

## VARIABILIDAD DEL PATRON RESPIRATORIO DURANTE LA CARGA ELASTICA INSPIRATORIA

CARLOS E. D'NEGRI, FERNANDO A. PESSOLANO, EDUARDO L. DE VITO

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** La ventilación pulmonar en humanos tiene una variabilidad respiración a respiración no lineal, compleja y caótica. El objetivo del trabajo fue: caracterizar la variabilidad del patrón respiratorio en perros (n: 8) anestesiados respirando bajo carga elástica umbral (CEU) inspiratoria (7 a 50 cm H<sub>2</sub>O). Con el flujo, presión traqueal y esofágica, se analizaron: tiempo inspiratorio (Ti), ritmo [tiempo espiratorio (Te); tiempo total (Ttot), y Ti/Ttot] e impulso central (Vt/Ti), variables relacionadas [volumen corriente (Vt) y ventilación pulmonar (Ve)]. Se determinaron: variabilidad grosera (varianzas), oscilaciones de baja frecuencia (análisis espectral) y memoria a corto plazo (análisis de autocorrelación). La CEU produjo disminución de la varianza de medias en Te, Ttot, Vt y Vt/Ti (p < 0.05). La media de las varianzas del Ti/Ttot aumentó (p < 0.005) y disminuyó para el Vt y el Vt/Ti (p < 0.05). En general, el porcentaje de oscilaciones de baja frecuencia (OB%) disminuyó (p < 0.02). Durante CEU alta, las variables de ritmo no cambiaron el porcentaje de registros con autocorrelación (AU%), pero el Vt y variables relacionadas disminuyeron los AU% (p < 0.005). Hubo correlación positiva (r: 0.955, p < 0.001) entre OB% y AU% en Vt y variables relacionadas, pero las variables de ritmo no mostraron correlación. En conclusión: La CEU indujo un patrón respiratorio más monótono. La memoria a corto plazo disminuyó en la fase inspiratoria y aumentó en la espiratoria. Estos cambios ocurrieron bajo anestesia, sugiriendo que ciertas estructuras suprapontinas pueden no ser imprescindibles para la generación de estos cambios.

**Palabras clave:** control de la respiración, patrón respiratorio, análisis de complejidad, transformada de Fourier, análisis no lineal, carga elástica

**Abstract** *Variability of breathing pattern during inspiratory elastic load.* In humans, lung ventilation exhibits breath-to-breath variability and dynamics that are nonlinear, complex and chaotic. Our objective was to characterize the breathing pattern variational activity in anesthetized dogs (n: 8) breathing through threshold inspiratory elastic load (7 to 50 cm H<sub>2</sub>O). Starting from flow signal and tracheal and esophageal pressures, we analyzed inspiratory time (Ti), timing (expiratory time, Te; total time, Ttot; and Ti/Ttot) and central drive (Vt/Ti) and variables related to it (tidal volume, Vt and pulmonary ventilation, Ve). We measured gross variability (variances), low frequency oscillations (spectral analysis), and short term memory (autocorrelation analysis). Loading decreased variance of the mean values of Te, Ttot, Vt and Vt/Ti (p < 0.05); the mean of variances for Ti/Ttot increased (p < 0.005) while it decreased for Vt and Vt/Ti (p < 0.05). In general, percent of data recordings with low frequency oscillations (OB%) decreased (p < 0.02). During heavy load, timing parameters percent of data recordings with autocorrelations (AU%) did not change, but Vt and its related parameters decreased their AU% (p < 0.005). There was a positive correlation (r: 0.955, p < 0.001) between the existence of low frequency oscillations and autocorrelations for Vt and its related parameters, while timing variables did not show such a correlation. In conclusion, threshold elastic load induced a monotonous respiratory pattern. The short term memory decreased during inspiratory stage while increased during expiratory stage. These changes occurred during anesthesia suggesting that certain suprapontine structures may not be obligatory to induce them.

**Key words:** control of breathing, breathing pattern, breathing variability, complexity analysis, Fourier transform, nonlinear analysis, elastic load

El generador central del patrón respiratorio puede ser visto como un sistema homeostático influenciado por varios mecanismos de retroalimentación cuyas prioridades son: 1) mantener la ventilación alveolar, 2) disminuir el trabajo respiratorio y evitar la fatiga muscular respira-

toria, y 3) disminuir la disnea. Los ajustes para lograr esto son complejos y están insuficientemente estudiados. El estudio de la variabilidad del patrón respiratorio posibilita la comprensión de estos mecanismos<sup>1,2</sup>.

La ventilación pulmonar en humanos tiene una variabilidad respiración a respiración no lineal, compleja, no predecible a largo plazo y caótica<sup>3-5</sup>. Por tal motivo, las técnicas tradicionales de análisis de datos no son suficientes para caracterizar el patrón respiratorio e inferir su funcionamiento. El estudio de la variabilidad del patrón respiratorio mediante metodología no lineal y bajo

Recibido: 25-VI-2008

Aceptado: 12-XI-2008

**Dirección postal:** Lic. Carlos D'Negri, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4514-8711

e-mail: cdnegri@lanari.fmed.uba.ar

cargas mecánicas y químicas constituye una herramienta de análisis de los mecanismos involucrados en el control de la ventilación<sup>6</sup>.

