



## Evaluación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en pacientes con Parkinson a través de la implementación de métodos no-lineales

B. G. Muñoz<sup>1</sup>, G. Dorantes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P, México

**Resumen**— El presente trabajo tiene como finalidad evaluar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con Parkinson, utilizando métodos no lineales como el análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA) y el análisis cuantitativo de recurrencia (RQA). Dichos análisis permiten evaluar señales biológicas de corta duración y no-estacionarias, generando índices que permiten identificar sujetos sanos de pacientes con Parkinson. Para la obtención de estos índices se llevó a cabo un protocolo experimental conformado por cuatro maniobras. Los métodos se aplicaron a la señal de intervalos RR, correspondiente a la diferencia de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos. El exponente de escala a corto plazo ( $\alpha_1$ ) obtenido de DFA mostró que los sujetos sanos jóvenes poseen un mayor comportamiento fractal en comparación con los sujetos adultos y pacientes. Adicionalmente, los índices de RQA estimados resultaron mayores para sujetos con Parkinson lo que corresponde a una complejidad menor, coincidiendo con los valores obtenidos en DFA. Los índices calculados mostraron alta sensibilidad a cambios autonómicos inducidos por un cambio postural.

**Palabras clave**—DFA, Parkinson, RQA, VFC.

### I. INTRODUCCIÓN

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se define como la variación de la frecuencia del latido cardíaco durante un intervalo de tiempo [1]. Esta variabilidad es resultado de la interacción entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema cardiovascular, por lo que un análisis adecuado de este fenómeno permite evaluar de forma sencilla y no invasiva la actividad del SNA. Dicha actividad se basa en un equilibrio entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP).

La VFC se puede medir de diferentes formas empleando señales cardiovasculares, a partir de métodos en el dominio del tiempo, dominio de la frecuencia y análisis no lineales. Los análisis en el dominio de la frecuencia y el tiempo se basan principalmente en patrones predefinidos [2], asumen que la serie de tiempo es estacionaria y en el caso del análisis en frecuencia se requiere un número determinado de muestras. La estacionariedad es una consideración importante ya que la presencia de tendencias lentas o irregulares puede ser distorsionada generando interpretaciones erróneas. Por otra parte, los métodos no lineales, funcionan adecuadamente en señales no estacionarias, además de que se pueden aplicar a series de tiempo cortas y ruidosas como lo son las señales fisiológicas [3].

En pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), además de los síntomas motores, existen manifestaciones no motoras típicas como alteraciones en el SNA, incluyendo cambios en

la VFC. Estos cambios pueden representar la implicación patológica de diferentes componentes del SNA, incluyendo la pérdida de inervación cardíaca simpática, entre otros [4].

Estudios previos de la VFC en pacientes con EP y sujetos sanos han demostrado que es posible evaluar y comparar la respuesta del SNA, a partir de índices lineales y no lineales, obtenidos de señales cardiovasculares no invasivas [4]. Es por esta razón que en este trabajo se propone la evaluación de la VFC en sujetos sanos y sujetos con Parkinson, a partir de la implementación de un protocolo experimental que incluye maniobras que producen cambios en la actividad simpática y parasimpática. Estos cambios serán evaluados a través de dos métodos no lineales, análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA) y análisis cuantitativo de recurrencia (RQA).

### II. METODOLOGÍA

#### A. Protocolo clínico

En este protocolo se evaluaron 12 sujetos con Parkinson (SP), 6 hombres y 6 mujeres de  $67.5 \pm 10.05$  años con un tiempo de diagnóstico de  $5.48 \pm 5.37$  años. Los pacientes que conforman este grupo reciben tratamiento para su enfermedad, siendo tratados con levodopa, carbidopa y pramipexol. El conjunto de sujetos sanos adultos (SA) se compone de 11 individuos, 6 hombres y 5 mujeres de  $50.18 \pm 5.68$  años. Mientras que el grupo de sujetos sanos jóvenes (SJ) está integrado por 13 individuos, 7 hombres y 6 mujeres de  $22.38 \pm 0.76$  años. Para conformar los grupos de sujetos sanos se consideró como criterio de exclusión a personas con enfermedades cardíacas o crónicas.

