

Monitorización de la depresión mediante el análisis de la circadianidad del ritmo cardíaco proporcionado por un dispositivo *wearable*

S. Pérez¹, S. Kontaxis^{1,2}, E. García^{2,3}, S. Siddi⁴, N. Cummins⁵, S. Vairavan⁶, F. Matcham^{5,7}, J.M. Haro⁴, M. Hotopf^{5,8}, F. Lamers^{9,10}, B. Penninx^{9,10}, R. Dobson⁵, V. Narayan⁶, R. Bailón^{1,2}, A. Martín-Yebra^{1,2}, the RADAR-CNS consortium

¹ Grupo BSICoS, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, rbailon@unizar.es ² Centro de Investigación Biomédica en Red – BBN (CIBER-BBN), Zaragoza, España ³ Microelectrónica y Sistemas Electrónicos, Universidad Autónoma de Barcelona, CIBER-BBN, Barcelona, Spain ⁴ Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Fundació Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain ⁵ King's College London, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, London, UK ⁶ Research and Development Information Technology, Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, USA ⁷ School of Psychology, University of Sussex, Falmer, UK ⁸ South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK ⁹ Department of Psychiatry, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, the Netherlands ¹⁰ Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam, the Netherlands

Resumen

En este estudio se ha aplicado el método de ajuste Cosinor, por mínimos cuadrados a una función senoidal, a los datos de frecuencia cardíaca (FC) de 203 pacientes con depresión, registrados de manera continua durante un transcurso de 18 meses por un dispositivo *wearable*, en condiciones de vida cotidiana. El objetivo es evaluar si la posible pérdida del ritmo circadiano, modulador de la frecuencia cardíaca, está asociada a una depresión más severa. Estos datos coexisten con resultados de pruebas médicas para la evaluación de la sintomatología de la depresión, como el *Patient Health Questionnaire* (PHQ-8) [1] y el *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS) [2], que permiten determinar la presencia y gravedad del trastorno.

El estudio U de Mann-Whitney sobre el ajuste Cosinor de la frecuencia cardíaca, sincronizado a los registros de PHQ-8 e IDS basales de cada paciente, ha permitido encontrar diferencias significativas según la gravedad del trastorno: la amplitud derivada del ajuste Cosinor (es decir, la oscilación de la FC a lo largo del día) es significativamente menor en aquellos pacientes con depresión severa. Este resultado se cumple en todas las ventanas temporales de datos sobre las que se ha realizado el ajuste Cosinor (1 día, 1 semana y 2 semanas), así como para los ajustes sincronizados con PHQ-8 e IDS. Esto supone una pérdida en la circadianidad cuando la depresión es severa.

1. Introducción

El trastorno depresivo mayor fue considerado la tercera mayor carga de enfermedad mundial en 2008 por la Organización Mundial de la Salud, y se espera que sea la primera en 2030 [3]. Al estar relacionado con diversas alteraciones fisiológicas (cambios en el estado de ánimo, problemas de sueño...), muchas de ellas relacionadas con el sistema nervioso autónomo, la monitorización de la frecuencia cardíaca, obtenible de forma continua, robusta y poco costosa mediante dispositivos *wearable*, puede tener un papel importante. En particular, la monitorización continua y objetiva de la enfermedad, a través de parámetros fisiológicos como la FC, así como la realización de tests con respuestas subjetivas, basa-

das en la percepción del individuo (por ejemplo, *Patient Health Questionnaire*, PHQ-8 e *Inventory of Depressive Symptomatology*, IDS), pueden ayudar a los equipos terapéuticos a conocer síntomas no detectables en un entorno extrahospitalario, y desarrollar un tratamiento adaptado a las necesidades de cada paciente.

