

ESTUDIO DE LA INFORMACIÓN MUTUA DE LA VARIABILIDAD DEL PATRÓN RESPIRATORIO

O. Tibaduiza, M. Vallverdú, B. Giraldo, P. Caminal
Dep. ESAIL, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB), Universitat Politècnica de Catalunya

D. Hoyer
Instituto de Patofisiología, Universidad Friedrich Schiller, Jena, Alemania

S. Benito
Dep. de Cuidados Intensivos, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Resumen

Las técnicas tradicionales del análisis de datos en el dominio temporal y en el dominio frecuencial no son suficientes para caracterizar la compleja dinámica del sistema respiratorio. En el presente estudio, se ha analizado la variabilidad del patrón respiratorio usando medidas de la información mutua. Estas medidas proporcionan información de las autodependencias estadísticas no lineales de la variabilidad del patrón respiratorio. Se han estudiado las señales respiratorias de un grupo de 20 pacientes sometidos a maniobras de desconexión de la ventilación asistida, para dos niveles de presión de la ventilación soporte. De esta manera se han obtenido señales respiratorias del volumen con diversa variabilidad. Se han analizado las series: duración del ciclo respiratorio, tiempo inspiratorio, fracción del tiempo inspiratorio, volumen circulante y fracción del flujo inspiratorio medio. Se han propuesto y estudiado siete índices basados en la Información Mutua para caracterizar la variabilidad del patrón respiratorio.

Palabras Clave: Variabilidad del patrón respiratorio, análisis de complejidad, información mutua.

1 INTRODUCCIÓN

El análisis de la variabilidad del patrón respiratorio proporciona una nueva herramienta para estudiar la acción de los quimiorreflejos sin necesidad de utilizar estímulos externos [15]. Conocer el comportamiento de la variabilidad del volumen respiratorio también puede permitir conocer la capacidad de los pacientes para controlar su volumen medio en respuesta a alteraciones en la demanda respiratoria [16]. Recientemente, ha sido descrito que la variabilidad respiratoria disminuye en pacientes con lesiones pulmonares en comparación con sujetos sanos [3]. Uno de los problemas más delicados en cuidados intensivos [14] es el proceso de

desconexión de la ventilación mecánica, llamado destete. En este sentido, otras hipótesis basadas en el estudio de la variabilidad del volumen respiratorio es que la variabilidad del patrón respiratorio podría ser un criterio conveniente para reducir el número de los pacientes desconectados sin éxito de la ventilación asistida [6].

Se han discutido ampliamente las posibles causas de la variabilidad del patrón respiratorio [4,7,8,12]. En este sentido, el comportamiento no lineal de los mecanismos neurales centrales junto con la actividad muscular y la función pulmonar pueden introducir variabilidad no predictiva en el sistema respiratorio. De esta manera, la variabilidad del patrón respiratorio puede ser el resultado de variaciones aleatorias no correladas, cambios aleatorios correlados, o de algún tipo de variaciones no aleatorias y no lineales, oscilaciones periódicas o fluctuaciones no periódicas y no aleatorias [11].

Son varias las causas que determinan la variabilidad del patrón respiratorio y las técnicas tradicionales de análisis lineal de los datos no son suficientes para caracterizar la dinámica del sistema respiratorio. Así, se hace necesaria la utilización de técnicas de la dinámica no lineal para el análisis de este complejo sistema fisiológico. Se han publicado varios trabajos basados en el concepto de la dinámica no lineal para el análisis de sistemas fisiológicos complejos. En este sentido se ha propuesto varios métodos con el fin de describir la dinámica no lineal y la variabilidad subyacente en las series temporales fisiológicas: Dimensión de correlación, exponentes de Lyapunov, entropía de Shannon, predicción no lineal, etc. [10,5,1,2]. Algunas de estas aproximaciones pueden presentar limitaciones según la longitud de la serie temporal, pudiendo incluso conducir a interpretaciones erróneas de los datos.

