

## Evaluación de la Arritmia Sinusal Respiratoria en sujetos sanos y pacientes con Enfermedad de Parkinson

M. O. Rodríguez López<sup>1\*</sup>, G. Dorantes Méndez<sup>1</sup>

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

\* morl94@hotmail.com

**Resumen**—En este trabajo se estudia el comportamiento de la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR) en sujetos sanos y pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson. Para ello se evaluaron índices como la raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas de los intervalos entre latidos (RMSSD) y la Amplitud y Frecuencia Instantánea de la señal de respiración, la cual fue obtenida aplicando descomposición empírica en modos (EMD) a la serie de los intervalos RR. Estos índices se calcularon durante diferentes retos fisiológicos. Los resultados sugieren una alteración en el sistema nervioso autónomo por parte de los pacientes con Parkinson.

**Palabras clave**— Amplitud Instantánea, ASR, EMD, Enfermedad de Parkinson, Frecuencia Instantánea, RMSSD.

### I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que afecta al Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y produce degeneración en las neuronas encargadas de la producción de dopamina en la sustancia negra [1]. La EP presenta síntomas motores y no motores, el diagnóstico y prevención de estos últimos es de vital importancia ya que su aparición implica una afectación temprana del SNA, su evaluación se realiza a través de una serie de análisis que sirven como indicadores del estado del sistema.

Uno de ellos es el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), el cual se realiza tradicionalmente calculando índices que reflejen el estado de las ramas simpática y parasimpática del SNA.

La interacción entre la frecuencia cardíaca (FC) y la respiración se conoce como Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR). Este fenómeno consiste en un incremento del ritmo cardíaco durante la inspiración y un decremento durante la espiración. El aumento de la FC durante la inspiración se origina por la inhibición temporal del núcleo ambiguo (o centro cardioinhibitorio) el cual causa una reducción de la salida vagal al nodo sinoatrial y acorta el intervalo entre cada latido. La respiración ejerce una fuerte influencia hacia el núcleo ambiguo a través de varios mecanismos centrales y periféricos. El primero incluye la respuesta refleja a los cambios en la presión intratorácica y sanguínea y a la activación de los receptores de estiramiento pulmonar con inflación pulmonar, mientras que el último se refiere a la interacción entre los centros respiratorio y cardio-inhibitorio.

La ASR es el resultado de la de la combinación de todos estos mecanismos [2,3].

Existen estudios que han evaluado la VFC en pacientes diagnosticados con EP para detectar la presencia de disautonomías a través de índices lineales y no lineales en maniobras que permiten observar el estado del SNA como cambio de postura y diversas maniobras respiratorias [4]. En ellos se han encontrado alteraciones en la respuesta simpática de los sujetos que padecen esta condición. Sin embargo, aún existe la necesidad de caracterizar de mejor forma la interacción existente entre el sistema respiratorio y el cardiovascular.

Aunque la ASR es un fenómeno bien conocido aún se siguen investigando sus mecanismos y las diversas funciones en las cuales se ve involucrada. Además se requiere mayor investigación sobre este fenómeno en la EP, por lo que este tipo de análisis resulta interesante ya que la ASR se puede utilizar como un indicador no invasivo del grado de control cardíaco parasimpático [5]. Por ello el objetivo de este trabajo es evaluar el fenómeno de la ASR para obtener un indicativo del estado del SNA en pacientes mexicanos con EP. Esta evaluación se realizará mediante índices como la raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas de los intervalos entre latidos (RMSSD), la frecuencia y la amplitud instantánea de la respiración.

### II. METODOLOGÍA

#### A. Población y Protocolo de adquisición

La población se conformó por 32 sujetos, divididos en 16 sujetos diagnosticados con enfermedad de Parkinson con edades de 68 años  $\pm$  9 años y tiempo de diagnóstico variable con una media de 6 años  $\pm$  4 años, todos los pacientes reciben actualmente tratamiento para dicha enfermedad; y 16 sujetos jóvenes con edades de 22 años  $\pm$  2 años, cuya selección se realizó tomando como criterio de exclusión que los sujetos no presentaran ningún tipo de enfermedad cardiovascular, se optó por esta población debido su facilidad de acceso. El protocolo de adquisición fue aprobado mediante el consentimiento informado de cada sujeto en la población de estudio.

Se adquirió el ECG con el sistema de adquisición BIOPAC MP150<sup>®</sup> configurado a una frecuencia de muestreo de 500 Hz utilizando la configuración CM5.