Todos los seres vivos presentan, con el transcurso del tiempo, funciones oscilatorias influenciadas por cambios lumínicos o estacionales de la Tierra. Se distingue entre estados de vigilia y sueño. El ritmo circadiano, proveniente de las palabras latinas “*circa*” (alrededor) y “*diem*” (día), es uno de los ritmos biológicos que rigen nuestro organismo, existiendo una periodicidad biológica de, aproximadamente, 24 horas. Las variaciones circadianas son conocidas desde hace tiempo, debido a su influencia en los sistemas fisiológicos, entre ellos, el cardiovascular. Su relevancia clínica lo ha convertido en objeto de estudio en los últimos años [4]. Uno de los aspectos estudiados es su influencia en el ritmo cardíaco. Una forma de evaluar dicha circadianidad del ritmo cardíaco es el uso del método Cosinor. Por medio de mínimos cuadrados, este método identifica y evalúa la función matemática coseno que mejor se ajusta a los datos.

La hipótesis de partida es que la depresión, especialmente la severa, causa alteraciones en el sistema nervioso y el ciclo de sueño, que se manifestarán en alteraciones de la circadianidad del ritmo cardíaco, y que podrán cuantificarse mediante el ajuste Cosinor.

El objetivo de este estudio es, por tanto, encontrar posibles diferencias significativas en los parámetros del ajuste Cosinor (MESOR, amplitud y acrofase), producidas según la severidad de la depresión.

2. Materiales

Se han utilizado los datos de FC de 203 pacientes, pertenecientes al proyecto europeo RADAR-MDD [5], con trastorno depresivo mayor. Han hecho uso de tecnologías de medición remotas y, a la par, se ha realizado un seguimiento de sus resultados clínicos.

El proyecto RADAR ha creado una plataforma IoT de

código abierto, RADAR-base, donde se han recolectado los datos a tiempo real de los dispositivos *wearable*, a través de Bluetooth y una aplicación en el *smartphone* del paciente. Con tal objetivo, todos ellos han utilizado una pulsera Fitbit Charge 2/3 durante su vida cotidiana, que ha recogido datos de manera continua de su frecuencia cardíaca. Estos dispositivos poseen un sensor óptico, que parpadea con luces LED, así como fotodiodos, que detectan la luz reflejada, en función de los cambios de volumen sanguíneo en los capilares de la muñeca. De esta forma, se obtiene la señal fotopletolegráfica (PPG), de cuyo post-procesado se deriva la frecuencia cardíaca.

De forma paralela, han hecho uso de una aplicación móvil, con la que han respondido los cuestionarios PHQ-8 e IDS en el teléfono móvil cada 2 semanas y 3 meses, respectivamente, que se utilizarán como referencia para evaluar la severidad de la depresión. Están compuestos por una serie de preguntas evaluadas en una escala de ‘0’ a ‘3’ y su puntuación se suma, obteniendo un resultado final. Se consideran un PHQ-8 ≥ 10 y un IDS ≥ 26 indicativos de depresión severa. La duración de la toma de datos es de 18 meses.

Los datos de los pacientes han sido recopilados por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (España), el King’s College de Londres (Reino Unido) y el Amsterdam University Medical Centre (Países Bajos).

Hay un total de 203 pacientes, procedentes de Reino Unido (112), España (51) y Países Bajos (40). 114 son mujeres y 59 son hombres, con una edad media de $53,24 \pm 15,15$ años (mínimo 24, máximo 84 años).

El software utilizado para el tratamiento de los datos y estudio estadístico ha sido MATLAB.

3. Métodos

3.1. El método Cosinor

El método Cosinor es un modelo de regresión ampliamente utilizado en el análisis de series temporales de datos [6]. Este método utiliza mínimos cuadrados para ajustar dichas series a funciones sinusoidales. Es aplicable a datos no equidistantes, ventaja significativa en este análisis. Se aplica este método con el objetivo de estudiar potenciales alteraciones en los ritmos biológicos/circadianos de la frecuencia cardíaca, que pueden estar asociadas a la depresión.

