

Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Pacientes con Parkinson y Diabetes para la caracterización de Disautonomías utilizando Entropía Aproximada.

Alvarado Alvarez, N. A.¹, Dorantes Méndez, G.¹

¹ Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Resumen.- — El presente trabajo muestra una evaluación y comparación cuantitativa utilizando el método no lineal de la Entropía Aproximada (EA) para la caracterización de posibles disautonomías en pacientes con Parkinson y Diabetes en relación con un grupo control de sujetos sanos. Se propone un protocolo experimental conformado por las etapas de Reposo, Cambio de Postura, Hiperventilación, Post-Hiperventilación, Respiración Controlada y Post-Respiración Controlada. Se evaluó la EA de la señal de intervalos RR, la cual mostró que los sujetos sanos presentan una señal más compleja que los sujetos patológicos. Además los resultados de EA sugieren que los sujetos con Parkinson presentan una alteración mayor en la respuesta de Sistema Nervioso Autónomo (SNA) ante los estímulos presentados en comparación con los sujetos diabéticos.

Palabras clave: Diabetes, Parkinson, Disautonomías, VFC, Entropía Aproximada.

I. INTRODUCCIÓN

Las disautonomías pertenecen a un grupo de enfermedades asociadas a trastornos clínicos del sistema nervioso autónomo (SNA). Las disautonomías secundarias son producto de una enfermedad que afecta fibras autonómicas como es el caso de la Diabetes y Parkinson.

En la enfermedad de Parkinson los síntomas autonómicos son resultado del déficit extrapiramidal, la disfunción autonómica en dichos pacientes aparece de manera tardía, la cual se asocia frecuentemente al tratamiento con levodopa [1].

La Diabetes es una enfermedad que se caracteriza por hiperglucemia, la cual causa alteraciones en diferentes órganos, esto debido al daño ocasionado en los nervios eferentes, lo que se asocia frecuentemente a la disfunción autonómica [2]. La presencia de disfunciones autonómicas en pacientes con Diabetes se relaciona con mayor morbilidad, esta disfunción puede ser detectada con pruebas establecidas como: cambios ortostáticos, caracterizados por la disminución de la presión sistólica de 20 mmHg después de un cambio de postura; la maniobra de Valsalva, la cual consiste en una espiración forzada manteniendo una presión constante aproximadamente de 40 mmHg y respiración controlada a frecuencias de 6 a 8 respiraciones por minuto (rpm) [3].

Es importante realizar la evaluación de la presencia de disautonomías durante la evolución de padecimientos como Diabetes y Parkinson con el objetivo de diferenciar la disautonomía del cuadro clínico propio de la enfermedad, lo cual puede contribuir a un mejor diagnóstico y tratamiento.

Es por esta razón que en este trabajo se propone la evaluación de un nuevo protocolo experimental que incluye maniobras que producen cambios en la actividad simpato-vagal. Los cambios producidos en dicho protocolo serán evaluados a través de un análisis temporal con un método no lineal, el cual ha sido ampliamente utilizado en la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), la Entropía Aproximada (EA).

Un análisis no lineal ayuda a revelar información sobre las fluctuaciones complejas presentes en señales fisiológicas, lo cual ha demostrado ser relevante en la caracterización de diferentes condiciones patológicas [4]. Además el análisis no lineal ofrece la ventaja de poder ser aplicado a series de tiempo cortas y ruidosas [5], como lo son regularmente las señales fisiológicas, en comparación con métodos lineales como el análisis en frecuencia donde se requiere un número determinado de muestras para poder obtener índices adecuados sobre características simpático-vagales de los sujetos.

II. METODOLOGÍA

A. Descripción general del protocolo experimental:

El protocolo clínico fue evaluado en una población conformada por 19 personas, dividida de la siguiente manera:

- 8 sujetos diagnosticados con Parkinson (SP), con edad de 68.5 ± 8.3 años y tiempo de diagnóstico de 6.0 ± 5.5 años.
- 4 sujetos diagnosticados con Diabetes (SD), con edad de 63.3 ± 10.8 años y tiempo de diagnóstico de 13.7 ± 8.9 años.
- 7 sujetos Sanos (SS), con edad de 46.8 ± 4.9 años.