La carga elástica inspiratoria umbral en sujetos despiertos normales y en pacientes con enfermedad restrictiva toracopulmonar induce cambios en el patrón ventilatorio en términos de variabilidad grosera y de memoria a corto plazo<sup>7,8</sup>. Estos cambios fueron atribuidos a la limitación mecánica, a una estrategia deliberada para disminuir la disnea y a un intento de compensar la carga aumentada y simultáneamente disminuir la disnea<sup>7-9</sup>.

Durante la respiración tranquila, la corteza cerebral parece no intervenir en el patrón respiratorio, pero bajo ciertas circunstancias, las estructuras suprapontinas pueden modularlo<sup>10</sup>. La defensa de la hipercapnia es más eficiente durante vigilia; sujetos despiertos tienden, comparados con anestesiados, a defender mejor la ventilación<sup>11</sup>. Durante la carga inspiratoria en humanos despiertos se halló evidencia electroencefalográfica de activación de la corteza premotora<sup>12</sup>. El componente conductual de la compensación de cargas inspiratorias en humanos despiertos parece depender de las estructuras motoras de la corteza cerebral. Sin embargo, se han descrito cambios en el patrón respiratorio durante cargas respiratorias en humanos despiertos aun en ausencia de percepción de la carga y en perros bajo anestesia, sugiriendo que estos cambios, si bien pueden estar facilitados por la conciencia, parecen no requerir de su percepción<sup>13-15</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue caracterizar la variabilidad del patrón respiratorio (variabilidad grosera, memoria a corto plazo y oscilaciones de baja frecuencia) en perros anestesiados respirando bajo diferentes niveles de carga elástica inspiratoria umbral.

## Materiales y métodos

Se estudiaron 8 perros (15 a 21 kg) anestesiados con tiopental sódico *iv* (20 mg/kg), intubados (tubo #9) y ventilados (*Harvard Pump*) durante la colocación de todos los dispositivos de medición<sup>16</sup>. La arteria femoral izquierda fue canulada para monitorear la presión arterial y obtener muestras para análisis de gases en sangre. La temperatura fue monitoreada (termómetro rectal) y mantenida constante. Se administró O<sub>2</sub> suplementario (FiO<sub>2</sub> 0.28-0.35). Una vez ubicados todos los dispositivos de medición se retiró el respirador y se continuó el estudio bajo respiración espontánea. Se administraron dosis ulteriores a efectos de mantener una anestesia estable, con respiración espontánea, PetCO<sub>2</sub> basal normal y reflejo corneano positivo.

El flujo en la boca fue medido con un neumotacógrafo (*Fleish #2*) conectado al tubo endotraqueal y a la válvula unidireccional (*small Hans Rudolph valve*). La presión traqueal (Pt) fue medida con un catéter conectado a la válvula unidireccional. La presión esofágica (Pes) fue medida con un sistema de catéter-balón de látex de 5 cm de longitud ubicado en el tercio medio del esófago. Cada catéter fue conectado a un transductor diferencial (*Validyne MP-45*). La presión telespiratoria de CO<sub>2</sub> (PetCO<sub>2</sub>) se monitoreó con un catéter

conectado a la válvula unidireccional y la SatO<sub>2</sub> se obtuvo con un sensor ubicado en la lengua (*Datex Oscar Oxi*).

### Protocolo experimental

Luego de las determinaciones basales, la carga elástica umbral se aplicó mediante un imán de apertura todo-nada que sólo se abría ante una presión traqueal predeterminada (rango 7 a 50 cm H<sub>2</sub>O). Este estudio siguió las recomendaciones del *Canadian Council on Animal Care*<sup>17</sup>.

### Obtención y procesamiento de las variables respiratorias

Las señales de Pt, Pes y flujo fueron conectadas a transductores (*Validyne MP 45*) y amplificadas (*MP DA100B, BIOPAC Systems, Inc., Santa Barbara, CA*). La señal analógica de PetCO<sub>2</sub> ingresó mediante el conversor UIM100A. Todas las señales fueron digitalizadas a 60 Hz. El volumen corriente (Vt, litros) se obtuvo mediante la integración en el tiempo de la señal de flujo.

Las series temporales fueron analizadas visualmente a efectos de descartar aquellas que, a simple inspección, se mostraban claramente inestables. Los criterios de inclusión para el análisis fueron: 1) señal de volumen estable en amplitud y frecuencia y sin artefactos, 2) estacionariedad del PetCO<sub>2</sub> tanto basal y durante carga (no más de un 5% de variación entre el valor máximo y el mínimo en cada etapa), 3) Pt estable y sin tendencia evidente a cambiar en función del tiempo.

Las series temporales de Pt, Pes y Vt que fueron aceptadas se analizaron mediante un procedimiento computacional experto, desarrollado por uno de los autores, a los efectos de determinar los instantes de comienzo del Ti y del Te y el valor del Vt. Los resultados fueron examinados visualmente para descartar posibles decisiones erróneas tomadas por el sistema experto.