El modelo de una componente se define:

$$Y(t) = M + A \cos(2\pi t/\tau + \phi) + e(t) \quad (1)$$

donde M es el MESOR (*Midline Estimating Statistic of Rhythm*, una media de la frecuencia cardíaca ajustada al ritmo), A es la amplitud de la senoide (la mitad de la extensión de la variación rítmica de la frecuencia cardíaca en un ciclo), ϕ es la acrofase (intervalo temporal donde se esperan los valores más altos de frecuencia cardíaca), τ es el periodo (duración de un ciclo) y $e(t)$ es el término de error del ajuste (Figura 1).

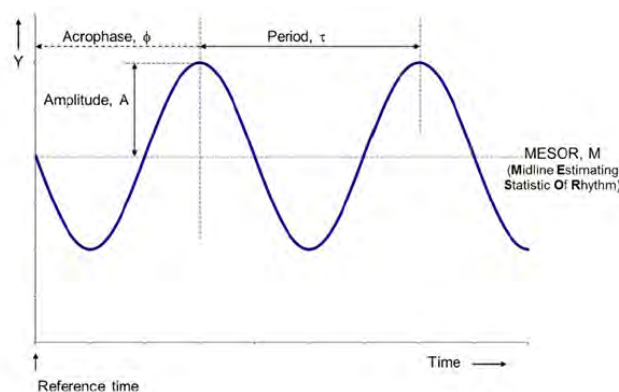


Figura 1. Parámetros de la función Cosinor [6].

La oscilación circadiana se corresponde siempre con un periodo de 24 horas, no obstante, existe la posibilidad de que tomando series de datos más largas se consiga un ajuste más preciso. En esos casos, la función sinusoidal tendrá tantas oscilaciones como ciclos de 24 horas haya en la ventana temporal.

Debido al gran volumen de datos y la carga computacional que supone la aplicación del método Cosinor, así como el aspecto ruidoso de los datos crudos, se opta por trabajar con la frecuencia cardíaca media por horas, señal mucho más suavizada.

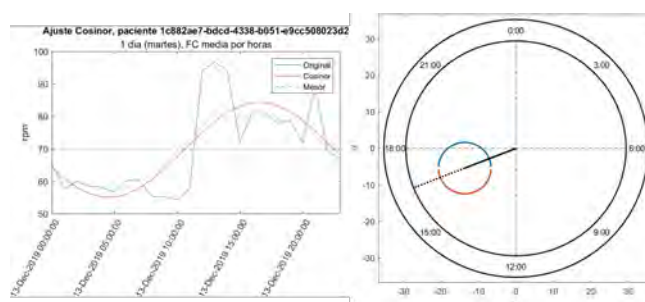


Figura 2. Aplicación del ajuste Cosinor a los datos de FC media por horas, en una ventana temporal de 1 día.

La Figura 2 muestra la aplicación gráfica del método, sobre la FC media por horas de 1 día. A la izquierda aparece el ajuste por mínimos cuadrados a un coseno. A la derecha se muestra el diagrama de reloj, donde la hora corresponde con la acrofase, la longitud de su línea es la amplitud y la circunferencia que la acompaña es el intervalo de confianza del 95%. Cuando la circunferencia no recoge el centro del reloj (ejemplo de la izquierda), el test de amplitud-cero (“no existe ritmo circadiano”) se rechaza, y la hipótesis alternativa es que existe una oscilación significativa de los datos durante ese periodo de tiempo. Si la circunferencia recogiera el centro del reloj (ejemplo de la derecha), la hipótesis nula “no hay variación significativa de la amplitud” se aceptaría.

3.2. Definición de umbrales de pérdida de datos

Una circunstancia habitual en las medidas tomadas por dispositivos *wearable* es la pérdida de datos por una mala colocación de la pulsera, movimientos bruscos, periodos de carga de la batería... Partiendo de la frecuencia media por horas de un paciente de ejemplo, se seleccionan ventanas temporales de 1 día, 1 semana y 2 semanas

donde no se aprecie falta de datos. Sobre esas ventanas se eliminan datos, en ráfagas de distinta longitud y posiciones aleatorias, para estudiar la robustez del método frente a situaciones adversas.