El objetivo de estudiar estas 3 poblaciones es evaluar las diferencias que pueden existir entre 2 padecimientos con posible presencia de disautonomías y sujetos sanos. El rango de edad de los sujetos sanos no es el mismo que los enfermos, sin embargo se buscó comparar con una población relativamente sana lo más aproximada posible al rango de edad de los pacientes.

El protocolo de adquisición fue diseñado para estudiar la respuesta de la actividad simpático-vagal y de esta forma evaluar la presencia de una posible disautonomía. Dicho protocolo se describe a continuación:

1. *Reposo*. El sujeto permaneció acostado sobre una camilla de 0.5 m de alto, durante un tiempo de cinco minutos.
2. *Cambio de Postura Activo (CP)*. El sujeto se levantó de la camilla con asistencia, así se logró una mayor rapidez en el cambio de postura, tratando de generar un mayor estrés en el SNA. El sujeto permaneció en esta posición durante cinco minutos.
3. *Respiración Controlada 6 rpm (Resp. C.)*. Durante cuatro minutos el sujeto estuvo respirando a una frecuencia de 6 rpm, seguido de un minuto de reposo (*Post-Resp. C.*). La estandarización de esta maniobra se realizó con una interfaz diseñada en Scratch, la cual es una aplicación informática libre para la realización de programas didácticos, la interfaz presenta retroalimentación visual al sujeto indicando el momento de inhalación y exhalación.
4. *Hiperventilación (Hiper)*. En esta etapa se le pidió al sujeto que inhalara por la nariz y exhalara por la boca a una frecuencia de 35 rpm durante un minuto. Al igual que en la etapa de Resp. C., se utilizó la interfaz de Scratch para controlar la frecuencia de las respiraciones.
5. *Post-Hiperventilación (Post-Hiper.)*. Para finalizar el protocolo, el sujeto permaneció sentado durante cinco minutos después de realizar la maniobra de hiperventilación.

La adquisición de la señal de Electrocardiograma (ECG) se realizó a través del sistema BIOPAC System MP150[®], con una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Para obtener la señal de ECG se utilizó la configuración de electrodos CM5 en cada sujeto.

B. Procesamiento de la señal

La detección del complejo QRS a partir de la señal de ECG se realizó utilizando el algoritmo propuesto por Pan-Tompkins [6].

Este algoritmo está basado en el análisis de la pendiente, la amplitud y el ancho de los complejos QRS, en el cual se involucran filtros y umbrales adaptables. Posteriormente se obtuvo la señal de intervalos RR como la diferencia en tiempo entre las ondas R, dicha señal fue inspeccionada visualmente para detectar y eliminar artefactos. La señal de intervalos RR fue remuestreada a 4 Hz.

La señal de intervalos RR fue analizada por medio de la EA, el cual es un método no lineal, que determina la probabilidad condicional de similitud entre segmentos de datos de una determinada duración. Segmentos mayormente

similares y más frecuentes generan valores bajos de EA, lo cual refleja un alto grado de regularidad. [4].

El cálculo de la EA requiere tres parámetros fundamentales: N que representa la longitud de la señal, m indica la longitud del segmento a comparar y r que representa el criterio de similitud.

En la literatura se recomienda utilizar un valor de $m=2$ ya que la VFC presenta una dinámica lenta, mientras que el valor utilizado para r es entre 0.1-0.2 veces la desviación estándar de las señal, ya que se ha reportado que este rango de valores para el parámetro r brinda resultados aceptables en aplicaciones clínicas donde la señal puede contener ruido, como en el caso de la señal de la VFC [7].

Los valores seleccionados para este análisis son $r = 0.15$, 0.20 y $m=2$.