En este trabajo introducimos una metodología para el análisis no lineal de la dinámica respiratoria que puede permitir caracterizar los procesos fisiológicos subyacentes. En este sentido se ha realizado un análisis cuantitativo del

comportamiento no lineal de la dinámica respiratoria con respecto a su compleja organización. Este estudio puede ser de importancia clínica para encontrar nuevos índices capaces de cuantificar el umbral óptimo para la desconexión de la ventilación mecánica.

La metodología propuesta se basa en el estudio de la información mutua a través de la función de autoinformación mutua (AMIF, Auto Mutual Information Function) de series obtenidas del sistema respiratorio: Duración del ciclo respiratorio, tiempo inspiratorio, fracción del tiempo inspiratorio medio, volumen circulante y fracción del flujo inspiratorio. Se caracteriza la dinámica del sistema a través de nuevas medidas basadas en la AMIF con el fin de analizar su impacto discriminatorio con respecto a la diferente variabilidad del patrón respiratorio.

2 METODOLOGÍA

2.1 DATOS ANALIZADOS

Se ha medido el volumen respiratorio en 20 pacientes sometidos a diferentes niveles de presión de soporte. Se sometieron los pacientes a dos niveles de presión de ventilación soporte (PSV), clasificados como PSV baja (B_PSV: 5 ± 2 cmH₂O) y PSV alta (A_PSV: 12 ± 2 cmH₂O). El volumen de cada paciente fue obtenido por pletismografía inductiva respiratoria, registrado de forma continua a una frecuencia de 250 Hz durante 30 minutos. El protocolo de adquisición consistió en la selección de un nivel de PSV alto para cada paciente seguido por un periodo de relajación de 15 minutos antes del primer registro de 30 minutos de duración. Después se eligió un nivel de PSV bajo para cada paciente seguido por un periodo de relajación de 15 minutos, antes de inicializar el segundo registro de 30 minutos de duración. Para el presente estudio, a partir de los 30 minutos de cada registro del volumen se han analizado las siguientes series temporales: duración del ciclo respiratorio T_{Tot} , tiempo inspiratorio T_I , fracción del tiempo inspiratorio T_I/T_{Tot} , volumen circulante V_T y fracción del flujo inspiratorio medio V_T/V_I .

Las señales de volumen adquiridas han permitido una longitud común de 400 respiraciones para todas las series analizadas. Estas series han sido transformadas a series temporales, mediante la aplicación de una interpolación lineal y han sido remuestreadas a 4 Hz.

2.2 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN MUTUA

La Información Mutua $I(\xi, \eta)$ [9] describe la cantidad de información con respecto a una cantidad aleatoria η si se conoce otra cantidad ξ .

El concepto de información mutua se basa en una medida de la información H , definida en el caso de un número aleatorio

discreto ξ , por medio de una distribución de probabilidad $\{p_m\}$.

$$H(\xi) = -\sum_m p_m \log p_m \quad (1)$$

La información mutua $I(\xi, \eta)$ queda determinada por:

$$I(\xi, \eta) \equiv H(\eta) - [H(\xi, \eta) - H(\xi)] \quad (2)$$

donde $H(\eta)$ es la incertidumbre a priori con respecto a η , y $[H(\xi, \eta) - H(\xi)]$ es la incertidumbre a posteriori restante, por tanto la información es simétrica: $I(\xi, \eta) = I(\eta, \xi)$.

En el caso de dos cantidades estadísticamente independientes, $I(\xi, \eta)$ es cero, en caso contrario es positivo. $I(\xi, \eta)$ no puede exceder a la información contenida en $H(\xi)$ o $H(\eta)$, respectivamente, debido a que ξ y η pueden determinarse totalmente. Para $I(\xi, \eta) = H(\eta)$, η se determina inequívocamente a partir de ξ .

La función de información mutua (MIF) caracteriza las interdependencias de las series temporales según el retardo temporal τ . Para el presente estudio se ha analizado la función de autoinformación mutua (AMIF).

