2(t)$  y  $\text{VCO}_2(t)$ . El tamaño de ventana es arbitrario y va desde 15 minutos hasta 60 minutos cuando en un modelo de variable aleatoria se utiliza un promedio de promedios para aumentar el intervalo de confianza con la que se quiera predecir el  $\dot{V}\text{O}_2$  y  $\dot{V}\text{CO}_2$ . Esto para finalmente estimar el gasto energético total (GET) en 24 horas. Así el propósito de un estudio de CI es obtener datos del intercambio gaseoso en la menor ventana de medición posible para medir el GET con la mayor certeza posible a partir de la estimación del GER. Así, establecer la duración de la ventana idónea para establecer un estándar de trabajo en estudios de CI ha sido motivo de controversia precisamente porque aquí se considera que el origen de la variación del GER ha quedado sin aclararse apropiadamente.

Los fabricantes de calorímetros no siguen algún estándar que especifique el tamaño de la ventana para realizar un estudio de CI. Esto ha significado que cada empresa promueva sus equipos con sus propias características de desempeño y con su propia definición de ventanas de medición. La mayoría de los calorímetros comerciales de hoy en día utilizan configuraciones a circuito abierto porque comparan favorablemente contra las configuraciones a circuito cerrado al poder realizar estudios de CI en tiempos menores con exactitudes aceptables para la clínica y con menor agresividad hacia los pacientes [32].

La guía clínica trata de estandarizar los estudios de CI estableciendo que los pacientes lleguen en condiciones de un ayuno mayor a las 8 horas para que el CV se mantenga menor a un  $\pm 5\%$  en cualquier intervalo de 5 minutos en una ventana de medición de al menos 15 minutos, a manera de cómo se limita una relación señal-ruido de cualquier información fisiológica aleatoria. La guía no recomienda algún tipo de calorímetro en específico con un método instrumental predefinido. Sin embargo, se infiere que está dedicada al empleo de monitores metabólicos con métodos instrumentales a circuito abierto como los de CM y de RaR. Así, el tiempo de ventana promedio que se utiliza en ambos métodos está en el rango de los 30 minutos y la repetibilidad que se logra en estudios de CI controlados en los valores promedio  $\dot{V}\text{O}_2$  y  $\dot{V}\text{CO}_2$  es del orden del 2%, cuando se utiliza un mismo instrumento en un mismo paciente [33].

En resumen, los criterios médicos que prevalecen por las guías clínicas y por el estado de la técnica desarrollado por empresas comerciales han subestimado la necesidad de desarrollar un



modelo de medición en estudios de CI que explique los siguientes hechos: (a) solo el 54 % de los estudios de CI en pacientes ambulatorios cumplen con el CV arriba señalado [34]. (b) Existen trabajos que señalan estudios de CI que alcanzan valores del CV por arriba del  $\pm 10\%$  solo por la *reactividad fisiológica* [35]. (c) Existen estudios que presentan una gran variación del GER en experimentos intra-sujetos debido a la hora en la que se realizan los estudio de CI, observándose que esta variación es mayor durante las primeras horas de la mañana (12.5 %) y menor durante las horas del mediodía (6%) [36]. (d) Hay trabajos que evidencian que la variación del GER se desarrolla desde el 7% hasta el 63 % entre sujetos ambulatorios y pacientes en cuidados críticos, respectivamente. Esto cuando se utilizan desde uno hasta cinco tipos de calorímetros diferentes al mismo tiempo en la misma población de estudio [37]. (e) Los monitores metabólicos para hospitales y para gabinetes médicos muestran diferentes cifras de desempeño aunque se asume que están estandarizados en el método instrumental que soporta su diseño [38]. (d) Las empresas que diseñan calorímetros claman por separado que sus equipos son los mejores del mercado sin establecer claramente los métodos instrumentales a circuito abierto o circuito cerrado que utilizan en sus diseños. También no reportan las características dinámicas que definen el ancho de banda que tienen para medir la variabilidad del intercambio gaseoso o el modelo de medición para estimar apropiadamente los valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  [39].

Por lo tanto, el problema general en el estado de la técnica es la falta de interés para desarrollar una técnica instrumental con capacidad para medir separadamente las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ . Estudiar la variabilidad del intercambio gaseoso en ventanas viables de medición del orden de los minutos es una premisa técnica en esta tesis. Esto bajo el supuesto que el método instrumental de RaR tiene un ancho de banda suficiente para seguir la dinámica de las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ . En base a esta discusión se define el problema, las premisas de trabajo, la hipótesis y los objetivos como sigue:

### **1.3) El problema**

*El origen y naturaleza de la variabilidad del intercambio gaseoso no se ha estudiado lo suficiente para explicar las variaciones del GER. Esto al considerar que la no-estacionaridad y las características dinámicas de los monitores metabólicos son las fuentes principales de variabilidad en los estudios de CI.*

### **1.4) Las premisas de trabajo**

- (a) *Las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  no deben considerarse como ruido instrumental sino como un reflejo de la no-estacionaridad en los estudios de CI.*

- (b) *Un modelo de proceso estocástico es más apropiado para medir las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  que un modelo de variable aleatoria. Así el análisis de la potencia espectral es suficiente para develar cualquier ritmicidad cíclica en la variabilidad del intercambio gaseoso.*
- (c) *Un calorímetro híbrido con las técnicas instrumentales de CM y RaR permite medir separada y simultáneamente los valores promedio y las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ .*

### **1.5) La hipótesis de trabajo**

*La variabilidad del intercambio gaseoso contiene información fisiológica que explica la variación del GER cuando existe falta de estacionaridad en los estudios de CI.*

### **1.6) El objetivo general**

*Realizar un estudio piloto en una población de jóvenes voluntarios donde se les mida separadamente los valores promedio y las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ . Esto mediante los métodos de CM y de RaR y aplicando una maniobra de clinostatismo y ortostatismo para generar estacionaridad y no-estacionaridad en los estudios de calorimetría indirecta.*

### **1.7) Los objetivos específicos:**

- *Desarrollar una técnica instrumental híbrida que incluya los métodos de CM y RaR para medir simultáneamente los valores promedio y las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ , respectivamente.*
- *Desarrollar un modelo instrumental para medir la variabilidad del intercambio gaseoso por series de tiempo discreto con la capacidad de separar la medición de los valores promedio de la medición de las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ .*
- *Desarrollar un sistema basado en Math-Lab para medir las series de tiempo discretas de la variabilidad del intercambio gaseoso mediante análisis espectral.*
- *Diseñar un protocolo experimental intra-sujetos para medir las variabilidades a una población piloto congruente con el objetivo general.*

## II. ANTECEDENTES

### 2.1) Intercambio gaseoso

El intercambio gaseoso en calorimetría indirecta o en otras áreas de la medicina se define como el estudio de la fisiología del pulmón cuando éste transporta los gases de la respiración desde la biósfera hasta el torrente sanguíneo y viceversa. El consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) y la producción del bióxido de carbono ( $VCO_2$ ) cuantifican el intercambio gaseoso. La medición del intercambio gaseoso en CI es para saber cómo el sistema metabólico realiza la oxidación de los substratos metabólicos para finalmente obtener energía bioquímica que se utiliza para el transporte activo, generación de tejido y en general para la preservación de la homeostasis celular [40].

El intercambio gaseoso respiratorio (IGR) a nivel de boca y el intercambio gaseoso celular (IGC) se observa en la Figura 2.1. El IGR aquí se denota como discreto ( $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$ ) para enfatizar que depende de cada respiración. Así el índice  $n=1,2,\dots$ , especifica cada respiración en una ventana de observación. Contrariamente el IGC se denota en la Figura 2.1 como continuo en el tiempo a nivel de órganos para mantener el catabolismo celular estable. Ambos intercambios son iguales cuando existe condiciones de estacionaridad fisiológica de tal forma que al medir el IGR implícitamente se está midiendo el IGC en paciente bajo estudios de CI [41].

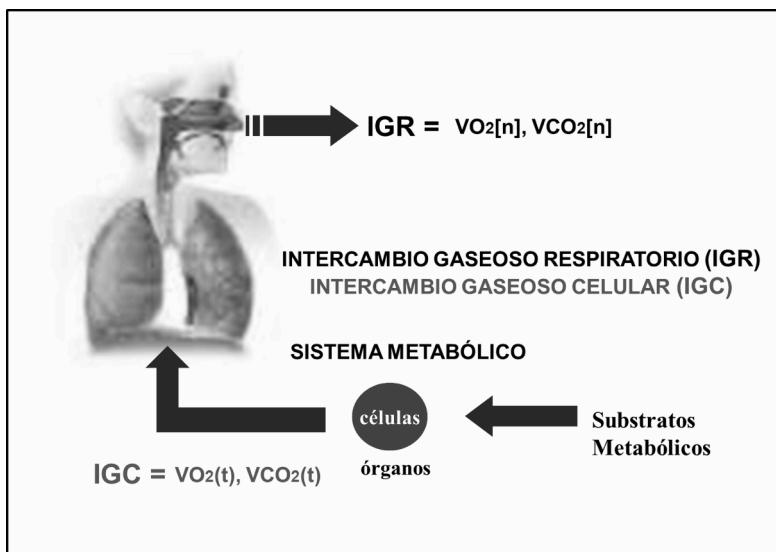


Figura 2.1. El intercambio gaseoso respiratorio (IGR) es consecuencia del intercambio gaseoso celular (IGC). Ambos intercambios se refleja mutuamente solo cuando existe un estado estacionario fisiológico. Un problema frecuente en la literatura es que el IGR se confunde con el IGC por la nomenclatura empleada. Aquí, el primero es discreto ( $VO_2[n]$ ,  $VCO_2[n]$ ) y el segundo es continuo en el tiempo ( $VO_2(t)$ ,  $VCO_2(t)$ ).

Existe confusión en la interpretación del IGR cuando las condiciones no son estacionarias. El IGR se utiliza para calcular el cociente respiratorio ( $CR = \frac{v\dot{CO}_2}{v\dot{O}_2}$ ) y por lo tanto se espera que refleje el catabolismo a nivel celular. La confusión se genera porque la notación del IGC es la misma que del IGR y cuando no se considera que  $IGR = IGC$  solo en condiciones de estacionaridad [42].

El pulmón realiza el IGR al estar sus gases físicamente en contacto con el sistema cardiocirculatorio a través de la pared alveolar, el espacio intersticial y la pared de los capilares pulmonares como se observa en la Figura 2.2. La difusión de gases es bidireccional en el pulmón y se lleva a cabo en contra sentido para transportar los gases de  $O_2$  y  $CO_2$ . Es decir, el pulmón transporta el primero hacia el interior mientras que simultáneamente lleva a cabo la extracción del segundo hacia la atmósfera. La secuencia de eventos se realiza sincronizando la mecánica respiratoria mediante el control neuronal proveniente del sistema nervioso autónomo (SNA) y mediante el control del flujo sanguíneo conocida como perfusión [43].

Las vías áreas del pulmón se conectan al medio externo por medio de la boca y la nariz para responder con el aire necesario de la biósfera a la demanda en la oxidación de los substratos metabólicos. El pulmón también tiene funciones secundarias para preservar la homeostasis celular como es la preservación del equilibrio acido-base, la regulación de equilibrio hídrico, la regulación del transporte de calor y la función indirecta que ayuda al bombeo de la sangre incrementando el retorno venoso por su presión negativa respecto a la atmósfera [44].

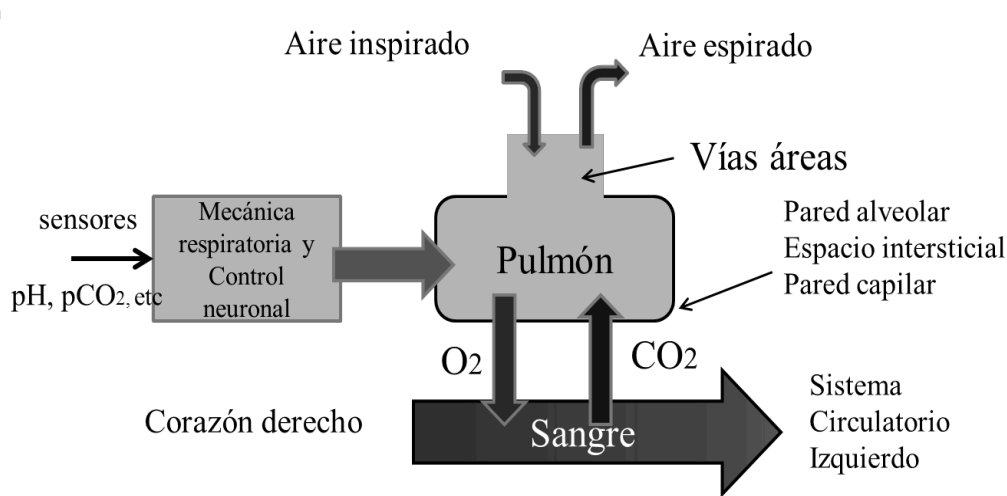


Figura 2.2. Función básica del sistema respiratorio. Los pulmones se mueven por la mecánica respiratoria, gracias a los músculos del diafragma y a la estructura ósea de la caja torácica. El control neuronal se ejerce sobre la mecánica respiratoria cuando diferentes sensores específicos señalizan la  $pCO_2$  y el pH para modificar la forma de operar el intercambio gaseoso. El objetivo del intercambio gaseoso respiratorio es llevar el  $O_2$  inspirado a través de la pared alveolar y después al torrente sanguíneo. Esto mientras el  $CO_2$  es también extraído de la sangre por la pared capilar, espacio intersticial y pared alveolar para que por la mecánica respiratoria éste sea ventilado hacia la atmósfera, (figura adapta del libro del Dr. Max E. Valentinuzzi [44])

En la Figura 2.2, el gas inspirado contiene una presión parcial de  $O_2$  ( $pO_2$ ) de 158 milímetros de mercurio (mmHg) y de 0.3 mmHg de presión parcial del  $CO_2$  ( $pCO_2$ ). Esto cuando las personas están al nivel del mar, donde la presión barométrica ( $P_B$ ) es de 760 mmHg y la fracción parcial del  $O_2$  ( $FIO_2$ ) se asume al 21%. Análogamente, el gas espirado tiene una  $pO_2$  de 100 mmHg y una  $pCO_2$  de 40 mmHg cuando sucede un catabolismo balanceado al oxidar los substratos metabólicos de carbohidratos, grasas y proteínas en proporciones aproximadas de un 50%, 30% y 20%, respectivamente.

Debe ser claro que también existen gradientes de concentración entre los gases disueltos en la sangre y los que se encuentran a nivel del pulmón. Así, la  $pO_2$  es de 40 y la  $pCO_2$  es de 46 mmHg en la sangre del corazón derecho, mientras que la  $pO_2$  es 150 y la  $pCO_2$  es de prácticamente de 0 mmHg en el circuito del corazón izquierdo. Así el IGR cumple al crear las condiciones idóneas para que la  $pO_2$  sature la molécula de hemoglobina que finalmente transporta el  $O_2$  al interior del cuerpo humano [45].

La mecánica respiratoria se conceptualiza al observar el movimiento de la caja torácica representada en la Figura 2.3. Esta es la encargada de meter y sacar el aire de los pulmones al expandir y regresarlos a su volumen original. Los mecanismos responsables son dos:

1. Los movimientos del diafragma hacia arriba durante la inspiración y hacia abajo durante la espiración hacen que el volumen de la caja torácica se incremente y decremente, respectivamente. El 70 al 75 % de respiración se realiza por este mecanismo cuando el nervio frénico en sus dos bifurcaciones inerva y sincroniza cada mitad del diafragma que es un músculo esquelético.
2. Las caras frontales de las costillas suben y bajan cuando pivotean en la columna vertebral. Así, en la Figura 2.3 se observa cómo los músculos intercostales funcionan como correas o cintas para levantar las costillas incrementando a D2 o disminuyendo a D1 el diámetro anteroposterior del tórax, sin cambiar el diámetro lateral.

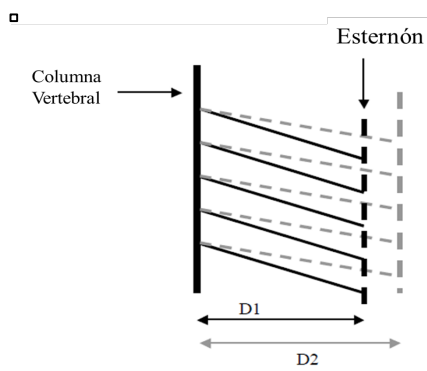


Figura 2.3. Cambios en el diámetro anteroposterior de la cavidad torácica. D2 se incrementa sobre D1 por la acción de los músculos intercostales en la mecánica respiratoria (Figura adaptada del libro de Dr. Valentinuzzi [44]).

## 2.2) Volúmenes y capacidades en el intercambio gaseoso

El pulmón tiene dos volúmenes como se observa en la Figura 2.4. El volumen alveolar ( $V_A$ ) y el volumen del espacio muerto ( $V_D$ ). En forma sencilla se observa que ambos volúmenes participan en el volumen espirado ( $V_e$ ) o en el inspirado ( $V_i$ ) según sea el ciclo de la respiración quedando esta última definida por el volumen corriente ( $V_C$ ).

El volumen alveolar es el único volumen que participa directamente en el intercambio gaseoso. Sin embargo, en una ventilación aparentemente normal el  $V_i$  no necesariamente llega al  $V_A$ , a menos que supere la magnitud del volumen  $V_D$  para que realmente suceda el intercambio gaseoso. La fracción del aire inspirado que queda atrapado en la boca, nariz, garganta, tráquea, bronquios y bronquiolos es lo que forma el  $V_D$  que no participa en el intercambio gaseoso.

En la clínica se sigue la “regla de dedo” que la magnitud del  $V_D$  es directamente proporcional al peso del individuo multiplicado por 2. Así una persona que pesa 80 Kg debe tener aproximadamente 160 ml de volumen  $V_D$ . Es claro que finalmente el tamaño del tórax está asociado directamente a la cantidad de aire que un pulmón puede mover por cada respiración.

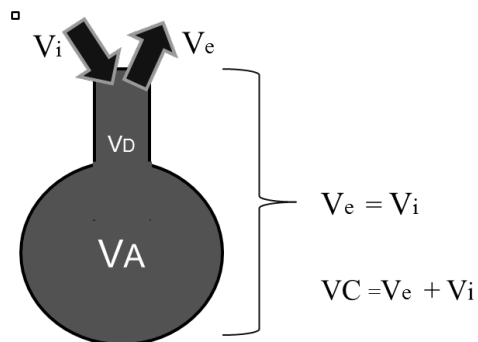


Figura 2.4. El volumen espirado  $V_E$  está conformado por el volumen alveolar  $V_A$  y el volumen muerto  $V_D$ . Debe ser claro que  $V_A$  es el único volumen que participa en el intercambio gaseoso y que  $V_E = V_i$  son iguales solo para el caso que el cociente respiratorio  $CR = 1$ .

Así, en un volumen corriente típico  $V_C = 500$  ml, solo el 25 % del aire no participa en el intercambio gaseoso. La función de la ventilación se compromete ya sea cuando el porcentaje anterior se incrementa o cuando existen alteraciones en los alveolos o en el flujo sanguíneo (perfusión) que no permite el transporte del  $O_2$  o la extracción del  $CO_2$ .

La función de la mecánica respiratoria se mide por las capacidades y volúmenes que intervienen en el intercambio gaseoso. Un espirómetro que mide los volúmenes inspirado y espirado es el instrumento ideal para estudiar las mecánicas respiratoria [46].

La Figura 2.5 muestra la mecánica respiratoria mediante los flujos registrados por un espirómetro mientras un paciente sigue las instrucciones para realizar las maniobras que se le indican para develar las capacidades y los volúmenes del pulmón. Aquí es importante hacer notar que los flujos se interpretan como volúmenes en Litros/minuto o ml/min porque fue así como se definió desde un principio la fisiología respiratoria [47].

El volumen de reserva inspiratorio (VRI) se mide al pedirle al paciente que siga la instrucción de inspirar volumen al máximo, mientras que el volumen de reserva espiratorio (VRE) se mide cuando el paciente llega a espirar también en forma máxima, llegando solo al umbral del volumen residual (VR). El volumen corriente (VC) (the tidal volumen =  $V_T$ ) es el volumen de aire que se mueve con cada respiración en ml/respiración (ml/res). Esto cuando la persona o paciente no hace esfuerzo alguno. La suma de los volúmenes inspirados y espirado ( $V_I + V_E$ ) componen al VC. Así la capacidad vital (CV) es la suma de VRI + VRE y la capacidad residual funcional (CRF) es la suma de VRE + VR porque se asume que el VR es constante en el tiempo y que también interviene en el intercambio gaseoso. Finalmente, la capacidad inspiratoria (CI) queda definida como VC + VRI.

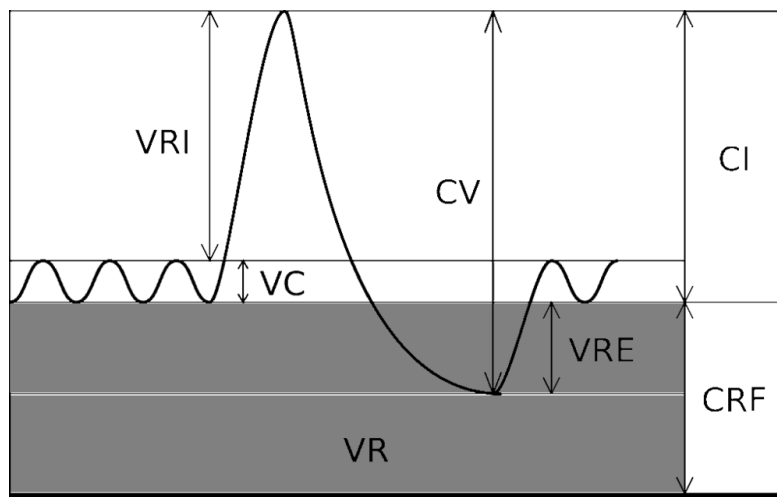


Figura 2.5.- Ejemplo de un registro de la mecánica respiratoria por espirometría. Un paciente o sujeto de observación se le indica que siga maniobras para develar los volúmenes y capacidades del pulmón. La capacidad vital (CV) es un parámetro de la mecánica respiratorio que es fácil de medir y que fácilmente se asocia a la fisiopatología del pulmón. El volumen de reserva (VR) así como la capacidad residual funcional son los parámetros de la mecánica respiratoria que son complejos para su medición.

### **2.3) Calorimetría indirecta**

La técnica de calorimetría indirecta (CI) se ha utilizado por más de 40 años con el propósito de medir el gasto energético en reposo (GER) y para calcular la utilización de los substratos metabólicos (carbohidratos, grasas y proteínas) en el mismo. Esto en pacientes ambulatorios y en cuidados críticos [48]. El objetivo principal de la CI es ayudar a los médicos y nutriólogos para tomar decisiones estratégicas de cómo controlar la respuesta del sistema metabólico para preservar la homeostasis en la enfermedad y en la salud. La estrategia se basa en estimar objetivamente los requerimientos energéticos de un ser humano al calcular el gasto energético total (GET) en 24 horas. Esto se realiza mediante la medición del GER por estudios de CI de duración corta que van desde 20 hasta 60 minutos para no someter a los pacientes a un discomfort innecesario. El beneficio directo se obtiene al estimar el GER para desarrollar apoyos nutricionales objetivos muy de acuerdo a la fisiología de cada paciente sin acudir a estimadores por género, talla y edad que han demostrado ser incorrectos entre diferentes tipos de poblaciones y que no capturan la dinámica metabólica correctamente producto a su vez de la dinámica del intercambio gaseoso [49].

