



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

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

Monitoring of depression through the analysis of circadianity in heart rate provided by a wearable device.

Autora

Sofía Pérez Gracia

Directoras

Alba Pilar Martín Yebra

Raquel Bailón Luesma

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por cuidarme, ver lo mejor en mí y acompañarme durante estos 4 años con infinita paciencia.

A mis amigas y amigos, tanto los descubiertos en este camino como los de toda la vida, por las risas, apoyo y recuerdos que guardaré toda la vida.

A las directoras, por animarme a aprender más y ayudarme siempre que lo he necesitado.

Gracias de todo corazón.

Monitoring of depression through the analysis of circadianity in heart rate provided by a wearable device.

ABSTRACT

Major depressive disorder is the most common mental illness, meaning a high health, economic and productive cost to society. There are medical tests for the evaluation of depression, such as the Patient Health Questionnaire (PHQ-8) and Inventory of Depressive Symptomatology (IDS). These questionnaires make it possible to determine its presence and severity. Other parameters, such as worsening or relapses, are derived from its results.

Most of the tests carried out on patients are subjective, with answers that highly depend on the subjects themselves. However, depression is also related to physiological alterations, many of them associated with the autonomic nervous system, which are less commonly taken into account.

Combining a continuous and objective measurement of parameters, such as heart rate (HR), as well as subjective measurement of symptoms, can help clinicians create more targeted treatments, ensure early care and improve quality of life.

In this scenario, wearable devices, such as smartwatches, are showcased. Its use has grown exponentially in the last decade. They are capable of making continuous measurements of the photoplethysmographic signal, activity and sleep, for instance. They are an accessible, non-invasive and simple option for ambulatory monitoring, from which relevant clinical information can be extracted, such as heart rate.

Heart rate presents circadian variations, with periodic changes every 24 hours between day and night. Cosinor fitting is a method, by least squares, of evaluating said circadianity. It adjusts heart rate data to a sinusoidal function, with a 1-day period.

In this study, the Cosinor method has been applied to the heart rate data of 203 patients, coming from clinical centers in Spain, the United Kingdom and the Netherlands. Data has been collected within the international RADAR-MDD project and has been followed up for 18 months. The study's goal is to verify a loss of the circadian rhythm in heart rate, especially when the depression is severe, as well as to associate objective data from the Cosinor adjustment to the PHQ-8 and IDS questionnaires' results.

For this, a pre-processing of the data has been previously carried out, presenting admissible data loss thresholds. Synchronizing the method's application with indicators of depression, obtained with questionnaires, make it possible to find a possible

connection between them. The application of temporary windows of 1 day, 1 week and 2 weeks has been studied, to ensure its robustness.

The Mann-Whitney U test performed on the three Cosinor fitting parameters (MESOR, amplitude, and acrophase) shows significant differences depending on the severity of the disorder: amplitude (heart rate's oscillation throughout the day) is lower in those patients with severe depression. Besides, 4 neural networks have been designed, with the aim of making predictions from the Cosinor series of heart rate. First, a Sequence-to-One Long Short-Term Memory (LSTM) regression neural network has been designed, which intends to predict future IDS values. Also, two LSTM classification networks have been created, in an effort to detect deterioration and relapses. Finally, an LSTM network has been designed to classify the severity of depression, as well as several classification models. Its results are noticeably better when 2-week, synchronized with PHQ-8 Cosinor series are used, supported by the fact that there are significant differences in the Cosinor adjustment's amplitude. Incorporating patient's age and gender contributes to the classifier's improvement.

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

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor es la enfermedad mental más común, suponiendo un elevado coste sanitario, económico y productivo a la sociedad. Existen pruebas médicas para la evaluación de la sintomatología de la depresión, como el *Patient Health Questionnaire* (PHQ-8) y el *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS). Estos cuestionarios permiten determinar su presencia y gravedad. De sus resultados se derivan otros parámetros, como el empeoramiento o las recaídas.

La mayoría de los tests realizados a pacientes son subjetivos y con respuestas que dependen mucho del propio sujeto. Sin embargo, la depresión también tiene relación con alteraciones fisiológicas, muchas de ellas asociadas al sistema nervioso autónomo, cuyo estudio es menos habitual.

La combinación de una monitorización continua y objetiva de parámetros, como la frecuencia cardíaca (FC), así como subjetiva de los síntomas, puede ayudar a los médicos a crear tratamientos más específicos, garantizar la atención temprana y mejorar la calidad de vida.

En este escenario se ponen en valor los dispositivos *wearable*, como los *smartwatches*, cuyo uso ha crecido exponencialmente en la última década. Son capaces de realizar medidas de la señal fotopleletismográfica (PPG), la actividad y el sueño, por ejemplo, de manera continua. Son una opción accesible, no invasiva y sencilla de monitorización ambulatoria, de la que se puede extraer información clínica relevante, como la frecuencia cardíaca.

El ritmo cardíaco presenta variaciones circadianas, con cambios periódicos cada 24 horas entre el día y la noche. El ajuste Cosinor es un método, por mínimos cuadrados, de evaluación de dicha circadianidad. Ajusta los datos de la frecuencia cardíaca a una función senoidal con periodo correspondiente a 1 día.

