

Análisis de la respuesta electrodermal para la identificación de pacientes con depresión

Martinez M.¹, Lazaro J.^{1,2}, Kontaxis S.¹, Laguna P.^{1,2}, Gil E.^{1,2}, Bernal Ruíz ML.¹, Siddi S.², de la Cámara C.¹, Aguiló J.², García E.², Haro JM.² and Bailón R.^{1,2}.

¹Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

²Centro de Investigación Biomédica en Red, Madrid, España

Resumen

La Actividad Electrodermal (AED) se relaciona directamente con la activación del sistema sudomotor controlado por el sistema nervioso simpático. De esta forma, las variaciones originadas en la respuesta al estrés pueden ser analizadas. Esto permite su utilización en el estudio de los trastornos conductuales, entre ellos, los trastornos depresivos. En el presente estudio se pretende comprobar la utilidad del análisis de la AED en el manejo de pacientes con trastorno depresivo unipolar.

Se realizó un estudio de cohortes donde incluyeron un total de 56 sujetos que fueron sometidos a cuestionarios de salud mental y test estresores. Tras un preprocesado se descompuso la señal en sus componentes tónica y fásica, y se extrajo información de la actividad nerviosa sudomotora. Se realizó estadística descriptiva e inferencial sobre las distintas variables.

El análisis de la señal de AED mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes afectados de depresión y los controles eutímicos. Además, se obtuvieron resultados con una relevancia clínica más destacable para los datos de la componente tónica y las características extraídas de la actividad nerviosa sudomotora. Estos resultados indican que el análisis de la señal AED puede contribuir a caracterizar las diferencias en la respuesta a un estímulo de pacientes con depresión respecto a sujetos sanos.

1. Introducción

Durante los últimos 30 años los trastornos distímicos se están convirtiendo en una de las principales fuentes de incapacidad médica. Desde 1990 el número de casos diagnosticados ha aumentado a un ritmo imparable [1]. Según la base de datos mundial de la Organización Mundial de la Salud, los trastornos depresivos afectan a 254 millones de personas y son la causa de aproximadamente 800.000 muertes por suicidio al año [2].

A pesar de lo alarmante de estos datos, llama la atención, la ausencia de criterios diagnósticos objetivos, reproducibles y fiables de la depresión.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [3] sienta las bases para el diagnóstico de la depresión mediante un cuestionario con lo que, el sujeto será diagnosticado o no, en consonancia con su percepción subjetiva de sus sentimientos y sus actitudes ante la vida.

Numerosos estudios han intentado establecer un nivel objetivo de múltiples marcadores bioquímicos con respecto al diagnóstico de depresión [4]. Aunque muchos de ellos alcanzaron altos niveles de significación, todavía no hay evidencia suficiente para que los resultados sean consistentes. Además, la toma de las muestras biológicas

para el análisis de la presencia de estos biomarcadores dificulta establecer rutinas de seguimiento de los sujetos.

En respuesta a determinados estímulos, el eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA), mediado por el Sistema Nervioso Simpático (SNS), aumenta la producción de cortisol. Este pico de cortisol es detectado por receptores de glucocorticoides, de modo que la producción de cortisol se inhibe a través de un neurotransmisor específico, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) [5]. En pacientes con depresión, este sistema regulador se ve alterado: niveles altos de cortisol no generan una respuesta inhibitoria vía GABA, lo que genera una situación de estrés crónico y, secundariamente, una falta de respuesta al mismo [6].

La actividad electrodermal (AED) describe los cambios en la resistencia que ofrece la piel al paso de una corriente eléctrica. Estos cambios se deben a las variaciones de salinidad producidas por el flujo de sudoración y su contenido de iones de sodio. Se distinguen dos componentes fundamentales en la señal de AED:

- Las componentes de evolución lenta conocidas como componente tónica o nivel de conductancia dérmica.
- Las componentes de mayor frecuencia conocidas como componente fásica o respuestas de conductancia dérmica (RCD).

La activación del SNS en respuesta a estímulos externos, provoca un aumento en el trabajo eficaz de las glándulas ecrinas. El control del sistema sudomotor depende únicamente del sistema nervioso simpático [7]. Por esta razón, la AED se considera posiblemente el marcador más fiable de activación simpática [8].