Así, la CI es una técnica de diagnóstico y de tratamiento que se utiliza en el campo de la medicina y de la nutriología clínica. Los estudios de CI sirven para dosificar dietoterapias en pacientes ambulatorios y en cuidados críticos en diferentes situaciones como las siguientes:

- Tratamientos preventivos para la obesidad y control de peso evitando enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes, hipertensión, insulina resistencia, y otras. Esto sin necesidad de recurrir a estudios costosos de laboratorio clínico [50].
- Estrategias de apoyo nutricional en pacientes en cuidados intensivos para minimizar los riesgos de las terapias. Por ejemplo, una apoyo parenteral total (APT) es la clave para realizar el destete ventilatorio apropiado en pacientes adultos mayores de alto riesgo [51].
- Monitoreo metabólico en pacientes sometidos a terapias prolongadas de fármacos para prevenir o corregir alteraciones funcionales metabólicas y endocrinas [52].
- Monitoreo para determinar la eficacia de la farmacoterapia en la diabetes, hipotiroidismo, hepatopatías y otras enfermedades que al combinarlos con dietas rigurosas alteran la función del sistema metabólico [53].
- Monitoreo de la desnutrición por medio del cociente respiratorio CR para saber si un paciente mejora o empeora en padecimientos de anorexia y bulimia [54].

La variedad de problemas médicos en los que ayuda la CI han permitido que se le considere como un "estándar de oro" para determinar la función del sistema metabólico [55]. Los resultados de este trabajo se considera ayudarán a entender la dinámica metabólica. Los estimadores



antropométricos y los basados en mediciones estáticas como el de Harris y Benedict definitivamente son de uso controversial para medir la dinámica del metabolismo [56].

#### 2.4) *Intercambio gaseoso en estado estacionario*

La estimación del intercambio gaseoso en estado estacionario demanda a su vez la medición de variables fisiológicas que se encuentran en estado estacionario. Las ecuaciones (2.1) y (2.2) muestra la forma común para el cálculo del intercambio gaseoso.

$$\mathbf{V\dot{O}2} = (FIO_2 - FEO_2) \cdot \mathbf{V_E} \cdot [\text{Factor de Haldane}] \quad (2.1)$$

$$\mathbf{V\dot{C}O2} = (FECO_2) \cdot \mathbf{V_E} \quad (2.2)$$

Dónde:

$V\dot{O}2$  : Consumo de oxígeno en mililitros por minuto (ml/min)

$V\dot{C}O2$  : Producción de bióxido de carbono en mililitros por minuto (ml/min)

$V_E$  : Volumen minuto en litros por minuto (L/min) =  $F_R \cdot V_T = F_R \cdot \int_0^{res} f(t) dt$

$F_R$  : Frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto (res/min).

$V_T$  : Volumen corriente VC (o tidal volumen) en (ml/res).

$f(t)$  : Flujo instantáneo emitido durante una respiración en litros por segundo (L/seg).

$$[\text{Factor de Haldene}] = \left[ \frac{1 - FEO_2 - FECO_2}{(1 - FIO_2)} \right] \quad (2.3)$$

$FIO_2$  : Fracción de oxígeno inspirado en % en estado estacionario. El 21% se inspira cuando se los gases provienen de la atmósfera.

$FEO_2$  : Fracción de oxígeno espirado se encuentra entre el 15-18%, cuando la fracción inspirada es del 21%.

$FECO_2$  : Fracción espirada de bióxido de carbono en estado estacionario generalmente se encuentra entre 3-5%, cuando el gas inspirado es de la atmósfera.

## 2.5) Gasto energético en reposo (GER)

El cálculo del GER y la utilización de los substratos metabólicos se realizan por medio de un balance de masa y energía, donde la medición del  $\dot{V}O_2$  y el  $\dot{V}CO_2$  se utilizan para conformar un sistema de ecuaciones que permite calcular los substratos metabólicos. Los coeficientes de este sistema son derivados de estudios controlados en los cuales se controló la ingesta para diferentes rangos del CR en poblaciones de referencia [57]. El sistema de ecuaciones para un rango de  $0.70 < CR < 1.0$  está dado por las ecuaciones de la (2.4) a la (2.7):

$$GER_m = a_1 PRO_m + b_1 CAR_m + c_1 GRA_m \quad (2.4)$$

$$\dot{V}O_2 = a_2 PRO_m + b_2 CAR_m + c_2 GRA_m \quad (2.5)$$

$$\dot{V}CO_2 = a_3 PRO_m + b_3 CAR_m + c_3 GRA_m \quad (2.6)$$

$$PRO_m = 6.25 (A \times UN + B) / (1440) \quad (2.7)$$

Dónde:

$PRO_m$ ,  $CAR_m$ , y  $GRA_m$  : Son los substratos metabólicos de las proteínas, carbohidratos y grasas, que el GER catabolizan por minuto, respectivamente.

UN: Es el nitrógeno ureico urinario excretado en orina de 24 horas (g/día).

A: Es el factor que relaciona lo estimado con lo utilizado del nitrógeno excretado en orina.

B: Es un factor de pérdida de nitrógeno por heces fecales por día (g/día).

6.25: Es el factor de conversión entre el nitrógeno medido en orina (gr/día) y la cantidad de proteína catabolizada en sangre.

1440: Son el número de minutos en 24 horas.

$a_1$ ,  $b_1$ ,  $c_1$  : Son coeficientes que expresan las calorías que se produce por el catabolismo de un gramo de proteína, carbohidrato, y grasa (Kcal/gr).

$a_2$ ,  $b_2$ ,  $c_2$ : Son coeficientes que expresan la cantidad de oxígeno que es necesario por el catabolismo de un gramo de proteína, carbohidratos, y grasa (L/gr).

$a_3$ ,  $b_3$ ,  $c_3$ : Son coeficientes que expresan la cantidad de bióxido de carbono producido por el catabolismo de un gramo de proteína, carbohidratos, y grasas (L/gr), respectivamente.

Así, el GER se estima a partir de resolver el sistema de ecuaciones arriba mencionado, cuando se mide indirectamente el  $PRO_m$  por el NUU (Nitrógeno Uréico Urinario), y el

$\dot{V}O_2$  y  $\dot{V}CO_2$  por estudios de CI. La selección del conjunto de coeficientes “a, b y c” son función de los valores del cociente respiratorio no-proteico en las ecuaciones (2.8) y (2.9) que son función de la fase catabólica en la que se encuentra el cuerpo humano, tal y como sugiere Cutler *et al* en [57].

$$CR = \frac{\dot{V}O_2}{\dot{V}CO_2} \quad (2.8)$$

El valor del CR indica el tipo de substrato metabólico que participa en el GER, cuando el rango está en  $0.70 \leq CR \leq 1.3$ . Específicamente, la literatura acepta las siguientes relaciones:

CR= 0.73 cuando hay un catabolismo de grasas. (2.9.a)

CR= 0.82 cuando existe un catabolismo de proteínas, y (2.9.b)

CR= 1.00 cuando exclusivamente existe un catabolismo a base de carbohidratos. (2.9.c)

En el caso de un  $CR \geq 1.00$  se asocia a la síntesis de carbohidratos (anabolismo) y cuando el  $CR \leq 0.73$  se asocia a la producción de cuerpos cetónicos. Esto último como un escenario catabólico indeseable porque significa el último recurso del cual echa mano el metabolismo para mantener la energía que requiere el cerebro. Esto sucede en el caso de los pacientes diabéticos que llegan a caer en el choque hipoglucémico o diabético.

Aquí es importante mencionar que la presión barométrica ( $P_B$ ) del lugar donde se realiza el estudio de CI se utiliza junto con la temperatura (T) de los gases espirados para hacer la corrección de los volúmenes a condiciones normales de medición BTPS (Body, Temperature, Pressure, Saturated) contra las condiciones estándares de referencia que se acostumbra para reportar al nivel del mar STPD (Standard, Temperature, Pressure, Dry), siendo estas últimas las que se utilizan para reportar el  $\dot{V}O_2$  y el  $\dot{V}CO_2$ .

Existen otras formas de calcular el GER al utilizar estimadores como el de Weir que son frecuentemente utilizados por nutriólogos. Sin embargo, el error de estimación tiene un peso cercano al 30 %, a pesar que en la literatura se menciona que una variación de más de 100 Kcal por diferentes métodos es de importancia clínica para la toma de decisiones médicas [58].

El protocolo de medición para estimar el GER por CI en estado estacionario exige condiciones controladas del medio ambiente y del paciente. Las guías médicas establecen un mínimo de condiciones para realizan estudios de CI:

- Colocar el paciente en posición supina boca arriba (clinostática).
- Controlar el medio ambiental para evitar estímulos a los pacientes por ruido, cambios de temperatura, estímulos luminosos y corrientes de aire.

- Controlar la calidad de las mediciones mediante calibraciones periódicas de los monitores metabólicos con mezclas grado patrón de gases fisiológicos.
- El paciente ambulatorio debe estar en un ayuno de 12 horas antes de practicarle un estudio de CI por un tiempo no mayor a los 60 minutos.
- Los pacientes en cuidados críticos es recomendable que se encuentren en condiciones controladas en ingesta por alimentación enteral y/o parenteral y con el control de medicamentos que puedan alterar la función del sistema metabólico.
- En cuidados intensivos las mediciones del intercambio gaseoso pueden ser intermitentes cada hora o continuas utilizando el circuito de apoyo ventilatorio y sin interferir con las presiones parciales del mismo.
- En cualquier caso de paciente, antes de realizar un estudio de CI, debe controlarse el grado de cualquier estresor psicológico que genere una reactividad fisiológica. Incluso es deseable minimizar el estrés generado por los dispositivos de captura de los gases espirados como es el uso de mascarillas, boquillas o escafandras (cannopy) que en muchos pacientes generan desde simple malestar, claustrofobia o hasta una reactividad fisiológica.

## **2.6) Controversias de la CI**

El gasto energético del cerebro, hígado, corazón y riñones contabiliza en el 60 y 70 % del GER y se presume que se mantiene constante a lo largo del tiempo, en un mismo sujeto en observación, cambiando únicamente la utilización en las proporciones de los substratos metabólicos a lo largo de un día y por periodos aproximadamente de 4 horas entre ingestas. Estudios de CI revelan que del GER el 30 al 40 % se dedica al trabajo de respirar y de mantener la temperatura corporal constante [59]. El GER puede cambiar hasta en un 12% durante un día, respecto a las condiciones de ayuno, principalmente por los periodos de termogénesis inducida que se desarrollan por la digestión después de una ingesta en el tiempo postprandial. Una premisa es que la medición del GER permanece constante al menos durante el periodo de ayuno, en una población de sujetos ambulatorios, sin enfermedad aparente y controlada por sexo, peso y edad [60].

Por otra parte, estudios de CI en pacientes bajo cuidados intensivos han demostrado una variabilidad hasta de un 63 % respecto al valor promedio del GER durante un mismo día. En estos casos, la mayor variabilidad se ha observado en pacientes del tipo quemados y sépticos [61]. Otro estudio de interés ha demostrado que un mismo paciente en cuidados intensivos muestra cambios abruptos en su GER del orden del 40% entre antes y después de ser atendido por el personal de enfermería. Esto ha hecho pensar que el incremento del GER es debido al estímulo psicológico que genera un simple cambio de sábanas o la toma de muestras de sangre o

la simple revisión de bombas de infusión, probablemente porque el paciente asume un estado de gravedad en su condición de enfermedad [62].

El resultado es que hasta la fecha existe una alta controversia en el uso de la CI en unidades de cuidado intensivo que hacen que los estudios tengan poca demanda comparada con el impacto médico esperado en la salud de los enfermos.

Por otra parte, se estima que en México existe un número reducido de calorímetros menor a los 100 en uso y que en EUA solo el 30 % del total de los centros de Nutrología Clínica apoyan el uso constante de la CI. Las razones pueden ser varias: (a) la complejidad de la técnica, el alto costo instrumental y la alta variabilidad en la estimación del GER generan que la CI sea principalmente utilizada como una herramienta de investigación y no como un procedimiento de uso común en la clínica. Esto a su vez ha generado un vacío para estandarizar la metodología de trabajo con protocolos estrictos de medición que permita la comparación de resultados entre diferentes centros. (b) La variabilidad de las mediciones del  $\text{VO}_2(t)$  y  $\text{VCO}_2(t)$  aun en condiciones aparentemente estacionarias aún no tiene una explicación fisiológica. (c) El costo-beneficio de la CI no se justifica cuando se compara con el uso de técnicas de estimación antropométricas del GER, como son el uso de estimadores empíricos por edad, peso y estatura como es el caso del uso la ecuación de Harris-Benedict en terapia intensiva [63]. (d) Finalmente la falta de estandarización de la tecnología instrumental se considera como uno de los puntos cruciales de controversia, donde los fabricantes de calorímetros no aclaran sus limitaciones o ventajas en función de cifras de desempeño que aseguren la reproductibilidad en la estimación del GER.

En éste último punto es importante aclarar que actualmente existe una gran variedad de tecnología que se han aplicado en la fabricación de instrumentos de CI. Genéricamente se considera que los calorímetros que se utilizan hoy en día pertenecen a la tercera generación por el grado de integración que tienen para medir las variables calorimétricas y porque se observa en ellos que la tendencia es ya no utilizar cámara mezcla de los gases espirados sino que tienden a utilizar el método de respiración-a-respiración.

El común denominador es que hasta la fecha no hay estándares emanados de alguna asociación médica o ingenieril para la manufactura y evaluación de las características de desempeño de los monitores metabólicos. En los casos que se llega a reportar alguna metodología en la evaluación de las características de desempeño estáticas y dinámicas no se informa precisiones y exactitudes de los canales de medición, a manera de considerar a un calorímetro como una fusión de 3 instrumentos con desempeños diferentes para la medición específica de las fracciones de  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$ , y del flujo instantáneo de los gases espirados. Las características de desempeño se informan mediante métodos comparativos cuando se utiliza otros instrumentos de referencia. Irónicamente se acude a calorímetros de circuito cerrado que no corresponden a los que se utilizan en la clínica. Las cámaras calorimétricas de cuerpo entero o calorímetros implementados con métodos separados como son la bolsa de Douglas para la captura de gases, o

mediante espirómetros tipo Tissot de campana, son frecuentemente utilizadas para comparar el desempeño entre instrumentos [64]. Es así que las cifras de error a manera de precisiones típicas se reportan en la medición de las fracciones de  $O_2$  y  $CO_2$ , y del flujo espirado. Los errores de medición reportados en calorímetros a circuito cerrado están en el orden del 2.6 al 6.6 % [65]. Estas magnitudes llaman la atención porque son similares a las precisiones teóricas que se determinan en la sección 2.8 de este mismo capítulo. En cualquier caso, la premisa es que las magnitudes de error reportadas están por debajo de la variación en la estimación del GER en pacientes ambulatorios y en estado crítico. Así, la controversia sigue sin aclararse en el sentido que no se sabe si la variación del GER se debe a razones instrumentales o fisiológicas. La situación es más difícil de aclarar mientras no exista recomendaciones específicas a nivel de estándar que obligue a los fabricantes a homogenizar las características de desempeño los instrumentos de CI con el propósito de limitar en forma genérica las máximas imprecisiones permisibles en las mediciones de las fracciones de  $O_2$ ,  $CO_2$  y flujo instantáneo.

### **2.7) *Dinámica del sistema metabólico***

La dinámica del sistema metabólico se puede definir como el conjunto de reacciones bioquímicas que ocurren en el interior de las células con el propósito de obtener energía al menor costo posible del medio ambiente. El metabolismo sintetiza macromoléculas a partir de compuestos sencillos y las cataboliza según sea necesario para obtener energía a velocidades diferentes gracias a la acción catalizadora de las enzimas. Todo esto con el objetivo de mantener los procesos vitales que preserva desde la homeostasis celular hasta la del cuerpo entero [66].

La dinámica metabólica está compuesta por las fases siguientes:

- ◆ Ingesta de nutrientes.
- ◆ Digestión y absorción de sustratos metabólicos (carbohidratos, grasas y proteínas).
- ◆ Disponibilidad o almacenamiento de sustratos metabólicos.
- ◆ Transportación y entrega bajo demanda de los sustratos metabólicos a tejidos especializados como son: corazón, cerebro y otros órganos.
- ◆ Producción de energía en la célula (catabolismo metabólico).
- ◆ Regulación de la entrega de energía y control de la temperatura corporal.

La base de la dinámica metabólica son reacciones oxidativas de glúcidos, ácidos grasos y aminoácidos para obtener ATP (adenosín trifosfato). La Figura 2.6 muestra la reacción general por la cual se obtiene energía y después como se requiere cantidades específicas de oxígeno por cada gramo de sustrato. Por ejemplo, se requiere 0.746 litros de  $O_2$  para oxidar un gramo de carbohidratos que a su vez produce 0.746 litros de  $CO_2$ . Esto para que finalmente se obtenga una

energía de 3.76 Kcal/gr, significando un CR =1. En forma análoga se requiere un CR = 0.71 y un CR=0.78 para oxidar grasas y proteínas que producen 4.1 y 9.5 Kcal/gr, respectivamente.

Los objetivos de la dinámica metabólica son:

- Transformar sustancias químicas externas en moléculas utilizables por la célula, ya sea para catabolizar o sintetizar energía.
- Construir moléculas ADP (adenosín difosfato) de baja energía para después fabricar moléculas ATP de alta energía a partir de la oxidación de los sustratos metabólicos.
- Catabolizar los enlaces del ATP para obtener energía en el lugar y a la velocidad que se requiera.
- Utilizar el ATP para crear tejido nuevo, transporte activo a nivel celular, y para producir trabajo mecánico.

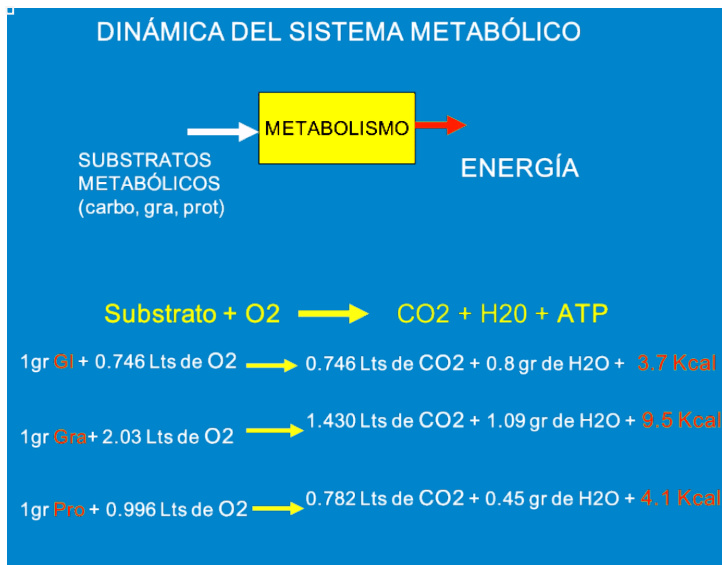


Figura. 2.6. Reacciones bioquímicas fundamentales en la dinámica metabólica. El catabolismo de la glucosa (Gl) proporciona 3.7 Kcal/gr que es aproximado al de proteínas (Pro) con 4.1 Kcal/gr, mientras que el de grasas (Gra) proporciona 9.5 Kcal/gr.

El objetivo de la dinámica metabólica es utilizar la energía coordinadamente para preservar las funciones celulares en un sistema homeostático como el que se observa en la Figura 2.7. La complejidad de los mecanismos fisiológicos en la producción y consumo de energía están orientados fundamentalmente para preservar la homeostasis celular ante los estímulos internos y externos que reciben el cuerpo humano [67]. El sistema nervioso autónomo (SNA) y sistema nervioso central (SNC) representados en la Figura 2.7 se encargan de las acciones de ejecutar, controlar, sensar e integrar. Los estímulos externos son del medio ambiente: cambios de temperatura, humedad y presión barométrica, o agresiones físicas o psicológicas: traumatismos,

miedo, ira y otras. Los estímulos internos son generados principalmente por condiciones de enfermedad: infecciones, neoplasias, diabetes y otras.

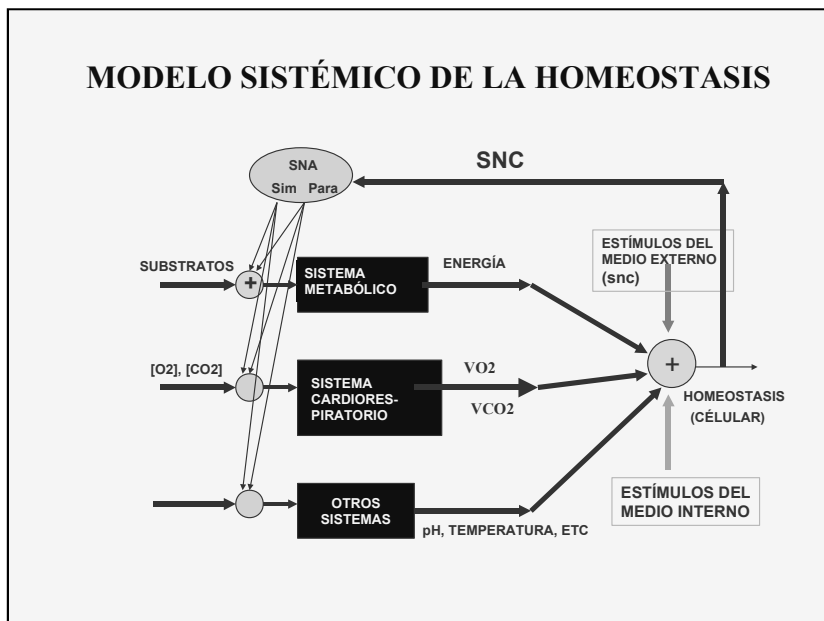


Figura 2.7. Representación sistémica de la integración de funciones de los sistemas fisiológicos que conforman el cuerpo humano para preservar la homeostasis celular. El sistema metabólico se señala como el proveedor de energía pero que no realiza su función sin el control neuronal del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) vía el simpático (Sim) y parasimpático (Para) ni la participación de todos los sistemas del cuerpo humano. Todo en una armonía retroalimentada.

Los estímulos son siempre interpretados y regulados por el SNC, el SNA y el sistema endócrino. El primero genera una respuesta de control que transmite al sistema nervioso periférico vía el simpático (Sim) y parasimpático (Para) a corto plazo. El último genera la función de sensor y preservar las acciones de control a largo plazo. Mantener un ambiente interno homeostático demanda que la dinámica metabólica, y otros sistemas relacionados, trabaje integrando funciones simultáneas que van desde el nivel molecular hasta el nivel de cuerpo entero. Consecuentemente el estudio de la dinámica metabólica requiere también integrar el intercambio gaseoso desde la célula hasta la boca del cuerpo humano.

El efecto de la no-estacionaridad en los estudios de CI se comprende mejor al interpretarla como una manifestación de las acciones simultáneas de varios sistemas fisiológicos que intervienen para preservar la homeostasis celular. Así, la complejidad entre sistemas retroalimentados exige un modelo con "variabilidad espontánea" que se presenta en todo sistema no-lineal fisiológico. El reto es distinguir si esta variabilidad se debe al efecto de estímulos externos aleatorios o es consecuencia directa de la dinámica propia del sistema no-lineal cuando éste busca un mejor nivel de control de la función [68].



