

Análisis de la señal ECG en pacientes con enfermedad de Párkinson

J.L. Ramón Valencia^{1,2}, A.García-Sánchez², J. Roca-Dorda², B.F. Giraldo^{3,4,5}

¹ Universidad El Bosque, Programa de Bioingeniería, Bogotá, Colombia, leninramon@unbosque.edu.co

² Universidad Politécnica de Cartagena, Departamento de Tecnología Electrónica, Cartagena, España

³ Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España

⁴ Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona, España

⁴ CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

Resumen

La enfermedad del Párkinson es un tipo de trastorno del movimiento, causado por la degeneración de las células dopaminérgicas. La variabilidad del ritmo cardíaco en estos pacientes se puede ver alterada como consecuencia de la actividad motora. El estudio de esta variabilidad puede ayudar en el diagnóstico y análisis de la evolución de la enfermedad en estos pacientes. En este estudio se propone el análisis de parámetros extraídos de la señal electrocardiográfica en pacientes enfermos de Párkinson, con el propósito de obtener índices que puedan ser indicadores de esta enfermedad. Se propone un protocolo para registrar la señal ECG considerando 4 actividades diferentes. Se registraron 19 pacientes y 16 sujetos sanos. Las señales fueron analizadas en el dominio temporal considerando los intervalos RR de la señal ECG, y en el dominio frecuencial, considerando las bandas de muy baja (VLF: 0-0.05 Hz), baja (LF: 0.05-0.15 Hz) y alta (HF: 0.15-0.4 Hz) frecuencia, respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos, el índice de la actividad simpática presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes versus sanos, durante las 4 actividades desarrolladas.

El intervalo RR también es un indicador de la variación de la actividad cardíaca en los pacientes, especialmente al compararlos en el estado basal. Índices que relacionen parámetros temporales y frecuenciales podrían ser un claro indicador de la actividad cardiovascular de los pacientes enfermos de Párkinson.

1. Introducción

La enfermedad del Parkinson es un trastorno degenerativo que puede desarrollar posibles alteraciones en la actividad cardíaca, y cambios en el sistema nervioso. Alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA), incluyendo cambios en la variabilidad del ritmo cardíaco (VFC), han sido descritos como una manifestación no motora presente en estos pacientes. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con la disautonomía cardiovascular [1,2]. La variabilidad del ritmo cardíaco es un indicador de la función cardiovascular que permite analizar la evolución de la enfermedad en este tipo de pacientes.

El desarrollo de sistemas que permiten analizar señales biomédicas, buscando nuevas alternativas para solucionar los problemas en el sector salud, son cada vez más

frecuentes. La utilización de estas herramientas puede ser muy útil en el estudio de diferentes tipos de patologías, y contribuir a la detección precoz de estas enfermedades. La enfermedad del Párkinson es un trastorno degenerativo y lentamente progresivo del sistema nervioso central. Esta enfermedad afecta a una de cada 250 personas mayores de 40 años, una de cada 100 personas mayores de 65 años, y entorno a una de cada 10 mayores de 80 años. Normalmente comienza a partir de los 50 años, raras veces se presenta en niños o adolescentes. De acuerdo con la literatura, pruebas de reflejos cardiovasculares pueden introducir indicadores de cambios a diferentes niveles de la enfermedad [3]. Existen otras pruebas cardiovasculares ambulatorias que permiten evaluar la disfuncionalidad del ritmo cardíaco [4]. La severidad de la enfermedad puede producir mayores complicaciones en estos pacientes, llevándolos hasta la muerte en algunos casos [5].

Las interacciones de los diferentes sistemas funcionan como un circuito realimentado por el sistema nervioso central (SNC), quien recibe impulsos y son controlados por el sistema nervioso autónomo (SNA), a través de los sistemas simpático y parasimpático. La estimulación simpática aparece durante el proceso de la despolarización del nodo sinusal, estimulando la actividad ca

rdíaca con un descenso en la VFC. Por el contrario, la actividad parasimpática está asociada con una reducción de la actividad del nodo sinusal, que conlleva un proceso de bradicardia con un incremento de la VFC [6]. La figura 1 representa esquemáticamente la relación entre el SNA y la actividad cardíaca.

En este estudio se propone el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, a partir de la señal ECG registrada en pacientes con la enfermedad de Párkinson. Se propone determinar indicadores que permitan analizar la VFC de los pacientes y de los sujetos sanos. A partir de un grupo de pacientes enfermos de Párkinson (grupo EP) y un grupo de sujetos sanos (grupo CO), se analizó la señal ECG (derivación I), considerando 4 actividades: en posición supino y estado de reposo, realizando ejercicio con respiración forzada, en reposo y posición ortostática, y realizando una marcha natural [7]. Se propone determinar

si hay diferencias estadísticamente significativas en la variabilidad de la frecuencia cardíaca al comparar los dos grupos de pacientes en las diferentes actividades.