La Figura 1 muestra diferentes patrones de la función de autocorrelación (ACF), y la Figura 2 presenta diferentes patrones de la función de autoinformación mutua (AMIF), ambas calculadas en una serie temporal respiratoria T_{Tot} (Figuras 1a y 2a), de un sujeto perteneciente al grupo B_PSV, un mapa de Henon con la misma media y desviación estándar que la señal respiratoria (Figuras 1b y 2b) y una serie aleatoria con la misma media y desviación estándar que la señal respiratoria (Figuras 1c y 2c). Ambas figuras presentan diferentes morfologías de la ACF y AMIF dependiendo de la señal analizada.

Se han propuesto diferentes índices basados en la AMIF: la pendiente entre dos medidas de la AMIF, desde $\tau=0$ a $\tau=t_1$, AMIF-decay [9]; la pendiente de la AMIF entre dos τ consecutivos, AMIF-diff; el gradiente de la AMIF que corresponde a cada valor de τ , AMIF-grad; la suma acumulada de la AMIF desde $\tau=0$ a $\tau=t_1$, AMIF-sum; el valor máximo de la AMIF, AMIF-máx; el primer mínimo relativo de la AMIF y su correspondiente τ (AMIF-fmin y τ -fmin, respectivamente).

Para el presente estudio se han considerado diferentes particiones del rango de la amplitud de cada señal, $nbin = \{2, 4, 8, 16, 32\}$, y se han aplicado los diferentes índices propuestos a partir del cálculo de la AMIF.

Los resultados se han analizado estadísticamente para clasificar las señales de volumen en variabilidad alta o baja, de acuerdo a la cantidad de información, para ello se ha usado la prueba de Wilcoxon en muestras apareadas y se ha construido una función discriminante para cada índice. La

función discriminante ha sido validada mediante el método de dejar un elemento fuera (leaving-one-out).

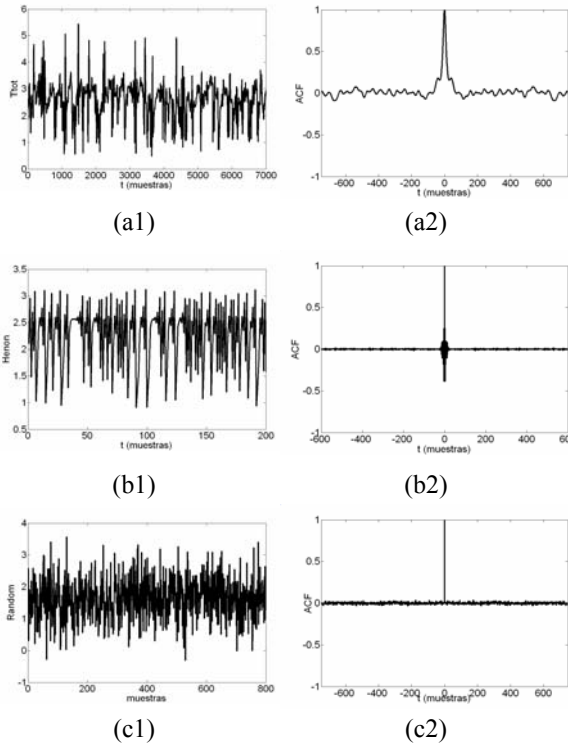


Figura 1: Función de autocorrelación (ACF) de: (a) Serie de la duración del ciclo respiratorio T_{Tot} ; (b) Mapa de Henon; (c) Señal aleatoria.

Para el análisis se ha considerado un nivel de significación estadística $p\text{-valor} < 0.05$. Cada índice calculado se ha considerado estadísticamente aceptable si su nivel de significación estadística $p\text{-valor} < 0.05$ y su función discriminante ha podido clasificar correctamente a los sujetos con un porcentaje (P_{TH}) igual o mayor al 70%.

Para discriminar el comportamiento funcional verdadero de una relación accidentalmente estable en las medidas propuestas se ha realizado un análisis de datos surrogados [13]. Los datos surrogados se han obtenido aleatorizando las fases de la transformada de Fourier de la serie original y posteriormente calculando la transformada inversa. En total se han creado 30 realizaciones de datos surrogados a partir de una serie original T_{Tot} del grupo B_PSV. La diferencia estadísticamente significativa entre los datos originales y los surrogados se ha evaluado usando la prueba T de Student y se ha considerado un nivel de significación estadística aceptable para $p\text{-valor} < 0.05$.