Un nivel elevado y constante de hormonas segregadas por el SNS es un importante indicador de trastornos conductuales. Los bajos niveles del neurotransmisor inhibitorio GABA, conducen a la hiperactivación del eje HPA, teniendo como consecuencia la saturación de los receptores que desencadenan las respuestas del SNS [5-6] ante un estímulo de estrés.

Esto se traduce en la idea de que pacientes afectados por desórdenes depresivos reaccionarán de manera menos intensa a los estímulos que los sujetos sanos [9]. La activación de las glándulas sudoríparas ecrinas sigue el mismo patrón, es decir: la señal de AED se comportará de manera distinta en pacientes y sujetos sanos [10].

Este estudio comprobará si existen diferencias en la AED de pacientes deprimidos y una muestra de población sana, al someter a los sujetos a diferentes situaciones de estrés.

2. Material y Métodos

2.1. Protocolo experimental y recogida de muestras

Se configuraron dos cohortes de población: un grupo de 24 sujetos diagnosticados de trastorno unipolar depresivo y otro grupo de 32 sujetos eutímicos, todos ellos firmaron el correspondiente consentimiento informado. El conjunto de la muestra es homogéneo en cuanto a distribución por edades y sexo.

Cada uno de los sujetos fue citado para la realización de una sesión experimental [9]. La sesión se configuró en las siguientes fases:

- 1) Cuestionarios de salud mental:
 - a. Inventario de depresión de Beck (BDI-II)
 - b. Test psicométricos
- 2) Test estresores:
 - a. Test del trazo.
 - b. Test de Stroop.
- 3) Recuperación

Durante el procedimiento se recogieron registros de diferentes señales fisiológicas (electrocardiograma, electromiograma, AED, ...).

2.2. Preprocesado de la señal.

Las señales obtenidas, con frecuencia de muestreo $f_m = 200$ Hz, fueron interpoladas linealmente para subsanar las pérdidas puntuales en la medición.

Se analizaron tanto la representación gráfica como los valores de cada una de las señales de AED durante la realización de cada una de las pruebas y de manera individualizada, comprobando si las características correspondían a las esperadas para este tipo de registros [7]. En caso contrario, se ha descartado la muestra. En particular, se han eliminado los registros que incumplían:

- Rango de oscilación lenta entre 1 y 40 μ S.
- Rango de oscilación rápida entre 0.1 y 0.5 μ S.

Finalmente, la muestra y sus cohortes quedaron compuestos de la siguiente manera:

	PACIENTES	CONTROLES	TOTAL
BDI	24	22	48
PSICOMÉTRICOS	23	27	50
TMT	22	28	50
STROOP	23	31	54
RECOVERY	22	32	54

Tabla 1. Población a estudio para cada una de las fases.

En este estudio se utilizó un filtrado paso bajo de fase cero con un filtro de respuesta máximamente plana (Butterworth) con $N = 3$ coeficientes y frecuencia de corte de $f_c = 0,5$ Hz para la eliminación de ruido.

2.3. Procesado. El modelo cvxEDA

El modelo cvxEDA [11] describe la actividad electrodermal como la salida de un sistema Lineal Invariante en el Tiempo (LTI). Esta descripción permite la separación de la AED en sus componentes tónica y fásica. Esta descomposición permite la observación de la

actividad neurológica que subyace en los datos de las señales de AED recogidas.

Inicialmente la AED es definida como la superposición de la componente tónica (x_t), la componente fásica (x_f) y un término de ruido Gaussiano (ε):

$$y[n] = x_t[n] + x_f[n] + \varepsilon$$

La actividad fásica, relacionada con la respuesta inmediata a un estímulo inducido, se define como la convolución entre la actividad del SNS, $p[n]$, y la función de Bateman, que modela el proceso de difusión del sudor.

La componente tónica se modela a través de una función *B-Spline*, una curva parametrizada acorde con la dinámica de baja frecuencia de esta componente.

Una vez se ha definido el modelo de la señal de AED se plantea un problema de interferencia bayesiana para estimar el máximo a posteriori de x_t y la actividad nerviosa sudomotora (ANSM). Al haber definido tres variables marcadas ($x_t[n]$, $p[n]$ y ε) el conocimiento o estimación de sus distribuciones de probabilidad convierte el problema bayesiano en un problema de optimización convexa.