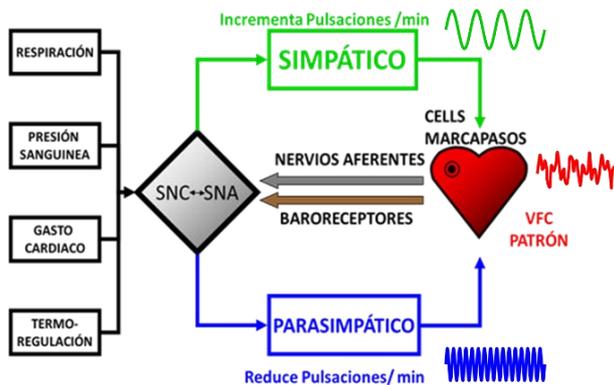


Figura 1. Circuito realimentado Sistema Nervioso-Corazón

2. Metodología

2.1. Estudio de la población

La población escogida para este estudio corresponde a 35 sujetos (16 hombres y 19 mujeres), procedentes de dos instituciones, del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), España, donde se registraron 10 pacientes enfermos de Párkinson y 13 sujetos sanos, y del Centro de Ingeniería Biomédica para la Integración del Discapacitado (CIBID), España, con 9 pacientes y 3 sujetos sanos [8]. Los estudios fueron avalados por los respectivos Comités Éticos de cada centro (V1.00, Marzo 2009). Las personas sometidas a este estudio fueron debidamente informadas, y dieron su consentimiento.

2.2. Adquisición de los datos

Este estudio está basado en el análisis de la señal ECG (derivación I) de 19 pacientes enfermos de Párkinson (EP) y 16 sujetos control (CO). Las señales fueron registradas utilizando un holter digital, de la marca SYNEFLASH, a una frecuencia de muestreo de 220 muestras por segundo, para los registros de la procedencia HGUA. A los pacientes procedentes del centro CIBID se les registro la señal ECG con un electrocardiógrafo de marca g.MOBilab, a una frecuencia de muestreo de 256 muestras por segundo [10].

Tanto los pacientes EP como los CO se sometieron a un registro de 20 minutos de señal ECG, realizando las siguientes actividades:

- Posición supino en estado de reposo (T1)
- Ejercicio con respiración forzada (T2)
- Posición ortostática (T3)
- Marcha natural (T4)

Las posibles relaciones entre estas actividades permiten estudiar el equilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático de los pacientes a través de una evaluación

de la función autónoma cardiovascular [8]. La figura 2 representa de forma esquemática el protocolo seguido para el registro de las señales.

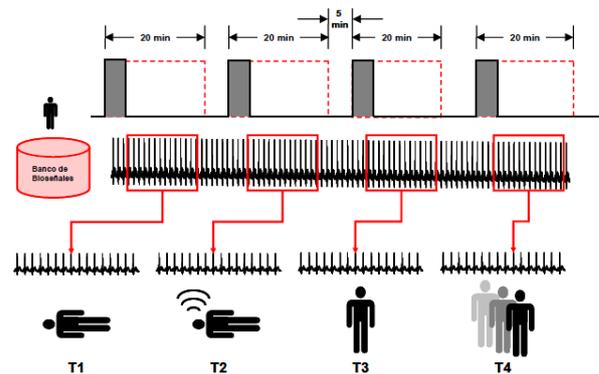


Figura 2. Representación esquemática del protocolo seguido por los sujetos estudiados: T1-registro en posición supino, T2-ejercicio con respiración forzada, T3-posición ortostática, y T4-marcha natural.

Las señales fueron debidamente preprocesadas, aplicando los diferentes filtros pasa bajos necesarios para eliminar interferencias y ruido añadido en el proceso de la adquisición, ajeno al proceso fisiológico analizado. Para analizar la periodicidad de los registros se implementaron los siguientes umbrales para su caracterización: “umbral de corte”, “umbral de tramos” y “umbral absoluto” [8,9]. Se retiraron los registros de dos pacientes enfermos de Párkinson debido a la mala calidad de las señales. Finalmente fueron analizados 17 pacientes y 16 sujetos sanos.

La figura 3 presenta un ejemplo de la señal ECG de un sujeto sano, en estado de reposo (T1). Las señales fueron normalizadas entre -1 y 1. El sistema permite detectar los intervalos RR a partir de diferentes umbrales. Se obtuvieron los valores correspondientes a la VFC, para cada paciente.