El protocolo se dividió en cuatro etapas principales, las maniobras seleccionadas permiten analizar el estado del SNA y la relación entre el sistema respiratorio y el cardiovascular.

El protocolo evaluado se conformó de las siguientes maniobras:

1. **Reposo:** El sujeto permaneció en decúbito supino sobre una camilla durante 5 minutos.
2. **Cambio de postura (CP):** El sujeto se levantó de la camilla, el cambio de postura se realizó de manera asistida y el sujeto permaneció en esta posición durante 5 minutos.
3. **Hiperventilación (HV):** Se realizó respiración controlada a 35 respiraciones por minuto durante un minuto, el sujeto se encontraba sentado y se le solicitó que inhalara por la nariz y exhalara por la boca, para mantener la frecuencia de respiración se utilizó una interfaz diseñada en el software Scratch para asistir al sujeto durante la maniobra. Al concluir esta maniobra el sujeto tomó un reposo de 5 minutos que también será evaluado en este trabajo y se denominará **Post-Hiperventilación (Post-HV)**.
4. **Maniobra de Valsalva (MV):** Esta maniobra se realizó mientras el sujeto permanecía sentado, la maniobra consiste en una exhalación forzada por la boca durante 25 segundos. El nivel de presión se registró con ayuda de una boquilla, un sensor de presión y una tarjeta DAC que realizaba una conversión de voltaje a presión. El sujeto debía mantener una presión constante de 25 mmHg.
5. **Respiración controlada (RC):** Se le solicitó al sujeto que respirara a 6 respiraciones por minuto ayudado por la misma interfaz utilizada durante la maniobra de HV.

#### B. Procesamiento de las señales

El procesamiento de las señales se implementó en el software Matlab®. Para la detección del complejo QRS se utilizó el algoritmo Pan & Thompkins [6] y una vez identificados se calculó la serie de intervalos RR mediante las diferencias consecutivas de la localización de los latidos. Para eliminar los artefactos presentes durante la adquisición como aquellos originados por movimientos inesperados por parte del sujeto se utilizó un filtro adaptable, también se eliminó la tendencia ajustando un polinomio, si esta se encontraba presente dentro de la señal.

En el caso particular de la MV se evaluó dividiendo la duración total de la maniobra en tres ventanas para obtener un análisis más detallado. De forma similar durante la transición entre el reposo y CP se tomó la media de ventanas traslapadas por un latido, con duración de 20 segundos para formar 3 segmentos de análisis.

#### B.I. Cálculo del RR suavizado y el RMSSD

Se calculó la serie de tiempo de intervalos RR suavizado y el RMSSD mostrado en (1), mediante ventanas móviles de 10 segundos traslapadas por un latido.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{N-1} ((R - R)_{i+1} - (R - R)_i)^2} \quad (1)$$

#### B.II. Descomposición Empírica en Modos

Para obtener la señal de respiración se aplicó al RR descomposición empírica en modos (EMD) ya que mediante esta técnica es posible extraer las funciones de modo intrínseco (IMFs) presentes en una señal, sin asumir que la señal es lineal o estacionaria [7], como lo hacen las técnicas convencionales de análisis en frecuencia. Estas IMFs deben cumplir con las siguientes propiedades: deben ser simétricas, deben tener una frecuencia local única, IMFs diferentes no pueden tener la misma frecuencia en el mismo instante de tiempo.

Al obtener las IMFs se seleccionó la primera, correspondiente a la señal de respiración [7]. Con la finalidad de corroborar que la primer IMF correspondiera a la señal de respiración se calculó la densidad espectral de potencia para verificar que el contenido en frecuencia se encontrara en el rango de 0.15-0.4Hz.

El procedimiento para obtener las IMFs consistió en seis pasos que se enumeran y explican a continuación:

1. Identificar todos los máximos y mínimos locales de la serie temporal de intervalos RR.
2. Mediante interpolación por spline cúbico sobre todos los máximos y mínimos, generar una envolvente para máximos y otra para mínimos.
3. Calcular la media entre la envolvente superior y la inferior punto a punto.
4. La media calculada en el paso anterior es sustraída de la señal original para obtener de esta forma la primera IMF candidata.
5. Si la IMF cumple con las propiedades mencionadas anteriormente se evalúa el residuo de la función con la IMF, de lo contrario se reemplaza la función original con la IMF candidata y se repite el procedimiento desde el paso 1.
6. Los pasos del 1 al 5 se repiten hasta satisfacer el criterio de paro. Para este trabajo el criterio seleccionado consistió en que el rango de los residuos fuera menor al 10% de la señal original.