3 RESULTADOS

Las Tablas 1 y 2 presentan los resultados obtenidos del análisis en el dominio temporal de las series: T_{Tot} , T_I , V_T , T_I/T_{Tot} y V_T/T_I . La Tabla 1 presenta la media y la Tabla 2 la desviación estándar de las series analizadas así como el

nivel de significación estadística alcanzado al analizar los grupos A_PSV y B_PSV.

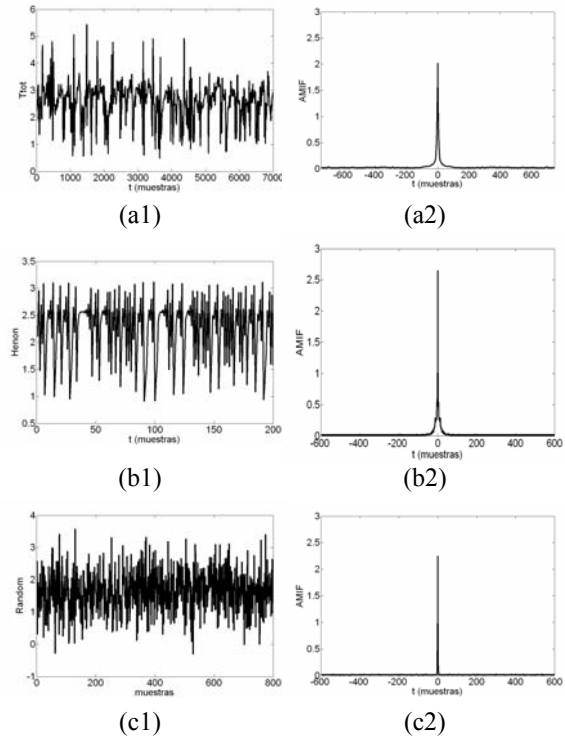


Figura 2: Función de autoinformación mutua (AMIF) de: (a) Serie de la duración del ciclo respiratorio T_{Tot} ; (b) Mapa de Henon; (c) Señal aleatoria.

| | A PSV | B PSV | p-valor |
|---------------|------------|-------------|---------|
| | media±ds | media±ds | |
| T_{Tot} | 3.63±1.09 | 2.40±0.611 | <0.0005 |
| T_I | 1.08±0.311 | 0.896±0.136 | 0.002 |
| T_I/T_{Tot} | 0.32±0.06 | 0.388±0.058 | <0.0005 |
| V_T | 836.4±360 | 626.4±247.9 | 0.004 |
| V_T/T_I | 822±328 | 741.2±296.1 | n.s. |

Tabla 1: Análisis en el dominio temporal: medias. Nivel de significación estadística: p-valor. Nivel estadístico no significativo: n.s.

| | A PSV | B PSV | p-valor |
|---------------|-------------|-------------|---------|
| | media±ds | media±ds | |
| T_{Tot} | 1.21±0.858 | 0.461±0.443 | 0.005 |
| T_I | 0.277±0.164 | 0.181±0.091 | 0.014 |
| T_I/T_{Tot} | 0.079±0.032 | 0.061±0.032 | 0.04 |
| V_T | 207.1±125.5 | 147.5±72.9 | 0.022 |
| V_T/T_I | 281.2±168.8 | 263.9±185.3 | n.s. |

Tabla 2: Análisis en el dominio temporal: desviación estándar. Nivel de significación estadística: p-valor. Nivel estadístico no significativo: n.s.

La Tabla 3 resume los resultados del análisis de la serie temporal T_{Tot} , mediante la AMIF. Se presentan las medidas de la AMIF-decay, AMIF-diff, AMIF-grad, AMIF-sum y AMIF-máx. Estos índices han sido los que mejor han

clasificado entre los grupos A_PSV y B_PSV, con p -valor <0.05 y un $P_{TH} \geq 70\%$. Los índices AMIF-fmin y τ -fmin no han sido relevantes para caracterizar la compleja dinámica presente en T_{Tot} . El grupo A_PSV presenta valores más elevados que el grupo B_PSV. Se observa que los mejores valores han sido obtenidos con los índices AMIF-diff y AMIF-grad para valores de $\tau=\{19,20,21\}$.