Los parámetros que controlan la penalización aplicada sobre las componentes x_t y x_f se han seleccionado conforme a lo propuesto en [11], tomando valores 0,04 y 0,01, respectivamente.

2.4. Caracterización de la señal

Para las diferentes fases del estudio, cada señal y sus componentes x_t y x_f son caracterizadas a través de sus parámetros estadísticos.

Para determinar la posición y el valor de los picos de ANSM se buscan los máximos locales de la señal y se comprueba que no se haya producido otra activación en un tiempo inferior la duración mínima de una RCD [7].

Medidas de tendencia central	Medidas de dispersión
Mediana, M_e	Rango intercuartílico, IQR
Potencia media picos ANSM, P_{ASMN}	Frecuencia picos ANSM, f_{ANSM}

Tabla 2. Características extraídas de cada componente.

2.5. Análisis estadístico

Sobre los conjuntos de datos obtenidos se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para asegurar o descartar el ajuste de los mismos a la distribución normal.

Se realizaron comparaciones estadísticas de las distintas características obtenidas para las diferentes cohortes. Para la comparación entre los dos grupos, sujetos diagnosticados de depresión contra sujetos eutímicos, se realizó la prueba de "U" de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni para adaptar el nivel de significancia al número de comparaciones efectuadas.

Para determinar la relevancia clínica de las comparaciones realizadas para cada una de las variables, se calcularon las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC). La curva ROC proporciona una representación gráfica de la capacidad del análisis de una variable para ejercer una discriminación entre dos grupos. El área bajo la curva ROC (AUC)

proporciona un parámetro numérico de gran relevancia clínica para evaluar la bondad de las pruebas.

3. Resultados

Se encontraron diferencias significativas con una relevancia clínica elevada ($AUC > 0,75$) en los valores medianos M_e de las dos componentes de la AED, en todas las fases del estudio, a excepción de la fase de recuperación. En la fase de recuperación no se encontró significación estadística suficiente para distinguir entre las medianas de x_f de ambos grupos.

	Tónica	Fásica
BDI	0.79	0.83
Test psicométricos	0.79	0.76
Trazo	0.80	0.85
Stroop	0.84	0.85
Recuperación	0.81	< 0,65

Tabla 3. Resultados de AUC para los valores de M_e de las componentes tónica y fásica

Además, la distribución de M_e de la componente tónica muestra un aumento gradual a lo largo de las diferentes fases del estudio.

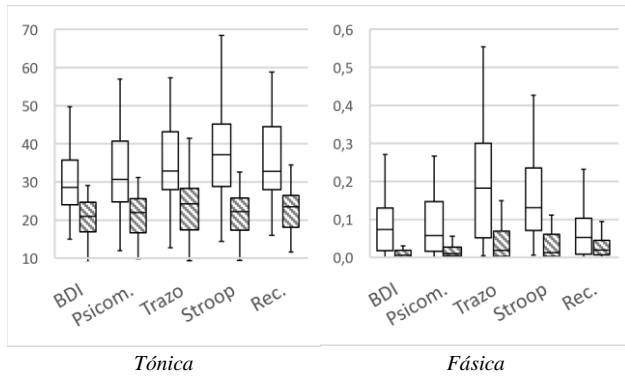


Gráfico 1. Distribuciones de M_e para controles (blanco) y pacientes (trama).

En todas las fases del estudio, exceptuando recuperación, se encontraron diferencias con significación estadística y relevancia clínica elevada entre ambas cohortes para las distribuciones IQR de ambas componentes.

Se detectaron diferencias significativas con alto valor de relevancia clínica entre los grupos de pacientes y controles para las distribuciones de f_{SMNA} y de P_{SMNA} en todas las fases del estudio, exceptuando la fase de recuperación. Se comprobó que los controles presentaban una mayor frecuencia y potencia de picos de SMNA.