Una vez aplicados estos pasos se obtiene un conjunto de IMFs denominadas  $h_i$  ( $i=1 \dots n$ ) cada  $h_i$  es generada según su contenido en frecuencia en orden descendente, así  $h_1$  es la IMF con mayor contenido en frecuencia dentro de la señal.

#### C. Amplitud y frecuencia instantánea

La frecuencia local de cada IMF puede ser expresada como la frecuencia y la amplitud instantánea [8], las cuales fueron calculadas a partir de la transformada de Hilbert, mediante la parte imaginaria de la siguiente expresión:

$$f_a(t) = 2 \int_0^\infty F(v) e^{j2\pi vt} dv \quad (2)$$

donde  $F(v)$  representa la transformada de Fourier de la función real  $f(t)$  y  $f_a(t)$  se define como la transformada inversa de Fourier de la parte positiva de  $F(v)$ .

$$\begin{aligned}
 f_a(t) &= f(t) + jf_H(t) \\
 f_a(t) &= a(t)e^{j\varphi(t)} \\
 \text{donde} \quad a(t) &= \sqrt{f(t)^2 + f_H(t)^2} \\
 \varphi(t) &= \arctan \frac{f_H(t)}{f(t)} \quad (3)
 \end{aligned}$$

Así la Amplitud instantánea se calculó como el valor absoluto de la transformada de Hilbert ( $f_H(t)$ ) y la frecuencia instantánea como la velocidad del cambio de fase, mediante la ecuación:

$$v(t) = \frac{d\varphi(t)}{dt} \quad (4)$$

#### D. Análisis estadístico

La normalidad de los datos se verificó mediante la prueba de Lilliefors. Para diferenciar entre los sujetos sanos y los pacientes se aplicó una prueba t de student o una prueba de Wilcoxon, tomando en cuenta la distribución de los datos. Para determinar las diferencias entre maniobras se aplicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) en el caso de presentar una distribución normal, y un análisis de varianza no paramétrico (kruskal-Wallis) para los datos que presentaron una distribución no normal. Se consideró un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ ).

### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el RR suavizado que se muestra en la Fig. 1 se observa una morfología similar a la señal de respiración durante la maniobra de RC por parte de los sujetos sanos, mientras que en los sujetos con Parkinson no se observa esta forma característica, lo cual puede señalar una mayor sincronía entre los sistemas respiratorio y cardiovascular en los sujetos sanos en comparación con la población de sujetos con Parkinson.

Durante la MV es posible percibir en la Fig. 1 un aumento inicial en el RR, esto implica una disminución de la FC debido al fenómeno hemodinámico que causa un ligero aumento en la presión arterial (PA), a continuación se observa una disminución en los intervalos RR originada por una inhibición vagal y estimulación simpática, todo esto en respuesta al decremento de la PA, es posible observar estas dos fases en ambas poblaciones, con un aumento mayor por parte de la población de sujetos sanos al comparar con la etapa de reposo (Tabla 1), sin embargo en la siguiente fase, donde ocurre una aceleración en la FC causada por una descarga simpática adicional es posible observar esta respuesta en la población de sujetos sanos, mientras que en los sujetos con EP, no es muy claro el descenso adicional en el RR.

El RMSSD presenta un aumento significativo durante la maniobra de RC en comparación con la etapa de reposo para la población de sujetos sanos, sin embargo para los sujetos con Parkinson no se hace evidente esta diferencia. El aumento del RMSSD se esperaba ya que este índice es un indicador de la actividad vagal al proporcionar información a corto plazo

sobre cómo afecta el sistema nervioso parasimpático al sistema cardiovascular y esta maniobra permite la activación de la rama parasimpática del SNA. La falta de cambios evidentes en este índice nos sugieren una alteración en la activación de la rama parasimpática del SNA en la población diagnosticada con EP.

Para la maniobra de CP se observaron diferencias al comparar la primera ventana de transición con la última en ambas poblaciones en el índice RMSSD.

Existe un aumento de la Amplitud Instantánea durante el reposo, CP, HV, post-HV y RC en la población de sujetos sanos en comparación con los sujetos con EP. Al analizar la Fig. 1 se observa que los cambios de este índice a lo largo del protocolo de adquisición son más evidentes en los sujetos sanos, mientras que en los pacientes se comporta de forma muy similar en todas las maniobras. Esto podría indicar una afectación en el acoplamiento y adaptabilidad en los sistemas cardíaco y respiratorio en los sujetos con EP.