La Figura 3 muestra la evolución del índice AMIF-diff para diferentes valores de τ , calculada a partir de dos series T_{Tot} pertenecientes al mismo paciente, una correspondiente al grupo A_PSV y otra al grupo B_PSV. Las diferencias entre ambas curvas se sitúan entre $\tau=0$ y $\tau=30$ muestras, aproximadamente.

| AMIF | A_PSV | B_PSV | τ | Nbin | A_PSV | B_PSV |
|------|-------------------|------------------------------|--------|------|-----------------------|-------|
| | media \pm ds | media \pm ds | | | (% Bien clasificados) | |
| dec | 0.038 \pm 0.011 | 0.029 \pm 0.009 \ddagger | 42 | 8 | 75 | 75 |
| | 0.049 \pm 0.010 | 0.038 \pm 0.012 \ddagger | 49 | 16 | 70 | 70 |
| | 0.061 \pm 0.010 | 0.050 \pm 0.014 \ddagger | 53 | 32 | 70 | 70 |
| diff | 0.017 \pm 0.010 | 0.004 \pm 0.005* | 19 | 8 | 75 | 95 |
| | 0.022 \pm 0.013 | 0.006 \pm 0.006* | 19 | 16 | 75 | 95 |
| | 0.019 \pm 0.011 | 0.006 \pm 0.005* | 21 | 32 | 75 | 95 |
| grad | 0.018 \pm 0.011 | 0.005 \pm 0.005* | 19 | 8 | 75 | 95 |
| | 0.019 \pm 0.010 | 0.006 \pm 0.006* | 20 | 16 | 75 | 95 |
| sum | 17.1 \pm 3.89 | 11.9 \pm 4.06* | 9 | 32 | 75 | 80 |
| máx | 2.58 \pm 0.54 | 2.02 \pm 0.687 \ddagger | 0 | 16 | 70 | 70 |
| | 3.51 \pm 0.576 | 2.86 \pm 0.817 \ddagger | 0 | 32 | 70 | 70 |

Nivel de significación estadística clasificando A_PSV y B_PSV:
 p -valor \ddagger = 0.002; p -valor \ddagger = 0.003; p -valor \ddagger = 0.004
 p -valor \ddagger = 0.006; p -valor* <0.0005

Tabla 3: Duración del ciclo respiratorio T_{Tot} .

Al estudiar la serie temporal del tiempo inspiratorio T_I , solamente el índice AMIF-grad ha clasificado entre los dos grupos, para $\tau=14$ y $nbin=16$, como se muestra en la Tabla 4. Los resultados obtenidos en el grupo A_PSV han sido más elevados que los resultados obtenidos en el grupo B_PSV, AMIF-grad = 0.029 \pm 0.014 y AMIF-grad = 0.018 \pm 0.011 con p -valor = 0.02 y un 70% y 80% de sujetos bien clasificados para los grupos A_PSV y B_PSV, respectivamente.

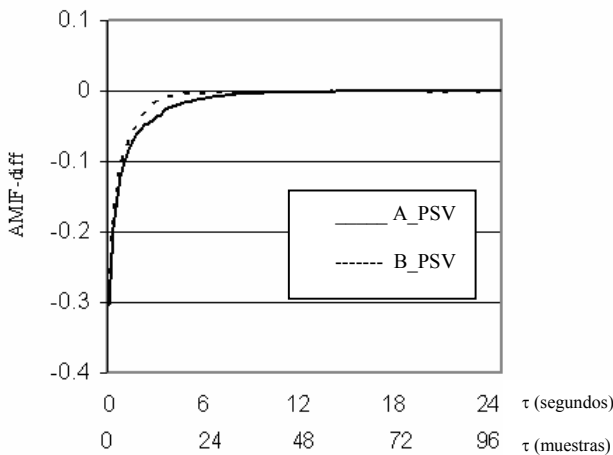


Fig. 3. Evolución de la AMIF-diff calculada en una serie T_{Tot} .

| AMIF | A_PSV | B_PSV | τ | nbin | A_PSV | B_PSV |
|------|-------------------|------------------|--------|------|-----------------------|-------|
| | media \pm ds | media \pm ds | | | (% Bien clasificados) | |
| grad | 0.029 \pm 0.014 | 0.018 \pm 0.01 | 14 | 16 | 70 | 80 |

p -valor = 0.02

Tabla 4: Duración del tiempo inspiratorio T_I .