Por ejemplo, la Figura 2.8 presenta un modelo bien aceptado que se utiliza para estudiar el control sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) [69]. En este modelo se observan múltiples señales de entrada y múltiples sistemas que intervienen en la regulación cardiocirculatoria que finalmente también están presentes indirectamente en la regulación de la VFC. El SNC sensa e integra todas las funciones para finalmente comandar al SNA periférico. En el caso del control neuronal del sistema cardiocirculatorio el SNA actúa sobre el nodo sinusal para regular las arritmias naturales del corazón que optimiza, por ejemplo, el transporte de  $O_2$  al torrente sanguíneo, aumentando la frecuencia cardiaca durante la inspiración y disminuyendola durante la espiración. Los trabajos de Panini *et al* permitieron desde 1989 utilizar estos conceptos para demostrar la relación que existe entre la VFC y la actividad regulatoria de las vía simpática y parasimpática del SNA. Esto, cuando el sistema cardiocirculatorio se somete a la maniobra, por ejemplo, del clinostatismo-ortostatismo. El anclaje entre el sistema cardiocirculatorio y el sistema respiratorio está bien estudiado y es una buena referencia para estudiar e interpretar la variabilidad del intercambio gaseoso objeto de esta tesis [70].

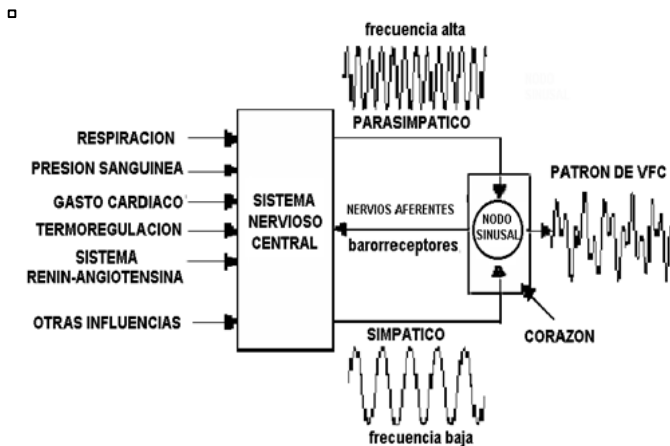


Figura 2.8. Modelo que justifica a la VFC como un reflejo del control neuronal que se ejerce por el lazo de retroalimentación sobre el nodo sinusal vía el SNC y el SNA.

Los conceptos en el modelo de la Figura 2.8 se pueden extender para estudiar en general la variabilidad de sistemas fisiológicos y en particular la variabilidad del intercambio gaseoso como resultado del control del SNA sobre la dinámica del sistema metabólico. La Figura 2.9 y las ecuaciones (2.10) y (2.11) muestran una explicación conceptual para explicar la variabilidad del intercambio gaseoso. La dinámica en el consumo de oxígeno ( $V_nO_2(t-\xi_n)$ ) y sobre la producción de bióxido de carbono ( $V_nCO_2(t-\xi_n)$ ) se controla neuronalmente para preservar la homeostasis celular en diferentes órganos del cuerpo humano. Los “ $\xi_n$ ” representan diferentes retardos para salir y llegar los gases hasta los alveolos. Esto hace suponer que existe una variabilidad del

intercambio gaseoso por fase que finalmente se mide como una variabilidad del intercambio gaseoso discreto  $VO_2[n]$ ,  $VCO_2[n]$  a nivel de boca. El modelo de las Figuras 2.9 y 3.1 es el fundamento para explicar el origen de la variabilidad del intercambio gaseoso.

$$VO_2(t) = \sum_{n=1}^{\infty} V_n O_2(t - \xi_n) \tag{2.10}$$

$$VCO_2(t) = \sum_{n=1}^{\infty} V_n CO_2(t - \xi_n) \tag{2.11}$$

Así, la idea de que la variabilidad del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  se puede utilizar para valorar indirectamente la dinámica metabólica en estado de no-estacionaridad en los estudios de CI ha sido la motivación principal en esta tesis. Por lo tanto, hacer estudios de CI bajo la premisa que las condiciones del intercambio gaseoso están siempre estacionaras produce una visión limitada para interpretar correctamente la variación del GER. Debe ser claro que un objetivo en los estudios de CI es medir el intercambio gaseoso que se lleva a cabo a nivel celular. Por lo tanto, el estudio de la variabilidad del intercambio gaseoso en estado no-estacionario se asume que es la clave para valorar los mecanismos de ajuste en la dinámica metabólica.

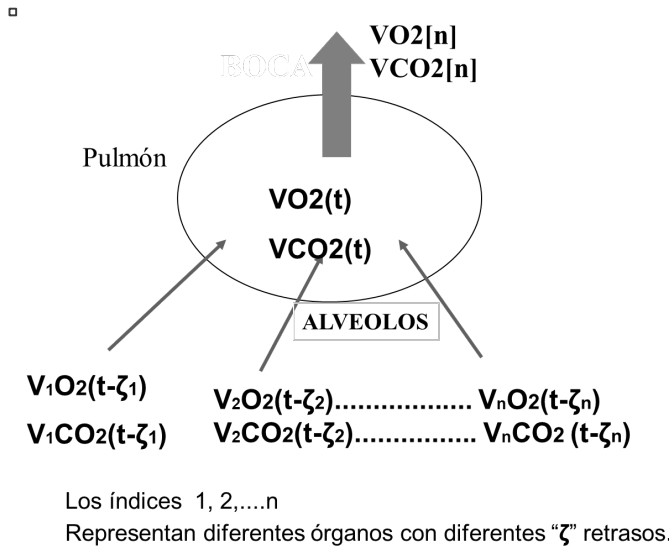


Figura 2.9. Modelo que justifica la variabilidad del intercambio gaseoso. Los alveolos reciben diferentes intercambios gaseosos con variabilidad en los retardos. Así, la variabilidad del intercambio gaseoso discreto a nivel de boca no es más que un reflejo de lo que sucede a nivel alveolar.

**2.8) Error teórico instrumental del intercambio gaseoso.**

El objetivo en esta sección es estimar el error teórico instrumental del intercambio gaseoso con el propósito de contestar que tanto de la variación del GER es de esperarse por la parte

instrumental. El supuesto es que de acuerdo a las características de desempeño de los sensores comerciales que actualmente se utilizan en el diseño de monitores metabólicos se genera un error determinístico de magnitud aceptable para la estimación del  $\dot{V}O_2(t)$  y  $\dot{V}CO_2(t)$ .

En estado estacionario los errores en la estimación del  $\dot{V}O_2(t)$  y  $\dot{V}CO_2(t)$  dependen de la precisión y de la no-linealidad de cada transductor que se utilizan para medir las concentración del  $[O_2]$ ,  $[CO_2]$  y el flujo instantáneo espirado  $f(t)$ . El modelo de la Figura 2.10 muestra los tres transductores típicos de la técnica de la CI midiendo el intercambio gaseoso estacionario a partir de las fracciones de los gases espirados ( $FIO_2$ ,  $FEO_2$  y  $FECO_2$ ) y del volumen corriente ( $V_T$ ). Las salidas de los transductores de la Figura 2.10 se modelan mediante las ecuaciones (2.12), (2.13) y (2.14).

$$\dot{V}O_2(t) \cong \dot{V}O_2 + r_1(t) \tag{2.12}$$

$$\dot{V}CO_2(t) \cong \dot{V}CO_2 + r_2(t) \tag{2.13}$$

$$V_T = \int_0^{res} [f(t) + r(t)_3] dt \tag{2.14}$$

Dónde:

$r_1(t)$ ,  $r_2(t)$  y  $r_3(t)$  representan el ruido propio de los canales de medición en el de oxígeno, bióxido de carbono y flujo, respectivamente.

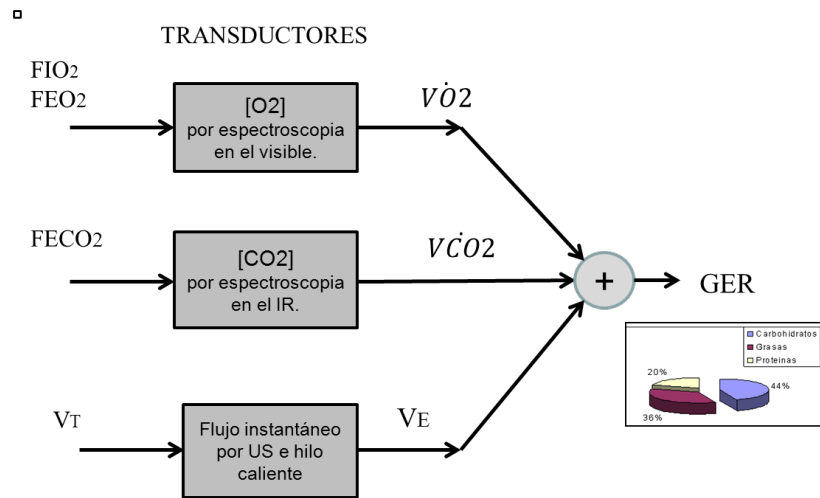


Figura 2.10. Diagrama de bloques de los tres canales típicos de medición en un calorímetro o monitor metabólico. Ejemplo de tecnologías típicas de transductores son por espectroscopia de absorción en la región visible por haz laser para detección del  $[O_2]$ , espectrofotometría de absorción por doble haz en el IR para detectar  $[CO_2]$ , y tecnologías por ultrasonido o hilo caliente en métodos anemométricos para detectar  $f(t)$ .

En la Figura 2.10 se observa que las mediciones de los transductores se utilizan para finalmente obtener el GER en estudios de CI. Por ejemplo, las tecnologías de transductores que se utilizaron para el desarrollo del calorímetro híbrido MGM-3 de esta tesis fueron: (a) espectroscopia de absorción en la región visible por haz laser para detección del [O<sub>2</sub>] (Oxigraf Inc, California, EUA), (b) espectrofotometría de absorción por doble haz en el infrarrojo para detectar [CO<sub>2</sub>] (Servomex Inc, Boston, MA, EUA), (c) tecnología por ultrasonido para la detección de vórtices de Karman (Sensors, MA, EUA) que son directamente proporcionales para cuantificar la magnitud del flujo instantáneo  $f(t)$  y (d) tecnología de hilo caliente por anemometría (TSI Inc, Shoreview, MN, EUA) para detectar el  $f(t)$  en el método instrumental de respiración a respiración.

El error determinístico se estima a partir de definir las ecuaciones (2.15) y (2.16) y después aplicando el método de propagación de errores en sistemas de medición descrito en [71].

Así:

$$\mathbf{V}\dot{\mathbf{O}}_2 = f_1 (V_E, FIO_2, FEO_2) \quad (2.15)$$

$$\mathbf{V}\dot{\mathbf{C}}O_2 = f_2 (V_E, FECO_2) \quad (2.16)$$

Donde,  $f_1$  y  $f_2$  son funciones de varias variables que representan las relaciones entrada-salida de los primeros dos bloques en la Figura 2.10 porque el tercer bloque implícitamente está en la medición del  $V_E$ . El error en  $\mathbf{V}\dot{\mathbf{O}}_2$  se analiza en (2.17) y (2.18), sin incluir el factor de corrección de Haldane porque se considera que no es una fuente importante en el cálculo del error total [72]. Similarmente el error determinístico del  $\mathbf{V}\dot{\mathbf{C}}O_2$  se analiza en (2.19).

$$\left| \Delta V\dot{O}_2 \right| = \left| \frac{\partial f}{\partial V_E} \Delta V_E \right| + \left| \frac{\partial f}{\partial FIO_2} \Delta FIO_2 \right| + \left| \frac{\partial f}{\partial FEO_2} \Delta FEO_2 \right| \quad (2.17)$$

En estado estacionario se cumple:

$$\left| \Delta V\dot{O}_2 \right| = \left| FIO_2 - FEO_2 \right| \left| \Delta V_E \right| + \left| V_E \right| \left| \Delta FIO_2 + \Delta FEO_2 \right| \quad (2.18)$$

El error de medición estimado en la producción de bióxido de carbono en estado estacionario es:

$$\left| \Delta V\dot{C}O_2 \right| = \left| V_E \right| \left| \Delta FECO_2 \right| + \left| FECO_2 \right| \left| \Delta V_E \right| \quad (2.19)$$

Los valores absolutos de  $V_E$ ,  $FIO_2$ ,  $FEO_2$ , y  $FECO_2$ , así como los errores estimados en la precisión y no linealidad de los transductores, se consideran para el caso específico de medir el

intercambio gaseoso de un sujeto de observación con las siguientes características: género masculino, ambulatorio, sin entrenamiento en el ejercicio y en condiciones de reposo. Esto manera de un ejemplo típico para valorar el error determinístico cuando existe un catabolismo orientado hacia los carbohidratos. Los valores que se asumen son los siguientes:

$$(FIO_2 - FEO_2) = FECO_2 = 4\%$$

$$V_E = 10 \text{ L/min}$$

$$\Delta V_E = 500 \text{ ml/min.}$$

$$\Delta FIO_2 = \Delta FEO_2 = \Delta FECO_2 = 0.2\%$$

Específicamente, el valor de  $\Delta V_E = 500 \text{ ml/min}$  se estima como un error máximo posible que se produce por los cambios de la presión barométrica, temperatura de los gases y humedad del medio ambiente, que afecta la sensibilidad de los transductores de flujo en sus diversas formas tecnológicas. Por otra parte, una no-linealidad del 0.2 % a escala media es típica en las hojas de especificaciones de los fabricantes de transductores arriba mencionados cuando estos se adquieren en condiciones OEM (original equipment manufacture). Así, el error determinístico del  $\dot{V}O_2$  y  $\dot{V}CO_2$  en los canales de medición de la Figura 2.10, y considerando los valores arriba propuestos, en las ecuaciones (2.18) y (2.19) son:

$$\Delta \dot{V}O_2 = r_1(t) = 0.042 \text{ L/min y}$$

$$\Delta \dot{V}CO_2 = r_2(t) = 0.04 \text{ L/min.}$$

Estos errores teóricos se deben considerar como errores absolutos. Al interpretarse en términos de errores estadístico a  $2\sigma$ , bajo la premisa que están gobernados por una función de densidad de probabilidad del tipo de Gauss, resultan errores de medición estadístico del orden de los  $\pm 26.6 \text{ ml/min}$  al 95% de probabilidad. Este resultado permite calcular el error estadístico del GER a  $2\sigma$  en el estimador de Weir de la ecuación (1.1). Esto mediante la propagación de errores aplicado a la ecuación (2.20).

$$\Delta GER = (K_1 \Delta \dot{V}O_2 + K_2 \Delta \dot{V}CO_2) \times 1440 \text{ min} \quad (2.20)$$

Dónde:

$$K_1 = 3.49/\text{L y } K_2 = 1.1/\text{L, Kcal/L.}$$

Finalmente, este análisis permite afirmar que el  $\Delta GER$  es de **170 Kcal/día**. El impacto en la variación del GER se considera al comparar este error teórico con lo que se reporta de una ingesta no controlada de  $\pm 100 \text{ Kcal/día}$  en sujetos ambulatorios al producir una acumulación o pérdida de un Kg de masa por año. Así, el  $\Delta GER$  estadístico de  $\pm 170 \text{ Kcal/día}$  (a  $2\sigma$ ) hace que un GER típico de  $1700 \text{ Kcal/día}$  tenga una variabilidad de origen instrumental máxima del 10% que podría ser vista como una resolución instrumental limitada para controlar los efectos negativos de una ingesta mal controlada. Sin embargo, si la pregunta a contestar es: ¿cuál es el

impacto en las decisiones médicas de un error del 10% en la estimación del GER? Esta preguntase puede contestarse cuando se compara con la variación del GER reportada en estudios de CI que va desde el 12 % en sujetos ambulatorios hasta el 63% en pacientes en cuidados intensivos. Las consideraciones permiten afirmar que el error teórico de medición en los transductores no es la causa principal en la variación del GER hasta hoy reportado.

En resumen, esta sección analiza el error teórico instrumental en el cálculo de  $\dot{V}O_2$  y  $\dot{V}CO_2$  en estado estacionario. El error se propaga hasta estimar un error estadístico del 10% a  $2\sigma$  en el cálculo del GER. Por lo tanto, el error de medición estadístico en el  $\Delta V_E$  no debe ser mayor a  $\pm 250$  ml/min para establecer límites de lo aceptable en el desempeño de las características estáticas de los calorímetros. Esto con la idea de que el error instrumental no contribuya en forma significativa a la variación del GER.

Por otra parte, el error instrumental dinámico de los calorímetros también debe estimarse a manera de distorsión por el ancho de banda, cuyo impacto debería ponderarse al medir las variabilidades del  $\dot{V}O_2(t)$  y  $\dot{V}CO_2(t)$ . El error de medición sobre el flujo instantáneo para calcular el  $V_T$  es el que normalmente se estima experimentalmente. El conjunto mínimo de instrumentos metrológicos que se requiere para tal propósito es un pulmón mecánico artificial (Harvard Instruments, EUA), una jeringa grado patrón calibrada de 3 Litros de volumen (Hans Rudolph Inc, EUA) y un espirómetro de campana (Collins Inc, Boston, Ma, EUA, desde 1990, NSpire Health Inc, Co, EUA) que integre los flujos espirados para desarrollar un procedimiento de caracterización o de calibración. Así, al generar diferentes flujos en el rango de 0-750 ml/res preferente en pasos de 50 ml, como fue el caso para caracterizar el flujómetro del calorímetro híbrido MGM-3, construido para esta tesis, se obtiene una curva típica de caracterización del error de precisión como la que se observa en la Figura 2.11.

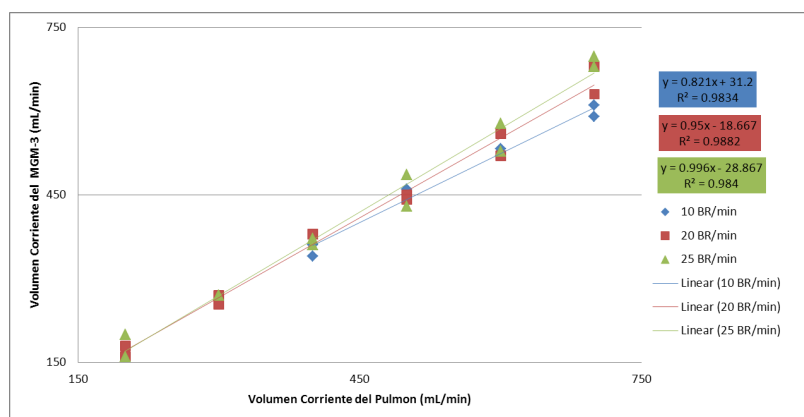


Figura 2.11. Curva que caracteriza la precisión de un flujómetro de hilo caliente, marca TSI. Se caracteriza para frecuencias de respiración de 10, 20 y 25 resp/min y volúmenes corriente de 200 a 750 ml/res, simulados por un pulmón mecánico tipo Harvard.

Los datos estadísticos muestran un error sistemático de 31.2 ml/res y una imprecisión de  $\pm 50$  ml/res en la parte superior de la escala (650 ml/res, 25 res/min) que sucede al explorar la región típica de frecuencias respiratorias ( $F_R$ ) entre 10 a 25 res/min. Así, un  $V_T$  típico de 300 ml/res en pacientes ambulatorios y en reposo a 15 res/min tiene un error sistemático de 31.2 ml/res y de  $\pm 25$  ml/res de imprecisión.

La evidencia de estos resultados muestra que la fuente principal del error en la estimación del GER está en  $\Delta V_E$  y no en los transductores para la medición de la fracciones de gases. Específicamente, el error en  $V_T$  depende del error en el flujo instantáneo  $f(t)$  y éste no puede ser mayor a los 25 ml/res a una  $F_R$  de 10 res/min para preservar una variación en la estimación del GER menor al 10%.

En resumen, se concluye que la variación del GER no puede ser atribuible a la parte de los transductores sino al error propio de los métodos de CM o de RaR. Esto porque se piensa que al cambiar la forma de medir las fracciones y el flujo instantáneo se hacen más susceptibles los estudios de CI a un mayor error de medición cuando los sujetos o pacientes se encuentran en estado no estacionario.

### III. METODOLOGIA

#### 3.1) *Modelado del intercambio gaseoso discreto.*

La estimación del intercambio gaseoso se realiza comúnmente en el dominio del tiempo continuo utilizando muestreos aleatorios para obtener datos que se analizan bajo un modelo de variable aleatoria. Contrariamente, esta tesis utiliza un modelo que mide el intercambio gaseoso por medio de series de tiempo discretas y que se implementa por una técnica instrumental que transforma las *variabilidades* del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  en *variabilidades* del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$ . El modelo de la Figura 3.1 presenta un proceso de discretización que se asume existe implícito en la mecánica respiratoria al tomar muestras del gas alveolar respiración a respiración. Este modelo presupone que la discretización es por el flujo espirado instantáneo  $f(t)$ . El flujo actúa como una función de muestreo sobre el gas alveolar generando productos de las funciones continuas:

$$VO_2(t) \cdot f(t) \text{ y } VCO_2(t) \cdot f(t)$$

A manera de áreas cíclica que se observan en la Figura 3.2. La integración del área bajo la curva produce coeficientes cuya magnitud variable generan las series de tiempo discretas del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  a nivel de boca como se observa también en la Figura 3.1.

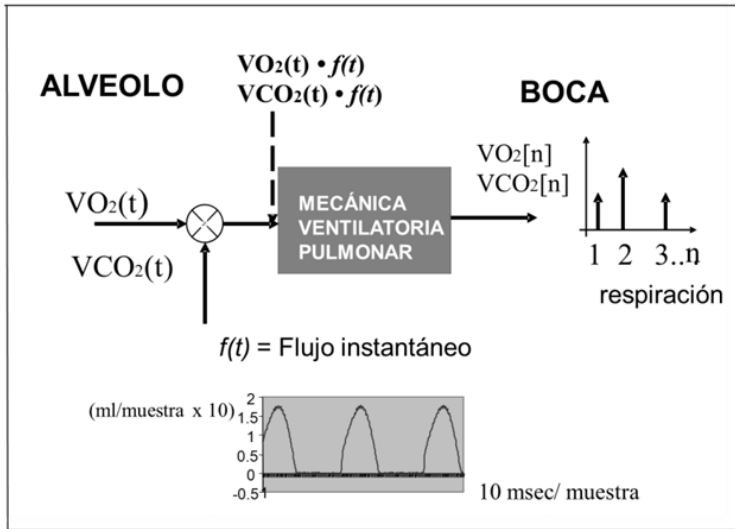


Figura 3.1. Modelo del proceso de muestreo que genera el intercambio gaseoso discreto  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$ . El flujo instantáneo espirado  $f(t)$  actúa como una función de muestreo sobre el  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  a nivel alveolar, producida por la mecánica respiratoria.