La Frecuencia Instantánea, mostró diferencias significativas únicamente en las maniobras de CP y post-HV para los sujetos sanos.

Los resultados permiten observar que los sujetos con EP son capaces de responder a maniobras como el CP, mostrando diferencias en la etapa de transición la cual implica un fuerte reto fisiológico, sin embargo su respuesta es mucho menor que en los sujetos sanos.

### IV. CONCLUSIÓN

En este trabajo se evaluó la ASR a través del índice RMSSD, la Amplitud Instantánea y Frecuencia instantánea para evaluar la respuesta del SNA en diferentes maniobras. Los índices que permiten diferenciar mejor entre el grupo de sanos y los pacientes con EP son el RMSSD y la Amplitud Instantánea. A lo largo de todo el protocolo la respuesta de las maniobras en los diferentes índices mostró una atenuación en los pacientes con EP, lo cual hace evidente una alteración en la ASR en esta población.

Es importante aumentar el número de sujetos en la población, así como clasificar la etapa de la enfermedad en la cual se encuentran los sujetos con EP para obtener más información que pueda ayudar a caracterizar mejor la enfermedad. De igual forma se debe incluir una población de sujetos sanos con edades similares a la media de los paciente con EP, al realizar una comparación con sujetos de edades similares es posible eliminar esta variable de los resultados y obtener un análisis más puntual de los posibles efectos de esta patología en la ASR.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] Kalia L, Lang A. "Parkinson's disease". *The Lancet* (2015). vol. 386, pp. 896-912, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- [2] Jacopo P. Mortola, D. M.-J. "Thinking about breathing: Effects on respiratory sinus arrhythmia", *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 223, pp. 28-36, 2015. DOI:10.1016/j.resp.2015.12.004

- [3] F. Yasuma, J.-i. Hayano. "Why Does the Heartbeat Synchronize with Respiratory Rhythm?", *Chest Journal*, vol. 125, pp. 683-690, 2004.
- [4] S. Alvarado, N. A. Alvarado, G. Dorantes, "Evaluación de la Presencia de Disautonomía en Pacientes con Parkinson", *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, vol. 38, pp. 142-154, 2017. DOI:0.17488/RMIB.38.1.10
- [5] P. G. Katona, F. J. "Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control", *Journal of Applied Physiology*, vol. 39, pp. 801-805, 1975. DOI:10.1152/jappl.1975.39.5.801
- [6] J. Pan, W. J. Thompkins. "A Real-Time QRS Detection Algorithm". *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 32, pp. 230-235, 1985.
- [7] R. Balocchi, D. Menicucci, "Deriving the respiratory sinus arrhythmia from the heartbeat time series using empirical mode decomposition", *Chaos Solitons & Fractals*, vol. 20, pp. 171-177, 2004. DOI: 10.1016/S0960-0779(03)00441-7
- [8] D. Labate, F. La Foresta, "Empirical Mode Decomposition vs. Wavelet Decomposition for the Extraction of Respiratory Signal from Single-Chanel ECG: A Comparison", *IEEE*, vol.13, pp. 2666-2673, 2013. DOI:10.1109/JSEN.2013.2257742

