

Estudio de la respiración periódica en el ascenso a altitudes extremas a partir de la señal de volumen respiratorio

A. Garde Martínez^{1,3}, B.F. Giraldo Giraldo^{1,2,3}, R. Jané Campos^{1,2,3}, T.D. Latshang⁴, A.J. Turk⁴, T. Hess⁴, M.M. Bosch⁴, D. Barthelmes⁴, J.P. Hefti⁴, M. Maggiorini⁴, U. Hefti⁴, T.M. Merz⁴, O.D. Schoch⁴, K.E. Bloch⁴

¹Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, España, {agarde, bgiraldo, rjane}@ibebarcelona.eu

²Depto. ESAIL, Universidad Politécnica de Cataluña (UPC), Barcelona, España

³CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

⁴Klink für Pneumologie, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland, konrad.bloch@usz.ch

Resumen

La respiración periódica (PB) a gran altitud comparte aspectos fisiopatológicos con la apnea, la respiración Cheyne-Stokes y la PB en pacientes con insuficiencia cardíaca. Cuantificar las inestabilidades del control respiratorio puede proporcionar información relevante de los mecanismos fisiológicos que las producen, y ayudar en las actuaciones terapéuticas. Bajo la hipótesis de que en altitudes extremas la PB puede aparecer incluso durante actividad física, el objetivo es identificar la PB y evaluar el efecto de aclimatación caracterizando el patrón respiratorio a partir de la señal de volumen respiratorio. Se analizaron los datos obtenidos de 34 montañeros sanos ascendiendo al Muztagh Ata, China (7,546m). Sus señales se etiquetaron visualmente como, respiración periódica (PB=40) y no periódica (nPB=371). El patrón respiratorio se caracterizó a partir de parámetros extraídos de la densidad espectral de potencia de la señal de volumen respiratorio. Los mejores resultados clasificando PB y nPB se obtuvieron con P_m (potencia de modulación) y R (ratio entre potencia de modulación y respiración) con una exactitud del 80.3% y un área bajo la curva de 84.5%. El número de ciclos de respiración periódica y la saturación de oxígeno (SpO_2) aumentaron significativamente con la aclimatación (p -valor <0.05). A menor SpO_2 se observó mayor P_m y frecuencia respiratoria, (correlación negativa, p -valor <0.01), y mayor P_m en periodos etiquetados como PB > 5 ciclos respiratorios periódicos, (correlación positiva, p -valor <0.01). Estos resultados demuestran que la caracterización espectral de la señal de volumen respiratorio permite identificar los efectos de la hipoxia hipobárica en el control de la respiración.

1. Introducción

La respiración periódica (PB) a gran altitud en sujetos sanos expuestos a hipoxia hipobárica comparte algunos aspectos fisiopatológicos comunes con el síndrome de apnea del sueño [1]. Trastornos del control ventilatorio como el síndrome de apnea obstructiva y central del sueño y la respiración Cheyne-Stokes son comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, y pueden llevar a un deterioro significativo de la calidad de vida, llegando a la muerte [2], [3], [4]. El estudio de PB en altitud puede aportar información relevante sobre los mecanismos y objetivos terapéuticos en trastornos del control de la ventilación. La exposición a hipoxia hipobárica en altitud induce un aumento en los quimiorreceptores de la ventilación que mitiga la hipoxemia, pero se asocia con hipercapnia [5]. La

disminución resultante de la reserva de CO_2 , en relación con el aumento de la sensibilidad de la ventilación a la hipoxia e hipercapnia conduce a la inestabilidad de control ventilatorio [6] que produce la PB, una de las causas del insomnio, en altitud extrema. La PB a gran altitud ocurre predominantemente en reposo y durante el sueño, cuando el control de la respiración en vigilia se reduce y los barorreceptores realizan el control químico directo de la actividad respiratoria. Algunos estudios preliminares sugieren que la PB también se produce durante la vigilia y durante el ejercicio físico a gran altitud [7].