Para el cálculo de la EA la señal de intervalos RR es dividida en segmentos de tamaño m , estos segmentos son comparados uno a uno para verificar que se cumpla el criterio de similitud, la diferencia entre cada uno de los segmentos debe de ser menor al valor de r , como se muestra en (1) para ser considerados como patrones similares.

$$RR(i+k) - RR(j+k) < r \quad \text{para } 0 < k < m \quad (1)$$

Posteriormente se define a Pm como el conjunto de segmentos de tamaño m y $n_{im}(r)$ corresponde al número de segmentos en Pm que son similares al segmento $Pm(i)$, dado el criterio de similitud y se define a $C_{im}(r)$ como se muestra en (2) y $C_m(r)$ como la media de $C_{im}(r)$, donde $C_m(r)$ indica la prevalencia de segmentos de tamaño m en la señal.

$$C_{im}(r) = \frac{n_{im}(r)}{N-m+1} \quad (2)$$

$C_m(r)$ nos dará una proporción de cuantos patrones comparten el criterio de similitud. Finalmente, la EA se obtiene a través de (3):

$$EA(N, m, r) = \ln \left[\frac{C_m(r)}{C_{m+1}(r)} \right] \quad (3)$$

Donde $C_{m+1}(r)$ se calcula considerando segmentos de tamaño $m+1$.

La señal de intervalos RR fue dividida en ventanas de 2 minutos traslapadas 1 minuto y se calculó la EA de cada ventana. La EA que representa a las maniobras con duración de 4-5 minutos fue calculada utilizando el valor promedio de la EA de las ventanas de 2 minutos traslapadas contenidas en la duración total de cada maniobra.

C. Estadística

Se utilizó la prueba Lilliefors para conocer si los datos provienen de una distribución normal, dicha prueba mostró que los datos pertenecen a una distribución normal, por lo tanto se realizó un análisis de varianza de muestras repetidas (ANOVA) de una sola vía, para determinar diferencias estadísticas entre maniobras. Asimismo se realizó una prueba t-student para muestras independientes para comparar entre grupos de sujetos. Se consideraron diferencias significativas con un valor $p < 0.05$.

III. RESULTADOS Y DISCUSION

En la Fig. 1 se presenta un ejemplo del comportamiento de la señal de intervalos RR durante 3 etapas del protocolo de adquisición en un sujeto de cada grupo. Se observa cómo cambian las fluctuaciones de la señal en las diferentes maniobras respecto a la etapa de Reposo.

En la Fig. 2 se muestra el comportamiento de los diferentes grupos SS, SP, SD con $r=0.15$ correspondientes a los segmentos traslapados. En la etapa de Reposo se observa que los valores de EA en el grupo SS es mayor que en los grupos SD y SP. En la maniobra CP. se observa que en el paciente con Parkinson la complejidad de la señal cambia en gran medida mostrando una disminución notoria en la EA, mientras que en el paciente con Diabetes este cambio no es tan notorio.

La Fig. 3 presenta los valores medios de EA en los 3 grupos SS, SD, SP durante las diferentes maniobras. Es posible apreciar que los pacientes con Parkinson son los que presentan un comportamiento mayormente diferente al grupo SS, incluso en la etapa de Reposo, lo cual coincide con estudios previos, donde debido a procesos patológicos la señal de VFC disminuye su complejidad [8]. Cuando se realiza la maniobra de CP. la EA disminuye, en los tres grupos; el grupo SS mostro una disminución del 21% con respecto al Reposo, el grupo SD mostro una disminución de 6% y el grupo SP disminuyó un 25% con respecto al Reposo, siendo está la mayor disminución de los 3 grupos de sujetos.

Este resultado sugiere, que bajo una situación de estrés ortostático, el grupo de pacientes SP tiene una menor capacidad para adaptar su sistema cardiovascular como respuesta ante el estímulo presentado.

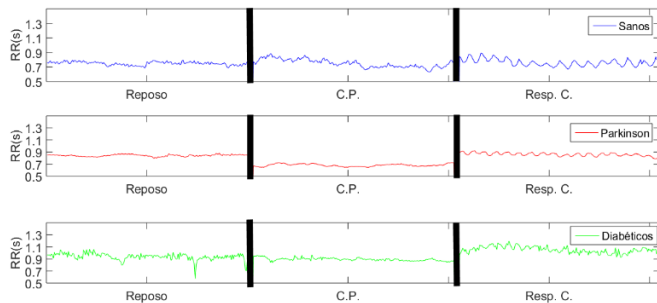


Fig. 1. Comportamiento de señal de intervalos RR para las maniobras de Reposo, CP. y Resp. C. en los grupos de SS, SP y SD.