Luego se obtuvieron siete parámetros respiratorios: tiempo inspiratorio (Ti, seg), tiempo espiratorio (Te, seg), tiempo total (Ttot, seg), relación Ti/Ttot, Vt (litros), relación Vt/Ti (l/seg) y ventilación minuto (Ve = Vt \* 1/Ttot, l/min).

Las 7 series temporales así obtenidas fueron inspeccionadas visualmente a la búsqueda de estacionariedad del patrón observado. Posteriormente fue aceptado sólo si cumplía con las tres condiciones siguientes: 40 datos como mínimo, constancia de la media y de la varianza entre la primera y la segunda mitad del registro. Un registro se consideró válido para el análisis si los criterios mencionados estuvieron presentes en al menos 3 de las 7 variables. En algunos casos los registros fueron descartados en su totalidad.

Las 7 variables fueron agrupadas de acuerdo a un criterio fisiológico en tres categorías: fin de fase inspiratoria (*switch off*, Ti), ritmo (*timing*, Te, Ttot, Ti/Ttot) e impulso central (*drive*, Vt/Ti) y variables relacionadas (Vt y Ve).

### Medidas de la variabilidad, variabilidad grosera

Varianza de medias: La varianza de las medias de un parámetro (Ej.: Ti) de todos los perros permite conocer el grado de dispersión de esas medias para una condición experimental dada.

Media de varianzas: Para una variable dada, cada perro tiene una media con su respectiva que puede conocerse mediante la varianza. La media de todas las varianzas de un parámetro (Ti, Te, etc.) para todo el grupo caracteriza la variabilidad de ese grupo e indica el grado de rigidez de ese parámetro.

Coefficiente de variación: Bajo el supuesto de una correlación lineal entre media y el desvío estándar (DE). El coefi-

ciente de variación ( $CV = DE/mediana$ ) puede ser tomado como una medida de la variabilidad relativa, una medida no dimensional que representa el DE por unidad de media.

#### Análisis espectral

El espectro de frecuencias se fundamenta en un análisis matemático (teorema de Fourier) que permite apreciar si ciertas frecuencias o bandas de frecuencia tienen una presencia destacada en la génesis de la señal. La presencia de un pico significativo (determinista o no determinista) en el espectro indica que parte de la varianza de los datos es debida a una oscilación periódica con un período igual a la inversa de la frecuencia de ese pico. El análisis espectral y el análisis de autocorrelación están matemáticamente relacionados; no obstante, las oscilaciones periódicas que detecta el análisis espectral pueden representar mecanismos fisiológicos diferentes a los de las oscilaciones de origen autorregresivo, más propio del análisis de autocorrelación<sup>18</sup>. En particular, el análisis espectral puede revelar oscilaciones de bajas frecuencias que podrían pasar inadvertidas en el análisis de autocorrelación. Estas oscilaciones son el resultado de la actividad de generadores de ritmos y de influencias diversas.

#### Análisis de autocorrelación

La autocorrelación es un algoritmo matemático que nos permite distinguir el grado de influencia entre respiraciones con-

secutivas para el parámetro en estudio. Dicho en otros términos, el grado de inercia o memoria a corto plazo. El término memoria es usado para describir una relación estadística. Esto no significa necesariamente que los coeficientes de autocorrelación tengan un origen neural<sup>19</sup>.

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó sobre los valores absolutos de los datos. Todos los datos fueron sometidos a prueba de normalidad (Shapiro-Wilk). Si la distribución fue normal, se utilizó t-test para medias y test F para varianzas. En caso de distribución no normal, se utilizó Mann-Whitney para medias y Bootstrap para comparar varianzas<sup>20</sup>. Se utilizó ANOVA para establecer diferencias en las oscilaciones de baja frecuencia entre los 3 grupos (basal, CE baja y CE alta). Se tomó como estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

## Resultados

La Tabla 1 muestra los valores de media y DE para todas las variables respiratorias de todo el grupo de carga elástica, y discriminada según baja (7 a 28 cm H<sub>2</sub>O) y alta (30 a 50 cm H<sub>2</sub>O). En términos generales, se observa aumento de los valores medios de Ti, del Ti/Ttot y una dis-

TABLA 1.– Variables respiratorias basales y durante carga elástica

	Basal	Elástica total	Elástica baja	Elástica alta
Ti (seg)	1.13 ± 0.33	1.52 ± 0.31 <sup>b</sup>	1.60 ± 0.36 <sup>a</sup>	1.41 ± 0.21
Te (seg)	3.48 ± 1.48	1.92 ± 0.62 <sup>c</sup>	2.17 ± 0.72 <sup>a</sup>	1.67 ± 0.42 <sup>c</sup>
Ttot (seg)	4.53 ± 1.71	3.47 ± 0.89	3.75 ± 1.07	3.19 ± 0.64
Ti/Ttot	0.25 ± 0.06	0.43 ± 0.05 <sup>c</sup>	0.41 ± 0.06 <sup>c</sup>	0.45 ± 0.04 <sup>c</sup>
Vt (litros)	0.31 ± 0.12	0.19 ± 0.07 <sup>b</sup>	0.23 ± 0.03	0.12 ± 0.03 <sup>b</sup>
Vt/Ti (litros/seg)	0.25 ± 0.12	0.11 ± 0.05 <sup>c</sup>	0.13 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.07 ± 0.04 <sup>a</sup>
VE (litros/min)	3.20 ± 0.95	2.92 ± 1.14	3.44 ± 1.05	2.07 ± 0.72 <sup>a</sup>

Media ± desvío estándar. Todos los valores de  $p$  (a 0.05, b 0.02, c 0.005) son respecto del basal, excepto para VE que es respecto de elástica baja. Según prueba de normalidad, Student o Mann-Whitney.