El estudio de la PB durante el ejercicio ha sido complicado en el pasado por razones técnicas y fisiológicas. Por ejemplo, los registros de señales respiratorias durante actividad física, con baja relación señal/ruido, los efectos de los aparatos de medida que incrementan el espacio muerto y alteran el patrón respiratorio [8], las influencias corticales autonómicas de la respiración y las interacciones cardio-respiratorias, pueden influir en la identificación y cuantificación de PB por inspección visual convencional. La detección visual de episodios de PB no sólo es difícil, sino muy tedioso y conlleva mucho tiempo.

Varios estudios han utilizado con éxito parámetros derivados de la caracterización tiempo-frecuencia de la envolvente de la señal de flujo respiratorio, para identificar los patrones de respiración PB y Cheyne-Stokes en pacientes con insuficiencia cardíaca [9]. A su vez, se han obtenido resultados precisos en la caracterización de la evolución temporal del patrón respiratorio a partir de la modulación de la envolvente de la señal de flujo respiratorio [10]. La función correntropy, una medida de similitud que combina información de la distribución estadística y estructura temporal de las señales, ha mejorado los resultados obtenidos con las técnicas lineales [11]. Sin embargo, esos trabajos se han desarrollado a partir de las señales de flujo respiratorio de pacientes con insuficiencia cardíaca, adquiridas mediante un neumotacógrafo, con los pacientes en reposo.

El estudio de los efectos de la hipoxemia progresiva mantenida e intermitente nocturna del patrón respiratorio durante el ejercicio a extrema altitud, podría proporcionar una mayor comprensión del sistema de control

respiratorio. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que la PB aparece incluso durante la actividad física (es decir, durante el ascenso a la montaña) y se puede identificar a partir de la señal de volumen respiratorio incluso con baja relación señal/ruido, mediante sensores inductivos colocados alrededor del tórax, a diferencia del análisis visual. El objetivo del presente trabajo es, detectar ciclos de PB a partir de la caracterización de la señal de volumen respiratorio de 34 montañeros ascendiendo al Muztagh Ata, China (7,546 m). Estas señales de volumen se registraron en una expedición de investigación médica Suiza que ha sido publicada en [12]. Por lo tanto, la caracterización del patrón respiratorio podría mejorar la detección automática de PB, y servir como indicador de la condición del sujeto a gran altitud.

2. Base de datos

El protocolo de la expedición ha sido ampliamente descrito en [12]. 34 montañeros sanos (edad media 46 años, 7 mujeres (rango, 26-65 años)) participaron en una expedición de investigación médica Suiza al Muztagh Ata, China, 7,546 m. Los sujetos pasaron de 3,750 m a la cumbre a 7,546 m, en un intervalo de tiempo de 19-20 días. Se registró la ventilación durante la subida desde el campo base, en las sucesivas etapas, hasta la cumbre. Se obtuvieron registros diarios de 6-8 h, con un sistema portátil, calibrado, de pletismografía respiratoria inductiva (LifeShirt, VivoMetrics, CA, EE.UU.), incorporando sistemas de registro de pulsioximetría, acelerómetros y ECG. Los dispositivos de medida han sido ampliamente validados en estudios previos en la Universidad de Zúrich, proporcionando estimaciones precisas del volumen corriente y la ventilación en reposo, durante el ejercicio, con los sensores de las bandas inductivas, colocadas alrededor del tórax y del abdomen [2], [12], [13]. También se obtuvieron continuos registros barométricos.

La calibración de las señales pletismográficas obtenidas por inductancia, se realizó mediante la técnica cualitativa de calibración para el diagnóstico durante la respiración natural [14]. La ganancia absoluta de la señal de suma pletismográfica se calibró con el método de volumen de calibrado fijo, basado en el registro de 5 – 10 respiraciones del sujeto dentro de una bolsa, con un volumen conocido (0.8 L).