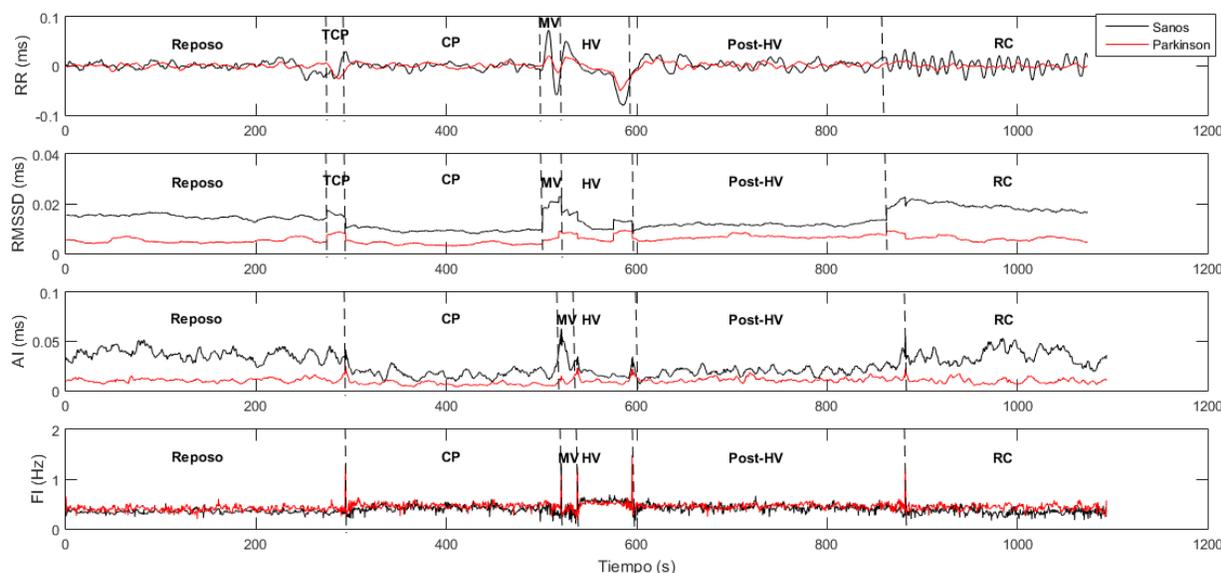


Fig. 1. Comportamiento de la señal de intervalos RR e índices RMSSD, Amplitud instantánea (AI) y Frecuencia instantánea (FI) durante el protocolo de adquisición para sujetos sanos y sujetos con EP.

**TABLA I**  
 MEDIA Y DESVIACIÓN ESTANDAR DE LA SEÑAL DE INTERVALOS RR Y LOS ÍNDICES: RMSSD, AMPLITUD INSTANTÁNEA (AI) Y FRECUENCIA INSTANTÁNEA (FI) DURANTE EL PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN.

	Sujetos sanos				Sujetos con EP			
	RR	RMSSD	AI	FI	RR	RMSSD	AI	FI
<b>Reposo</b>	2.2±0.14	14.9± 1.0	36.8±12.7	345.5±28.7	6.3±5.4	5.2±2.1 †	10.6±5.9 †	376.4± 32.7
<b>CP (v1)</b>	10.9±2.4	15.2±1.9 §	31.7±5.6	382.3±117.7	18.9±6.3 *	8.3±2.2 † §	14.3±5.1 †	434.6±146.2 †
<b>CP (v2)</b>	18.8±6.7	12.8±1.4	30.7±7.4	356.2±105.2	8.9±6.4 †	6.8±1.7 †	15.2±6.5 †	440.4±147.5 †
<b>CP (v3)</b>	7.1±0.39	13.3±2.1	22.6±6.5	367.7±82.6	3.5±0.64	5.8±1.6 †	9.97±4.7 †	458.5±42.0
<b>CP</b>	5.4±0.93	10.2±2.3	17.9±7.6 *	410.3±37.0*	1.4±0.47	4.1±1.1 †	7.02±4.9 †	469.7±151.2
<b>MV (v1)</b>	33.6±9.1	17.2±1.4	48.2±13.5	372.5±154.4	10.6±1.9	8.2±1.7 †	9.71±3.5 †	407.2±123.6
<b>MV (v2)</b>	36.9±12.0	16.1±2.9	26.8±2.3	361.7±29.22	15.6±3.4	8.3±2.9 †	8.42±4.4 †	422.2±127.1
<b>MV (v3)</b>	16.5±1.5	16.4±2.1 *	28.1±6.4	386.4±198.4	10.6±2.5	7.9±1.6 †	15.3±4.4	409.4±130.4
<b>HV</b>	26.6±7.4	11.4±1.6	17.0±4.3	565.6±51.6	14.6±1.16 †	6.6±0.8 †	9.51±2.8 †	519.2±52.1 †
<b>Post-HV</b>	4.0±0.78 *	12.1±0.8	20.1±6.0 *	423.8±51.5*	2.2±0.59 *	6.7±1.9 †	11.1±6.2 †	460.6±44.1
<b>RC</b>	1.7±0.88 *	18.8±5.6 *	35.4±17.1	343.5±52.1	0.28±0.036 †	5.9±1.4 †	9.7±7.8 †	434.6±47.4 †

† Diferencias significativas entre sujetos sanos y sujetos con Parkinson, \* Diferencias significativas con respecto a la maniobra de reposo  
 § Diferencias significativas con respecto a CP (v3). Diferencias con  $p < 0.05$ . CP (v1), CP (v2) y CP (v3) corresponden a la transición entre reposo y CP.