Durante la realización del protocolo se adquirió la señal de ECG mediante el empleo del hardware BIOPAC M150®. Para obtener la señal de ECG se empleó la configuración de electrodos CM5, a una frecuencia de muestreo de 500 Hz.

El protocolo se compone de las siguientes etapas:

- Control (*CTLR*): Durante esta etapa el sujeto permanece en posición supina durante 5 minutos.
- Cambio de postura (*PCP*): El sujeto pasa de posición supina a estar de pie durante 5 minutos.
- Respiración controlada (*RC*): En esta etapa el individuo realiza 6 respiraciones por minuto (rpm) durante un periodo de 4 minutos, mientras permanece sentado. Al final de la RC se establece un reposo de 1 minuto.
- Hiperventilación (*HIPER*): Es la última etapa en la cual el sujeto realiza 35 rpm durante 1 minuto, para posteriormente terminar con un reposo (*HIPERrep*) de 5 minutos lo que permite la recuperación del individuo.

Antes de realizar la secuencia del protocolo cada uno de los participantes firmó una carta de consentimiento informado.

## B. Procesamiento de las señales

Las señales adquiridas se procesaron utilizando el software MATLAB®. Para el análisis de la VFC se consideró el empleo de la señal de intervalos RR, la cual se calculó a partir de la señal de ECG, mediante la implementación de un algoritmo detector de picos [5]. Se revisó la detección de picos R en la señal ECG y se corrigió de forma manual.

### B.1 Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (DFA)

El análisis de fluctuaciones sin tendencia es un análisis escalar que permite determinar la auto-similitud intrínseca de una señal aparentemente no-estacionaria, eliminando o evitando falsos rasgos de auto similitud que pueden ser generados por tendencias externas.

Para extraer el exponente escalar  $\alpha$ , mediante DFA a una señal  $S(i)$ ,  $i = 1, \dots, N$ , primero se le resta su valor medio  $S_m$ , y se obtiene la señal integrada  $y(k)$  conforme a la ecuación:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (S(i) - S_m) \quad (1)$$

Posteriormente la señal integrada  $y(k)$ , se divide en segmentos de igual longitud  $n$ , y se calcula una recta de tendencia  $y_n$ , mediante una aproximación lineal utilizando mínimos cuadrados, para cada segmento. De esta forma se obtiene la tendencia local para cada segmento que conforma  $y(k)$ . A continuación se elimina la tendencia de la serie de tiempo integrada, restando cada recta de tendencia local  $y_n$  de la señal en su respectiva ventana, lo que permite calcular la fluctuación  $F(n)$  de la señal resultante mediante la ecuación:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2} \quad (2)$$

El cálculo de  $F(n)$  se repite para todas las escalas consideradas, es decir para todas las  $n$ . Finalmente se crea una gráfica logarítmica empleando el valor de la fluctuación y el número de muestras por segmentos ( $\log F(n)$  vs  $\log(n)$ ), y la pendiente de esta relación obtenida mediante una aproximación lineal corresponde al exponente de escalamiento  $\alpha$ .

Actualmente no existen recomendaciones para el rango de escalas en las que se realiza el ajuste de  $\alpha$ , por lo que las escalas propuestas para el cálculo de los índices  $\alpha$  se establecieron conforme a estudios previos [3]. Para  $\alpha_{global}$  se utilizó un rango de  $4 \leq n \leq 75$ , en el caso de  $\alpha_1$  (exponente de escala a corto plazo) se empleó un rango de  $4 \leq n \leq 16$ , mientras que para  $\alpha_2$  (exponente de escala a largo plazo) el rango se estableció en  $16 \leq n \leq 75$ .