TABLA 2.– Varianza de los valores medios de los parámetros respiratorios basales y durante carga elástica

	Basal	Elástica total	Elástica baja	Elástica alta
Ti (seg <sup>2</sup> )	0.111	0.0981	0.1327	0.045
Te (seg <sup>2</sup> )	2.175	0.3901 <sup>b</sup>	0.5197 <sup>a</sup>	0.175 <sup>c</sup>
Ttot (seg <sup>2</sup> )	2.927	0.7988 <sup>a</sup>	1.1407	0.411 <sup>b</sup>
Ti/Ttot	0.003	0.0028	0.0033	0.002
Vt (litros <sup>2</sup> )	0.013	0.0043	0.0012 <sup>b</sup>	0.001 <sup>a</sup>
Vt/Ti (litros <sup>2</sup> /seg <sup>2</sup> )	0.0135	0.0024 <sup>b</sup>	0.0016 <sup>b</sup>	0.0015
VE (litros <sup>2</sup> /min <sup>2</sup> )	0.892	1.2986	1.1008	0.521

Todos los valores de  $p$  (a 0.05, b 0.02, c 0.005) son respecto del basal. Según prueba de normalidad, prueba F de Fisher o Bootstrap.

minución del Te, Vt y Vt/Ti. La VE durante carga alta fue significativamente menor respecto de la carga baja.

*Varianza de medias*

La Tabla 2 muestra la varianza de los valores medios para cada parámetro bajo diferentes condiciones. Respecto del basal, bajo carga, se observa una disminución significativa de la varianza de medias para el Te, Ttot, Vt y Vt/Ti. Estos resultados son esperables debido a la disminución de las medias respectivas (Tabla 1).

*Media de varianzas*

Respecto de la condición basal, no hubo cambios significativos en la media de las varianzas en el Ti, Te y Ttot. El Ti/Ttot mostró aumento de la variabilidad (2.7 veces para el grupo total de cargas,  $p < 0.005$ ). Se observó una disminución de la media de las varianzas del Vt para cargas altas (3.2 veces,  $p < 0.05$ ) y del Vt/Ti que alcanzó significación estadística para el conjunto de cargas (3.8 veces,  $p < 0.02$ ). El diagrama de la Fig. 1 permite ver los cambios descriptos para CE baja y CE alta.

*Coefficiente de variación*

Se utilizó el CV (variabilidad relativa) según lo descrito por Tobin<sup>7</sup>. Los CV (de los desvíos estándar de las medias de los 7 parámetros) no cambiaron. De todos modos, es importante considerar que el CV pierde su utilidad cuando la media es próxima a cero<sup>21</sup>.

*Análisis espectral*

Fue considerada oscilación de baja frecuencia a la comprendida por debajo de 0.02 Hz. Las 3 situaciones (basal, CE baja y CE alta) fueron analizadas en conjunto (las 7 variables). El Ti no mostró cambios en el porcentaje de oscilaciones de baja frecuencia. Se observó una disminución del % de oscilaciones durante cargas (ANOVA  $p < 0.02$ , Fig. 2): Basal  $39.6 \pm 19.2\%$ , CEU baja  $31.4 \pm 22\%$  ( $p$  NS respecto del basal), CEU alta  $10.6 \pm 12.1\%$  ( $p < 0.02$  respecto del basal).