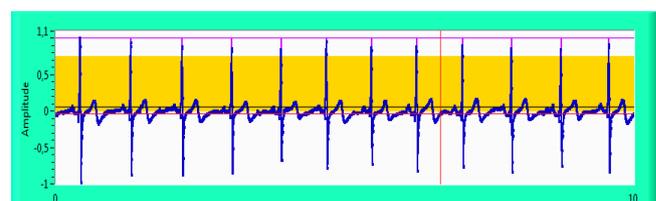


Figura 3. Ejemplo de la señal de ECG de un sujeto sano, registrado durante la actividad T1 - en estado de reposo o basal.

Igualmente la figura 4 representa un ejemplo de la señal ECG de un paciente enfermo de Párkinson, registrado durante la marcha (actividad T4). A diferencia de la figura 3, los registros de los pacientes enfermos de Párkinson presentan una mayor variabilidad en el registro.

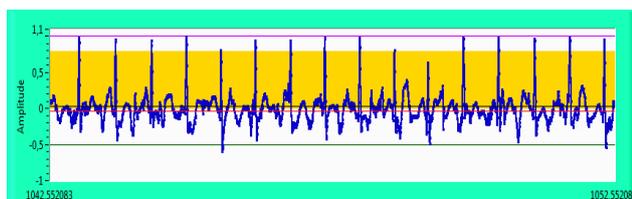


Figura 4. Ejemplo de la señal de ECG de un paciente enfermo de Parkinson, registrado durante la actividad de la marcha (T4).

2.3. Extracción de parámetros

Por cada sujeto analizado se obtuvieron los datos correspondientes a sexo y edad. A partir de la señal ECG preprocesada, para cada sujeto y cada actividad se obtuvieron parámetros relacionados con el valor medio del intervalo RR (distancia entre dos latidos cardíacos), la desviación estándar del RR (RR_D), la frecuencia cardíaca (F_c). A partir de la densidad espectral de potencia aplicada a la señal ECG, se obtuvieron los valores correspondientes a las bandas frecuenciales muy baja (VLF: 0-0.05 Hz), baja frecuencia (LF: 0.05-0.15 Hz), y alta frecuencia (HF: 0.15-0.40 Hz), así como el índice de actividad simpática (IAS) definido por la relación entre las bandas de frecuencias VLF/HF [8].

Los parámetros fueron analizados utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov, considerando un p -valor ≤ 0.05 como parámetro con diferencias estadísticamente significativas.

3. Resultados

La tabla 1 presenta los valores medios y desviaciones estándar de los parámetros extraídos para cada grupo de pacientes.

	EP	CO
Pacientes	17	16
Sexo (Hombres/Mujeres)	9 / 8	10/6
Edad (años)	64 \pm 9	55 \pm 10
F_c (lat/min)	72 \pm 8	79 \pm 12
RR (ms)	841 \pm 95	778 \pm 112
RR_D (ms) (IC)	49 (29.5-68.4)	51 (35.3-66.7)
IAS	2.43 \pm 1.9	3.82 \pm 2.5

ms: milisegundos; IC: intervalo al confianza del 95%.

Tabla 1. Parámetros descriptivos de las dos poblaciones

Al comparar los resultados obtenidos para cada tipo de actividad al comparar el grupo de pacientes versus control, se observó que el índice de actividad simpática presentaba diferencias estadísticamente significativa en todos los casos (p -valor < 0.0005). También se obtuvo una buena discriminación analizando el valor medio intervalo RR,

siendo menor en todos los casos del grupo de pacientes (Tabla 2).

	EP	CO	p -valor
T1			
RR (ms)	778 \pm 112	841 \pm 95	<0.0005
IAS	3.82 \pm 2.53	2.43 \pm 1.96	<0.0005
T2			
RR (ms)	749 \pm 110	860 \pm 112	0.040
IAS	4.68 \pm 3.49	3.55 \pm 1.96	<0.0005
T3			
RR (ms)	693 \pm 117	780 \pm 111	n.s.
IAS	3.32 \pm 1.96	2.43 \pm 1.96	<0.0005
T4			
RR (ms)	649 \pm 95	731 \pm 120	0.037
IAS	2.59 \pm 1.34	2.43 \pm 1.96	<0.0005

ms: milisegundos; n.s.: no hay diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 2. Media y desviación estándar de los parámetros RR, IAS, al comparar el grupo de pacientes versus el grupo control.

En el análisis de las bandas frecuenciales se observaron diferencias significativas en la banda de muy baja frecuencia para todas las actividades, siendo el menor valor al comparar enfermos versus sanos para la T1 (p -valor=0.008). Para la banda de baja frecuencia se encontraron diferencias significativas en todas las actividades (p -valor < 0.0005), excepto al comparar la actividad T1. Al analizar la banda de altas frecuencias T1, T3 y T4 presentaron también diferencias significativas con un p -valor < 0.0005 .

Para analizar las posibles variaciones dentro de cada grupo de pacientes en función de la actividad desarrollada se compararon en cada grupo de pacientes, los valores medios del intervalo RR y el índice IAS. La tabla 3 presenta los p -valores obtenidos para el grupo EP y para el grupo CO.