3.3. Cálculo de los parámetros Cosinor sincronizados a los valores de PHQ-8 e IDS

Con el objetivo de relacionar los parámetros Cosinor con los resultados de los test PHQ-8 e IDS, se realiza un ajuste Cosinor sincronizado a dichos indicadores de la depresión. Esto quiere decir que, tomando como referencia la fecha de registro de cada uno de los indicadores, se aplica el método Cosinor a los datos en ventanas de 1 y 2 semanas que le preceden. Además, para comprobar posibles diferencias, se realiza el ajuste Cosinor también en ventanas de 1 día, durante 1 y 2 semanas previas. De esta forma, cada valor de PHQ-8 e IDS tendrá asociado un valor o una serie de parámetros obtenidos del análisis Cosinor (de los que podrá hacerse un promediado) que describan la variación circadiana de la FC.

Se añade, además, un cribado adicional: para que un paciente sea incluido en el análisis, se exige que tenga, al menos, 12 valores de PHQ-8 (test realizado cada 2 semanas) con ajuste Cosinor simultáneo en un periodo igual o inferior a 1 año. En el estudio de IDS, se exigen los 4 valores (test trimestral) en un año. Como los datos de cada paciente no se extienden, por lo general, a lo largo de exactamente 1 año, este umbral se traslada proporcionalmente a la duración que tenga el seguimiento del paciente en particular (esperado 18 meses).

3.4. Análisis estadístico

Con los pacientes que superan el cribado, se va a estudiar si existen diferencias en la variación circadiana (en términos de MESOR, amplitud y acrofase) de la FC entre pacientes con depresión severa y no severa., se considera que el paciente sufre una depresión severa cuando presenta un PHQ-8 ≥ 10 o un IDS ≥ 26 . Conocidos estos datos, puede llevarse a cabo un estudio de las diferencias significativas. Así, se busca determinar si existe una diferencia significativa en los parámetros Cosinor, sincronizados con el valor de PHQ-8 e IDS basal de los pacientes, dependiendo de la severidad de la depresión. Para ello, se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney. Si el p-valor es menor que 0.05, se considera evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula y concluir que hay una diferencia significativa entre los grupos.

4. Resultados y discusión

4.1. Definición de umbrales de pérdida de datos

Para el estudio de la robustez frente a la pérdida de datos en series de FC media de 1 día, se llevan a cabo 100 realizaciones. En los estudios de 1 y 2 semanas se estudian tantas realizaciones como localizaciones posibles de las ráfagas sin datos, calculando la media \pm desviación estándar del porcentaje de variación de los parámetros Cosinor, respecto a los obtenidos con la serie completa de datos. Además, se hace un conteo de realizaciones significativas, esto es, aquellas donde el p-valor obtenido en el ajuste Cosinor es < 0.05 . Este procedimiento se repite para ráfagas de diferente duración. La Tabla 1 muestra

los umbrales elegidos para cada ventana temporal.

4.2. Relación del ajuste Cosinor con la severidad de la depresión

Del subconjunto de 203 pacientes con el que se trabaja han superado el cribado, según la calidad de sus datos de PHQ-8, 109 y 108 pacientes, para ventanas temporales de 1 y 2 semanas, respectivamente. En el caso de IDS, han sido 107 y 101.

La prueba U de Mann-Whitney se ha realizado para los parámetros obtenidos del análisis del Cosinor (MESOR, amplitud y acrofase) de los ajustes sincronizados a los valores de PHQ-8 e IDS, con ventanas temporales de 1 semana, 2 semanas, y el promedio de 7 y 14 días. En el caso del IDS, como se mide cada 3 meses, se realiza un promediado de las ventanas temporales calculadas durante los 3 meses anteriores al indicador. De esta forma, se tiene en consideración todo el periodo englobado por el IDS. Se realiza únicamente con los datos basales del paciente, es decir, con el primer valor de PHQ-8/IDS del que se disponen datos de FC previos.