### B.2 Análisis Cuantitativo de Recurrencia (RQA)

El análisis cuantitativo de recurrencia (RQA) permite cuantificar el número y la duración de recurrencias de un sistema dinámico. Su principal herramienta son los gráficos de recurrencias que permiten visualizar el comportamiento de recurrencia de la trayectoria del espacio de fases usando gráficas bidimensionales [6]. Para generar un gráfico de recurrencia primero se reconstruye un espacio de fases  $x(i)$  a partir de la incorporación de un retardo de tiempo  $\tau$  en una serie de tiempo  $u(i)$ .

$$x(i) = (u(i), u(i+1), \dots, u(i+\tau(m-1))) \quad (3)$$

Cada punto en el espacio de fases reconstruido representa el estado del sistema en un momento dado y está determinado por  $m$  coordenadas donde  $m$  corresponde a la dimensión. El valor de la dimensión se estableció de acuerdo a estudios previos [7] como  $m=10$ . El retardo de tiempo se fijó individualmente para cada registro como el primer mínimo de la función de auto información mutua (AMI) [8].

Después de reconstruir el espacio de fases se calcula la distancia entre puntos individuales en los tiempos  $i$  y  $j$ , mediante la norma euclidiana  $\|x_i - x_j\| \leq \xi$ , donde  $\xi$  es un umbral fijo. Si la distancia se encuentra dentro del umbral, los dos vectores son considerados recurrentes, y gráficamente es indicado por un punto en las coordenadas  $[i, j]$ . El nivel de tolerancia (umbral) se seleccionó individualmente para cada registro utilizando un porcentaje fijo de puntos de recurrencia establecido en 5%.

Las estructuras diagonales y verticales que se forman en el gráfico de recurrencia son la base del análisis RQA. En este estudio se calcularon los siguientes parámetros:

- %DET: (porcentaje de determinismo o predictibilidad): Indica el porcentaje de puntos de recurrencia formando líneas diagonales.

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N \rho(l)}{\sum_{i,j=1}^N R(i,j)} \quad (4)$$

- LMAX: Corresponde a la longitud máxima de una diagonal.
- ENT: Entropía de Shannon de la distribución de frecuencia de la longitud de las líneas diagonales.

$$ENT = -\sum_{l=l_{min}}^N \rho(l) \ln \rho(l) \quad (5)$$

- LAM (laminaridad): Establece la proporción de puntos de recurrencia formando líneas verticales.

$$LAM = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N \rho(v)}{\sum_{i,j=1}^N R(i,j)} \quad (6)$$

- TT (trapping time): Es la longitud media de las líneas verticales.

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N v \rho(v)}{\sum_{i,j=1}^N \rho(v)} \quad (7)$$

- VMAX: Corresponde a la longitud máxima de una vertical.

donde  $l_{min}$  corresponde a la longitud mínima del segmento diagonal y  $v_{min}$  a la longitud mínima de la línea vertical, cuyo valor en ambos casos es 2. Esto es debido a que cada línea se forma con un mínimo de dos puntos adyacentes. Por otra parte  $l$  y  $v$ , representan el tamaño del segmento diagonal y vertical respectivamente, y cada uno se multiplica por su distribución de probabilidad correspondiente,  $\rho(l)$  para las líneas diagonales y  $\rho(v)$  para las verticales.  $R(i, j)$  es el total de puntos de recurrencia.

Las estructuras diagonales del gráfico de recurrencia reflejan la repetición de secuencias similares de estados en la dinámica del sistema, por lo tanto, expresan su comportamiento de similitud. Por otra parte las estructuras verticales son resultado de la persistencia de un estado durante un intervalo de tiempo [6].

### C. Análisis Estadístico

La normalidad de los datos se evaluó con la prueba Lilliefors, la cual demostró que los datos obtenidos corresponden a una distribución normal. Las diferencias entre las maniobras fueron determinadas a partir de un análisis de varianza de una vía (ANOVA) y una prueba post hoc basada en la prueba de Bonferroni. Las diferencias entre las maniobras de los pacientes con Parkinson y el conjunto de sujetos sanos se determinaron con una prueba *t* de Student para dos muestras independientes. Se consideró un valor  $p < 0.05$  para establecer diferencias significativas.

### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los tres índices DFA calculados,  $\alpha_1$  es el que mostró más diferencias significativas entre las diferentes maniobras y grupos de estudio respecto al control. La Fig.1 muestra el valor de  $\alpha_1$  para cada una de las etapas del protocolo realizado por los grupos de sujetos sanos y el de pacientes con Parkinson. Los valores de  $\alpha_1$  en la etapa de control son significativamente mayores en sanos adultos y sujetos con Parkinson con respecto a los sujetos jóvenes, lo que indica que los sanos jóvenes poseen mayor comportamiento fractal que los adultos y pacientes. Además en el caso de sanos adultos y jóvenes el valor de  $\alpha_1$  aumenta significativamente en respuesta al cambio de postura con respecto a la etapa de control, indicando un aumento en la regularidad de la señal de intervalos RR. Este resultado sugiere que bajo una situación de estrés ortostático los sujetos sanos son capaces de adaptar su sistema cardiovascular como respuesta a cambios externos e internos. Sin embargo esto no sucede con los sujetos con Parkinson, ya que aunque se presenta un ligero aumento en el valor de  $\alpha_1$  en PCP, esto no representa un cambio significativo. Solo en el grupo de sanos jóvenes se observaron diferencias en RC e HIPERrep con respecto al control.

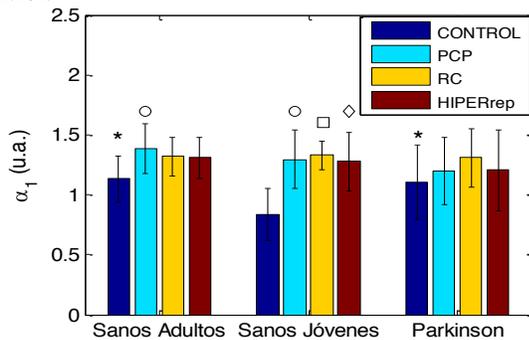


Fig.1 Media y desviación estándar de los valores  $\alpha_1$  de la señal de intervalos RR de las distintas etapas del protocolo correspondientes a los tres grupos de estudio.  $\circ$  Control vs PCP,  $\square$  Control vs RC,  $\diamond$  Control vs HIPERrep, \* Diferencias vs Control de SJ,  $p < 0.05$ .

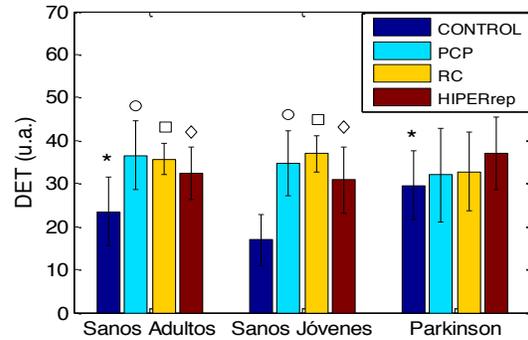


Fig.2 Media y desviación estándar de los valores de DET de la señal de intervalos RR de las distintas etapas del protocolo correspondientes a los tres grupos de estudio.  $\circ$  Control vs PCP,  $\square$  Control vs RC,  $\diamond$  Control vs HIPERrep \*Diferencias vs Control de SJ,  $p < 0.05$ .

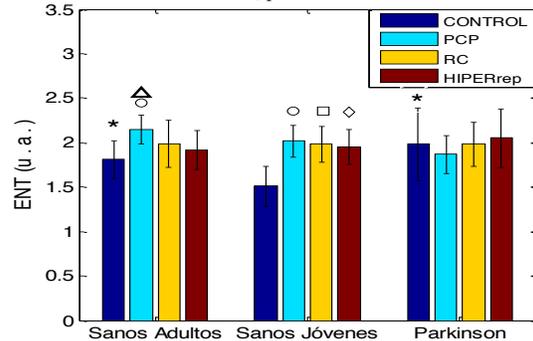


Fig.3 Media y desviación estándar de los valores de ENT de la señal de intervalos RR de las distintas etapas del protocolo correspondientes a los tres grupos de estudio.  $\circ$  Control vs PCP,  $\square$  Control vs RC,  $\diamond$  Control vs HIPERrep \*Diferencias vs Control de SJ,  $\Delta$  Diferencias vs PCP de Parkinson,  $p < 0.05$ .