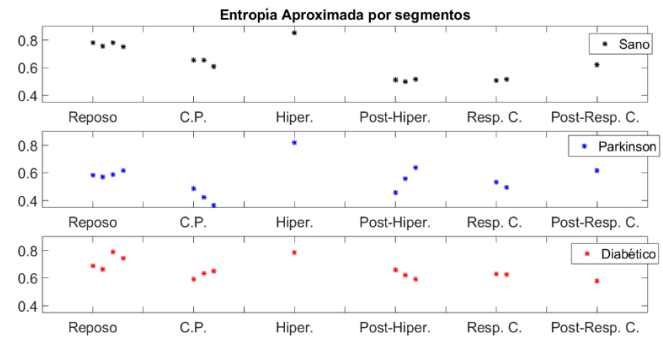


Fig. 2. Comportamiento de EA en cada maniobra para un sujeto de cada grupo: sano, pàrkinson y diabético, cada punto representa la EA en una ventana de la señal de RR.

En la maniobra de Resp. C. en comparación con el Reposo se observó una disminución del 34% para el grupo SS, el grupo SD reportó valores 7% menores, y el grupo SP presentó una diferencia del 6%, con $r=0.15$.

Además en la Fig. 3 se observan diferencias significativas entre el grupo SS vs SP y SS vs SD para la maniobra de Post-Hiper., igualmente se encontraron diferencias significativas entre SS y SD en las maniobras de Resp. C. y Post-Resp. C. En la maniobra de Post-Resp. C. se observa que los valores de EA para el grupo de SS y SD tienden a aumentar con respecto a la etapa previa, mientras que en el caso de los pacientes de Parkinson la EA disminuye, esta etapa solo fue de 1 minuto, lo cual puede no ser suficiente tiempo de recuperación después de la maniobra de Resp. C. sin embargo se observa que los pacientes con Parkinson presentan mayor dificultad para regresar a su estado basal.

Los resultados del análisis de la EA para $r=0.15$ y $r=0.2$ se presentan en la Tabla I. Se observa que los valores son muy aproximados entre ambos valores de r , lo que sugiere que ambos valores podrían ser adecuados para el análisis, sin embargo es importante realizar un análisis con una variación mayor de r y del valor de m .

Se encontraron diferencias entre sanos y diabéticos en la maniobra de Post-Hiper., Resp. C. y Post-Resp. C. Los pacientes con Parkinson solo fueron diferentes de los sanos en Resp. C.

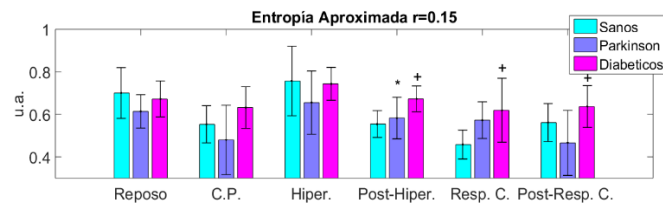


Fig. 3. Entropía Aproximada para $m=2$ y $r=0.15$ en grupo sanos, Parkinson y diabéticos en las diferentes maniobras: Reposo, C.P., Hiper., Post-Hiper., Resp. C., Post-Resp. C.

T-Student para muestras independientes, $p < 0.05$:

*diferencias entre sanos vs pàrkinson

+diferencias entre sanos vs diabéticos

TABLA I
EA DURANTE EL PROTOCOLO CON $r=0.15$ Y $r=0.20$

	Sanos (n=7)	Parkinson (n=8)	Diabéticos (n=4)
Reposo [†]			
$r=0.15$	0.700±0.119	0.613±0.078	0.672±0.084
$r=0.20$	0.627±0.102	0.557±0.075	0.632±0.055
CP. [†]			
$r=0.15$	0.553±0.087*	0.479±0.162	0.631±0.097
$r=0.20$	0.484±0.089	0.418±0.157	0.575±0.064
Hiper. [†]			
$r=0.15$	0.756±0.163	0.655±0.148 [#]	0.743±0.077
$r=0.20$	0.765±0.192	0.653±0.178 [*]	0.761±0.064 [#]
Post-Hiper. ^{†*}			
$r=0.15$	0.554±0.063** [‡]	0.582±0.097	0.672±0.060
$r=0.20$	0.486±0.056 [‡]	0.546±0.095	0.613±0.085
Resp. C. ^{†*}			
$r=0.15$	0.458±0.068** [‡] ^Δ	0.572±0.086	0.619±0.150
$r=0.20$	0.403±0.059** [‡]	0.524±0.081 [#]	0.580±0.115 [‡]
Post-Resp.C. ^{†*}			
$r=0.15$	0.561±0.089** [‡] ^Δ	0.465±0.152 [‡]	0.636±0.096
$r=0.20$	0.485±0.071** [‡]	0.427±0.155 [‡]	0.591±0.070