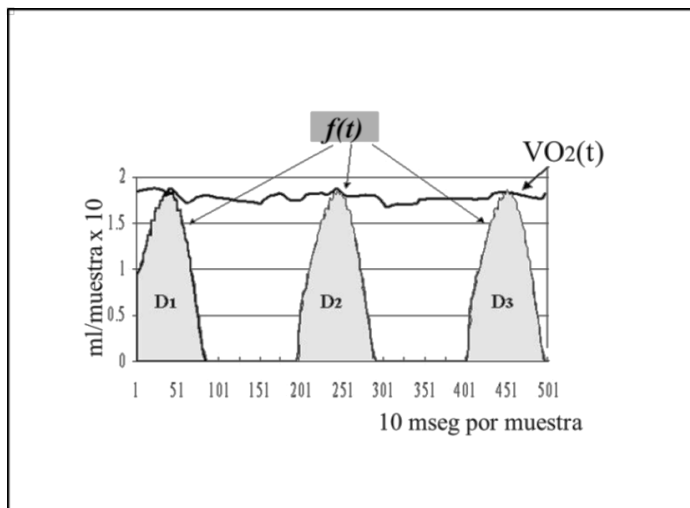


Figura 3.2. Los productos  $f(t) \times VO_2(t)$  generan las áreas por debajo de la función continua aleatoria del gas alveolar  $VO_2(t)$ . Las áreas cíclicas corresponden al comportamiento de  $f(t)$  y su duración están dadas por  $D_1, D_2, \dots, D_n$ . La integración de cada áreas produce los coeficientes discretos  $VO_2[D_n]$  y  $VCO_2[D_n]$ .

En la Figura 3.2 los valores pico de los flujos instantáneos cíclicos  $f(t)$  siguen la gráfica continua de variabilidad del intercambio gaseoso, la cual a su genera la *variabilidad* del  $VO_2(t)$  al ser muestreada por  $f(t)$  y queda embebida en las áreas  $D_1, D_2 \dots D_n$  en gris.



Los productos  $VO_2(t) \cdot f(t)$  y  $VCO_2(t) \cdot f(t)$  generan áreas cíclicas cuya magnitud es variable en estado estacionario y no-estacionario. Las ecuaciones (3.1) y (3.2) muestra estos productos función del tiempo para capturar la condición de no-estacionaridad.

$$VO_2(t) \cdot f(t) = [V_E \cdot (FIO_2(t) - FEO_2(t))] \cdot f(t) \quad (3.1)$$

$$VCO_2(t) \cdot f(t) = [V_E \cdot (FECO_2(t))] \cdot f(t) \quad (3.2)$$

Dónde:

- $f(t)$  es el flujo instantáneo en L/seg,
- $V_E$  es el volumen minuto en L/min en estado estacionario,  $V_E = V_T \cdot F_R$
- $V_T$  es el volumen corriente en ml/res sin correcciones de medición de BTSPS (body-temperature-pressure-saturated) a STPD (standard-temperature-pressure-dry) para preservar la sencillez del modelo en estado estacionario.
- $FIO_2(t)-FEO_2(t)$  es la diferencia de fracciones en % de oxígeno inspirado y espirado en condiciones dinámicas o no-estacionarias.
- $FECO_2(t)$  es la fracción espirada del  $CO_2$  dinámica. Todas las fracciones son en % respecto a la composición de la biósfera [73].

Los coeficientes  $VO_2[D_n]$  y  $VCO_2[D_n]$  se determinan al integrar las funciones producto de las ecuaciones (3.1) y (3.3). El tiempo de integración es variable para cada área, donde éste se define por  $D_1, D_2, \dots, D_n$ . La forma generalizada para calcular los coeficientes  $VO_2[D_n]$  y  $VCO_2[D_n]$  está en las ecuaciones (3.3) y (3.4). Los intervalos de tiempo quedan definidos analíticamente por una función compuerta  $g(t - D_n)$  que delimita los intervalos de las integrales.

Así las ecuaciones (3.5) y (3.6) se utilizan para posicionar los coeficientes  $VO_2[D_n]$  y  $VCO_2[D_n]$  gracias a las propiedades matemáticas de la secuencia  $\delta[n]$ , generando las series discretas  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$ . Los coeficientes  $VO_2[D_n]$  y  $VCO_2[D_n]$  ponderan las secuencias  $\delta[n - D_n]$ , donde el índice "n",  $n = 1, 2 \dots N$ , se utiliza para posicionar cada respiración en las series de tiempo discreto, sin que éste índice implique muestras espaciadas al mismo tiempo.

El coeficiente  $\frac{V_E}{V_T F_R}$  se incluye en las ecuaciones (3.3) y (3.4) para normalizar y eliminar variables en estado estacionario. Por lo tanto, las ecuaciones (3.5) y (3.6) representan formas expresas de la dinámica del intercambio gaseoso discreto en cualquier estado fisiológico como es el no-estacionario que se busca cuantificar.

La conversión analógica-digital que se observa en la Figura 3.1 se realiza mediante un muestreo de cada 10 milisegundos (mseg). Esto para cumplir con el teorema de Nyquist cuando en señales continuas de flujo instantáneo  $f(t)$  espirados se asumen frecuencias que llegan hasta los 50 Hz [74]. También, la velocidad de muestreo se escogió porque así se minimiza los errores en

el cálculo de las integrales por cualquier método numérico para obtener los coeficientes  $VO_2[D_n]$  y  $VCO_2[D_n]$  en las ecuaciones (3.3) y (3.4).

$$\int_0^{D_n} VO_2(t) \cdot f(t) dt = \frac{V_E}{V_{TFR}} \cdot \int_0^{D_n} [FIO_2(t) - FEO_2(t)] \cdot f(t) \cdot g(t - D_n) \cdot dt = \mathbf{VO_2[D_n]} \quad (3.3)$$

$$\int_0^{D_n} VCO_2(t) \cdot f(t) dt = \frac{V_E}{V_{TFR}} \cdot \int_0^{D_n} [FEO_2(t)] \cdot f(t) \cdot g(t - D_n) \cdot dt = \mathbf{VCO_2[D_n]} \quad (3.4)$$

$$VO_2[n] = \sum_{D_n=1}^N VO_2[D_n] \cdot \delta[n - D_n] \quad (3.5)$$

$$VCO_2[n] = \sum_{D_n=1}^N VCO_2[D_n] \cdot \delta[n - D_n] \quad (3.6)$$

### 3.2) Modelado de la técnica instrumental

La Figura 3.3 muestra el modelado de la técnica instrumental que se propone en esta tesis para medir la variabilidad del intercambio gaseoso. El modelo incluye los métodos de cámara de mezcla (CM) y de respiración a respiración (RaR) en el desarrollo de un calorímetro híbrido (MGM-3) que implementa la técnica para medir separadamente las *variabilidades* de los valores promedio. Los valores promedio  $\dot{V}O_2[n]_{CM}$ ,  $\dot{V}CO_2[n]_{CM}$  se calculan mediante el método de CM, y el cálculo de los promedios  $\dot{V}O_2[n]$ ,  $\dot{V}CO_2[n]$  se realiza por el método de RaR. La medición de las *variabilidades*  $SD_{VO_2}$ ,  $SD_{VCO_2}$  corresponden al método de CM y la medición de las *variabilidades*  $vVO_2[n]$ ,  $vVCO_2[n]$  se realiza mediante el método de RaR.

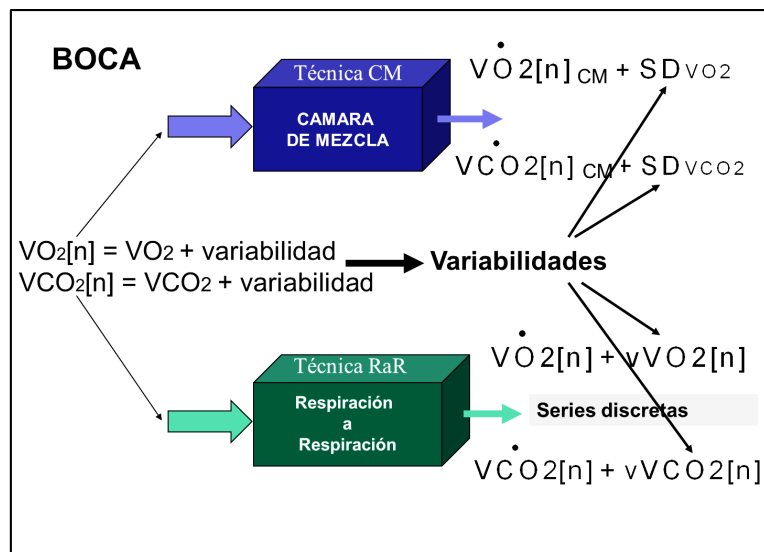


Figura 3.3. Modelo de la técnica instrumental que permite medir las *variabilidades* del intercambio gaseoso discreto  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$ . Los métodos utilizados son por cámara de mezcla (CM) y por respiración a respiración (RaR). La separación de métodos también permite medir separadamente los valores promedio y las *variabilidades*.

El modelado instrumental asume que el calorímetro MGM-3 con los métodos de CM y RaR procesa el intercambio gaseoso  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  al recibirlo directamente de la boca de sujetos o pacientes en observación. Por lo tanto el propósito del MGM-3 es separar las variabilidades y medirlas. Específicamente, las *variabilidades*  $vVO_2[n]$  y  $vVCO_2[n]$  se analizan por un proceso estocástico discreto. Aquí, es importante resaltar que el estado de la técnica en los monitores metabólicos está dirigido para estimar los valores promedio del intercambio gaseoso continuo en estado estacionario y que el modelado de la técnica instrumental es para combinar los métodos de CM y RaR con la idea de medir en forma separada tanto los promedios como la variabilidad del intercambio gaseoso en estado no-estacionario.

### 3.3) Estimación de variabilidades y valores promedio por cámara de mezcla.

La estimación de los  $V\dot{O}_2[n]_{CM}$ ,  $V\dot{C}O_2[n]_{CM}$  y  $SD_{VO_2}$ ,  $SD_{VCO_2}$  requiere modelar matemáticamente el efecto del tamaño de la cámara de mezcla sobre el intercambio gaseoso discreto  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  como se observa en la ecuaciones (3.7) y (3.8).

Los valores promedio se estiman al aplicar un modelo de sistema digital del tipo promedio móvil con “ $m$ ” retrasos hasta un total de “ $M$ ” respiraciones [75]. Los promedios  $V\dot{O}_2[n]_{CM}$ ,  $V\dot{C}O_2[n]_{CM}$  finales son resultado de promediar a su vez un conjunto de promedios móviles espaciados a tiempo fijos en “ $j$ ” segundos (seg) durante una venta de medición desde  $j=1$  hasta 30 mediciones.

Para el caso específico de la técnica instrumental desarrollada en esta tesis los parámetros son los siguientes:  $M=4$  cuando “ $j$ ” sucede cada 20 segundos. Así las ecuaciones (3.7) y (3.8) definen promedios de 30 muestras con tiempos entre muestra y muestra de 20 segundos derivados de sistemas de promedios móviles que se forman debido a una cámara de mezcla con un volumen de 1.8 Litros que a lo más alberga cuatro respiraciones en promedio.

$$V\dot{O}_2[n]_{MC} = \frac{1}{30} \sum_{j=1}^{30} \left\{ \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M VO_2 [n - m] \right\}_{j@ 20 \text{ seg}} \quad (3.7)$$

$$V\dot{C}O_2[n]_{MC} = \frac{1}{30} \sum_{j=1}^{30} \left\{ \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M VCO_2 [n - m] \right\}_{j@ 20 \text{ seg}} \quad (3.8)$$

La función de la CM es homogenizar la concentración del gas alveolar con el gas del espacio muerto acumulado en tráquea que se considera de aproximadamente 150 ml para sujetos adultos según se explica en la sección 2.1 del capítulo anterior. Esto con el propósito de obtener una muestra fisiológica representativa del intercambio gaseoso a nivel alveolar. Así, la cámara de

mezcla de 1.8 Litros almacena un volumen equivalente a 4 respiraciones en 20 segundos cuando un sujeto tiene una frecuencia respiratoria típica de 12 respiraciones/minuto.

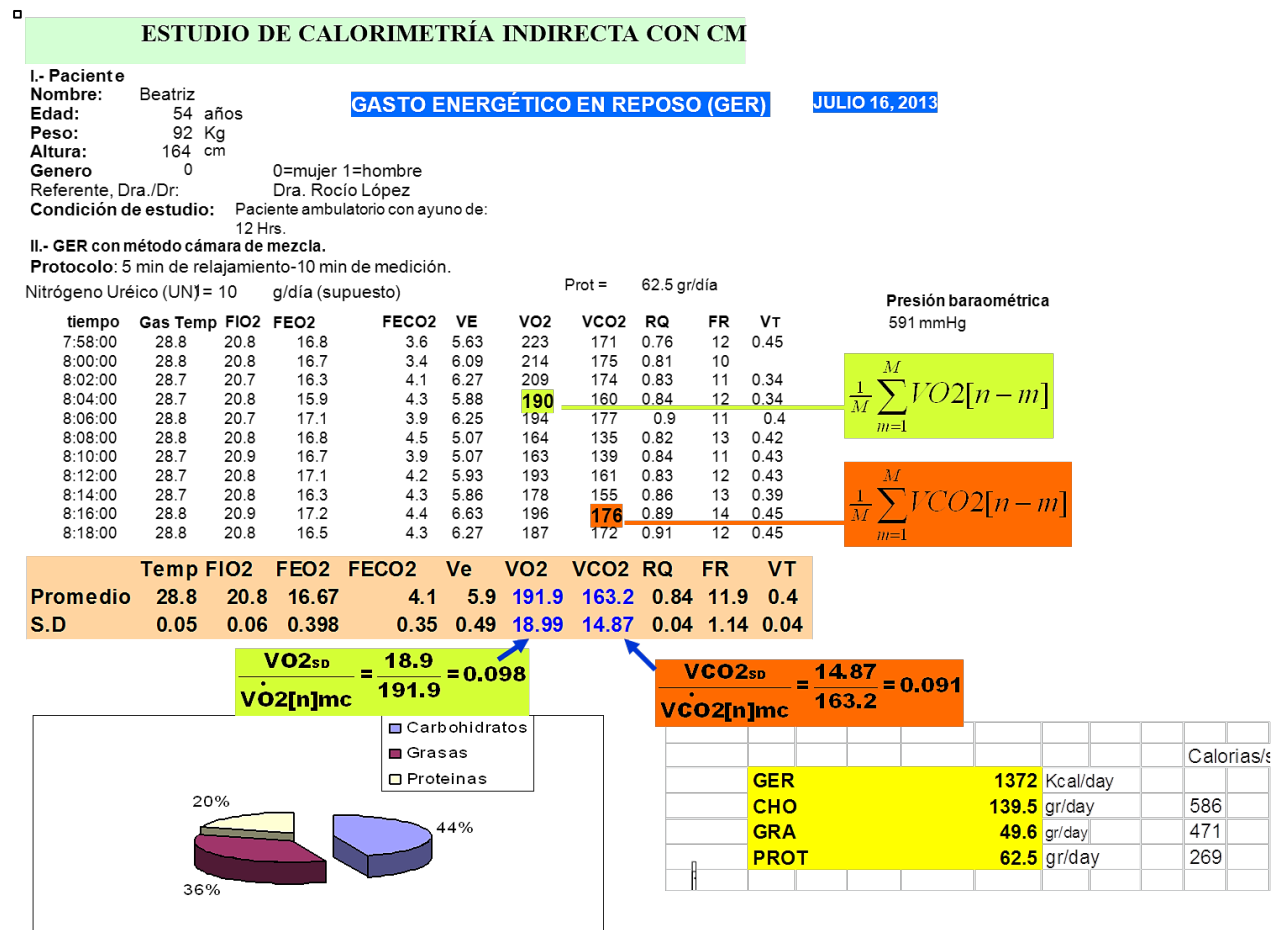


Figura 3.4. Ejemplo de un estudio de calorimetría indirecta, donde se observa cada uno de los promedios móviles, los promedios totales, las variabilidades en los coeficientes de variación, y el cálculo de los substratos metabólicos en un calorímetro híbrido con la técnica instrumental de CM.

El estudio del ejemplo de la Figura 3.4 muestra los promedios móviles que alcanzan los valores de 190 y 176 ml/min para el consumo de oxígeno y producción de CO<sub>2</sub>, respectivamente. El número total de promediaciones es de 30, aunque en el estudio del ejemplo de la Figura 3.4 solo se estén mostrando 11, espaciadas cada 20 seg. Generalmente se utiliza una ventana de medición total de 10 minutos con 5 minutos de relajamiento para asegurar que un paciente se encuentra en estado estacionario.

La estimación de las *variabilidades* del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  queda definida en la técnica de CM mediante el cálculo de las desviaciones estándares como se observa en las ecuaciones (3.9) y (3.10).

$$SD_{VO_2} = \sqrt{\frac{1}{30-1} \sum_{j=1}^{30} \{ \dot{V}O_2[n]_{CM} - (\frac{1}{M} \sum_{m=1}^M VO_2[n-m]_j) \}^2} \quad (3.9)$$

$$SD_{VCO_2} = \sqrt{\frac{1}{30-1} \sum_{j=1}^{30} \{ \dot{V}CO_2[n]_{CM} - (\frac{1}{M} \sum_{m=1}^M VCO_2[n-m]_j) \}^2} \quad (3.10)$$

Finalmente, los coeficientes de variación se calculan de acuerdo a las sugerencias de la guía médica para valorar el nivel del estado estacionario fisiológico que alcanza un paciente mediante las ecuaciones (3.11) y (3.12) y como se observa en el estudio de ejemplo de la Figura 3.4, donde se obtienen los valores de 9.8 y 9.1 % para  $\dot{V}O_2[n]_{CM}$  y  $\dot{V}CO_2[n]_{CM}$ , respectivamente.

$$VC = \frac{SD_{VO_2}}{\dot{V}O_2[n]_{CM}} \cdot 100 \quad (3.11)$$

$$VC = \frac{SD_{VCO_2}}{\dot{V}CO_2[n]_{CM}} \cdot 100 \quad (3.12)$$

### **3.4) Estimación de variabilidades y valores promedio por respiración a respiración**

La Figura 3.5 muestra la sincronización entre las señales de los sensores de flujo,  $O_2$  y  $CO_2$  para el cálculo del  $VO_2[Dn]$  y  $VCO_2[Dn]$ . La señal del flujo instantáneo  $f(t)$  con las señales de las fracciones  $FEO_2(t)$  y  $FECO_2(t)$  en volts se sincronizan con un retraso de 800 milisegundos (mseg) para generar productos entre funciones de acuerdo a las ecuaciones (3.3) y (3.4). En la Figura 3.5, el espacio entre las líneas punteadas cumple con el tiempo suficiente para el cálculo de los productos. El retraso de 800 mseg es por la longitud del circuito neumático que se utiliza para muestrear el gas espirado en un arreglo neumático de circuito abierto y también por el tiempo de respuesta de los sensores que es de aproximadamente 150 mseg, cuando se tiene un flujo de muestreo a través de los mismos de 150 ml/min, como se explica con más al detalle en el diagrama de la sección que describe el desarrollo del calorímetro híbrido .

La conformación de las series de tiempo discreto del intercambio gaseoso se realiza de acuerdo a las ecuaciones (3.5) y (3.6) como se observa en la Figura 3.6. Las series  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  se construyen utilizando las propiedades matemáticas de las secuencias  $\delta[n-Dn]$  al ponderar los coeficientes  $VO_2[Dn]$  y  $VCO_2[Dn]$  justo al final de la respiración como se señala en la Figura 3.6.

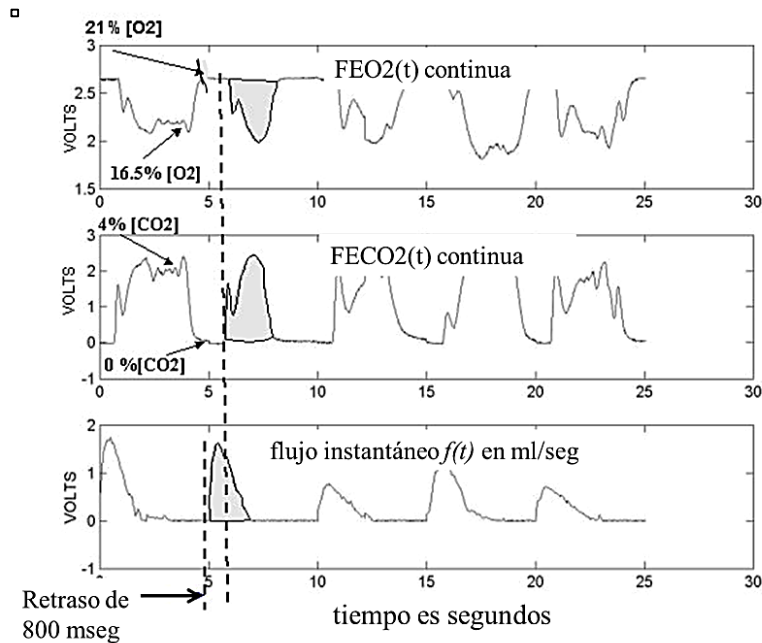


Figura 3.5. Sincronía entre las señales de los sensores de flujo, O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> que permite el cálculo de VO<sub>2</sub>[Dn] y VCO<sub>2</sub>[Dn]. El retraso de 800 msec que se observa entre el flujo instantáneo y las fracciones de los gases espirados es por el tiempo de respuesta de los sensores de gases y por la longitud de las líneas de muestreo desde la máscara de paciente.

Las sumatorias ponderadas de las ecuaciones (3.5) y (3.6) se generan mediante un algoritmo computacional (denominado “Enigma”) escrito en Mat-lab (Math Works Inc) que se describe en el apéndice I. El número de falsos positivos o dobles disparos en la formación de la serie discreta de la Figura 3.6 es del 5%. Estos se generan como función de la morfología del flujo espirado. El índice  $Dn = 1, 2, \dots, N$ , se utiliza con un doble propósito, primero como una variable de integración en el tiempo como se observa en las ecuaciones (3.3) y (3.4) y segundo como un índice discreto para posicionar cada ciclo respiratorio en la serie de tiempo discreta. En el ejemplo de la Figura 3.6 se enfatiza el posicionamiento de los coeficientes VO<sub>2</sub>[5] y VO<sub>2</sub>[34] correspondientes a los posicionamientos  $\delta[n-5]$  y  $\delta[n-34]$ , respectivamente. Así, se observa que la acción del algoritmo es tomar como referencia el final de la espiración de cada ciclo del flujo instantáneo para colocar los coeficientes VO<sub>2</sub>[Dn] y VCO<sub>2</sub>[Dn].

Los valores promedio se calculan mediante las ecuaciones (3.13) y (3.14).

$$\dot{V}O_2[n] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N VO2[n] \quad (3.13)$$

$$\dot{V}CO_2[n] = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N VCO2[n] \quad (3.14)$$

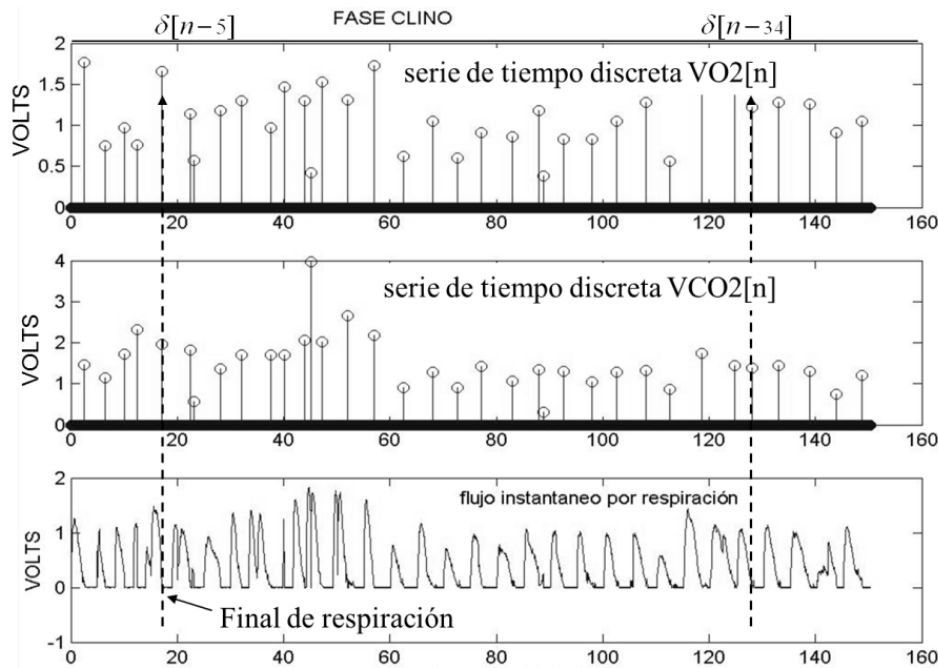


Figura 3.6. El posicionamiento de los valores  $VO_2[Dn]$  y  $VCO_2[Dn]$  se realiza al final de los ciclos del flujo instantáneo como se puede observar en los ejemplos donde se encuentra las secuencias  $\delta[n - 5]$  y  $\delta[n - 34]$ . También se observa la generación de falsos positivos que dependen de la morfología de la señal de flujo.