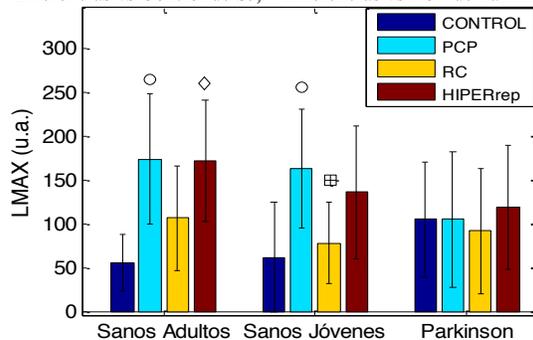


Fig.4 Media y desviación estándar de los valores LMAX de la señal de intervalos RR de las distintas etapas del protocolo correspondientes a los tres grupos de estudio.  $\circ$  Control vs PCP,  $\diamond$  Control vs HIPERrep,  $\boxplus$  PCP vs RC,  $p < 0.05$ .

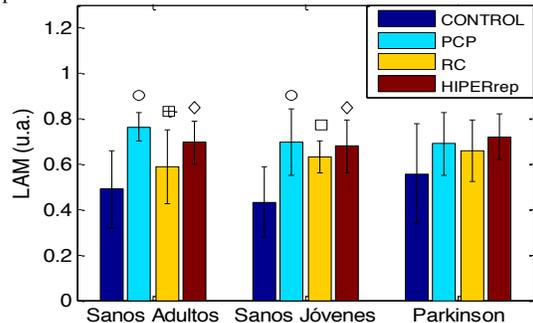


Fig.5 Media y desviación estándar de los valores de LAM de la señal de intervalos RR de las distintas etapas del protocolo correspondientes a los tres grupos de estudio.  $\circ$  Control vs PCP,  $\square$  Control vs RC,  $\diamond$  Control vs HIPERrep,  $\boxplus$  PCP vs RC,  $p < 0.05$ .

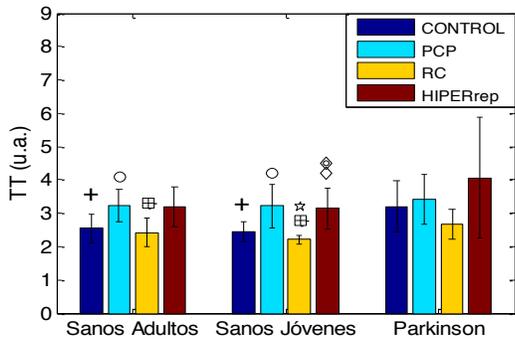


Fig.6 Medias y desviación estándar de los valores de TT de la señal de intervalos RR de las distintas etapas del protocolo correspondientes a los tres grupos de estudio.  $\circ$  Control vs PCP,  $\diamond$  Control vs HIPERrep,  $\boxplus$  PCP vs RC,  $\boxtimes$  RC vs HIPERrep, + Diferencias vs Control de SP, \* Diferencias vs RC de Parkinson,  $p < 0.05$ .

Las Fig. 2, Fig. 3 y Fig. 4 corresponden a los valores de las estructuras diagonales calculados a partir del gráfico de recurrencia. En la Fig.2 los sanos jóvenes tienen un valor significativamente menor de DET en comparación con sanos adultos y sujetos con Parkinson, lo cual indica que la señal de sanos jóvenes es menos predecible durante la etapa de control. Adicionalmente, en los grupos de sujetos sanos las etapas de PCP, RC e HIPERrep incrementan con respecto a la de control, lo que refleja un aumento de la regularidad de los intervalos RR durante estas maniobras. El comportamiento durante la maniobra de PCP coincide con el encontrado en DFA, en el índice  $\alpha_1$  y concuerda con estudios previos [7]. Los valores de entropía de la Fig.3 en sanos jóvenes tienen un comportamiento similar al índice  $\alpha_1$  de DFA y DET, es decir, la etapa de control en sanos jóvenes es significativamente menor que las demás maniobras que componen el protocolo y es significativamente diferente del control de sanos adultos y pacientes. En cuanto a los valores de LMAX de la Fig.4, se observa un gran cambio entre control y PCP en sujetos sanos, lo cual evidencia un aumento en la regularidad de la señal de intervalos RR en PCP. Por otro lado, las diagonales cortas reflejan el comportamiento estocástico durante la etapa de control. Los pacientes no presentan dicho comportamiento, lo que sugiere una alteración en el control de la VFC.