Los montañeros siguieron dos protocolos diferentes de ascenso, pero con igual duración de 5 semanas del viaje [12]. Estos fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos. La evaluación inicial se realizó en Zúrich (490 m) 4 semanas antes de la salida. La expedición comenzó en Subash (3,730 m, 1^{er} y 2^o grupo de ascenso), ubicado en la base del Muztagh Ata. Los sujetos del 1^{er} y 2^o ascenso iniciaron y finalizaron a la misma altitud, pero los sujetos del 2^o ascenso estuvieron más días a esta altitud antes de comenzar la prueba. Por lo tanto ellos estaban más aclimatados a la altitud durante el 1^{er} y 2^o ascenso. Para evaluar el efecto de la aclimatación de montañeros sanos, solo se comparan estos ascensos.

3. Análisis de datos

De acuerdo con el protocolo diseñado, se identificaron visualmente los períodos de ascenso y los períodos de descanso. Se seleccionaron únicamente los períodos en los cuales los montañeros de los dos grupos habían iniciado y terminado la subida al mismo tiempo. Se marcaron visualmente los ciclos PB como se detalla en [12]. Un ciclo PB se definió como una reducción transitoria de la señal de volumen, superior al 50% de los 2 minutos precedentes, por más de 5 segundos siendo parte de una oscilación, con al menos 3 períodos sucesivos de hiperventilación alternando con apnea /hypoapnea central. Se calculó el número medio de PB por hora, definido como índice de respiración periódica (PBI).

- Caracterización de la señal de volumen respiratorio

El patrón respiratorio se ha caracterizado a partir de la densidad espectral de potencia (PSD) de la señal de volumen respiratorio. Se han extraído parámetros espectrales de las bandas de modulación y de respiración, dos bandas frecuenciales centradas alrededor de la frecuencia respiratoria (Δf_r : ancho de banda de la frecuencia respiratoria), y de la frecuencia de modulación (Δf_m : ancho de banda de la frecuencia de modulación). Para obtener una mejor resolución frecuencial, la estimación de la PSD se ha realizado de forma paramétrica empleando un modelo autorregresivo. Se ha seleccionado un orden de modelo óptimo para cada sujeto, aplicando el criterio longitud de descripción mínima propuesto por Rissanen. La Tabla 1 presenta los parámetros espectrales extraídos. La potencia y la pendiente de la banda frecuencial de modulación reflejan el grado de periodicidad de la ventilación.

Parámetro	Descripción
P_m	Potencia de la banda frecuencial de modulación
P_r	Potencia de la banda frecuencial de respiración
f_m	Frecuencia del pico de modulación
f_r	Frecuencia del pico de respiración
S_m	Pendiente de la banda frecuencial de modulación
S_r	Pendiente de la banda frecuencial de respiración
R	Ratio entre las potencias de modulación y respiración P_m/P_r

Tabla 1. Descripción de los parámetros espectrales

La frecuencia de modulación de los patrones PB durante el ejercicio oscila típicamente entre 0.01 y 0.2 Hz. El pico de modulación se localiza en esta banda, y por lo tanto se fija un ancho de banda de modulación $\Delta f_m = 0.1$ Hz. La banda de la frecuencia respiratoria está entre 0.2 y 1 Hz. El pico de respiración se localiza en esta banda, se fija un ancho de banda de $\Delta f_r = 0.2$ Hz. La frecuencia de los picos de respiración (f_r) y de modulación (f_m), las potencias individuales y las pendientes de las dos bandas de frecuencia P_m , S_m y P_r , S_r , y la relación $R = P_m/P_r$ son los parámetros investigados en este estudio (véase la Figura 1).

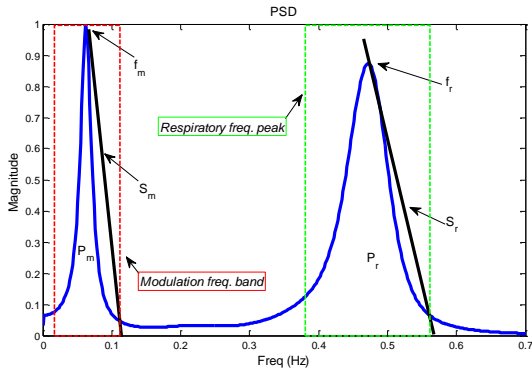


Figura 1. Parámetros extraídos de la PSD de la señal de volumen respiratorio.