Donde “N” representa el número total de respiraciones que se están procesando en una venta de medición durante un estudio de CI. El cálculo de la variabilidad respiración a respiración  $vVO_2[n]$  y  $vVCO_2[n]$  en la técnica instrumental RaR se obtienen mediante la sustracción del valor promedio como se señala en las ecuaciones (3.15) y (3.16). Los valores promedio se calculan aproximadamente con  $N=225$  respiraciones, las cuales son equivalente a una ventana de adquisición de datos de aproximadamente 15 minutos.

$$vVO_2[n] = VO_2[n] - \dot{V}O_2[n] \quad (3.15)$$

$$vVCO_2[n] = VCO_2[n] - \dot{V}CO_2[n] \quad (3.16)$$

### 3.5) Análisis espectral de la variabilidad del intercambio gaseoso

En la Figura 3.7 se muestra un ejemplo de la metodología utilizada para obtener espectros de potencia de las variabilidades del intercambio gaseoso al analizar las series de tiempo discretas de la Figura 3.6. En (a) se resalta en negro el ejemplo del espectro de potencia  $vVO_2(f)$  cuando un sujeto pasa del clinostatismo (clino) al ortostatismo (orto). En (b) se presenta el espectro de potencia de la señal del flujo instantáneo  $f(t)$  (digitalizarlo a 10 milisegundos por muestra) que está directamente relacionado al análisis de la frecuencia respiratoria.

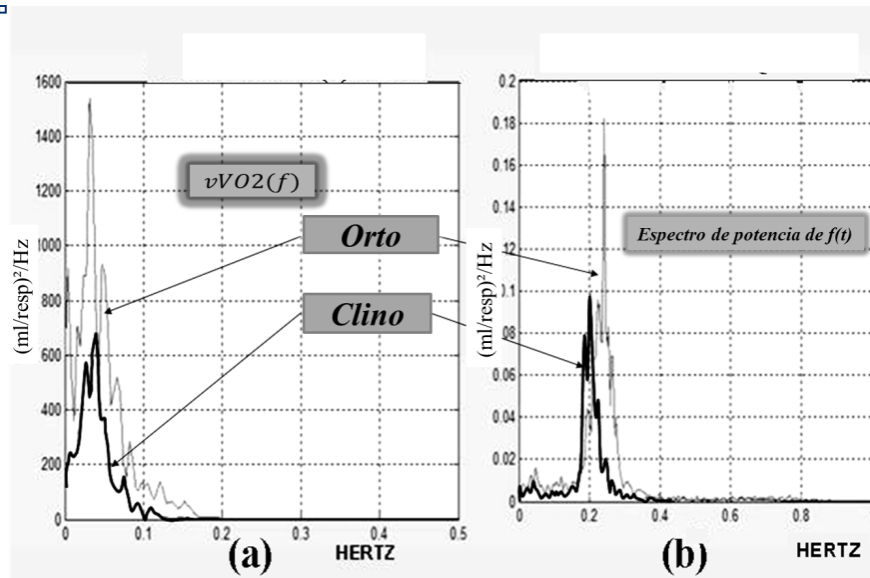


Figura 3.7. Se presenta un ejemplo del espectro de potencia de la  $vVO_2(f)$  en  $(\text{ml/resp})^2/\text{Hz}$  durante la maniobra clinostática-ortostática de un sujeto de observación. La gráfica (a) muestra los espectros de potencia de las variabilidades y (b) muestra los espectro de potencia del flujo instantáneo  $f(t)$  también durante la maniobra fisiológica.

El proceso para el análisis espectral fue el siguiente:

- Adquisición de aproximadamente 225 ciclos de muestras espiradas del intercambio gaseoso en una ventana de captura de 15 minutos.
- Construcción de las series de tiempo según las ecuaciones (3.13) y (3.14), restándoles los valores promedio para solo dejar las *variabilidades* de acuerdo a las ecuaciones (3.15) y (3.16).
- Desarrollo de una interpolación lineal para convertir las series discretas de las *variabilidades* en señales continuas en el tiempo.
- Realización de un re-muestro de las señales continuas de las *variabilidades* a razón de una muestra por segundo para lograr en teoría un dominio de análisis en la frecuencia de 0.0 a 0.5 Hz y una resolución espectral  $(\Delta f = \frac{1}{N \cdot (1 \text{ seg})})$  de 0.015 Hz, con  $N = (225/8) \cdot 2 = 64$  muestras.
- Estimación del espectro de potencia de las series de tiempo re-muestreadas de las variabilidades  $vVO_2[n]$  y  $vVCO_2[n]$  mediante un estimador de Welch con un traslapa de ventanas del 50% [76].



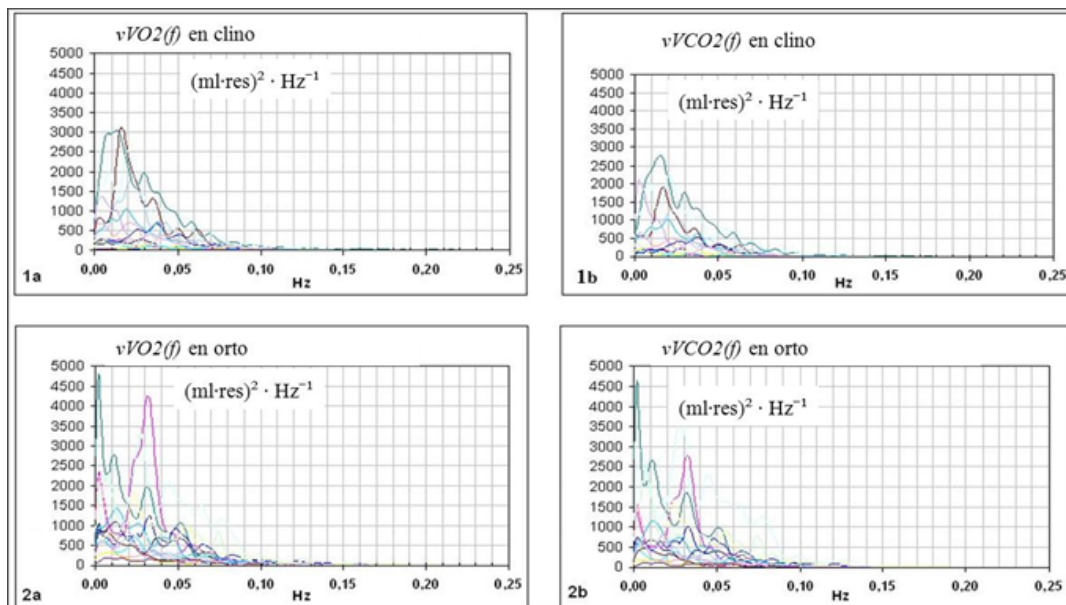


Figura 3.8. Las gráficas 1a y 1b presentan los espectros en potencia de la  $vVO_2(f)$  y  $vVCO_2(f)$  en condiciones de clinostatismo. Las gráficas 2a y 2b presentan los espectros de potencia de las variabilidades en condiciones de ortostatismo.

- Computación de la energía espectral total y por bandas. Las regiones de bandas que se seleccionaron fueron acorde a las que se utilizan en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) bajo la premisa que si existe información fisiológica ésta tiene que estar relacionada con el control neuronal del intercambio gaseoso [77]. Específicamente, las bandas que se utilizaron fueron definidas como:
  - (a) banda de bajas frecuencias (BF) entre 0 a 0.04 Hz,
  - (b) banda de frecuencias medias (FM) entre 0.041 a 0.15 Hz.
  - (c) banda de altas frecuencias (AF) entre 0.151 a 0.5 Hz.
- Promediación de los espectros de potencia poblacional para develar ritmos cíclicos durante el clinostatismo o en ortostatismo como se observa en la Figura 3.8

El proceso de análisis espectral fue desarrollado en una plataforma computacional programada en Math-Lab (Math-works Inc) denominada “Enigma” y desarrollada en el CI3M por Rodriguez F y cuya síntesis de desarrollo se encuentra en [78].

### 3.6) Implementación de la técnica instrumental con el monitor de gases metabólicos MGM-3

La técnica instrumental para medir la variabilidad del intercambio gaseoso se implementó en un monitor de gases metabólicos (MGM-3) híbrido con los métodos de CM y RaR. El MGM-3 se

diseñó y fabricó con el propósito de responder a los objetivos específicos de esta tesis. Los antecedentes para el diseño del MGM-3 se basaron en el desarrollo del calorímetro MGM-2 por Westenskow D y Cutler CH y comercializado por Utah Medical Products Inc (UMP Inc, Salt Lake City, EUA) en 1984 [79]. Las características de desempeño y condiciones de funcionamiento del MGM-3 se definieron de la siguiente forma:

- Medición del intercambio gaseoso ( $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ ) dinámico mediante un sistema de calorimetría indirecta a circuito abierto, con captura de gases por máscara con doble válvula para utilizar simultáneamente los métodos de medición: (a) respiración a respiración (b) y por cámara de mezcla.
- Medición del volumen minuto ( $V_E$ ) con un rango dinámico de 3 hasta 30 litros/min para población de adultos en condiciones de reposo (clinostatismo) y parados (ortostatismo), con una imprecisión e inexactitud máxima del 5% a escala total.
- Cálculo y despliegue del consumo de oxígeno ( $VO_2(t)$ ) y producción de bióxido de carbono ( $VCO_2(t)$ ) en tiempo real cada 20 segundos, utilizando la técnica de cámara de mezcla y en condiciones STPD.
- Captura en tiempo real del flujo espirado y fracciones instantáneas ( $FIO_2(t)$ ,  $FEO_2(t)$  y  $FECO_2(t)$ ) respiración a respiración.
- Cálculo fuera de línea del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  con medición de la variabilidad mediante análisis en el tiempo y la frecuencia en condiciones STPD.
- Medición de fracciones instantáneas ( $FIO_2(t)$ ,  $FEO_2(t)$  y  $FECO_2(t)$ ) en los rangos de 0-10% para el  $CO_2$  y de 0-50% para  $O_2$  con un error máximo de imprecisión absoluto del  $\pm 0.2\%$  de fracción en ambos casos.
- Medición de la presión barométrica en el rango de 400-760 mmHg con un error del 0.2% a escala completa.
- Medición de la temperatura de gases espirados en el rango de 20-40  $^{\circ}C$  con un error del 0.4 % a escala completa.
- Transferencia de datos de medición por una interface USB y compatibles con “Excel” para el pos-procesamiento y almacenamiento de los mismos.
- Capacidad de auto-calibración y autodiagnóstico por medio de mezclas de gases obtenidas de tanques tipo “E”, presurizados a 2000 libras/pulg<sup>2</sup> y mediante un manómetro de baja presión obtener flujos continuos con una presión base de 20 libras/pulg<sup>2</sup>.
- Capacidad de movilidad en un entorno típico de una unidad hospitalaria, unidad de hemodiálisis o consultorio con un diseño que permita al usuario la lectura de datos estando de pie.
- Secuencia de subprocesos de control y tareas de medición del MGM-3 se diseñaron de acuerdo al esquema de la Figura 3.9.

**Proceso A.-** El MGM-3 inicia en un estado de calentamiento de transductores, donde se monitoriza el ruido electrónico propio de estos dispositivos para decidir si las condiciones de

operación son las apropiadas para iniciar un estudio de CI. El rango de valores digitales del ruido a partir de su conversión A-D determina las condiciones de valores de referencia basales (monitoreo del “drift & off-set”) para la toma de decisiones. Así, una vez que el proceso A está seguro que existen condiciones electrónicas de buen funcionamiento prosigue al proceso “B”.

**Proceso B.-** En este proceso el MGM-3 se auto-verifica y también se auto-calibra en sus rangos de medición. Para éste propósito se utiliza las mezclas de gases de los tanques de calibración que se observa en la Figura 3.11. En caso que las condiciones de calibración no repitan entonces el proceso avisa condiciones de alerta para pasar a tareas de detección de fallas. Entre las tareas importantes de este proceso están las que caracterizan el desempeño dinámico de los transductores. Aquí, el proceso genera funciones de prueba del tipo escalón al conmutar micro-válvulas en el circuito neumático de la Figura 3.11. La concentración de O<sub>2</sub> o de CO<sub>2</sub> de los tanques de calibración cambia abruptamente para generar una señal de prueba que facilita tanto la caracterización de los transductores de O<sub>2</sub> y de CO<sub>2</sub> como la verificación del flujo continuo de 150 ml/min que alimenta a los mismos transductores. Es importante señalar que la magnitud de este flujo continuo es para preservar un tiempo de respuesta escalón de 100 msec a  $3\tau$  que es equivalente a un ancho de banda de al menos 25 Hz para que la dinámica de las fracciones de los gases espirados (FIO<sub>2</sub>(t), FEO<sub>2</sub>(t) y FECO<sub>2</sub>(t)) sea capturada correctamente sin distorsión en el método de medición RaR.

**Proceso C.-** En este proceso se espera que el MGM-3 se auto-calibre utilizando con dos puntos de referencia patrón para interpolar una curva de calibración, asumiendo que los traductores tienen una sensibilidad constante. Los puntos de calibración son: (1) al 21% de O<sub>2</sub> y al 10% de CO<sub>2</sub> y el punto (2) a partir del gas atmosférico (20.8 % de O<sub>2</sub> y 0% de CO<sub>2</sub>), cuando los estudios de CI se realizan en pacientes ambulatorios. En la tarea de verificación del proceso se utiliza otra fracción de prueba (18% de O<sub>2</sub> y 3% de CO<sub>2</sub>) con el propósito de asegurar la calidad de las mediciones. Además de utilizar los mismos puntos de calibración pero a manera de fracciones desconocidas. Obsérvese que en la Figura 3.9 y 3.10 el proceso “C” se repite cada 5 minutos en estudios de CI de una duración de 15 minutos. Esto con la idea de hacer un procedimiento de control de calidad cíclico en el caso que se encuentren inestabilidades de los transductores por las discrepancias entre los valores digitales esperados y los valores que se miden de las fracciones de gases de prueba. Así, el criterio es utilizar ciclos de auto-verificación repetidos cuando el MGM-3 detecte inestabilidad en la respuesta de los transductores, sino los ciclos de espacian a una verificación por estudio.

PROCESOS SECUENCIALES DEL MGM3-H

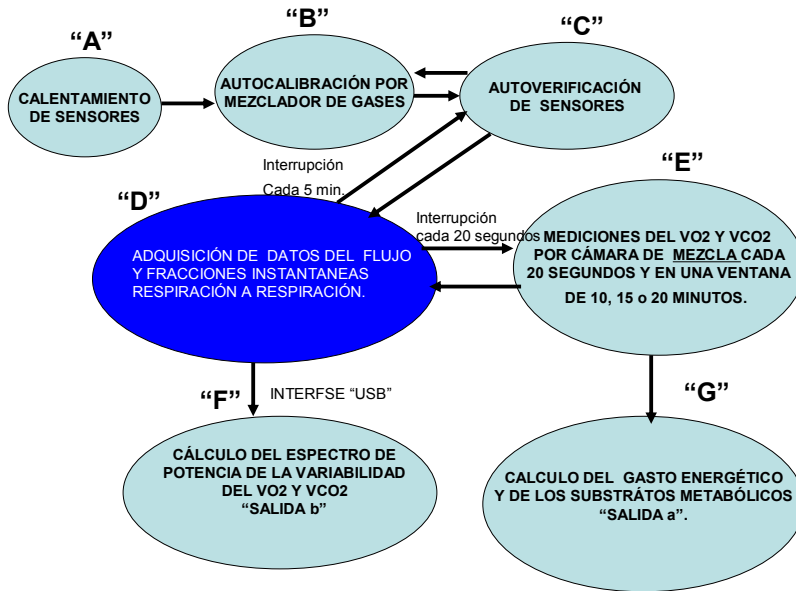


Figura 3.9.- Secuencia de procesos de control en el MGM-3. Los procesos “E” y “C” se inician mediante procedimientos de interrupción, una vez que llega el MGM-3 al proceso “D” y que en forma continua se realiza hasta el término de una ventana de medición de 10 o más minutos.

**Procesos D y E.-** El proceso “D” es un estado estable en comparación al proceso “E” que puede interpretarse como un estado de transición. Aquí, la idea fue que de *facto* el MGM-3 despierte en la adquisición de datos RaR y que periódicamente conmute al estado de medir el  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  por el método de CM. Esto bajo la premisa que el método de CM es el más apropiado para estimar los valores promedio del intercambio gaseoso, mientras que el método de RaR es el ideal para cuantificar la dinámica metabólica.

**Proceso F.-** Este proceso es el encargado de estimar la variabilidad del intercambio gaseoso de manera continua para decidir si las condiciones del paciente son de estacionaridad o de no-estacionaridad, logrando así al final de cada estudio de CI interpretar de manera apropiada la variación del GER.

La Figura 3.10 muestra la secuencia de eventos en el tiempo durante la ejecución y sincronización de los procesos en el MGM-3.

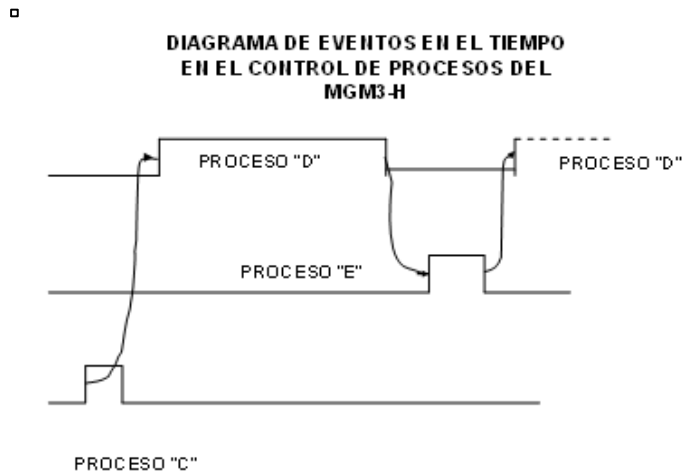


Figura 3.10.- Diagrama de secuencia y sincronización entre procesos en el MGM-3.

Las Figura 3.11 y 3.12 presentan la implementación de la técnica instrumental en el MGM-3 cuando se utiliza el esquema de circuito neumático abierto para implementar los métodos de CM y de RaR. El método de CM utiliza una mascarilla de paciente que captura los gases espirados para enviarlos a la tubería (22 mm) a la cámara de mezcla, donde el volumen alveolar ( $V_A$ ) se homogeniza con el volumen del espacio muerto ( $V_D$ ) a manera de un filtro de promedio móvil. Los gases mezclados de la CM salen a la atmósfera una vez que una línea de vacío toma muestras continuas de los gases espirados para deshidratarlos en una cámara con tubería “naphion” y un sistema peltier (trabajando a 5 °C) a un flujo de 150 ml/min. Así, la mezcla de gases llegan secos hasta al interior de los transductores de  $[O_2]$  y  $[CO_2]$ . El cálculo del volumen corriente ( $V_T$ ) y frecuencia respiratoria en el método de CM se lleva a cabo con un transductor ultrasónico que detecta vórtices de Karman (Sensors Inc, Ill, EUA). En ambos métodos se utiliza transductores de alta velocidad por espectrofotometría de absorción por láser (Oxigraf, Palo Alto, CA, EUA) y por espectrofotometría en el infrarrojo (Servomex Inc, MA, EUA) para detección de las fracciones de  $O_2$  y  $CO_2$ , respectivamente. En el caso del método de RaR para la medición del flujo instantáneo  $f(t)$  se utiliza un transductor por hilo caliente (TSI Inc, EUA) que se coloca directamente a la salida de la máscara de captura de gases espirados, evitando el circuito hacia la cámara de mezcla.

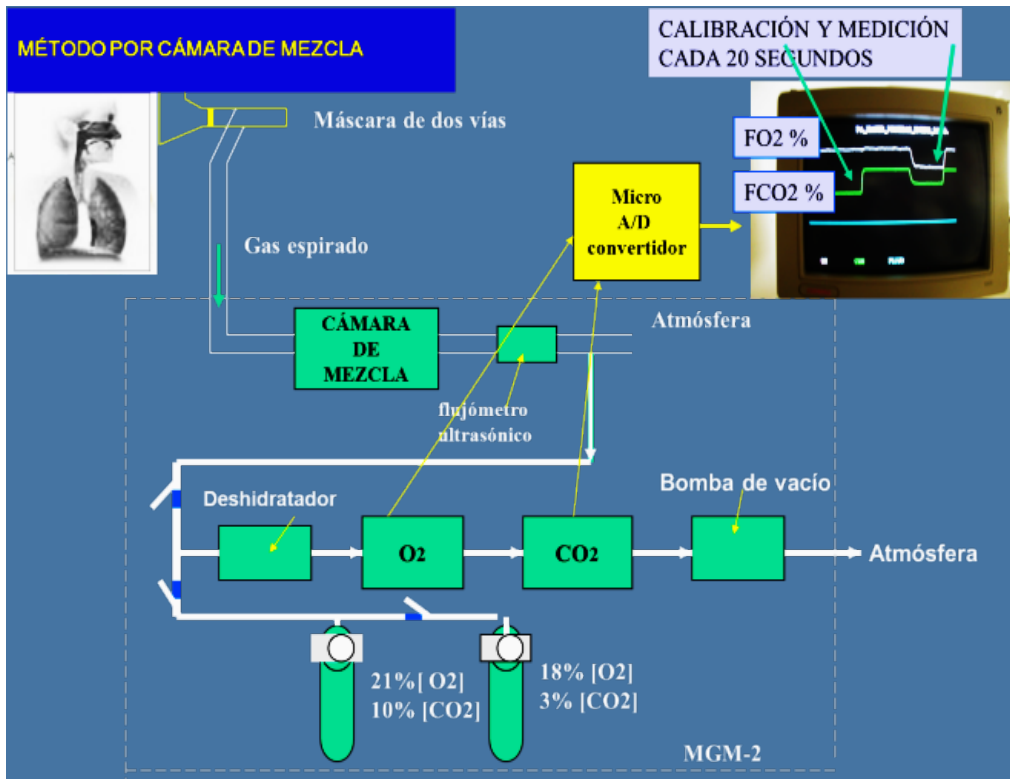


Figura 3.11. Circuito neumático abierto del MGM-3 que implementa el método de CM. Un microprocesador con un convertidor A-D realiza el control de electro-válvulas y adquisición de señales de los transductores. El sistema de despliegue muestra la medición de las fracciones de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> ya suavizadas en el tiempo por la acción de la cámara de mezcla. Un flujo continuo de 150 ml/min extrae los gases desde la cámara mezcla por la acción de una bomba de vacío para hacerlos pasar en forma serial por una cámara deshidratadora y los sensores de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>, antes de que sean descargados directamente a la atmósfera.