Cuando se estudió la fracción de tiempo inspiratorio T_I/T_{Tot} , solo los índices AMIF-diff, AMIF-grad y AMIF-sum presentaron un p -valor <0.05 y $P_{TH} \geq 70\%$ en la clasificación de los dos grupos, como se muestra en la Tabla 5. AMIF-decay y AMIF-máx no han podido caracterizar los diferentes comportamientos complejos implicados en ambos grupos.

Los valores de estas medidas obtenidas en el grupo A_PSV han sido más elevados que los valores obtenidos en el grupo B_PSV. Por otra parte, AMIF-grad y AMIF-diff han presentado la mejor clasificación cuando $\tau=13$ muestras y $nbin=8$.

| AMIF | A_PSV | B_PSV | τ | nbin | A_PSV | B_PSV |
|-------|-------------------|------------------------------|--------|------|-----------------------|-------|
| | media \pm ds | media \pm ds | | | (% Bien clasificados) | |
| decay | 0.030 \pm 0.013 | 0.018 \pm 0.010 \ddagger | 13 | 8 | 75 | 90 |
| | 0.047 \pm 0.016 | 0.029 \pm 0.014 \ddagger | 12 | 16 | 70 | 90 |
| | 0.079 \pm 0.017 | 0.056 \pm 0.016 \ddagger | 10 | 32 | 75 | 85 |
| grad | 0.032 \pm 0.014 | 0.020 \pm 0.011 \ddagger | 13 | 8 | 75 | 90 |
| | 0.038 \pm 0.015 | 0.021 \pm 0.011 \ddagger | 14 | 16 | 70 | 85 |
| | 0.074 \pm 0.017 | 0.050 \pm 0.016 \ddagger | 11 | 32 | 75 | 85 |
| sum | 13.7 \pm 5.33 | 9.68 \pm 3.88 \ddagger | 34 | 8 | 70 | 75 |
| | 18.3 \pm 5.69 | 12.8 \pm 4.17 \ddagger | 25 | 16 | 75 | 75 |
| | 19.7 \pm 4.64 | 14.8 \pm 3.39* | 15 | 32 | 70 | 85 |
| máx | 21.5 \pm 5.37 | 15.9 \pm 3.84* | 19 | 32 | 75 | 80 |
| | 1.68 \pm 0.448 | 1.58 \pm 0.421** | 0 | 8 | - | - |
| | 2.51 \pm 0.554 | 2.39 \pm 0.546** | 0 | 16 | - | - |
| | 3.45 \pm 0.585 | 3.33 \pm 0.583** | 0 | 32 | - | - |

Nivel de significación estadística clasificando A_PSV y B_PSV:

p -valor \ddagger = 0.003; p -valor \ddagger <0.0005 ; p -valor \ddagger = 0.002

p -valor \ddagger = 0.014; p -valor* = 0.001; p -valor** = n.s (no significativo).

Tabla 5: Duración de la fracción del tiempo inspiratorio T_I/T_{Tot} .

Observando los resultados presentados en Tablas 3 y 4, se puede deducir que T_I/T_{Tot} es influenciado principalmente por el comportamiento de la serie T_{Tot} .

La dinámica no lineal del volumen circulante V_T ha sido caracterizada por AMIF-diff y AMIF-grad (Tabla 6). Los valores de estos índices en el grupo A_PSV han sido más altos que en el grupo B_PSV, para $\tau=13$ y $nbin=\{16, 32\}$.