	P_{SMNA}	f_{SMNA}
BDI	0.84	0.80
Psicométricos	0.82	0.78
Trazo	0.83	0.82
Stroop	0.86	0.78

Tabla 4. Resultados de AUC para los valores de las variables de ANS

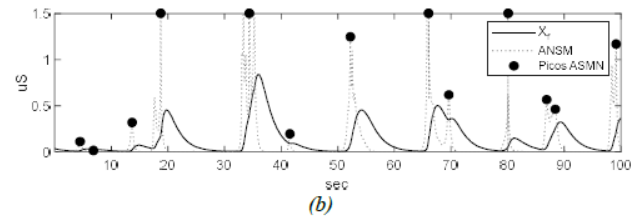
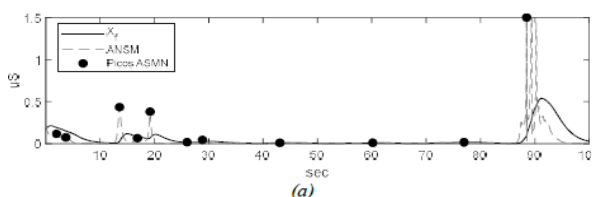


Ilustración 1. Ejemplo comparativo de x_f y ANSM entre pacientes (a) y controles (b)

4. Discusión

Estos resultados son acordes a las expectativas del planteamiento de nuestro estudio, ya que mientras los controles proporcionan respuestas a la estimulación “estresante” de las pruebas [7, 12-13], los pacientes al encontrarse en estado de sobreestimulación de su SNS son incapaces de proporcionar una respuesta electrodermal consecuente al estímulo recibido.

Un aspecto llamativo de la distribución de medianas de la componente tónica es que conforme las distintas pruebas van progresando en el tiempo los registros controles y pacientes van diferenciándose de manera más marcada. Este fenómeno puede deberse a la acumulación de Na^+ procedente de las glándulas ecresas como respuesta del SNS y a la termorregulación fisiológica del organismo según las condiciones de humedad y temperatura [14-16]. Sin embargo, esta condición debería afectar por igual a pacientes y controles, cuando en los datos de nuestro estudio se observa esta tendencia claramente en los controles y es difícilmente perceptible en los pacientes. Este fenómeno explicaría porqué continúa habiendo diferencias estadísticamente significativas durante el periodo de recuperación cuando ni pacientes ni controles están recibiendo estímulo alguno.

Como era de esperar, hay mayor variabilidad de IQR en los controles que en los pacientes. La atenuación de la respuesta electrodermal en los pacientes deprimidos genera una menor variabilidad que en los controles eutímicos.

A diferencia de lo que ocurre en la componente tónica la componente fásica no se ve afectada por los efectos acumulativos o de adaptación por lo que proporciona una medida más consistente de la activación del SNS.

Se observa en los controles que la activación inducida en los test estresores, en los que se requiere una reacción ante un determinado estímulo, es mucho mayor que la respuesta obtenida durante la realización de los cuestionarios de salud mental, que, al ser autoadministrados, no requieren de reacciones rápidas o precisas.

En los pacientes, cuyas reacciones, como ya se ha señalado, son mucho menores que las de los controles, se aprecia el mismo patrón de activación (valores más elevados para los test estresores que para los cuestionarios de salud mental) pero de manera mucho más atenuada.

A diferencia de lo que ocurría en las comparaciones realizadas para la componente tónica, en la fase de recuperación no se encontraron diferencias con significación estadística entre pacientes y controles. Este hecho pudo ser debido a la misma razón: la progresión en

la activación de los controles tiene escaso efecto sobre la componente fásica.

Si bien los valores obtenidos de relevancia clínica para la componente fásica fueron ligeramente superiores, se encontraban en el mismo rango de calidad.

Como era de esperar, hay mayor variabilidad en los controles que en los pacientes en las medidas de desviación. La atenuación de la respuesta electrodermal en los pacientes deprimidos genera una menor variabilidad que en los controles eutímicos.

Si bien, las diferencias existentes no fueron siempre significativas, llama poderosamente la atención que sí lo son, consistentemente, cuando estudiamos la componente fásica de la señal (si exceptuamos la fase de recuperación).

La señal de ANSM se vincula con la activación del SNS como respuesta a un estímulo puntual. Esta señal es de gran utilidad en aquellos estudios que cuentan con las referencias temporales exactas de cuando se ha producido un estímulo puesto que permite relacionarlo con su respuesta correspondiente [17]. En este caso, no se cuenta con estas referencias temporales, los estímulos son pruebas de “larga” duración, pero las medidas obtenidas de ANSM pueden cuantificar el nivel de respuesta de los sujetos.