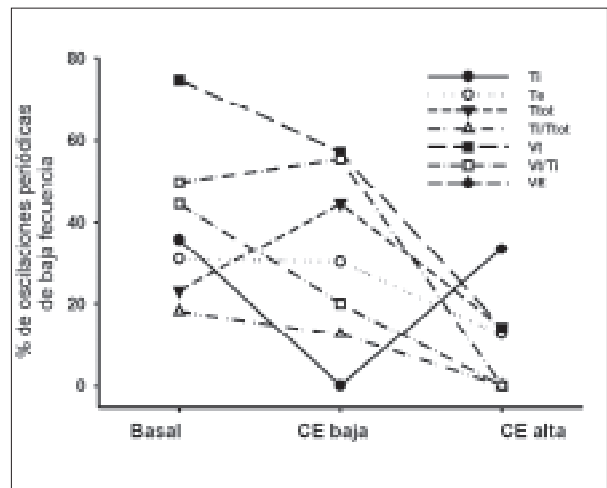


Fig. 2

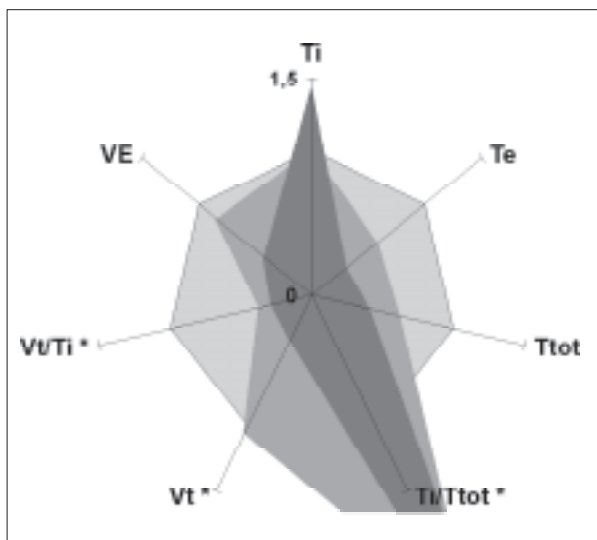


Fig. 1

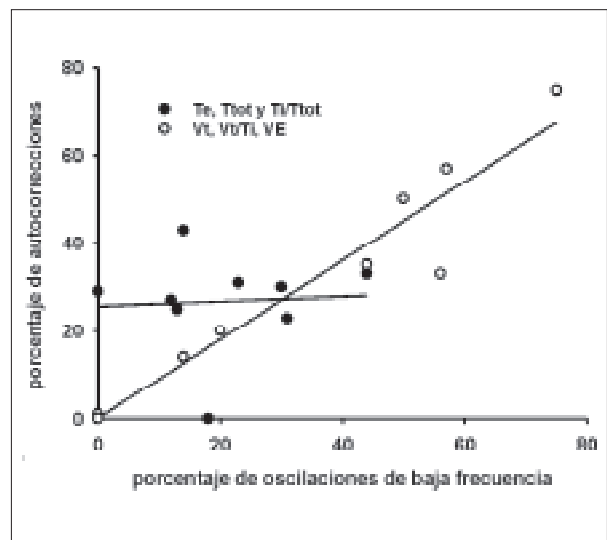


Fig. 3

Durante carga elástica alta, las variables de ritmo ( $T_e$ ,  $T_{tot}$  y  $T_i/T_{tot}$ ) analizadas en conjunto mostraron una disminución significativa del porcentaje de oscilaciones de baja frecuencia: Basal:  $T_e$  31%,  $T_{tot}$  23%,  $T_i/T_{tot}$  18%; carga elástica alta: 13 %, 14 % y 0 % respectivamente ( $p < 0.01$ ). Para ese mismo nivel de carga, el  $V_t$  y sus variables relacionadas ( $V_t/T_i$  y  $VE$ ) también mostraron una disminución significativa del porcentaje de oscilaciones de baja frecuencia: Basal:  $V_t$  75%,  $V_t/T_i$  50%,  $VE$  44%; carga elástica alta: 14%, 0% y 0% respectivamente ( $p < 0.01$ ).

#### *Análisis de autocorrelación*

Durante carga elástica alta, las variables de ritmo ( $T_e$ ,  $T_{tot}$  y  $T_i/T_{tot}$ ) analizadas en conjunto no mostraron cambios significativos del porcentaje de autocorrelación: Basal:  $T_e$  23%,  $T_{tot}$  31%,  $T_i/T_{tot}$  0%; carga elástica alta: 25%, 43% y 29% respectivamente. El  $T_i$  no mostró cambios en el porcentaje de autocorrelación. Para ese mismo nivel de carga, el  $V_t$  y sus variables relacionadas ( $V_t/T_i$  y  $VE$ ) mostraron una disminución significativa del porcentaje de autocorrelación: Basal:  $V_t$  75%,  $T_{tot}$  50%,  $T_i/T_{tot}$  33%; carga elástica alta: 14%, 0% y 0% respectivamente ( $p < 0.005$ ).

La relación entre el porcentaje de oscilaciones de baja frecuencia y el porcentaje de autocorrelaciones para todas las cargas se observa en la Fig. 3. Se observó una correlación positiva y altamente significativa ( $r: 0.955$ ,  $p < 0.001$ ) en el  $V_t$  y sus variables relacionadas ( $V_t/T_i$  y  $VE$ ). Las variables de ritmo ( $T_e$ ,  $T_{tot}$  y  $T_i/T_{tot}$ ) no mostraron correlación. Estos resultados fueron similares cuando se comparó la condición basal con cada uno de los tipos de cargas.

## **Discusión**

La obtención de series estacionarias para el análisis es difícil<sup>19</sup>. De acuerdo a los clásicos trabajos de Farhi y Rahn sobre depósitos de  $CO_2$ , la respiración es raramente estacionaria<sup>22</sup>. El denominado estado estable fisiológicamente es frecuentemente parcial, referido a algunas variables fisiológicas ( $PetCO_2$ ,  $Pes$ , etc.) y depende de la ventana de observación utilizada (el criterio de estabilidad de unos minutos puede perderse si se amplía la ventana de observación). Los modelos autoregresivos propuestos para explicar el comportamiento del sistema en reposo asumen que las series son estacionarias. En el presente trabajo, las series temporales analizadas superaron diversas etapas de validación, desde la simple inspección visual hasta criterios relacionados con constancia de la media y varianza. Además, se admitieron registros con al menos 3 de las 7 variables estacionarias, lo cual permitió descartar posibles estacionariedades casuales.