El MGM-3 controla un conjunto de micro electro-válvulas con espacio muerto de 3 ml (The Bill Co, Tx, EUA) para conmutar líneas de muestreo de gases que se dirigen hacia los transductores de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. La conmutación de líneas es obtener muestras del gas atmosférico y de la mezcla de los tanques de calibración (Tanque 1: 21% de [O<sub>2</sub>] y 10% de [CO<sub>2</sub>], Tanque 2: 18% de [O<sub>2</sub>] y 3% de [CO<sub>2</sub>]). El proceso de auto-calibración y auto-verificación requiere conmutar válvulas cíclicamente para ajustar automáticamente las curvas de calibración, asegurar la calidad de las mediciones, y verificar la condición de operación de los transductores como se observa en en los procesos de la Figura 3.10.

La Figura 3.12 muestra el diagrama neumático del MGM-3 que implementa el método de RaR. Las diferencias respecto al método por CM están en la localización del flujómetro TSI, la conmutación de la línea que hace llegar los gases espirados directamente a la cámara de deshidratación y en el uso de una computadora del tipo PC-104 industrial para el control de

micro-válvulas y adquisición de datos de los transductores. En la Figura 3.12 se observa el despliegue dinámico de las fracciones y el flujo instantáneo respiración a respiración. La programación de la computadora se realizó en lenguaje Qt para facilitar el despliegue de información de una manera más intuitiva para médicos, enfermeras y pacientes.

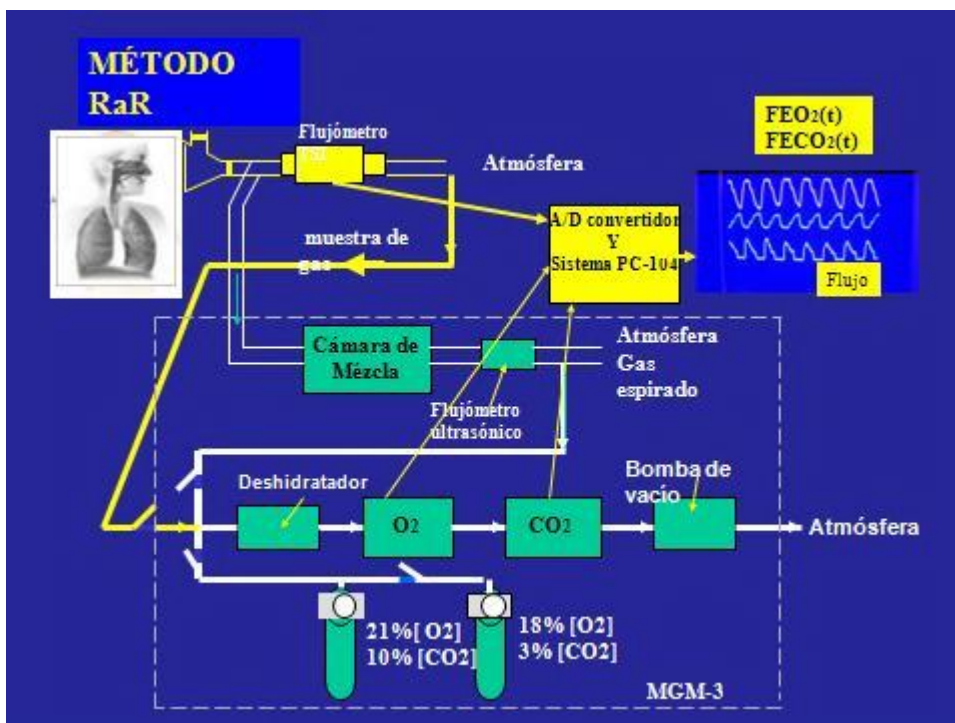


Figura 3.12. (A) Diagrama esquemático del sistema neumático de la técnica CM, (B) diagrama neumático de la técnica RaR, y (C) vista general del calorímetro MGM-3.

El control de calidad de las mediciones del MGM-3 se realizó mediante un banco metrológico a nivel de laboratorio de investigación. El arreglo de instrumentos implicó el uso de un espirómetro de campana para la integración de flujos instantáneos con un volumen de 5 litros (Collins, Chicago Ill, EUA), calibración de integración de flujos mediante una jeringa volumétrica grado patrón de 3 litros (Hans Rudolph, KS, EUA) y un pulmón mecánico de pistón (Harvard Inc, MA, EUA) con capacidad de programar volumen corrientes en el rango de 100 hasta 700 mililitros por ciclo de respiración como se observa en la Figura 3.13. Esto permitió simular flujos y volumen corrientes semejantes al pulmón humano. Las frecuencias del pulmón mecánico son variables y van desde 5 hasta 30 respiraciones/minuto con ciclos de trabajo (duty cycle) graduables. Así, la combinación de tanques de calibración con mezclas de gases certificados con los tres instrumentos de mediciones volumétricas arriba descrito permitió generar un banco de trabajo de calibración que facilitó caracterizar las cifras de desempeño del MGM-3 compatibles con los requerimientos arriba especificados al inicio de la esta sección.



Figura 3.13. Banco de pruebas con pulmón mecánico y con espirómetro de campana. También, se muestra al MGM-3 haciendo un estudio de CI con un sujeto de prueba. El despliegue de información es forma de una interface intuitiva de fácil comprensión para nutriólogas, enfermeras y médicos. Las formas de pastel sintetizan las mediciones del GER, substratos metabólicos y la *variabilidad* del intercambio gaseoso, junto con la VFC.

Finalmente, el diseño del MGM-3 permitió desplegar los resultados de la técnica instrumental en forma sencilla mediante una interface intuitiva como se observa en la Figura 3.13. La combinación de ambos métodos ahora permite desplegar estudios de CI con los siguientes parámetros: volumen minuto ( $V_E$ ), volumen corriente ( $V_T$ ), frecuencia respiratoria (FR), valores promedio  $\dot{V}O_2[n]_{MC}$ ,  $\dot{V}CO_2[n]_{MC}$ , cociente respiratorio (CR), el GER con el desglose de los substratos metabólicos y la *variabilidad* del intercambio gaseoso.

### 3.7) *Diseño experimental y análisis de datos.*

El diseño experimental es del tipo intra-sujetos con muestreo por cuota y con mediciones transversales, repetidas pareadas a dos factores debido a la aplicación del clinostatismo y ortostatismo. Los criterios de inclusión, exclusión y rechazo se definieron previos al experimento para obtener una población de 15 sujetos jóvenes asintomáticos voluntarios, preferentemente buscando un balance en género y edades por tratarse de un primer estudio piloto.

El control experimental se realizó haciendo todos los estudios en un mismo lugar (CI<sup>3</sup>M), entre las 7:30 y 11:00 a.m. durante días consecutivos y controlando el medio ambiental en cuanto a corrientes de aire, humedad, temperatura, ruido y haciendo que solo dos personas estuvieran a cargo del protocolo experimental para asegurar repetibilidad del mismo. Los criterios para realizar el protocolo experimental fueron los siguientes:



*Criterios de inclusión:*

- (a) Sujetos de ambos géneros con edades entre 18 y 30 años.
- (b) Sujetos con un índice de masa corporal de  $18 < \text{IMC} < 30$ .
- (c) Los individuos fueron aceptados cuando contestaron un cuestionario clínico donde ellos afirmaban estar libre de padecimientos crónicos como diabetes, disfunción hepática o renal, obesidad mórbida o algún problema cardiorespiratorio. El cuestionario utilizado se incluye en el Anexo II.

*Criterios de exclusión:*

- (d) Sujetos que declararon en el cuestionario susceptibilidad al cambio del clinostatismo al ortostatismo.
- (e) Estar tomando medicamentos crónicos o por alguna enfermedad reciente.
- (f) Presentar evidencia clínica contraria a los criterios de inclusión por cuestionario.

*Los criterios de rechazo se aplicaron al inicio y durante el experimento:*

- (f) No respetar un ayuno de un mínimo de 8 horas.
- (g) Haber realizado alguna ingesta de bebidas alcohólicas un día anterior al estudio.
- (h) Haber tomado alguna bebida estimulante al sistema nervioso autónomo (café, té, etc) previo al estudio, en lugar de solo ingesta de agua permitida.
- (i) Presentar una glicemia capilar en ayunas mayor a 110 mg/dl.
- (j) Presentar síntomas de gripe, fiebre, diarrea o mareo por el ayuno de 8 horas.
- (k) Presentar mareo o náuseas durante el experimento en clinostatismo u ortostatismo.

El protocolo experimental empezó con ella/el firmando un consentimiento informado (ver Anexo II) para realizar la maniobra del clinostatismo al ortostatismo activa, durante las primeras horas de la mañana y siguiendo un protocolo experimental como el que se esquematiza en la Figura 3.14.

- El día programado del experimento se inició con un periodo de acostumbramiento al colocar la mascarilla de dos válvulas por 3 minutos mientras el sujeto se encontraba en posición supina, boca arriba, para cumplir con la fase clinostática.
- El sujeto de observación se conectó del MGM-3 a la máscara de captura de gases mediante un tramo de tubería corrugada de un metro de longitud y 22 mm de diámetro para realizar mediciones del intercambio gaseoso por un periodo de 30 minutos en fase clinostática y otros 30 minutos en fase ortostática.

- La mascarilla se quitó del sujeto al término de la fase clinostática para facilitar, con ayuda o vigilancia, colocarlo en posición ortostática, cuidando al extremo posibles reacciones de hiperventilación que pudieran llevar al sujeto a un desequilibrio ácido-base produciendo hipocapnia y por lo tanto síncope neurocardiogénico. Así, al sujeto se le procuró un periodo de dos a tres minutos para que se estabilizará a la nueva posición ortostática. La mascarilla se volvió a colocar al sujeto para continuar adquiriendo datos por 30 minutos.
- En la fase ortostática se utilizó un periodo de 15 minutos por CM y otro periodo de 15 minutos por RaR . Al término de la maniobra se desconectó el sujeto en observación y se procedió a proporcionarle una ingesta de aproximadamente 520 Kcal/día para preservar su homeostasis, al compensar el gasto energético del ayuno.



Figura 3.10. Protocolo experimental intra-sujetos para realizar la prueba clino-ortostática en calorimetría indirecta. Las fases clino y orto son de 15 minutos cada una para completar un total de 71 minutos efectivos de prueba por cada sujeto de observación.

En resumen, el protocolo experimental utilizó dos periodos de toma de datos por cada método instrumental de CM y RaR. Dos periodos de 15 minutos durante clinostatismo y dos periodos iguales durante el ortostatismo, más 4 o 5 minutos de acostumbamiento y relajación del sujeto bajo observación para sumar un total de 65 minutos por experimento, en el cual cada sujeto fue sometido a estudios de CI y análisis de variabilidad del intercambio gaseoso.

El análisis estadístico de datos se diseñó para evidenciar cambios significativos en los valores promedio y en las magnitudes de las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$ , buscando diferencias significativas entre métodos instrumentales. Por lo tanto, los datos se arreglaron en grupos por cada método instrumental para que mediante pruebas de hipótesis entre grupos se evidenciara el efecto del clinostatismo y del ortostatismo. Los promedios por el método de CM

( $\dot{V}O_2[n]_{MC}$  y  $\dot{V}CO_2[n]_{MC}$ ) se compararon con los promedio por el método de RaR ( $\dot{V}O_2[n]$  y  $\dot{V}CO_2[n]$ ). Esto bajo la hipótesis estadística de que si existen diferencias significativas importantes entre uno y otro método. En forma semejante se compararon las varianzas promedio, ( $SD_{VO_2}$ )<sup>2</sup> y ( $SD_{VCO_2}$ )<sup>2</sup>, y las energías espectrales promedio de las *variabilidades*  $vVO_2[n]$  y  $vVCO_2[n]$ . Las primeras generadas por el método de CM y las segundas generadas por el método de RaR.

Las pruebas estadísticas fueron del tipo paramétrico una vez probado que los datos cumplían con una densidad de probabilidad Gaussiana, utilizando la prueba de análisis Kolmogorov-Smirnov. La prueba de hipótesis para determinar diferencias significativas entre los valores promedio se realizó mediante una prueba de Anova a dos factores con el propósito de darle mayor robustez a la interpretación estadística del estudio intra-sujetos. Análogamente, la prueba de hipótesis para las diferencias estadísticas entre varianzas y las energías de las *variabilidades* se realizó mediante una prueba de t-student (versión Welch) por tratarse en ambos casos de promedios. En todos los casos, las hipótesis nulas de la pruebas se rechazaron cuando  $p \leq 0.1$  por considerarse que este experimento fue a nivel de un estudio piloto por el tamaño de la  $N = 15$ .

## **IV. RESULTADOS**

### **3.1) Efecto del clinostatismo y ortostatismo.**

El análisis del efecto del clinostatismo y ortostatismo se realizó previo al análisis de la variabilidad del intercambio gaseoso. Esto para probar que el MGM-3 tenía condiciones de operación para diferenciar la estacionaridad de la no estacionaridad en los estudios de CI. El análisis se realizó utilizando el método de CM porque se consideró que es un método bien aceptado en el campo clínico y porque el MGM-3 está ya probado en la sección de medir el GER desde que fue concebido como un calorímetro MGM-2 [77]. La contribución en este estudio fue medir con el MGM-3 el gasto energético (GE) durante la posición ortostática.

La población que finalmente se seleccionó de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión fue de 5 mujeres y 10 hombres con edades promedio de  $25 \pm 2.5$  años. La Figura 4.1 muestra la regresión lineal de medir el gasto energético como función del índice de masa corporal (IMC). La medición del GER en la posición clinostática (GER-CLINO) muestra que la selección de la mayoría de la población cumplió con el criterio de  $18 < IMC < 30$  a excepción de un sujeto que presentó un IMC de 31.3. También se observa a dos sujetos con un gasto energético disminuido al presentar valores del  $GER < 650$  Kcal/día, probablemente porque durante el estudio no lograron permanecer despiertos, llegando a medirse el gasto energético basal (GEB) y no el GER como se esperaba. Sin embargo, en los tres casos se decidió incluir a los sujetos porque no

era un criterio de rechazo y porque se consideró que no estaban fuera de control para medir su variabilidad del intercambio gaseoso.

El efecto de clinostatismo y del ortostatismo se determinó al calcular los índices de correlación de Pearson entre el IMC y el GER-CLINO y el GE-ORTO, así como las pendientes de las regresiones lineales entre estas variables. El propósito fue comprobar que el MGM-3 no se comportaba como un instrumento “ciego” ante el cambio del clinostatismo al ortostatismo. Los resultados que se obtuvieron fueron consistentes con lo que ya es bien estudiado en la literatura en cuanto a correlación que existe entre el IMC y el GER y al aumento del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  durante el ortostatismo por el aumento de la frecuencia cardiaca que significa un aumento del gasto cardiaco. Sin embargo, un coeficiente de correlación mayor cuando la población pasó de la fase del clinostatismo ( $\rho = 0.50$ ,  $p < 0.1$ ) al ortostatismo ( $\rho = 0.62$ ,  $p < 0.1$ ) fue inesperado, resultando una mayor sensibilidad del MGM-3 al ortostatismo. Esto se comprobó también al calcular las pendientes (45.5 vs 86.6) entre las rectas de los ajuste lineales entre el IMC y el GER y entre el IMC y GE como se observan en la Figura 4.1.

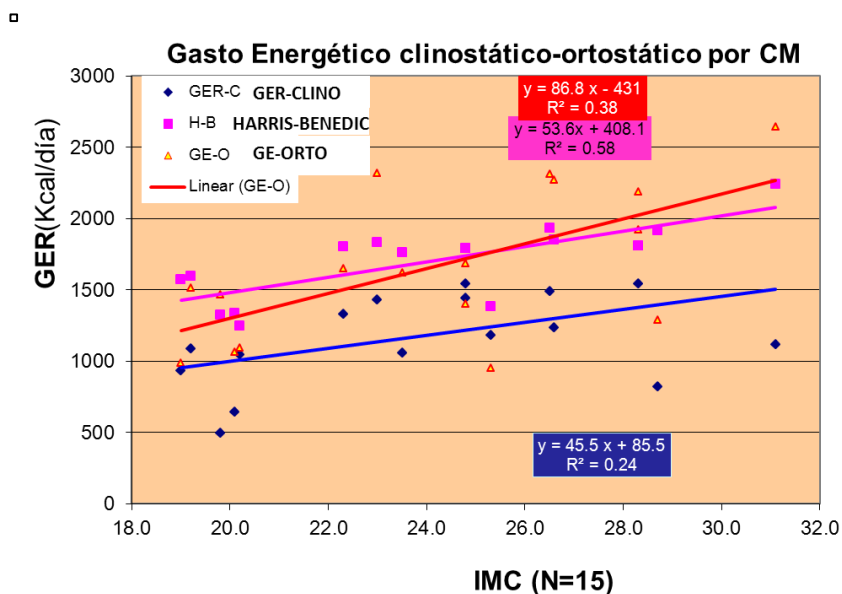


Figura 4.1. Comportamiento del GER como función del IMC. Se observa que solo un sujeto de observación sobrepasó un  $IMC < 30$  y que dos sujetos con el menor IMC solo llegan a un GER  $< 650$  Kcal/ día. En los demás casos se consideró que la población cumplía con los criterios de inclusión.

Por otra parte, al comparar la correlación del GER-CLINO con el modelo del gasto energético por Harris y Benedict (H-B,  $\rho = 0.77$ ,  $p < 0.01$ ) se encontró congruencia con lo que ya está reportado en la literatura [80]. Ambas rectas se encontraron en forma paralela con valores mayores del GER por el estimador de Harris y Benedict hasta en un 60% que llamó la atención. Por lo tanto, el efecto del clinostatismo y del ortostatismo derivado de la información de la Figura

4.1 se consideró suficiente para asegurar que el MGM-3 se encontraba en condiciones clínicas de operar para que el análisis de la variabilidad del intercambio gaseoso por el método de RaR. Sobre todo para buscar la evidencia respecto al supuesto que el estado no-estacionario es el responsable de la variación del GER.

Los cambios en la estacionaridad en los estudios de CI por el ortostatismo se comprobaron midiendo la evolución en el tiempo del intercambio gaseoso discreto por el método de CM, como se observa en la Figura 4.2. Primero durante la fase del clinostatismo (Fase Clino) y después durante la fase del ortostatismo (Fase Orto), pasando por una fase transitoria. Los resultados confirmaron cualitativamente que los momentos estadísticos del  $\dot{V}O_2[n]$  y  $\dot{V}CO_2[n]$  cambian durante la maniobra. En el ejemplo de la Figura 4.2 se observa que el  $\dot{V}O_2[n]_{CM}$  y  $\dot{V}CO_2[n]_{CM}$  cambia en estacionaridad, no solo durante la respuesta transitoria que dura aproximadamente 3.2 minutos, sino también en la fase ortostática. Asimismo se observa la *variabilidad* aumenta en forma de  $SD_{VO_2}$  y  $SD_{VCO_2}$ , sincrona con el aumento principalmente del valor promedio del  $\dot{V}O_2[n]_{CM}$ , respecto al valor del  $\dot{V}CO_2[n]_{CM}$ . Lo anterior significa que el GER se incrementó y el CR disminuyó. Indicando éste último un cambio más hacia lipólisis (0.73) que hacia el consumo de carbohidratos (1.00). En la gráfica de la Figura 4.2 esto se observa cuando la franja oscura se amplía debido a que el consumo de oxígeno es mayor en la fase ortostática que en la fase clinostática.

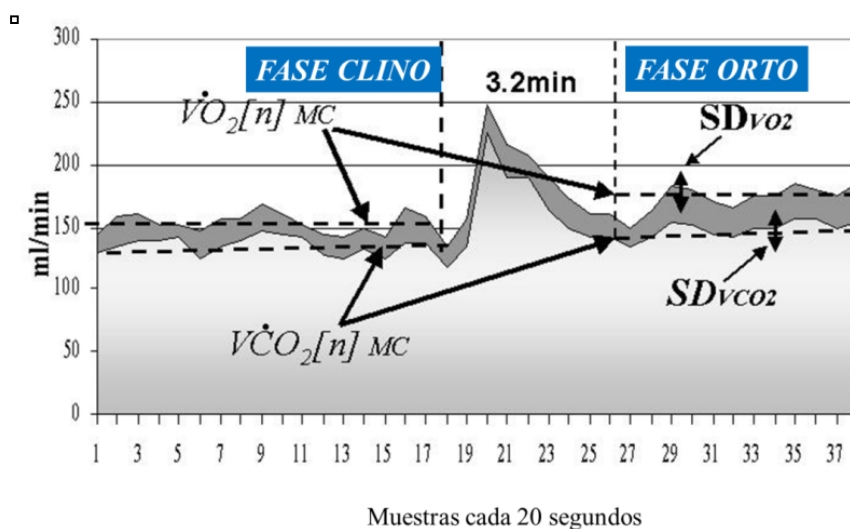


Figura 4.2. Cambios en el intercambio gaseoso  $\dot{V}O_2[n]$  y  $\dot{V}CO_2[n]$  debido a la maniobra clino-ortostática. El  $\dot{V}O_2[n]_{CM}$  se incrementa en la fase orto sobre el  $\dot{V}CO_2[n]_{CM}$  para generar un CR más cercano a 0.73 que indica un catabolismo hacia las grasas (ver tamaño del franja oscura). También se observa que la fase transitoria dura aproximadamente 3.2 minutos entre clino y orto.

En resumen, el estudio del efecto del clinostatismo y del ortostatismo por el método de CM logró comprobar que el MGM-3 implementa un técnica instrumental capaz de cumplir con el objetivo de esta tesis. Estos primeros resultados también permitieron generar el control experimental para llevar a cabo el estudio de las *variabilidades* del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  en condiciones de no-estacionaridad.

### 3.2) Variabilidad del intercambio gaseoso

Las variabilidades  $vVO_2[n]$  y  $vVCO_2[n]$  se analizaron por el método de RaR. La medición de las energías espectrales de las funciones  $vVO_2(f)$  y  $vVCO_2(f)$  fueron el objetivo para cuantificar el efecto de la maniobra clinostatismo-ortostatismo. Los espectros de potencia individuales se muestran en la Figura 3.8. El resultado de promediar las funciones de potencia espectral  $vVO_2(f)$  y  $vVCO_2(f)$  se tiene en la Figura 4.3. Los espectros promediados muestran que la mayor parte de la energía se concentra en la región de las bandas de baja frecuencia y de frecuencia medias (BF y FM, 0-0.15 Hz) y resalta que solo durante la fase ortostática aparece una ritmicidad cíclica con frecuencia central en 0.025 Hz. Esto último se considera como un hallazgo de la variabilidad del intercambio gaseoso discreto que aún no aparece reportado en la literatura científica.