Las diferencias existentes, fueron similares a las obtenidas para la componente fásica: con significación estadística constante para frecuencia y potencia de los picos entre pacientes y controles en todas las fases del estudio salvo en la recuperación.

5. Conclusiones

El análisis realizado de la AED muestra diferencias estadísticamente significativas entre pacientes afectados de depresión y controles eutímicos

El modelo cvxEDA ha permitido la descomposición de la señal en sus componentes tónica y fásica y la obtención de la Señal de Actividad Nerviosa Sudomotora, proporcionando un número elevado de marcadores simpáticos que han resultado clínicamente relevantes a la hora de distinguir pacientes de controles.

El análisis independiente de la componente fásica y la señal de actividad nerviosa sudomotora permiten obviar el posible sesgo de la habituación y el patrón de termorregulación del organismo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por AEI, FEDER, EU y Gobierno de Aragón, mediante los proyectos RTI2018-097723-B-I00, LMP44-18, T39-20R, y por el ISCIII a través del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) y por el Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea Horizonte 2020 (2014-2020) bajo el Acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie n° 745755.

Referencias

- [1] James SL, Abate D, Abate KH, et al. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, vol. 392, 2018, pp 1789-1858 (ISSN: 0140-6736).
- [2] World Health Organization. WHO International. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (Consultada: Enero 2020).
- [3] American Psychiatric Association. DSM-5. 2016 (ISBN: 9780890425541).
- [4] Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for depression: recent insights, current. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol 13, 2017, pp 1245-1262 (ISSN:1178-2021).
- [5] Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsych. Disease and Treatment*, vol 11, 2015, pp 165-175 (ISSN: 1178-2021).
- [6] Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, vol 16, 2011, pp 383-406 (ISSN: 1359-4184)
- [7] Hasset J. A Primer of Psychophysiology. W.H.Freeman & Co, 1978 (ISBN: 0716700379)
- [8] Braithwaite, J. J., Watson, D. G., Jones, R., Rowe, M. A guide for analysing electrodermal activity (EDA) & skin conductance responses (SCRs). *Psychophysiol.* vol. 49, 2013, pp 1017-1034 (ISSN 1469-8986).
- [9] Kontaxis S, Gil E, Marozas V, et al. Photoplethysmographic Waveform Analysis for Autonomic Reactivity Assessment in Depression. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2020 (ISSN: 0018-9294).
- [10] Hu, Y., Converse, C, Lyons M.C., Hsu, W.H. Neural control of sweat secretion: a review. *British Journal of Dermatology*, vol 178, 2017, pp. 1246-1256 (ISSN: 1365-2133)
- [11] Greco A., Valenza G., Lanata A., Scilingo E. P., Citi L. cvxEDA: A Convex Optimization Approach to Electrodermal Activity Processing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63m, 2016, pp 797-804 (ISSN: 1558-2531).
- [12] McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*, vol 71, 2007 (ISSN: 1553-6467)
- [13] Cacioppo T, Tassinari G, Berntson G, editors. Handbook of Psychophysiology. Cambridge University Press, 2017, pp 217-243 (ISBN: 110705852X).
- [14] Bari D, Aldosky H, Tronstad C, Kalvøy H, Martinsen Ø. Influence of Relative Humidity on Electrodermal Levels and Responses. *Skin Pharmacology and Physiology*, vol 31, 2018, pp 298-307 (ISSN: 1660-5527).
- [15] Scholander T. Some measures of electrodermal activity and their relationships as affected by varied temperatures. *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 7, 1963, pp 151-158 (ISSN: 0022-3999).
- [16] Barrya RJ, Sokolovb EN. Habituation of phasic and tonic components of the orienting reflex. *International Journal of Psychophysiol.*, vol. 15, 1993, pp 39-42 (ISSN: 0167-8760).
- [17] Greco A, Valenza G, Citi L, Scilingo EP. Arousal and Valence Recognition of Affective Sounds Based on Electrodermal Activity. *IEEE Sensors Journal*, vol. 17, 2016, pp 716-725 (ISSN: 1558-1748).