Como el número de pacientes con depresión severa es reducido, para que los datos estén balanceados, se consideran al azar el mismo número de pacientes no severos. Se llevan a cabo varias repeticiones para asegurar una mayor robustez estadística del resultado.

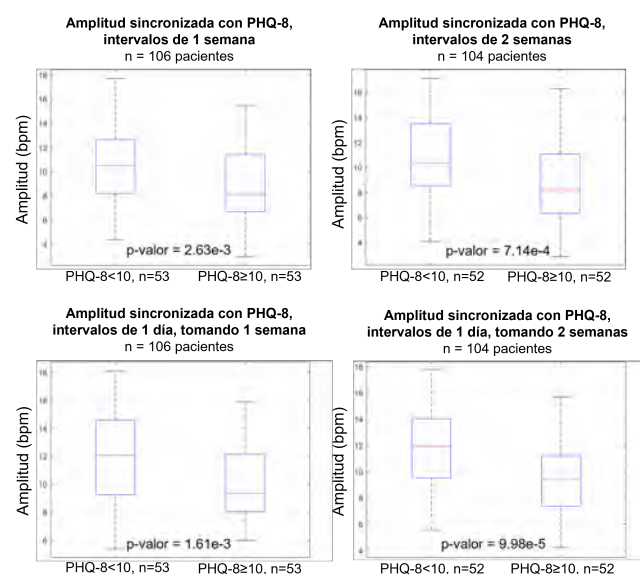


Figura 3. Distribución de amplitud obtenida del análisis Cosinor, para pacientes con depresión severa ($PHQ \geq 10$) y no severa ($PHQ < 10$).

La amplitud del Cosinor presenta diferencias significativas entre ambos grupos. En el caso de depresión severa, esta amplitud es significativamente menor y, por tanto, se reduce la oscilación noche-día de la frecuencia cardíaca cuando la depresión es severa. Esto ocurre tanto con la clasificación de pacientes en base al cuestionario PHQ-8 como cuando se usa el índice IDS. Las Figuras 3 y 4 muestran los diagramas de cajas de la distribución de los valores de amplitud para cada grupo de pacientes, junto con el p-valor.

Ventana temporal	Longitud de la ráfaga de muestras eliminadas	% variación MESOR	% variación amplitud	% variación acrofase	Realizaciones significativas
1 día (n=24)	4	-0.10 % ± 1,29	23,67 % ± 56,30	0,33 % ± 15,71	62/100
1 semana (n=168)	50	-0,26 % ± 0,59	7,08 % ± 17,72	0,04 % ± 3,40	119/119
2 semanas (n=336)	100	-0,20 % ± 0,56	5,86 % ± 13,96	0,34 % ± 1,61	237/237

Tabla 1. Umbral de ráfagas de pérdidas de datos seleccionados para distintas ventanas temporales.

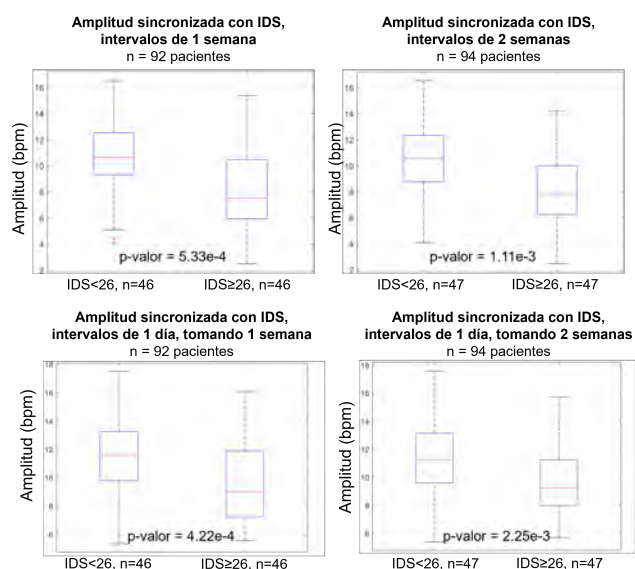


Figura 4. Distribución de amplitud obtenida del análisis Cosinor, para pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$).