La carga elástica umbral en sujetos normales produce hiperventilación, aumento del impulso central y del  $V_t$ , con pocos cambios en la frecuencia respiratoria y en el  $T_i/T_{tot}$ <sup>7</sup>. No obstante el aumento del impulso central, a cargas mayores no se observó hiperventilación; esto fue atribuido a limitación mecánica.

La disminución del valor medio del  $V_t$  (Tabla 1) puede ser atribuida al efecto de la limitación mecánica inducida por la carga elástica. Sin embargo, la caída del  $V_t$  inducida por cargas resistivas en cabras anestesiadas fue revertida con la administración de naloxona, sugiriendo que los opioides endógenos pueden tener algún rol en la disminución del  $V_t$  durante esas condiciones experimentales<sup>23</sup>. Bajo nuestras condiciones de carga respiratoria, el valor medio de  $V_t/T_i$  no puede ser considerado un indicador del impulso central. Por tal motivo, el interés del  $V_t/T_i$  no está en su valor medio sino en su variabilidad.

El grado de dispersión de las medias disminuyó para parámetros de ritmo ( $T_e$ ,  $T_{tot}$ ) así como para  $V_t$  y  $V_t/T_i$  (Tabla 2). Es de interés mencionar que el valor medio del  $T_i/T_{tot}$  aumentó mientras que el grado de dispersión en torno a la media no cambió (Tablas 1 y 2).

Se observó un descenso de la variabilidad del  $V_t$  (Fig. 1) en torno a la media para cargas altas y para el  $V_t/T_i$  para todas las cargas en conjunto, mientras que para el  $T_i/T_{tot}$  aumentó. El  $T_e$  y  $T_{tot}$  sólo mostraron una tendencia a disminuir. De manera que, bajo nuestras condiciones experimentales, en términos generales, el grado de variabilidad de los parámetros respiratorios estudiados (excepto para el  $T_i/T_{tot}$ ) disminuyó con la CE.

En sujetos normales bajo CE baja (18 cm  $H_2O$ /litro) la variabilidad grosera (cuantificada según DE) del  $V_t$ , y del  $T_e$ , disminuyeron, pero aumentó la del  $T_i$ <sup>9</sup>. Los coeficientes de autocorrelación (1 lag) no se modificaron, aunque el número de lags con correlación significativa para el  $T_e$  tendió a aumentar, mientras que la fracción del comportamiento determinista oscilatorio no cambió. Estos cambios fueron atribuidos a un intento de los controladores de compensar el aumento de la carga mientras que simultáneamente minimiza la disnea inducida por la carga.

Brack y col encontraron que en pacientes con enfermedad restrictiva pulmonar la fracción aleatoria de la variabilidad respiratoria del  $T_e$ ,  $V_t$  y  $T_i$  estuvo reducida<sup>8</sup>. Cuando los pacientes se alejaron del  $V_t$  promedio (mediante un patrón impuesto), la disnea aumentó en forma parabólica. En otras palabras, los pacientes fueron capaces de alejarse de su  $V_t$  pero prefirieron no hacerlo porque les producía disnea. Esta estrategia fue descrita en pacientes con EPOC hipercápnicos<sup>24</sup>. Los autores concluyeron que los pacientes con enfermedad restrictiva respiran de forma muy monótona, probablemente como una estrategia deliberada para disminuir la disnea<sup>8</sup>.

En sujetos normales la carga elástica baja cambió la variabilidad grosera de cada componente respiratorio<sup>9</sup>. En una preparación de centro respiratorio aislado de gato,

Benchetrit y Bertrand determinaron que existe una memoria a corto plazo que condiciona las características del ciclo respiratorio siguiente y parece operar a nivel central<sup>19</sup>.

En el presente trabajo, durante CEU las oscilaciones de baja frecuencia disminuyeron tanto para las variables de  $V_t$  como para las de ritmo (Fig. 2). El porcentaje de autocorrelaciones no se modificó para las variables dependientes del ritmo, mientras que se observó una disminución para las variables derivadas del  $V_t/T_i$ .

Si bien la carga elástica inspiratoria tiene evidentes efectos sobre la fase inspiratoria del ciclo respiratorio, sus efectos se extienden, también a la fase espiratoria. Las variables que determinan al  $V_t$  se encuentran predominantemente en la fase inspiratoria, mientras que las que determinan el ritmo se hallan en la fase espiratoria. En sujetos normales Tobin y col hallaron que la variabilidad día a día de la frecuencia respiratoria y del  $T_i/T_{tot}$  fue menor que la del  $V_t/T_i$ <sup>6</sup>. Este efecto diferencial sugiere que la función generadora del ritmo del control respiratorio es más constante que los componentes del impulso central.