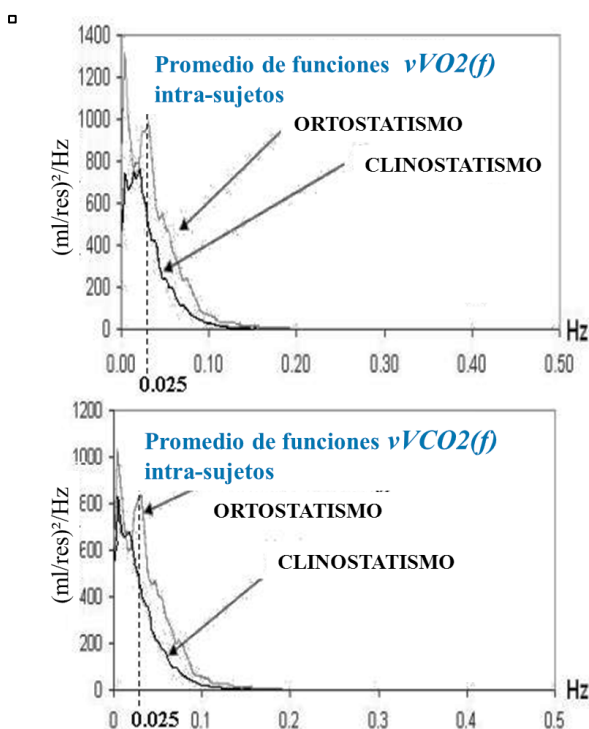


Figura 4.3. Los gráficos de los promedios de funciones  $vVO_2(f)$  y  $vVCO_2(f)$  muestran que la energía se incrementa en la fase ortostática y que aparece exclusivamente durante esta fase una ritmicidad cíclica a 0.025 Hz.

El incremento de energía  $(\text{ml/res})^2$  en los espectros de potencia promediados durante el ortostatismo es más evidente al cuantificarla por bandas, como se observa en la Figura 4.4. La energía total se obtiene al sumar las energías individuales de las bandas BF y FM muestran, donde se observa que la energía de la variabilidad  $vVO2(f)$  es mayor en un 50% respecto a la energía de la variabilidad  $vVCO2(f)$ .

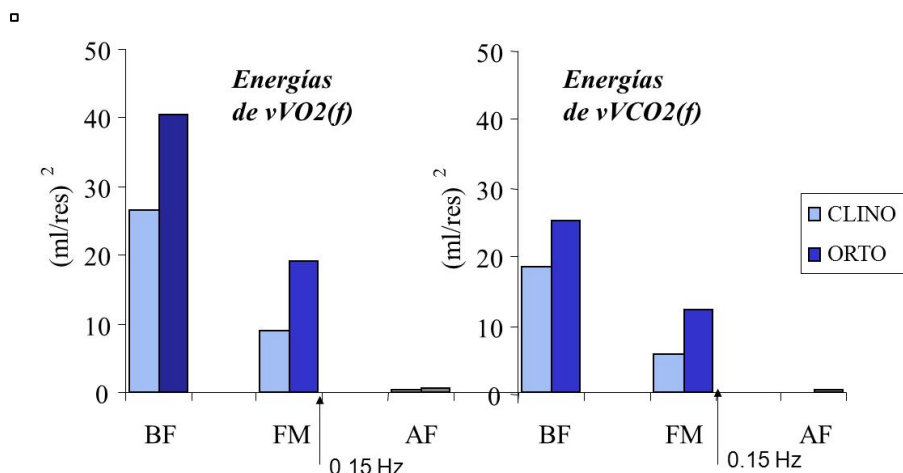


Figura 4.4. Las barras representan la distribución de energías de las variabilidades  $vVO2(f)$  y  $vVCO2(f)$ . Las energías se concentran principalmente en las bajas frecuencias (BF) y frecuencias medias (FM) con prácticamente cero magnitudes en alta frecuencia (AF). Se observa que en la fase ortostática la energía se incrementa principalmente en el consumo de oxígeno hasta un 71%.

**Tabla 1.-** Análisis de las variabilidades por el cambio del clinostatismo (CLINO) al ortostatismo (ORTO). El cambio de varianzas  $(SD_{VO2})^2$  y  $(SD_{VCO2})^2$  es por el método de CM, mientras que el cambio de energías es por el método de RaR

N = 15				
	$(SD_{VO2})^2$ (ml/res)²	$(SD_{VCO2})^2$ (ml/res)²	Energía $vVO2(f)$ (ml/res)²	Energía $vVCO2(f)$ (ml/res)²
<b>CLINO</b>	<b>3.81</b>	<b>2.96</b>	<b>35.6</b>	<b>23.9</b>
<b>(SD)</b>	(2.6)	(2.1)	(31.9)	(24.5)
<b>ORTO</b>	<b>3.92</b>	<b>3.37</b>	<b>60.2</b>	<b>37.5</b>
<b>(SD)</b>	(2.5)	(4.0)	(43.8)	(35.2)
<b>t-test</b>	p=0.88	p=0.77	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>

La **Tabla 1** muestra la significancia estadística de los cambios en las variabilidades del intercambio gaseoso por la técnica CM y por la técnica RaR. Los cambios en las varianzas promedio  $(SD_{VO_2})^2$  y  $(SD_{VCO_2})^2$  se normalizaron dividiendo entre la frecuencia respiratoria  $(\frac{SD_{VO_2}}{FR})^2$  para expresarlas en las mismas unidades  $(\text{ml/res})^2$  que las energías totales de  $vVO_2(f)$  y  $vVCO_2(f)$ . Así, en la **Tabla 1** se observa que los cambios entre varianzas fue estadísticamente no significativo, mientras que los cambios entre las energías totales de  $vVO_2(f)$  y  $vVCO_2(f)$  fueron estadísticamente significativos incrementándose un 59% y 63 % ( $p < 0.05$ ), respectivamente.

### 3.3) Promedios del intercambio gaseoso

La **Tabla 2** presenta el comportamiento de los valores promedio calculados por los métodos de CM y RaR. Los cambios por el ortostatismo del  $\dot{V}O_2[n]_{MC}$  y  $\dot{V}CO_2[n]_{MC}$  fueron significativos al incrementarse 63 % y 39% ( $p < 0.05$ ), respectivamente. Mientras que los cambios en los promedios  $\dot{V}O_2[n]$  y  $\dot{V}CO_2[n]$  fueron menor en magnitud pero significativos al incrementarse al 32% y 40% ( $p < 0.1$ ), respectivamente.

**Tabla 2.-** Análisis de los promedios por los métodos de CM y RaR. El  $\dot{V}O_2[n]$  presenta un mayor cambio ( $167 \pm 48$  a  $273 \pm 74$ ,  $p < 0.05$ ) al aplicar el ortostatismo.

N = 15				
	$\dot{V}O_2[n]_{MC}$	$\dot{V}CO_2[n]_{MC}$	$\dot{V}O_2[n]$	$\dot{V}CO_2[n]$
	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)
<b>CLINO</b>	<b>167</b>	<b>135</b>	<b>152</b>	<b>124</b>
(SD)	(48)	(42)	(37)	(36)
<b>ORTO</b>	<b>273</b>	<b>188</b>	<b>202</b>	<b>174</b>
(SD)	(74)	(70)	(56.6)	(64)
<b>t-test</b>	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.1</b>	<b>p&lt;0.1</b>



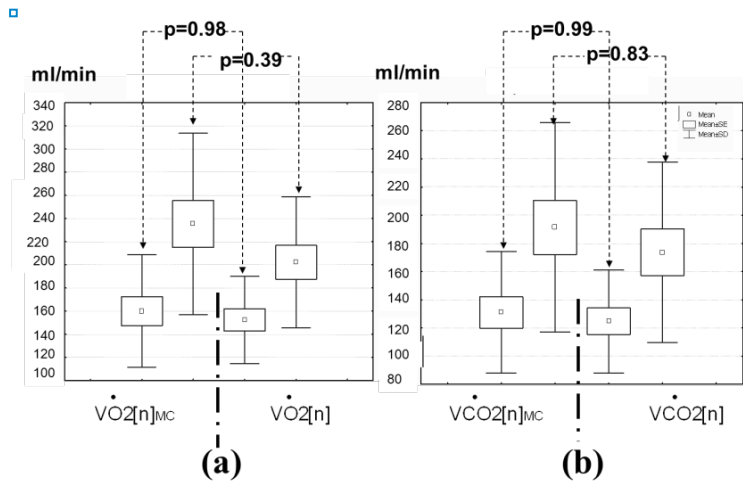


Fig. 4.5. Comparación entre promedios de las técnicas CM y RaR. La prueba estadística de Anova muestra en (a) y en (b) que las diferencias estadísticas entre promedios no son significativas.

Las diferencias estadísticas entre promedios para un mismo método se probaron aplicando una prueba t-student (tipo Welch), mientras que para probar diferencias entre promedios por métodos diferentes se utilizó una Anova con un factor, como se muestra en la Figura 4.5. Así, de acuerdo a esta evidencia es que no existen diferencias significativas entre métodos instrumentales ( $p > 0.1$ ) para calcular los valores promedio en el estado estacionario (clinostatismo) y no-estacionario (ortostatismo). Llama la atención que al comprar el  $\dot{V}O_2[n]_{MC}$  contra el  $\dot{V}O_2[n]$  en la fase ortostática resulta una diferencia ligeramente marginal ( $p = 0.39$ ), porque el  $\dot{V}O_2[n]_{MC}$  tiene un cambio mayor en la fase ortostática.

## V. DISCUSIÓN

La evidencia de los resultados hace que las premisas y la hipótesis de trabajo en esta tesis se acepten por las siguientes razones:

- La nueva técnica instrumental del MGM-3 al medir la variabilidad del intercambio gaseoso mediante el método RaR en el dominio de la frecuencia y separando la medición de los valores promedio mediante el método de CM, muestra que efectivamente existe una información fisiológica rítmica que explica la variación del GER.
- El hecho de que ambas *variabilidades* del intercambio gaseoso discreto ( $\dot{V}O_2[n]$  y  $\dot{V}CO_2[n]$ ) muestren ritmicidad espectral en 0.025 Hz y de que ésta solo se observe durante el ortostatismo (ver Figura 4.3) hace pensar que se trata de una actividad de control neuronal sobre la dinámica metabólica y que su origen nada tiene que ver con algún ruido proveniente de los sensores, ni de los sistemas electrónicos que conforman el MGM-3.

- El incremento de la energía espectral en la Figura 4.4 y *Tabla I*, variabilidades del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  del cinostatismo  $\{35.6 \pm 32$  y  $23.9 \pm 24$  (ml/res) $\}^2$  al ortostatismo  $\{60.2 \pm 43$  y  $37.5 \pm 36$  (ml/res) $\}^2$ ,  $p < 0.05$ , se debe interpretar como la diferencia de variabilidad que existe entre realizar estudios de CI en estado estacionario y estudios realizados en estado no-estacionario. Específicamente, el incremento de variabilidad es del 59% para la  $vVO_2[n]$  y del 63% para el  $vVCO_2[n]$  por el efecto de la no-estacionaridad.
- Análogamente, el incremento en los valores promedio (*ver Tabla II*), del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  por el método de CM al pasar del clinostatismo  $\{167 \pm 48$  y  $135 \pm 42$  (ml/min) $\}$  al ortostatismo  $\{273 \pm 74$  y  $188 \pm 70$  (ml/min),  $p < 0.1$ , debe interpretarse como la diferencia entre hacer estudios de CI en estado estacionario y realizarlos en estado no-estacionario. Así, existe entre estacionaridad y no-estacionaridad un incremento en los valores promedio del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  de un 63% y de un 39%, respectivamente.
- En base a la discusión anterior se observa que los estudios de CI que se realizan de acuerdo a la guía médica donde se limita la variabilidad del intercambio gaseoso por medio un coeficiente de variación menor al 10% ( $CV < \pm 5\%$ ) solo es para buscar la condiciones de estacionaridad solo en unos cuanto de ellos, cuando en realidad sucede que en varios estudios de CI se dan condiciones de no-estacionaridad. En los cuales aún el estado de la técnica no contempla guías para facilitar su interpretación.
- Ahora, la técnica instrumental aquí desarrollada hace pensar que en la medida que exista ritmicidad espectral en la variabilidad del intercambio gaseoso se puede asociar a un estado de no-estacionaridad cuando el sujeto bajo estudio es sano o asintomático. Contrariamente, si existe un incremento de la energía espectral pero no hay ritmicidad bien podría asociarse a una no-estacionaridad pero generada por condiciones de enfermedad. Esto sin descartar los casos de sujetos que no produzcan un incremento de la potencia ni ritmicidad espectral.
- Los resultados de la *Tabla I* muestran que la técnica instrumental por CM no es apropiada para medir la variabilidad del intercambio gaseoso  $\{(SD_{VO_2})^2$  y  $(SD_{VCO_2})^2\}$  porque no genera significancia estadística al ortostatismo. El modelo instrumental de la Figura 3.3, junto con las ecuaciones 3.7 y 3.8, consideran a la técnica CM como un filtro pasa bajos del tipo promedio móvil con un ancho de banda limitado solo a muy bajas frecuencias cercanas a 0.001 Hz, ideal para el cálculo de los valores promedio del intercambio gaseoso que se observan en la *Tabla 2*, confirmando que la técnica de CM es la más apropiada para estimar los valores promedio del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  que son los que finalmente estiman el GER.

- La Figura 3.3 y las ecuaciones 3.15 y 3.16 modelan al método RaR como un filtro pasa banda idóneo para medir la variabilidad del intercambio gaseoso a manera de cómo se mide la VFC. La digitalización a un segundo por muestra y la eliminación de los valores promedio en las series discretas en el tiempo establece un ancho de banda entre 0.001 hasta 0.5 Hz que resulta suficiente para medir la distribución de energías por bandas como las que se muestran en la Figura 4.4.
- El cálculo de los valores promedio del  $VO_2[n]$  y  $VCO_2[n]$  de la *Tabla 2* y los resultados de la Figura 4.5 aseguran que es indistinto utilizar uno u otro método instrumental de CM o RaR, aunque se observa tendencia hacia una significancia marginal entre el  $\dot{V}O_2[n]_{MC}$  y el  $\dot{V}O_2[n]$  ( $p < 0.39$ ) que hace pensar que la técnica de CM es mejor para estimar los valores promedio por presentar una mayor diferencia estadística significativa conveniente para detectar cualquier cambio del estado de estacionaridad como fue el producido por el ortostatismo.
- La estacionaridad se asocia a la reproducibilidad en la mediciones de los valores promedio del  $VO_2[n]$  y del  $VCO_2[n]$  y ésta a su vez está relacionada las *variabilidades* ( $vVO_2[n]$  y  $vVCO_2[n]$ ) en una ventana de adquisición de datos. La visión que existe es que la reproducibilidad en el cálculo GER permite estimar el gasto energético total (GET) que se obtiene al medir el intercambio gaseoso en 24 horas en forma continua. El grado de correlación entre mediciones del GER en ventanas de medición de corta duración menores a 60 minutos es una buena medida de la reproducibilidad del método instrumental. El excelente trabajo de McClave y Asociados (2003) demostró que se obtienen diferentes coeficientes de correlación entre el GER y el GET para diferentes ventanas de medición en estudios de CI que variaron desde 10 hasta 60 minutos . Los autores concluyeron que en la medida que se mantienen condiciones de estacionaridad se logra mayores coeficientes de correlación entre el GER y el GET, asegurando que si no existe estacionaridad no es posible confiar en los estudios de CI. Sin embargo, la no-estacionaridad en los estudios de CI no la consideraron, cuando por condiciones de enfermedad o por alteración de la homeostasis es el estado más frecuente que se produce. Esto sucede probablemente porque se considera aun irrelevante medir la variabilidad del intercambio gaseoso y que los métodos instrumentales no contribuyen en forma significativa a la variación del GER.

## VI. CONCLUSIONES

- La evidencia de los resultados en esta tesis contradice trabajos como el arriba mencionado. Es decir, la variabilidad encontrada del intercambio gaseoso por la condición de no-estacionaridad es semejante a la reportada en varios trabajos donde se asume

erróneamente estacionaridad. La variación del GER reportada varía desde el 12% hasta el 63% con diferentes monitores metabólicos y la encontrada en esta tesis en la variabilidad del intercambio gaseoso está del orden del 60 % solo por el ortostatismo. Por lo tanto, una conclusión es que la variación del GER es por motivos fisiológicos y por los métodos instrumentales utilizados y no se limita solo porque se mantenga supuestamente estacionaridad en diferentes ventanas de medición.

- Las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  deben separarse para medirlas con el método de RaR. Análogamente, la medición de los valores promedio debe de hacerse preferentemente con el método de CM.
- En la técnica de RaR las variabilidades deben considerarse como información fisiológica y no interpretarse como ruido instrumental o artefacto. Por lo tanto, es mejor utilizar el análisis espectral para diferenciar si un paciente está o no en condiciones de estacionaridad durante estudios de CI y no depender de un CV para decidir si hay solo estacionaridad.
- El estado de no-estacionaridad también debe incluirse en estudios de CI. Así, la ritmicidad del intercambio gaseoso podría explorarse como una forma de estudiar y medir la reactividad fisiológica de los pacientes a diferentes estímulos (internos y externos) que pueden develar la capacidad de una persona en manejar su equilibrio homeostático.
- El modelo instrumental de la Fig. 3.3 es fundamental para caracterizar monitores metabólicos que utilicen la técnica de CM o la técnica de RaR en circuito abierto. Así, la medición de las variabilidades del  $VO_2(t)$  y  $VCO_2(t)$  se convierte en una nueva característica dinámica que ahora se asocia al ancho de banda de los calorímetros para sus diferentes aplicaciones en el campo clínico.
- Explicar las variaciones del GER por el efecto de la no-estacionaridad fisiológica de los pacientes es asunto de controversia que seguramente continuará. Esto porque el conocimiento que existe hasta la fecha en estudios de CI se basa en la premisa que necesariamente se deben realizar en condiciones de estacionaridad. Premisa que en opinión del autor debe cuestionarse porque precisamente es la primera condición que se altera cuando existe enfermedad o alteración de la homeostasis por estímulos de toda clase. Es decir, ahora los estudios de CI deben de hacerse bajo el enfoque que tienen mayor información rítmica cuando los pacientes se pueden encontrar en estado no-estacionario. Condición que ahora es más fácil identificarla por la nueva técnica instrumental desarrollada en esta tesis. Sin embargo, se requiere realizar más investigación para saber cuándo aparece o cambia la ritmicidad espectral como consecuencia de posibles estados fisiopatológicos.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Garby L and Lammert O. "*Estimation of the sources of the between-subjects variation in energy expenditure*". Eur J Clin Nut. 48: 376-378, 1994.
- [2] Dwayne R. Westenskow et al "*Calculation of Metabolic Expenditure and substrate Utilization from Gas Exchange Measurements*". Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Vol. 12, No.1. pp 20-24, 1988.
- [3] Alan B. Gazzaniga, MD. Joel Polachek, BS. Archie F. Wilson. MD. Audrey T. Day RN. "*Indirect Calorimetry as a Guide to Caloric Replacement during Total Parenteral Nutrition*". The American journal of Surgery, Vol. 136, pp. 128-133, 1978.
- [4] Kenneth F. et al. "*Apropiate Interpretation of Indirect Calorimetry for Determining Energy Expenditure of Patients in Intensive Care Units*". The American Journal of Surgery, Vol. 167, pp 547-549, 1994.
- [5] Detsky et Al. "*What is subject global assessment of nutritional status?*". J. Parenteral and enteral Nutrition; 11(1): 8-13, 1987.
- [6] Branson R D and Joahanningam J A. "*The measurement of energy expenditure*". Nutr Clin Pract. 19 (6): 622-636, 2004.
- [7] Mataix Verdú, J. *Nutrición y alimentación humana. Situaciones fisiológicas y patológicas*". Editorial Oceáno, ISBN 84-95199-69-6, Primera edición, 2006.
- [8] Kinney JM. "*Indirect calorimetry in malnutrition: Nutritional assessment or therapeutic reference?*", JPEN 1987; 11: 90S- 94S.
- [9] Holdy KE. "*Monitoring energy metabolism with indirect calorimetry: instruments, interpretation, and clinical application*". Nutrition in Clinical Practice. 19: 447-45, 2004.
- [10] McClave S and Snider H. "*Use of indirect calorimetry in clinical nutrition: invited review*". NCP. 7: 256-268, 1992.
- [11] McClave S and Snider H. "*Dissecting the energy needs of the human body*". Nutr Metab Care. 4: 143-147, 2001.
- [12] Frankenfield DC, Sarson GY, Cooney RN, Smith JS. "*Validation of 5-minute steady state indirect calorimetry protocol in critically ill patients*". J Am Coll Nutr. 15 (4): 397-402, 1996.
- [13] Weir JB. "*New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism*". J Physiol. 109:1-9. 1949.
- [14] Martinuzzi A, et al. "*Nitrógeno ureico urinario (NUU) como indicador del metabolismo proteico en el paciente crítico*" Rev Cubana Aliment Nutr; 21(2):224-235, 2011.
- [15] Matarese L. "*Indirect Calorimetry: Technical aspects*". J. Am. Diet Assoc. 97: S154-S160, 1997.

- [16] Anónimo. “AARC Clinical Practice Guideline. “Metabolic measurement using indirect calorimetry during mechanical ventilation”. *Respiration Care*. 49:1073-107, 2004.
- [17] ML Leff, JO Hill, AA Yates, GA Cotsonis . “*Resting metabolic rate: measurement reliability*”. *JPEN*. 11:354-359, 1986.
- [18] Sundstrom M, *et al.* “*Indirect calorimetry in mechanically ventilated patients: A systematic comparison of three instruments*”. *Clin Nutr*. 32: 118-125, 2013.
- [19] Graf, S *et al.* “*Comparison of three indirect calorimetry devices and three methods of gas collection: A prospective observational study*”. *Clin Nutr* 32, 1067 , 2013.
- [20] Cooper, J *et al.* “*Assessing Validity and Reliability of Resting Metabolic Rate in Six Gas Analysis Systems*”. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2008.10.004>. *J Am Diet Assoc*. January; 109(1): 128–132. 2013.
- [21] Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L. “*Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review*”. *J Am Diet Assoc*. 106: 881–90, 2006.
- [22] Schadowaldt P *et al.* “*Indirect calorimetry in humans: a postcalorimetric evaluation procedure for correction of metabolic monitor variability*”. *Am J Clin Nutr* ;97:763–73, 2013.
- [23] Pennock BE, Donahoe M. “*Indirect calorimetry with a hood: flow requirements, accuracy, and minute ventilation measurement*”. *J Appl Physiol*. 74:485–9, 1993.
- [24] Littlewood RA, White MS, Bell KL, Davies PS, Cleghorn GJ, Grote R. “*Comparison of the Cosmed K4 b(2) and the Deltatrac II metabolic cart in measuring resting energy expenditure in adults*”. *Clin Nutr*;21:491–7, 2002.
- [25] Foss Ø, Halle’n J. “*Validity and stability of a computerized metabolic system with mixing chamber*”. *Int J Sports Med*;26:569–75. 2005.
- [26] Frankenfield DC. “*On heat, respiration, and calorimetry*”. *Nutrition*; 26:939–50. 2010.
- [27] Kalman E. “*Monitoring Energy Metabolism with Indirect Calorimetry: Instruments, Interpretation, and Clinical Application*”. *Nutrition in Clinical Practice*. 19:447–454, 2004.
- [28] McClave SA, Snider HL, Ireton-Jones C. “*Can we justify continued interest in indirect calorimetry?*”. *Nutr Clin Pract*.17:133–136. 2002
- [29] Feenstra WA, Van Lanschot JJ, Vermeij CG and Bruining HA. “*Artifacts in the assessment of metabolic gas exchange*”. *J. Int. Care Med*.12: 285-336, 1986.
- [30] Isbell TR *et al.* “*Measurements reliability and reactivity using repeated measurements resting energy expenditure with a face mask, mouthpiece, and ventilated canopy*”. *JPEN*. 15:165-168, 1991.
- [31] Forse AR. “*Comparison of gas exchange measurements with a mouthpiece, face mask, and ventilated canopy*”. *JPEN*. 17: 388-391, 1993.