Los resultados obtenidos analizando la fracción del flujo inspiratorio medio V_T/T_I se muestran en la Tabla 7. Las medidas AMIF-diff y AMIF-grad han sido útiles para representar la complejidad implícita en la dinámica de las series temporales V_T/T_I así como en las series V_T .

Los índices AMIF-fmin y τ -fmin no han sido capaces de caracterizar las series temporales de los grupos A_PSV y B_PSV.

Se ha aplicado el método de los datos surrogados a las medidas propuestas, rechazándose la hipótesis nula en los casos en que el nivel de significación estadística p -valor <0.05 . De esta manera, se han diferenciado las medidas de las series temporales de las medidas derivadas de las interdependencias accidentales, para un nivel de significación p -valor <0.05 , excepto aquellos con $\tau \geq 30$ muestras.

A partir de todos los resultados mostrados se ha observado una complejidad más elevada en el grupo A_PSV que en el grupo B_PSV, reflejado en los valores más altos que han mostrado todas las medidas propuestas en el grupo A_PSV en comparación con el grupo B_PSV.

Por otra parte, AMIF-grad parece poder caracterizar todas las series temporales en ambos grupos, A_PSV y B_PSV. Sin embargo, AMIF-diff se ha presentado como el índice que mejor ha clasificado los sujetos.

| AMIF | A_PSV | B_PSV | τ | nbin | A_PSV B_PSV | |
|------|-------------------|------------------------------|--------|------|-----------------------|----|
| | media \pm ds | media \pm ds | | | (% Bien clasificados) | |
| diff | 0.036 \pm 0.016 | 0.022 \pm 0.012 \ddagger | 13 | 16 | 70 | 80 |
| | 0.045 \pm 0.015 | 0.029 \pm 0.014 \ddagger | 13 | 32 | 70 | 80 |
| grad | 0.029 \pm 0.013 | 0.017 \pm 0.010 \ddagger | 15 | 16 | 70 | 80 |
| | 0.037 \pm 0.014 | 0.021 \pm 0.012 \ddagger | 15 | 32 | 70 | 80 |

Nivel de significación estadística clasificando A_PSV y B_PSV:
 p -valor \ddagger = 0.002; p -valor \ddagger = 0.001

Tabla 6: Volumen circulante V_T .

| AMIF | A_PSV | B_PSV | τ | nbin | A_PSV B_PSV | |
|------|-------------------|------------------------------|--------|------|-----------------------|----|
| | media \pm ds | media \pm ds | | | (% Bien clasificados) | |
| diff | 0.024 \pm 0.011 | 0.013 \pm 0.011 \ddagger | 15 | 16 | 75 | 80 |
| | 0.048 \pm 0.015 | 0.033 \pm 0.015 \ddagger | 12 | 32 | 70 | 85 |
| grad | 0.035 \pm 0.013 | 0.019 \pm 0.012 \ddagger | 14 | 32 | 75 | 80 |
| | 0.026 \pm 0.011 | 0.015 \pm 0.013 \ddagger | 15 | 16 | 70 | 80 |
| | 0.039 \pm 0.014 | 0.023 \pm 0.013 \ddagger | 14 | 32 | 70 | 85 |

Nivel de significación estadística clasificando A_PSV y B_PSV:
 p -valor \ddagger = 0.001; p -valor \ddagger < 0.0005

Tabla 7: Fracción del flujo inspiratorio medio V_T/T_I .

4 CONCLUSIONES

Por definición la transferencia de información y la complejidad, son independientes de la amplitud de la señal. Sin embargo, la relación entre la amplitud y la información de una señal medida de un sistema es aún una incógnita. En este sentido, analizamos la relación entre la amplitud de la señal en los grupos B_PSV y A_PSV para evaluar las características relacionadas de la transmisión de información en ambos casos.

Tanto la complejidad contenida en la misma señal (AMIF-máx) como los parámetros relacionados con la AMIF-decay (sobre $\tau < 30$) han indicado que amplitudes más altas están relacionadas con una complejidad más elevada en la señal objeto del estudio.