[†] Prueba de ANOVA entre maniobras (Reposo, C.P., Hiper., Post. Hiper. Resp. C. Post-Resp. C.), valor $p < 0.05$, para $r=0.15$, 0.2 y $m=2$.

Comparación múltiple basada en prueba Bonferroni, *diferencias con la maniobra de reposo, # diferencias con CP., [‡] diferencias con Hiper., ^x diferencias con Post-Hiper., [§] diferencias con Resp. C., ^Δ diferencias con Post-Resp. C., $p < 0.05$.

[&] Pruebas T-Student para muestras independientes, para $r=0.2$.

[◊] diferencias entre el grupo de sanos vs Parkinson.

^{*} diferencias entre los grupos sanos vs diabéticos. $p < 0.05$.

V. CONCLUSIÓN

En este estudio se utilizó un método no lineal, que fue la EA para la evaluación de la VFC de forma directa durante la realización de diferentes maniobras que estimulan el funcionamiento de las ramas simpática y vagal del SNA, en tres poblaciones. Los resultados obtenidos muestran que los sujetos patológicos presentan menos complejidad en su señal de VFC, lo que concuerda con estudios previos. Sin embargo, resulta interesante que los sujetos con Parkinson de acuerdo a los valores de EA, presenten patrones mayormente regulares en su señal de intervalos RR con respecto a los diabéticos.

Es importante mencionar que este trabajo muestra resultados preliminares y como perspectiva de trabajo se requiere aumentar la base de datos, para corroborar el comportamiento entre los tres grupos de sujetos y entender de mejor forma las diferencias ocasionadas por cada maniobra.

Además de puntualizar que la EA es un método que permite evidenciar la alteración en el SNA en sujetos con posibles disautonomías. Sin embargo, sería importante agregar una evaluación en cuanto al grado de enfermedad para poder asociarlo posiblemente a variaciones de la EA. La propuesta del protocolo de adquisición aunado a la adquisición de una señal no invasiva como ECG y el análisis no lineal de la misma puede ser una propuesta alternativa para evaluar la presencia de disautonomías.

BIBLIOGRAFIA

- [1] H. Kaufmann, "The most common dysautonomias," *Revista de Neurología*, vol. 36, no. 1, pp. 93-6, 2003.
- [2] A. L. Ricci Vitor, N. M. de Souza, R. M. Regueiro Lorenconi, et al, "Nonlinear methods of heart rate variability analysis in diabetes," *Health MED.*, vol. 6, no. 8 pp. 2647-53, 2012.
- [3] G. Rodas, C. P. Carballido, J. Ramos, L. Capdevila, "Heart rate variability: definition, measurement and clinical relation aspects (I)," *Archivos de medicina del deporte.*, vol. 25, pp. 41-47, 2008.
- [4] J. S. Richman, J. R. Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy," *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, vol. 278, no. 6, pp. 2039-49, Jun. 2000.
- [5] S. Vandeput, "Heart rate variability: Linear and nonlinear analysis with applications in human physiology," Ph.D. dissertation, Department of Electrical Engineering, Katholieken Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica, 2010.
- [6] J. Pan, W. J. Tompkins, "A Real-Time QRS Detection Algorithm," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.*, vol. 32, pp. 230-36, 1985.
- [7] K. H. Chon, C. G. Scully, S. Lu, "Approximate Entropy for all Signals", *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine.*, vol 28, pp. 10-23, 2009.
- [8] A. A. Shahjamal Khan, U. Mumtahina, N. Yeasmin, "Heart rate variability analysis using approximate entropy and detrend fluctuation for monitoring heart condition," *Informatics, Electronics & Vision (ICIEV), International Conference on.*, pp. 1-5, 2013.