En el presente trabajo, la inercia del sistema se perdió para las variables de impulso central y se conservó para las variables de ritmo. Si bien el ruido no fue medido, la pérdida de la oscilación lenta es compatible con una respuesta más propia de ruido. Las variables relacionadas al  $V_t/T_i$  mostraron una muy buena correlación positiva entre las oscilaciones bajas y las autocorrelaciones (Fig. 3). Por otro lado, en las variables relacionadas con el ritmo, la disminución del porcentaje de oscilaciones durante CE alta (Fig. 2), no se correlacionó con una disminución del porcentaje de autocorrelaciones (recta no significativa de la Fig. 3). Estos hallazgos pueden estar revelando que la CEU alta incide más sobre la fase inspiratoria debido a la disminución de las oscilaciones bajas y de la memoria a corto plazo, mientras que la fase espiratoria solo perdió oscilaciones.

En la fase inspiratoria, la alta correlación entre el porcentaje de oscilaciones y de autocorrelaciones, sugiere que estas últimas tienen su origen sólo en las primeras hacia el rango de cargas más altas. De existir autocorrelación de origen estrictamente inercial, habría empezado a desaparecer a partir de las cargas más bajas. En la fase espiratoria, sólo se observó menor porcentaje de oscilaciones y la memoria a corto plazo se mantuvo aun con la desaparición de las oscilaciones a cargas altas. En el presente trabajo no es posible distinguir si las oscilaciones observadas eran de origen determinista o progresivo.

Debido al doble control autonómico y cortical sobre la respiración, los efectos del estado de conciencia sobre el control de la respiración no pueden ser ignorados. La corteza premotora cerebral está involucrada en maniobras respiratorias volitivas y no parece contribuir en la

respiración tranquila<sup>10</sup>. Pero bajo ciertas circunstancias, las estructuras suprapontinas pueden modular el patrón respiratorio. Durante carga inspiratoria en humanos despiertos se halló evidencia electroencefalográfica de activación de la corteza premotora<sup>12</sup>. El componente conductual de la compensación de cargas inspiratorias en humanos despiertos puede depender de esta activación de áreas motoras corticales. La demostración de un mecanismo similar de la corteza cerebral en la compensación de cargas durante condiciones que cursan con carga inspiratoria (Ej.: ataque asmático) podría tener implicancias fisiopatológicas no menores y contribuir a explicar las anomalías del sueño así como sus efectos deletéreos.

En sujetos despiertos con carga inspiratoria resistiva, Isaev y col hallaron activación del flujo sanguíneo cerebral relativo en estructuras supratentoriales<sup>11</sup>. Estos resultados sugieren cambios en el comportamiento motor en respuesta a la sensación inspiratoria displacentera. La prolongación del  $T_i$  es, presumiblemente, una estrategia, que permite reducir la presión negativa de la vía aérea para un mismo  $V_t$  y reducir el grado de sensación de esfuerzo inspiratorio y *discomfort*. Este concepto está en línea con las hipótesis de que la carga inspiratoria induce cambios en el patrón ventilatorio que pueden ser atribuidos, al menos en parte, a una estrategia deliberada para disminuir la disnea<sup>8</sup>.

Sin embargo, algunos estudios demostraron que los cambios en el patrón respiratorio pueden ocurrir aun en ausencia de percepción de carga<sup>13-15</sup>. En voluntarios normales bajo CE subliminal aplicada progresivamente, los que no sensoron la carga redujeron su  $V_t$  y  $T_{tot}$ . La súbita duplicación de la carga fue sensada por todos y con respuesta variable de  $V_t$  y de  $T_{tot}$ <sup>13</sup>. De manera que la taquipnea asociada a la CE es una respuesta refleja facilitada por la conciencia pero no requiere de su percepción.

Pequeñas cargas resistivas o elásticas aplicadas por arriba y por debajo del umbral de detectabilidad en sujetos normales produjeron en ambos casos cambios en el patrón respiratorio<sup>14</sup>. Esto sugiere que la respuesta a cargas imperceptibles, refleja primariamente la acción de reflejos neurales. Por último, en perros anestesiados, la CE aplicada durante 1 a 20 respiraciones (con o sin  $CO_2$  externo) indujo cambios en el electromiograma del diafragma y de intercostales desde la primera respiración cargada, por prolongación del  $T_i$ <sup>15</sup>.

No hay acuerdo general sobre la ritmogénesis respiratoria. Es aún debatido en qué medida el ritmo respiratorio refleja un marcapasos funcional o un comportamiento emergente de un circuito neuronal. Se acepta que existen múltiples osciladores en vertebrados no mamíferos. Si bien los datos son incompletos, se piensa que estos osciladores están presentes en mamíferos<sup>25</sup>. La complejidad ventilatoria puede ocurrir como resultado de interacciones entre diversas redes neuronales genera-

doras del patrón o modulaciones retroalimentadas por aferencias mecánicas y químicas sujetas a interferencias corticoespinales. Tales interacciones no lineales contribuyen a la complejidad ya sea espontánea o en respuesta a estímulos externos. Los modelos de osciladores neurales múltiples del ritmo respiratorio de los mamíferos pueden exhibir un comportamiento complejo bajo influencias periódicas<sup>26</sup>.