Los parámetros RQA basados en las líneas verticales que mostraron diferencias significativas son LAM (Fig.5) y TT (Fig.6). En ambos casos los valores de control de los grupos de sanos son muy cercanos entre sí, y al igual que en los parámetros diagonales el índice calculado para sujetos con Parkinson es mayor. Sin embargo, los valores de TT de la etapa de control de los sanos son significativamente menores que los de sujetos con Parkinson a diferencia de LAM donde no existe diferencia entre grupos.

El valor de VMAX en estudios previos [7] ha sido utilizado como un indicador de la complejidad, sin embargo en los resultados obtenidos este índice no mostró diferencias significativas.

En general los valores de los índices RQA son más altos en cambio de postura que en control en todos los grupos de

estudio, lo cual coincide con estudios previos [7]. Los valores de DET y ENT revelan la existencia de diferencias entre el grupo control de sanos jóvenes con respecto al de Parkinson, sin embargo no permite identificar a sanos adultos de pacientes con Parkinson. Todos los índices de RQA tienen valores más altos en control y cambio de postura en los sujetos con Parkinson, lo que indica una reducción de la complejidad de la VFC, relacionado con una condición patológica [7]. Solo en los índices LMAX de sanos jóvenes, LAM de sanos adultos y TT del grupo de sanos el valor de PCP es significativamente mayor que RC.

#### IV. CONCLUSIONES

En este trabajo se evaluó la VFC, mediante DFA y RQA. A partir de los resultados obtenidos se observó que se tiene mayor información acerca del comportamiento de la VFC, en el índice  $\alpha_1$  de DFA, en comparación con  $\alpha_2$  y  $\alpha_{global}$ .

En el caso de RQA los parámetros calculados mostraron un comportamiento similar entre maniobras. Sin embargo el único parámetro que permite distinguir al grupo de SA del grupo de EP es TT, con respecto a la maniobra de control. Los datos obtenidos de RQA con el porcentaje de recurrencia fijo mostraron alta sensibilidad a cambios autonómicos, es decir, disminución de la actividad parasimpática e incremento de la simpática inducida por un cambio postural. A pesar de que RQA es una herramienta útil para el estudio de la VFC, su limitante es la definición de sus parámetros, por lo que sería importante aplicar éste análisis a una población mexicana mayor, para corroborar el comportamiento encontrado.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.," *Circulation*, vol. 93, pp.1043-1065,1996.
- [2] G. Ernst, "Linear, Nonlinear, and Complex Systems" en *Heart Rate Variability*, London, U.K.: Springer-Verlag, 2014, ch.2, pp. 9-25.
- [3] K. Golińska, "Detrended Fluctuation Analysis (DFA) biomedical signal processing: selected examples," *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric*, vol. 42, pp. 107-115, 2012.
- [4] S. Alvarado, N. A. Alvarado, G. Dorantes, "Evaluación de la Presencia de Disautonomía en Pacientes con Parkinson mediante el Análisis de Señales Cardiovasculares," *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, vol. 38, pp. 141-154, 2017.
- [5] J. Pan, W. J. Tompkins, "A real-time QRS detection algorithm," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. BME-32, pp.230-236, 1985.
- [6] N. Marwan et al., "Recurrence plots for the analysis of complex systems," *Physics Reports*, vol. 483, pp.237-329, 2007.
- [7] M. Javorka, Z. Turianikova, I. Tonhajzerova, K. Javorka, M. Baumert, "The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics," *Physiological Measurement*, vol. 30, pp. 29-41, 2009.
- [8] P. Ramanand, M. C. Bruce. N. Bruce, "Mutual Information Analysis of EEG Signals Indicates Age-Related Changes in Cortical Interdependence during Sleep in Middle-age vs Elderly Women," *J Clin Neurophysiol*, vol. 27, pp. 274-284, 2010.