4. Resultado

4.1. Ilustración del método

Las Figuras 2 y 3 presentan los resultados obtenidos de dos sujetos, con y sin respiración periódica (PB y nPB), respectivamente. En la Figura 2 se observa claramente que la periodicidad se refleja también en el dominio de la frecuencia a través del pico de modulación. La Figura 3 no presenta un pico claro de modulación (0.01Hz es la mediana de la frecuencia de modulación (f_m) en sujetos nPB). El pico de frecuencia de la respiración es claro en ambos sujetos.

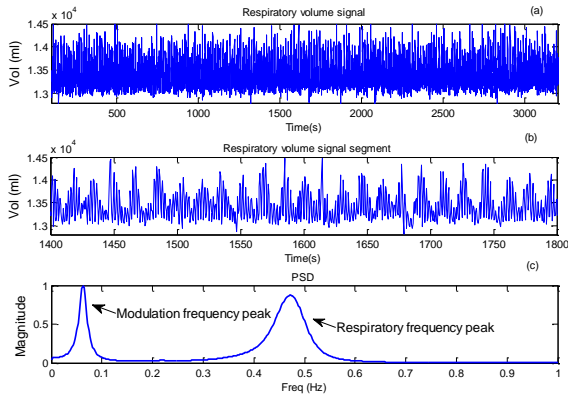


Figura 2. (a) La señal de volumen respiratorio (un período continuo de subida) de un montañero sano, con respiración periódica (PB), (b) un segmento de señal de volumen respiratorio, (c) PSD de la señal.

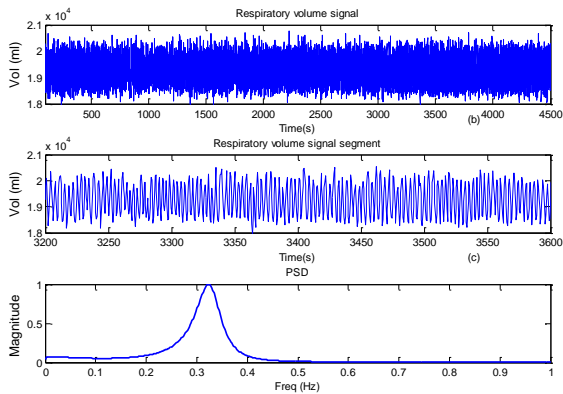


Figura 3. (a) La señal de volumen respiratorio (un período continuo de subida) de un montañero sano, sin respiración periódica (nPB), (b) un segmento de señal de volumen respiratorio, (c) PSD de la señal.

4.2. Evaluación del método

Considerando todos los períodos de subida de todos los ascensos (períodos clasificados previamente de forma visual: nPB = 371 y PB = 40), la caracterización del patrón respiratorio se evalúa clasificando los períodos de PB versus nPB. La Tabla 2 presenta la media y desviación estándar de los parámetros estadísticamente significativos al comparar los dos grupos, evaluado aplicando la prueba U de Mann-Whitney (p -valor < 0.0005). La potencia de la banda de modulación y el ratio entre las potencias de modulación y respiración es mayor en los periodos clasificados como PB que en los nPB, debido a su periodicidad. La frecuencia de modulación es igualmente más alta en los periodos con PB.

	PB	nPB
P_m	0.18 ± 0.09	0.10 ± 0.08
f_m	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.05
R	0.41 ± 0.38	0.28 ± 0.42

Tabla 2. PB vs. nPB ($\mu \pm \sigma$)

La Tabla 3 presenta la exactitud, sensibilidad y especificidad de los parámetros estadísticamente significativos, a partir de una clasificación lineal PB versus nPB, aplicando la validación cruzada dejando uno fuera. El mejor resultado se obtuvo utilizando los parámetros P_m y R , con una exactitud de 80.3%. La Figura 4 presenta las curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) para las tres clasificaciones individuales, y la clasificación usando P_m y R .