4. Discusión y conclusión

La enfermedad del Parkinson afecta directamente el comportamiento del sistema nervioso central. En el estudio propuesto ha sido posible establecer diferencias significativas en el comportamiento de la actividad cardíaca de estos pacientes analizando parámetros extraídos de la señal ECG. Una marcada diferencia está dada por la frecuencia cardíaca, siendo menor en el grupo de pacientes EP que en el grupo CO.

El índice de la actividad simpática refleja los cambios producidos en el sistema cardiovascular, y la influencia sobre el sistema parasimpático.

	EP	CO
T1 vs T2		
RR (ms)	n.s.	<0.0005
IAS	0.005	<0.0005
T1 vs T3		
RR (ms)	0.013	0.006
IAS	<0.0005	<0.0005
T1 vs T4		
RR (ms)	0.004	0.001
IAS	<0.0005	0.056
T2 vs T3		
RR (ms)	0.010	0.022
IAS	n.s.	<0.0005
T2 vs T4		
RR (ms)	0.002	0.002
IAS	0.047	<0.0005
T3 vs T4		
RR (ms)	0.013	n.s.
IAS	<0.0005	n.s.

Tabla 3. *P-valores obtenidos al comparar las actividades T1, T2, T3 y T4 en el grupo de pacientes enfermos de Párkinson y en el grupo control*

Los resultados sugieren que este tipo de índices pueden ayudar a clasificar los grupos de pacientes analizados. Estos resultados deberán ser evaluados con un mayor número de pacientes. Igualmente se deberán analizar parámetros complementarios asociados a esta patología.

Agradecimientos

Los autores desean reconocer la cooperación de la Hospital General Universitario de Alicante HGUA y el Centro de Ingeniería Biomédica para la Integración del Discapacitado CIBID.

Referencias

- [1] D. Devos, M. Kroumova, R. Bordet, H. Vodougnon, J. D. Guieu, C. Libersa and A. Destee, "Heart rate variability and Parkinson's disease severity," *J. Neural Transm.*, vol. 110, pp. 997-1011, 2003. (ISSN: 0300-9564).
- [2] A. Alonso, X. Huang, T.H. Mosley, G. Heiss, H. Chen, "Heart rate variability and the risk of Parkinson's disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study" *Ann Neurol.* 77(5): 877-883. doi:10.1002/ana.24393, 2015.
- [3] B. Holmberg, M. Kallio, B. Johnels and M. Elam, "Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian syndromes," *Movement Disorders*, vol. 16, pp. 217-225, 2001. (ISSN: 0885-3185).
- [4] Haapaniemi TH, Pursiainen v, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (3): 305-310. (ISSN: 0022-3050)
- [5] M. Pecyna, "The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction," *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 57, pp. 283, 2006. (ISSN: 0867-5910)
- [6] A García-Sánchez, J Roca-Dorda, JL Ramón-Valencia, J Roca-González, A Monge, M Ortega. Computer Based Tool for Temporal and Spectral Analysis of Electrocardiographic Records. *Computers in Cardiology* 2006; 33 pp: 585-588. (ISSN: 0276-6574)
- [7] JL Ramón Valencia, A. García-Sánchez, J. Roca-Dorda. Software clínico para el análisis temporal y espectral de registros de electrocardiografía, *Revista de Tecnologías de Avanzada*, vol. 28, pp 145. 2016. (ISSN: 1692-7257)
- [8] García-A, Ramón JL, Monge A, Guillamón A, Dorda J. y González J. Sistema de Ayuda, Análisis e Interpretación de la modificación de la (VFC) EN EP Y PARKINSONISMOS *Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2007)*, 2007, pp. 158A.
- [9] García-Sánchez, J. Roca-Dorda, JL Ramón-Valencia, A. Monge-Argilés, A. Guillamón Frutos, J Roca-González. Análisis Comparativo de Tres métodos para obtener la periodicidad del registro ECG. pp: 150, *CASEIB 2008*; (ISBN 9788469136416).
- [10] Ramón Valencia, Jairo Lenin. "Herramienta basada en el ordenador para análisis temporal y espectral de registros ECG: aplicación a la enfermedad de Parkinson", Tesis Univ. Politécnica de Cartagena, Departamento de Tecnología Electrónica, Fecha de Publicación, 20 de enero de 2012 pagina 251 p.
- [11] JL Ramón Valencia, A. García-Sánchez, J. Roca-Dorda, A. Monge-Argilés, J Roca-González, Análisis de las variables obtenidas en el Dominio del Tiempo y Espectrales de los registros de Electrocardiografía para el distinguir entre grupo control y Enfermos de Parkinson, *CASEIB, Barcelona*, 2014, pp, 130. (ISBN: 978-84-617-2446-8)