Si bien los objetivos de nuestro trabajo no fueron estudiar la ritmogénesis respiratoria, el patrón de oscilación hallado es compatible con la presencia de osciladores múltiples (deterministas marcapáticos y/o autorregresivos) interactuando y desacoplándose.

La metodología empleada ha sido recientemente aplicada en el análisis de la variabilidad respiración a respiración con el objeto de predecir éxito o fracaso en las maniobras de desvinculación de asistencia respiratoria. Los pacientes que fueron desvinculados tuvieron mayor variabilidad y menor autocorrelación del  $V_t/T_i$  y del  $T_i/T_{tot}$ <sup>27</sup>.

En conclusión, bajo nuestras condiciones experimentales, la CEU tuvo diferente influencia sobre los componentes del ritmo y de las variables relacionadas al  $V_t$ . Los cambios observados fueron más manifiestos en la fase inspiratoria, y se extendieron en menor grado a la fase espiratoria. En términos generales, la carga indujo un patrón respiratorio más monótono con menor oscilación de baja frecuencia. Debido a que esto fue observado bajo anestesia con respiración espontánea no podemos descartar que, al menos en parte, algunas estructuras suprapontinas podrían tener un rol en dichos cambios.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen los aportes técnicos y científicos del Lic. Sergio G. Monteiro y la revisión crítica del manuscrito por el Dr. Guillermo Semeniuk.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Bibliografía

- Braun SR. Respiratory Rate and Pattern. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3<sup>rd</sup> Edition. Boston (MA): Butterworth Publishers 1990, p 226-230.
- Calverley PMA. Control of Breathing. In: Larsson K (ed). *Lung function testing*. ERS Journals Ltd UK. *Eur Respir Mon* 2005; 31: 44-56.
- Benchetrit G. Breathing pattern in humans: diversity and individuality. *Respir Physiol* 2000; 122: 123-9.
- Tobin MJ, Yang KL, Jubran A, Lodato RF. Interrelationship of breath components in neighboring breaths of normal eupneic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1967-76.
- Fiamma MN, Straus C, Thibault S, Wysocki M, Baconnier P, Similowski T. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 1985-93.
- Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, Lodato RF, Sackner MA. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1988; 65: 309-17.
- Yanos J, Banner A, Stanko R, Gentry S, Greenawalt K. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading in humans. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2511-20.
- Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1260-4.
- Brack T, Jubran A, Tobin MJ. Effect of elastic loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1341-8.
- Macefield G, Gandevia SC. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *J Physiol* 1991; 439: 545-58.
- Isaev G, Murphy K, Guz A, Adams L. Areas of the brain concerned with ventilatory load compensation in awake man. *J Physiol* 2002; 539: 935-45.
- Raux M, Straus C, Redolfi S, et al. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J Physiol* 2007; 578: 569-78.
- Puddy A, Younes M. Effect of slowly increasing elastic load on breathing in conscious humans. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1277-83.
- Daubenspeck JA, Bennett FM. Immediate human breathing pattern responses to loads near the perceptual threshold. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1160-6.
- Kelsen SG, Altose MD, Stanley NN, Levinson RS, Cherniack NS, Fishman AP. Electromyographic response of respiratory muscles during elastic loading. *Am J Physiol* 1976; 230: 675-83.
- De Vito EL, Roncoroni AJ. Fatiga diafragmática en el shock hipovolémico. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 35-42.
- Guide to the care and use of experimental animals, Volume 1, 1984. *Canadian Council on Animal Care*, Ottawa, Ontario, Canada.
- Modarreszadeh M, Bruce EN, Gothe B. Nonrandom variability in respiratory cycle parameters of humans during stage 2 sleep. *J Appl Physiol* 1990; 69: 630-9.
- Benchetrit G, Bertrand F. A short-term memory in the respiratory centers: statistical analysis. *Respir Physiol* 1975; 23: 147-58.
- Davison AC, Hinkley DV. *Bootstrap Methods and their Application*. Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics (N° 1). Cambridge: Gill R, Ripley BD, Ross S, Silverman BW, Stein M (eds), 1997.
- Spiegel MR. *Estadística*. Hartford Graduate Center. Editorial Mc Graw Hill. Segunda edición, 1991.
- Farhi LE, Rahn H. Gas stores of the body and the unsteady state. *J Appl Physiol* 1955; 7: 472-84.
- Scardella AT, Parisi RA, Phair DK, Santiago TV, Edelman NH. The role of endogenous opioids in the ventilatory response to acute flow-resistive loads. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 26-31.
- Bellemare F, Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1196-206.
- Wilson RJ, Vasilakos K, Remmers JE. Phylogeny of vertebrate respiratory rhythm generators: The Oscillator Homology Hypothesis. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 154: 47-60.
- Wysocki M, Fiamma MN, Straus C, Poon CS, Similowski T. Chaotic dynamics of resting ventilatory flow in humans assessed through noise titration. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 153: 54-65.
- Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2006; 34: 2076-83.