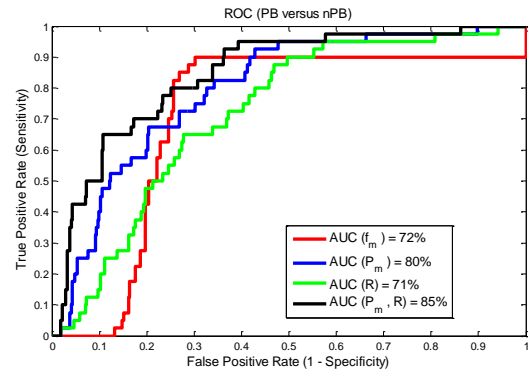


Figura 4. Curvas ROC obtenidas con los parámetros más significativos (P_m , f_m , R y $P_m + R$)

	Exactitud	Sensibilidad	Especificidad
P_m	78.4 %	65.0 %	79.8 %
f_m	73.5 %	85.0 %	72.2 %
R	75.9 %	50.0 %	78.7 %
P_m, R	80.3 %	70.0 %	75.9 %

Tabla 3. PB vs. nPB

4.3. Aclimatación y PB

Los sujetos del 1^{er} y 2^o ascenso comenzaron y terminaron en la misma altitud pero sólo los sujetos del 2^o ascenso pasaron unos días de aclimatación antes de comenzar el

ascenso. La Tabla 4 presenta los parámetros con diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados del 1^{er} y 2^o ascenso: media y desviación estándar de S_pO_2 y P_m , y rango intercuartil de PBI, mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se puede observar que tanto S_pO_2 como PBI se incrementan con la aclimatación. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros espectrales que reflejan PB pero se observa una tendencia creciente de P_m a la aclimatación.

Considerando 1^{er} y 2^o ascenso a altitudes similares, se estudia la correlación entre la S_pO_2 , los episodios de PB, y los parámetros espectrales que caracterizan el patrón respiratorio. Se observa una mayor potencia de modulación y frecuencia de respiración a menor S_pO_2 . Una correlación negativa estadísticamente significativa (p -valor < 0.01) entre S_pO_2 y, P_m y f_r demuestra esta relación. Se observa a su vez una mayor potencia de modulación en los períodos de subida visualmente etiquetados como PB con $PBI > 5$. Una correlación positiva estadísticamente significativa (p -valor < 0.01) entre las etiquetas visuales de PB y P_m , refleja esta relación.

	1 ^{er} ascenso	2 ^o ascenso	p -valor
S_pO_2	72.9 ± 5.3	76.2 ± 5.0	< 0.0005
IQR (PBI)	7	24	< 0.05
P_m	0.096 ± 0.06	0.115 ± 0.10	n.s.

Tabla 4. 1^{er} ascenso vs. 2^o ascenso ($\mu \pm \sigma$)

5. Conclusiones

En este estudio se ha propuesto la caracterización del patrón respiratorio a través del análisis de la señal de volumen respiratorio, para detectar y cuantificar la respiración periódica (PB) a altitudes extremas. Se ha analizado un conjunto de señales de 34 montañeros sanos ascendiendo al Muztagh Ata, China (7,546 m). El efecto de la aclimatación se ha evaluado comparando sujetos subiendo a las mismas altitudes, considerando diferentes niveles de aclimatación en el ascenso. Los parámetros espectrales que caracterizan el patrón respiratorio se han estudiado para la detección de la respiración periódica. La potencia de la banda de modulación y la relación entre la potencia de la modulación y la potencia de la respiración han proporcionado el mejor resultado de clasificación, con una exactitud de 80.3%.

El PBI y la S_pO_2 son significativamente mayores en los sujetos más aclimatados. Se observa una mayor potencia de la banda de modulación, con frecuencias respiratorias más altas a menores S_pO_2 . Se encontró una mayor potencia de modulación en periodos de subida visualmente etiquetados como PB con $PBI > 5$.