Frente a la posibilidad de trabajar con distintas ventanas temporales, se ha observado que tanto 1 como 2 semanas dan resultados significativos en cuanto a la separación de pacientes según la severidad de la depresión. Bien es cierto que aplicar ventanas temporales de 1 día y promediar 7 y 14 días da resultados aún mejores, por lo que existe un compromiso entre el coste computacional y la precisión de los resultados.

La Figura 5 muestra gráficamente un ejemplo de ajuste Cosinor de las 2 semanas anteriores al valor basal de PHQ-8 en un paciente con depresión severa y en otro con depresión no severa. Se observa como en el caso de depresión severa, la amplitud de la oscilación es menor.

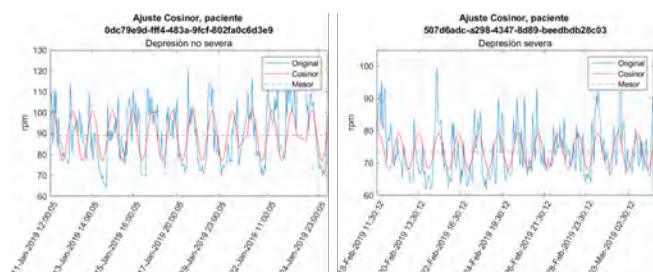


Figura 5. Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8, ventana temporal de 2 semanas. Depresión no severa, amplitud=11.82 bpm. Depresión severa, amplitud=5.43 bpm.

5. Conclusiones

En este estudio se ha evaluado el efecto de la modulación circadiana en la FC en pacientes con diferentes grados de depresión. Los resultados obtenidos permiten afirmar que existe una pérdida de la circadianidad en la frecuencia cardíaca, inducida por la gravedad de la depresión: aquellos pacientes cuyos cuestionarios determinaron un estado de depresión severa, tienen un ajuste Cosinor con amplitud significativamente inferior.

La alteración del ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca crea nuevas posibilidades. Como apunta [7], un estudio de trastornos del estado de ánimo (como el depresivo mayor), la mayoría de investigaciones se han centrado en las emociones, prestando menos importancia a los ciclos del sueño y alteraciones circadianas, a pesar de ser indicadores habituales de la enfermedad.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos TED2021-131106B-I00, PID2021-126734OB-C21 (Ministerio de Ciencia e Innovación y Fondo Social Europeo), España, el grupo BSICoS T39-23R (Gobierno de Aragón y Fondo Social Europeo). El proyecto RADAR-CNS ha recibido financiación de Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking mediante el acuerdo No 115902. Los cálculos fueron realizados por el ICTS NANBIOSIS (HPC de la Universidad de Zaragoza).

Referencias

- [1] K. Kroenke et al. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *Journal of Affective Disorders*, 114:163–173, 04 2009.
- [2] M. Trivedi et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR) in public sector patients with mood disorders. *Psychological Medicine*, 34:73–82, 01 2004.
- [3] J. Octavio et al. Circadian Profiles of Heart Rate and its Instantaneous Variability in Patients With Chronic Chagas' Disease. 02 2004.
- [4] E. Hernandez et al. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, 53:117–122, 01 2000.
- [5] RADAR-CNS: Remote Assessment of Disease and Relapse – Central Nervous System. <https://www.radar-cns.org/>.
- [6] G. Cornelissen. Cosinor-based rhythmometry. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11, 04 2014.
- [7] I. B. Hickie et al. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Medicine*, 11, 03 2013.