Además, el porcentaje de pacientes mal clasificados en el grupo B_PSV puede ser indicativo de que estos pacientes pueden respirar sin ventilación mecánica. Por el contrario, los pacientes mal clasificados del grupo A_PSV puede ser indicativo de que estos pacientes no pueden respirar sin una ventilación mecánica.

La importancia clínica de la discriminación de la variabilidad respiratoria se relaciona con el estudio de la capacidad de los pacientes para controlar el volumen respiratorio en respuesta a alteraciones en la demanda respiratoria. De esta manera, el método propuesto podía ser un criterio conveniente para tener en cuenta el momento apropiado de desconexión de los pacientes de la ventilación asistida, con el objetivo de reducir el número de desconexiones erróneas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la ayuda CICYT (Ref. TIC2001-2167-C02-01) del Ministerio de Ciencia y Tecnología y por la beca de formación de personal investigador del programa de becas de recerca de la UPC.

5 REFERENCIAS

- [1] Akay, M., Lipping, T., Moodie, K., Hoopes, P.J., (2002) "Effects of hypoxia on the complexity of respiratory patterns during maturation," *Early Human Development*, vol. 70, pp. 55-71.
- [2] Baumert, M., Walther, T., Hopfe, H., Stepan, H., Faber, R., Voss, A., (2002) "Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 40, pp. 241-245.
- [3] Brack, T., Jubran, A., Tobin, M.J., (2002) "Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease," *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, vol. 165, pp. 1260-1264.
- [4] Bruce, E.N., Daubenspeak, J.A., (1995) Mechanisms and analysis of respiratory variability, in *Control of Breathing*, Marcel Dekker, pp. 285-314.
- [5] Censi, F., Calcagnini, G., Lino, S., Seydnejad, S.R., Kitney, R.I., Cerutti, S., (2000) "Transient phase locking patterns among respiration, heart rate and blood pressure during cardiorespiratory synchronization in humans," *Med. & Biol. Eng. & Comp.*, vol. 38, pp. 416-426.
- [6] Del Rosario, N., Sassoon, C.S., Chetty, K.G. Gruer, S.E. Mahutte, C.K. (1997) "Breathing pattern during acute respiratory failure and recovery," *Eur. Respir. J.*, vol. 10, n. 11, pp. 2560-2565.

- [7] Eldridge, F.L., (1978) "Central nervous system and chemoreceptor factors in control of breathing," *Chest*, vol. 73, pp. 256-258.
- [8] Goutier, H. (1980) "Control of the pattern of breathing," *Clin. Sci.*, vol. 58, pp. 343-348.
- [9] Hoyer, D., Leder, U., Hoyer, H., Pompe, B., Sommer, M. Zwiener, U., (2002) "Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interaction after myocardial infarction," *Medical Engineering & Physics*, vol. 24, pp. 33-43.
- [10] Hoyer, D., Kaplan, D.T., Shaaf, F., Eiselt, M., (1998) "Determinism in bivariate cardiorespiratory phase space sets. How to detect nonlinear coordinations," *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, vol. 17, pp. 26-31.
- [11] Jubran, A., Tobin, M.J. (2000) "Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 162, pp. 1202-1209.
- [12] Schoene, R.B. (1989) "The control of ventilation in clinical medicine: to breathe or not to breathe," *Respir. Care*, vol. 34, pp. 500-509.
- [13] Theiler, J., Eubank, S., Longtin, A., Galdrikian, J. (1992) "Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data," *Physica D.*, vol. 58, pp. 77-94.
- [14] Tobin, M.J., (2001) "Advances in mechanical ventilation", *New England J. of Med.*, vol. 344, pp. 1986-1996.
- [15] Van den Aardweg, J.G., Karemaker, J.M., (2002) "Influences of chemoreflexes on respiratory variability in healthy subjects", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 165, pp. 1041-1047,.
- [16] Wrigge, H., Golisch, W., Ziserling, J., Sydow, M., Almeling, G. Buchardi, H., (1999) "Proportional assist versus pressure support ventilation: effects on breathing pattern and respiratory work of patients with chronic obstructive pulmonary disease," *Intensive Care Med.*, vol. 25, pp. 790-798.