Como estudio preliminar, estos resultados permiten considerar la caracterización espectral de la señal de volumen respiratorio, como una herramienta prometedora para identificar la respiración periódica, sin las limitaciones del sesgo del observador. Se debe realizar un análisis adicional de la base de datos incluyendo información cardio-respiratoria.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por las ayudas de cooperación internacional Swiss National Science Foundation (SNSF) y del Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España TEC2010-21703-C03-01.

Referencias

- [1] J. A. Dempsey, S. C. Vease, B. J. Morgan, and C. P. O'Donnell, "Pathophysiology of sleep apnea," *Physiol Rev*, vol. 90, pp. 47112, 2010.
- [2] T. Brack, I. Thuer, C. F. Clarenbach, E. R. O. Senn, G. Noll, and K. Bloch, "Daytime cheyne-stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality," *Chest*, vol. 132, pp. 1463–1471, 2007.
- [3] D. Schlosshan and M. Elliott, "Sleep. 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome," *Thorax*, vol. 59, pp. 347–352, 2004.
- [4] J. M. Marin, S. J. Carrizo, E. Vicente, and A. G. Agusti, "Longterm cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study," *Lancet*, vol. 365, pp. 1046–1053, 2005.
- [5] Y. Nussbaumer-Ochsner and K. E. Bloch, "Lessons from high-altitude physiology," *Breathe*, vol. 4, pp. 123–132, 2007.
- [6] M. Kohler, S. Kriemler, E. Wilhelm, H. Brunner-Larocca, M. Zehnder, and K. E. Bloch, "Children at high altitude have less nocturnal periodic breathing than adults," *Eur Respir J*, vol. 32, pp. 189–197, 2008.
- [7] K. Bloch, J. Myers, and O. Senn, "Sample entropy as a metric to quantify periodic breathing during high altitude climbing," *Eur Respir J*, vol. 28, p. suppl:195s, 2006.
- [8] K. Bloch, J. Barandun, and M. A. Sackner, "Effect of mouthpiece breathing on cardiorespiratory response to intense exercise," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 151, pp. 1087–1092, 1995.
- [9] A. Garde, L. Sörnmo, R. Jané, and B. Giraldo, "Breathing pattern characterization in chronic heart failure patients using respiratory flow signal," *Biomedical Engineering, Annals of*, vol. 38, no. 12, pp. 3572–3580, 2010.
- [10] A. Garde, B. Giraldo, R. Jané, and L. Sörnmo, "Time-varying respiratory pattern characterization in chronic heart failure patients and healthy subjects," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. Annual International Conference of the IEEE*, Minneapolis, Minnesota, USA, 2009, pp. 4007–4010.
- [11] A. Garde, L. Sörnmo, R. Jané, and B. Giraldo, "Correntropy-based spectral characterization of respiratory patterns in patients with chronic heart failure," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 57, no. 8, pp. 1964–1972, 2010.
- [12] K. E. Bloch, T. D. Latshang, A. J. Turk, T. Hess, U. Hefti, T. M. Merz, M. M. Bosch, D. Barthelmes, J. P. Hefti, M. Maggiorini, and O. D. Schoch, "Nocturnal periodic breathing during acclimatization at very high altitude at mount muztagh ata (7,546 m)," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 182, pp. 562–568, 2010.
- [13] C. Clarenbach, O. Senn, T. Brack, M. Kohler, and K. Bloch, "Monitoring of ventilation during exercise by a portable respiratory inductive plethysmograph," *Chest*, vol. 128, pp. 1282–1290, 2005.
- [14] M. A. Sackner, H. Watson, A. S. Belsito, D. Feinerman, M. Suarez, G. Gonzalez, F. Bizousky, and B. Krieger, "Calibration of respiratory inductive plethysmograph during natural breathing," *J Appl Physiol*, vol. 66, pp. 410–420, 1989.