- [32] McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. “*Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry*”. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 27:21–26. 2003.
- [33] da Rocha EEM, Alves VGF, Fonsenca RBV. Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 9:247–56. 2006.
- [34] Damask M *et al.* Artifacts in measurement of resting energy expenditure. Critical Care Medicine. 11: 750 -753, 1983.
- [35] McAnena OJ *et al.* “*Indirect calorimetry comparison of hood and mask systems for measuring resting energy expenditure on healthy volunteers*”. JPEN. 10: 555-557, 1986.
- [36] Wooley JA, Sax HC. “Indirect calorimetry: applications to practice”. Nutr Pract. 18:434–439. 2003
- [37] Karsegard V, *et al.* “*Comparison of 3 indirect calorimetry devices*”. Clin Nutr Suppl. 5(2): 67-72. 2010.
- [38] St-Onge M-P, Rubiano F, Jones A, Heymsfield SB. “*A new handheld indirect calorimeter to measure postprandial energy expenditure*”. Obes Res. 12:704–709. 2004.
- [39] Simonson DC and DeFronzo RA. “*Indirect calorimetry: methodological and interpretive problems*”. Am. J. Physiol. 256: E399-E412, 1990.
- [40] Ferrannini E. “*The theoretical bases of indirect calorimetry. Metabolism*”. 37: 287-30, 1988.
- [41] Bruce EN. “*Temporal variations in the pattern of breathing*”. J Appl Physiol. 80: 1079-108, 1996.
- [42] McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. “*Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry*”. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 27: 21-26. 2003.
- [43] Valentinuzzi, M. “*Understanding the Human Machine: A Primer for Bioengineering*”. World Scientific Publishing Co, Ptl, Ltd, Singapore, 596224. Series on Biomaterials and Bioengineering – Vol 4. 2004.
- [44] Heymsfield SB. “*Heat and life: the ongoing scientific odyssey*”. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 26:319–332. 2002
- [45] Jequier E, Acheson K, Schutz Y. “*Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. Annu Rev Nutr*”. 7:187–208. 1987.
- [46] West, John B. “*Fisiología Respiratoria*”. 7ª edición. Editorial Panamericana, México. 2005.
- [47] Maton, Anthea; Jean, Hopkins Susan, Johnson Charles William, McLaughlin Maryanna Quon Warner David, LaHart Wright, Jill. “*Human Biology and Health*”. Englewood Cliffs: Prentice Hall. pp. 108–118. ISBN 0134234359. 2010.
- [48] Schoeller DA. “*Making indirect calorimetry a gold standard for predicting energy requirements for institutionalized patients*”. J Am Diet Assoc. 107:390–2. 2007.

- [49] Buchholz AC, Schoeller DA. “*Is a calorie a calorie?* “. Am J Clin Nutr;79 (suppl):899S–906S. 2004.
- [50] Perseghin G. “*Pathogenesis of obesity and diabetes mellitus: insights provided by indirect calorimetry in humans*”. Acta Diabetol. 38:7–21. 2001.
- [51] Driscoll DF, Bistrrian BR. “*Parenteral nutrition; macronutrient fuels*”. In: Shikora SA, Martindale RG, Swartzberg S, eds. Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit. Dubuque, IA: Kendall/Hunt:45–46. 2002.
- [52] Kleber MJ, Lowen CC, McClave SA, Jung LY, Looney SW. “*Is there a role for indirect calorimetry in maximizing patient outcome from nutritional alimentation in the long term nursing care setting?*”. Nutr Clin Pract.15:227–233. 2000.
- [53] Headley JM. “*Indirect calorimetry: a trend toward contiguous metabolic assessment*”. AACN Clin Issues.;14:155–167. 2003.
- [54] Matarese LE, Steiger E, Seidner DL. “*Body composition changes in cachectic patients receiving home parenteral nutrition*”.JPEN J Parenter Enteral Nutr. 26:366–371. 2002.
- [55] Heymsfield SB, Gallagher D, Wang Z. “*Body composition modeling: application to exploration of the resting energy expenditure fat-free mass relationship*”. Ann N Y Acad Sci. 904:290–297. 2000.
- [56] Henry CJ. “*Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations*”. Public Health Nutr;8:1133–52. 2005.
- [57] Westenskow D, et a. “*Calculation of Metabolic Expenditure and Substrate Utilization from Gas Exchange Measurements*”. JPen J Parenter Enteral Nutr. 12:1, 20-24, 1988.
- [58] Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. “*Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review*”. J Am Diet Assoc;105:775–89. 2005.
- [59] Kaiyala KJ, Schwartz MW. “*Toward a more complete (and less controversial) understanding of energy expenditure and its role in obesity Pathogenesis*”. Diabetes;60:17–23. 2011.
- [60] Myers J et al. “*Effect of sampling on variability and plateau in oxygen uptake*”. J. Appl. Physiol. **68** 404-410, 1990.
- [61] Wilmore DW, Aulick LH. “*Metabolic changes in burned patients*”. Surg Clin North Am; 58:1173±1178. 1978.
- [62] Weissman C, Kemper M, Askanazi J, et al: “*Resting metabolic rate of the critically ill patient: Measured versus predicted*”. JAnesth 64:673–679, 1986.
- [63] Mullen JL: “*Indirect calorimetry in critical care*”. Proc Nutr Soc. 50:239–244, 1991.
- [64] Reeves M et al. Reducing the time period of steady state does not affect the accuracy of energy expenditure measurements by indirect calorimetry. J. Appl. Physiol . 97: 130-138, 2004.



- [65] Brown D, Cole TJ and *et al.* “*Analysis of gaseous in open-circuit indirect calorimetry*”, Med. & Bio. Eng. & Comput. 22: 333-338, 1984.
- [66] Tataranni PA, Ravussin E. “*Variability in metabolic rate: biological sites of Regulation*”. Int J Obesity; 19 (suppl)102±106. 1995.
- [67] Elia M. Organ and tissue contribution to metabolic rate. In: “*Energy metabolism: tissue determinants and cellular corollaries*”. Kinney JM, Tucker HN (editors). New York, NY: Raven Press; 1992.
- [68] Faver P, Lammert O, Johansen O and Garby L. “*A fast responding combined indirect calorimeter for human subjects*”. Medical Engineering & Physics. 20: 291-30, 1998.
- [69] Infante O. Cibernética Cardiovascular. “*Elementos para el estudio del control del sistema circulatorio*”. En Tecnología en Desarrollo. Puntal de la evolución de la cardiología. 1986-2009. Editor: Gustavo Sánchez T. Editorial Prado SA, ISBN: 978-607-7566-00-7,; pp: 231–252. 2009
- [70] de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. *Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. II: a simple model.* Med Biol Eng Comput 23(4):359–64.1985.
- [71] Doebelin E. “*Measurement Systems Design and Applications*”, McGraw Hill, NY, USA, 1974.
- [72] Hoppe, J. “*Error in testing the VO<sub>2</sub>*”. VacuMed 12<sup>th</sup> Asian Federation Sports Medicine Congress in Amritsar, India, 2009.
- [73] Nikita Glazovsky. “*Earth System: History and Natural Variability*”. Vol. IV. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Moscow, Russia, 2001.
- [74] Oppenheim A and Willsky, A. “*Signals and Systems*”, Prentice-Hall, Englewood, New Jersey, USA, 1996.
- [75] Miguel Cadena, Emilio Sacristán, Oscar Infante, Fausto Rodríguez, Humberto Medel, Boris Escalante, Joaquín Azpiroz. “*Metabolic variability analysis using a mixing chamber-breath by breath based indirect calorimeter and the clino-ortho maneuver*”. Proceedings 29th. International Conference IEEE-EMBS, Cat.-No. 07CH37852C, ISBN: 1-4244-0788-5, p-p 4652-55, Centre de Congrès, Lion, France, August 2007.
- [76] Arch JRS, et al. “*Some mathematical and technical issues in the measurement and interpretation of open-circuit indirect calorimetry in small animals*”. International Journal of Obesity. 30: 1322-1331, 2006.
- [77] Proakis JG and Manolakis DG. “*Digital Signal Processing, Principles Algorithms and Applications*”. New Jersey USA, Prentice Hall Inc, , 905 pp. 1998.
- [78] García, F. “*Instrumento de Calorimetría Indirecta para el Análisis de la Variabilidad del VO<sub>2</sub> and VCO en Humanos*”, Tesis de Maestría, División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. 2008.

- [79] Westenskow D, Cutler CH and Wallace D. “*Instrumentation for monitoring gas exchange and metabolic rate in critically ill patients*”. Critical Care Journal. 5: 23-28, 1984.
- [80] McClave S *et al.* “*Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry*”. JPEN. 27: 16-20, 2003.
- [81] Satue J, Méndez R. Association of VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> rate variability with serum glucose insulin, and glucose intolerance. IUBMB Life. 64(8):705-709, 2012.
- [82] Segal KR. Comparison of indirect calorimetric measurements of resting energy expenditure with a ventilated hood, face mask, and mouthpiece. Am J Clin Nutr. 45 1420-1427, 1987.
- [83] Taylor AJ *et al.* Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. Am J Physiol Heart Physiol. 280: H2804-H2814, 2001.
- [84] Cadena-Méndez M, Escalante-Ramírez B, Azpiroz-Leehan J, Infante Vázquez O. “*VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> Variabilities through Indirect Calorimetry Instrumentation*”, Springerplus, 2:688. Dec 2, 2013, DOI: 10.1186/2193-1801-2-688. PMID:24422180 [PubMed], e-Collection, 2013.
- [85] M. Cadena, J.F. Rodríguez, L.H. Medel, O. Infante and B. Escalante. “*Metabolic Variability: Noise or New Physiological Information?*”. IFMB Proceedings. IV Latin American Congress on Biomedical Engineering 2007. CD-ROM. International Federation for Medical and Biological Engineering. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN: 978-3-540-74470-2, ISSN: 1727-1983, p-p 1191-1194. Isla Margarita, Venezuela, September, 2007.
- [86] Miguel Cadena, Emilio Sacristán, Oscar Infante, Fausto Rodríguez, Boris Escalante, Pablo Pérez, Joaquín Azpiroz. “*A Simple Model Implementation to Measure Breath by Breath the VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> by the Indirect Calorimetry Technique*”. Proceeding 28th. International Conference IEEE-EMBS, Cat.-No. 06CH37748C, ISBN: 14244-0033-3, p-p 2774-2776, New York City, USA, September, 2009.

## **VII. ANEXO**

### **HOJA DE INFORME PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

El Centro de Investigación en Instrumentación e Imagenología Médica de la UAM-Iztapalapa, invita a usted a ser sujeto voluntario para realizar un estudio con el propósito de valorar el intercambio gaseoso por la técnica de calorimetría indirecta. El estudio incluye la valoración del gasto de energía y determinación de la glucosa en sangre capilar. Todo el estudio se realizará bajo un estricto protocolo de investigación, cuyo objetivo principal es avanzar en el conocimiento en las enfermedades metabólicas.

Al participar en este estudio y ser sujeto de observación voluntario, usted tendrá la garantía que todos los estudios estarán aplicados por personal altamente calificado bajo un protocolo supervisado que en ningún caso pondrá en riesgo su salud e integridad física. Esto se garantiza porque el estudio se basa en una técnica no-cruenta para el cuerpo humano, a excepción de la toma de una gota de sangre en algún dedo de la mano para la medición de la glucosa.

El beneficio que usted obtendrá será una copia del estudio de calorimetría indirecta con la posibilidad de que usted solicite interpretación clínica del mismo. En cualquier caso se le asegura que el estudio será totalmente confidencial y sólo se utilizará los datos para los objetivos del protocolo de investigación.

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo \_\_\_\_\_ acepto a participar voluntariamente en el estudio de investigación arriba mencionado. También acepto a proporcionar fidedignamente los antecedentes médicos que se me soliciten y asistir puntualmente al lugar donde se me indique para la realización del estudio que abajo se especifica.

**Lugar de estudio: Centro de Investigación en Instrumentación e Imagenología Médica de la UAM-Iztapalapa.**

Acepto que me sea practicados los siguientes estudios, en condiciones de ayuno y realizando la maniobra activa clinostática y ortostática.

- Antropometría:** Peso, estatura, circunferencia de cintura y cadera.
- Estudio bioquímico** Punción en un dedo de alguna mano para la obtención de una gota de sangre, para medir glucosa.
- Presión arterial:** En condiciones de reposo (sistólica y diastólica)
- Estudio Dietario:** Encuesta de recordatorio de 8 h con registro de consumo de alimentos para asegurar condiciones de ayuno
- Gasto de energía** Por la técnica de calorimetría Indirecta utilizando máscara Facial (previamente desinfectada por personal entrenado). Primero en ayunas en condiciones de reposo (clinostática) y después en posición de pie (ortostática) con una duración de 30 minutos en cada posición.

Se me ha informado que el hecho de negarme a participar en este estudio de investigación no tendrá ninguna consecuencia o repercusión.

Nombre: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Corre-electrónico: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

### **Firma de consentimiento**

Estos estudios requieren llenar cuestionario de consentimiento por separado.

**Cuestionario de participación en el proyecto  
Análisis del Intercambio Gaseoso**

**Julio del 2004**

Con el objeto de participar en este estudio le solicitamos atentamente responda las siguientes preguntas cuidadosamente y pregúntenos si algo no es claro para usted. Todas sus respuestas son estrictamente confidenciales.

Título del Proyecto: **Análisis del intercambio gaseoso**  
Responsable del Proyecto: **M. en C. Miguel Cadena Méndez.**

¿Sabe usted si tiene diabetes? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Alguna ocasión ha recibido tratamiento para hepatitis u otra enfermedad del hígado? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Ha tenido algún problema relacionado al corazón? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Ha tenido recientemente algún tratamiento contra neumonía, asma u otro padecimiento del pulmón? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Tiene o ha tenido algún padecimiento renal? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Sabe si es usted hipertenso? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Alguna vez ha sufrido de mareos al ponerse súbitamente de pie? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Cuándo deja de comer por periodos largos siente mareos o nauseas? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Existe alguna posibilidad que se encuentre embarazada? SI/NO \_\_\_\_\_

¿Tiene usted síntomas de gripe o sinusitis crónicas? SI/NO \_\_\_\_\_

Antes de participar en el estudio debe estar seguro que no se siente mareado y que no ha tenido desmayos últimamente sobre todo al ponerse de pie súbitamente.

Firma de la voluntaria o del voluntario: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

No. de Voluntario: \_\_\_\_\_

RESPONSABLE: Considero que el voluntario ha entendido todas las preguntas.

Firma del responsable: \_\_\_\_\_

**ESTE QUESTIONARIO DEBE SER CONTESTADO EN SU TOTALIDAD**

## AGRADECIMIENTOS

### Institucionales

El financiamiento para la realización de esta tesis provino de las siguientes instituciones:

- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México.
- Universidad Nacional Autónoma de México (Proyecto PAPIIT IN1136).
- Instituto de Ciencia y Tecnología del D.F. (Proyecto, PICSA11-75, 2011), México.
- Instituto de Ciencia y Tecnología del D.F. (Proyecto, PIUTE, 2011), México.
- Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (Proyectos interdisciplinarios del 2006 y 2010 de la División de Ciencias Básica e Ingeniería), México.

Los apoyos en infraestructura y financieros se recibieron durante el periodo del 2003 al 2012.

### Personales

Realizar y escribir una tesis de doctorado al final del camino es complicado para cualquier académico. Resulta que el sinodal más difícil de convencer para terminar es uno mismo. ¿Cómo saber si vale la pena un grado más? o ¿Cuándo decidir que es suficiente el esfuerzo académico? Son preguntas retadoras y complejas de contestar al realizar una tesis.

Se requiere del apoyo directo e indirecto de muchos colegas, amigos y familiares para no desistir y para encontrar sentido al esfuerzo realizando estudios de doctorado, sobre todo cuando el sentido y motivación está probablemente más allá de robustecer un CV o de buscar un reconocimiento social obteniendo un título más. El incentivo más genuino que un académico busca es el que se genera por el apetito mismo hacia el conocimiento sobre todo cuando su compromiso es para transmitirlo a las siguientes generaciones. Así, en busca de este sentido quiero hacer patente en este documento mi permanente agradecimiento por su guía y apoyo al Comité Tutorial.

Al **Dr. Boris Escalante Ramírez** por su motivación y claridad de pensamiento que me ayudó para terminar este esfuerzo. Su interés como director de tesis fue invaluable desde el primer día que aceptó la definición del tema y profundidad del mismo. Su visión interdisciplinaria como la que se requiere desde la Ingeniería Biomédica permitió definir los alcances técnicos. Así, su asesoría no solo permitió focalizar los aspectos fundamentales que toda tesis debe cumplir sino también enmarcó la claridad de la contribución al conocimiento. Finalmente, en estos últimos días no hay duda que sin su ayuda no hubiese podido superar la frustración que produce los trámites administrativos para llegar hasta la defensa oral. Sean pues estas líneas un humilde testimonio de mi reconocimiento y admiración a su trabajo como profesor.

Al **Dr. Emilio Sacristán Rock** que aceptó ser parte del Comité Tutorial como un gesto de apoyo profesional a mi esfuerzo por terminar esta tesis. Así, desde que fue reconocido como tutor para dirigir esta tesis sabía que por encima de la amistad y compañerismo que nos ha unido por varios años no se iba a detener para cuestionar hasta el último detalle sobre la validez de la contribución al conocimiento de esta tesis. La mejora a la definición del problema, hipótesis, premisas, metodología e interpretación de los resultados se deben en gran medida a sus observaciones. No hay duda que gracias a su ética en sus acertadas intervenciones a lo largo de los informes de avance se logró enriquecer y depurar los alcances de esta tesis. Agradezco mucho su esfuerzo y aprovecho para reiterar mi compromiso de continuar colaborando conjuntamente para seguir construyendo mejores instituciones académicas para nuestro país, tal y como lo interpreto de su permanente espíritu y compromiso de incentivar la cultura para emprender e innovar que tanta falta hace en nuestras instituciones académicas.

Al **Dr. Pablo Roberto Pérez Alcanzar** quiero expresarle mi más profundo agradecimiento por sus acertadas asesorías y lo detallado en sus revisiones tanto del artículo que soportó esta tesis como de este mismo documento. Considero un privilegio haber tenido la oportunidad de conocernos y de haber trabajado conjuntamente para concretar este esfuerzo. Mi reconocimiento y admiración permanente a su paciencia y dedicación como Tutor.

También quiero expresar mi permanente agradecimiento al Jurado de esta tesis:

Al **Dr. Crescencio García Segundo** por sus pertinentes observaciones a este escrito. Su recomendación de escribir esta tesis en forma más didáctica me hizo comprender que debía escribir tanto para lectores especializados en el tema como para personas que tuvieran interés para iniciarse en el campo de la calorimetría indirecta. El tema de tesis busca fundamentalmente respuestas al comportamiento de la dinámica metabólica. Por lo tanto, la temática es compleja y difícil para mantener un justo equilibrio entre los conceptos de Fisiología y de Ingeniería. No hay duda que gracias a la reflexión del Dr. García espero haber cumplido con la tarea de hacer más accesible este documento.

A la **Dra. Claudia Lerma González** le agradezco mucho su aceptación para ser parte del Jurado. Sus múltiples observaciones a este escrito al igual que sus correcciones y cuestionamientos ayudaron a mejorar no solo la legibilidad sino la profundidad de los conceptos. Valgan estas líneas como un reconocimiento y admiración a su gran trayectoria académica y al privilegio de haber trabajado conjuntamente en esta tesis. Celebro también su presencia como investigadora en el Departamento de Instrumentación Electromecánica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez porque considero que ella viene a darle continuidad a la tradición de

incontables investigadores que han logrado fusionar los conocimientos de la Ingeniería y Medicina en una de las más importantes instituciones de este país.

A la **Dra. Margarita Navarrete Montesinos** le doy las gracias por su paciencia y acertadas correcciones a este escrito. Las sugerencias de hacer más énfasis en la parte de Ingeniería Eléctrica me permitió aclarar al lector la parte del desarrollo instrumental y los detalles en el procesamiento digital de las señales fisiológicas que allí se tratan. Las gráficas y los diagramas que describen la técnica instrumental se hicieron más explícitos y mejor documentados. Sin embargo, reitero que encontrar un equilibrio entre Ingeniería y Medicina no ha sido fácil desde el nacimiento de la Ingeniería Biomédica a partir de la Ingeniería Eléctrica. La fusión de ambos campos se ha logrado gracias a muchos investigadores que se han atrevido a utilizar conceptos clásicos de la Ingeniería en problemas nuevos de la Fisiología para generar nuevas fronteras al conocimiento. Sea pues esta tesis un ejemplo más, aunque modesto, para seguir incrementando el conocimiento de la Ingeniería Biomédica.

Mi aprecio, agradecimiento y admiración a mis estimados colegas de armas y de sueños permanentes. Sus ánimos al igual que sus acres reflexiones finalmente le dieron sentido a este esfuerzo. Les agradezco el privilegio de compartir nuestras reflexiones por más de 30 años en un mundo académico que muchas veces es muy complejo de comprender. Agradezco a Verónica Medina, Oscar Infante, Fernando Berdichevsky, Joaquín Azpiroz, Ernesto Suaste, Juan Manuel Cornejo, Enrique Hernández, Fernando Prieto, Raúl Martínez, Fabiola Martínez, Tomás Viveros, Andrés Morón, Angel Escobar , y también mi eterno agradecimiento a nuestros colegas ausentes Miguel Lindig, Carlos García, Joaquín Remolina, Genaro García y Gustavo Sánchez. Asimismo, quiero hacer patente mi agradecimiento a muchos otros colegas que sin incluirlos de manera explícita están en mi mente porque han sido muy importantes sus enseñanzas. Colegas y amigos con los que he tenido el privilegio de convivir también durante muchos años en este mundo académico. Ellos son de la UAM, UNAM, IPN, CINVESTAV, CORAL y de otras instituciones.

Aprovecho para agradecer a muchos de mis estudiantes sus reflexiones a lo largo de cursos y de múltiples proyectos de tesis. Sin duda he aprendido mucho de ellos para haber llegado hasta este punto. Particularmente en los últimos años quiero agradecer las atenciones, deferencias y alegrías que he recibido de Alicia Díaz, Francisco Flores, Gerardo Rosas, Gisella Borja, René Martínez y Héctor Sandoval.

Finalmente, agradezco el apoyo irrestricto y cariñoso que he recibido de mi familia a lo largo 40 años de estar en el medio académico. Esta tesis se las dedico con todo mi cariño pensando en las muchas horas que no he podido compartir con ellos por lo enajenante de este tipo de trabajo.



Muchas gracias por la paciencia y entendimiento: a María del Carmen por ser mi amada esposa, a Brenda y Miguel por ser un ejemplo de vida, a Allison y Megan por ser la querida generación que le dará continuidad y sentido a los esfuerzos de los abuelos, a Alma y Robert por ser los grandes compañeros en todos estos esfuerzos, a Rafael, Esteban, Guillermina, Carolina, Yeri, Yáscara, Irasema, Fernando, Ismael, Judith, Margarita, Guadalupe, Teresa, Elena, Miguel Angel, Lourdes, Esthela, Eduardo, Jesús, Lourdes, Jaime, Candelaria y Norberto por ser la gran familia de soporte constante.....y buen ejemplo para las siguientes generaciones.

**Miguel Cadena Méndez**

**Octubre del 2014**