En este estudio se ha aplicado el método Cosinor a los datos de frecuencia cardíaca de 203 pacientes, procedentes de centros clínicos de España, Reino Unido y Países Bajos. Los datos se han recogido dentro del proyecto internacional RADAR-MDD y han contado con un seguimiento de 18 meses. El objetivo del estudio es evaluar la posible pérdida del ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca, asociada a la depresión severa, así como conseguir relacionar los datos objetivos del ajuste Cosinor con los resultados subjetivos de los cuestionarios PHQ-8 e IDS.

Para ello, se ha realizado previamente un preprocesado de los datos, estableciendo umbrales de pérdida de datos admisibles. Sincronizar la aplicación del método con los indicadores de depresión, obtenidos con cuestionarios, permite encontrar una posible relación entre éstos. Se ha estudiado la aplicación del método en ventanas temporales de 1 día, 1 semana y 2 semanas, para asegurar su robustez.

Se han encontrado diferencias significativas según la gravedad del trastorno: la amplitud derivada del análisis Cosinor, es decir, la oscilación de la FC a lo largo del día, es menor en aquellos pacientes con depresión severa. Además, se han diseñado 4 redes neuronales, con el objetivo de realizar predicciones a partir de las series Cosinor de la frecuencia cardíaca. Primero, se ha elaborado una red neuronal *Long Short-Term Memory* (LSTM) de regresión *Sequence-to-One*, que pretende predecir valores futuros de IDS. A su vez, se han creado dos redes LSTM de clasificación, con el objetivo de detectar recaídas y empeoramientos. Finalmente, se ha diseñado una red LSTM de clasificación de la severidad de la depresión, así como varios modelos de clasificación. Sus resultados son notoriamente mejores cuando se toman las series Cosinor sincronizadas al PHQ-8 en ventanas de 2 semanas, respaldado por el hecho de que existen diferencias significativas en la amplitud del ajuste Cosinor, según la severidad de la depresión. La incorporación de la edad y género del paciente contribuye a la mejora del clasificador.

Índice

| | |
|--|-------------|
| Lista de Acrónimos | XI |
| Lista de Figuras | XIII |
| Lista de Tablas | XVII |
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1. Contexto y motivación | 1 |
| 1.2. El ritmo cardíaco y su circadianidad | 3 |
| 1.3. Uso de dispositivos <i>wearable</i> para la monitorización de la frecuencia cardíaca | 6 |
| 1.4. El trastorno depresivo mayor (TDM) y su impacto en la sociedad | 8 |
| 1.5. Pruebas médicas para la evaluación de la depresión: los cuestionarios PHQ-8 e IDS | 9 |
| 1.5.1. Patient Health Questionnaire (PHQ-8) | 9 |
| 1.5.2. Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) | 9 |
| 1.6. Objetivos del estudio | 9 |
| 1.7. Organización de la memoria | 10 |
| 2. Materiales | 13 |
| 2.1. Descripción de la base de datos | 13 |
| 3. Métodos | 17 |
| 3.1. Acondicionamiento y preprocesado de los datos | 17 |
| 3.2. El método Cosinor | 18 |
| 3.3. Definición de umbrales de pérdida de datos | 20 |
| 3.4. Cálculo de los parámetros Cosinor sincronizados a los valores de PHQ-8 e IDS | 21 |
| 3.5. Análisis estadístico | 22 |
| 3.5.1. La prueba U de Mann-Whitney | 23 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.6. | Regresión Sequence-to-One con Deep Learning para la predicción del indicador IDS | 23 |
| 3.6.1. | Redes Neuronales Recurrentes | 24 |
| 3.6.2. | Long Short-Term Memory | 25 |
| 3.7. | Clasificación con Deep Learning de recaídas y empeoramientos | 28 |
| 3.8. | Clasificación con Deep Learning de la severidad de la depresión | 30 |
| 3.8.1. | Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado al valor basal de PHQ-8 | 30 |
| 3.8.2. | Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado a todos los valores de PHQ-8 | 31 |
| 3.8.3. | Clasificación según el ajuste Cosinor en ventanas de 1 día, 2 semanas | 31 |
| 4. | Resultados | 33 |
| 4.1. | Definición de umbrales de pérdida de datos | 33 |
| 4.1.1. | Pérdida de datos en ráfagas | 33 |
| 4.2. | Aplicación del método Cosinor | 35 |
| 4.2.1. | Datos crudos y frecuencia cardíaca media por horas | 35 |
| 4.2.2. | Cosinor sincronizado a indicadores de la depresión | 39 |
| 4.3. | Relación del ajuste Cosinor con la severidad de la depresión | 40 |
| 4.4. | Predicción del indicador IDS con una red Sequence-to-One | 45 |
| 4.5. | Clasificación de recaídas y empeoramientos | 45 |
| 4.5.1. | Recaídas | 45 |
| 4.5.2. | Empeoramientos | 46 |
| 4.6. | Clasificación de la severidad de la depresión | 47 |
| 4.6.1. | Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado al valor basal de PHQ-8 | 47 |
| 4.6.2. | Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado a todos los valores de PHQ-8 | 48 |
| 4.6.3. | Clasificación según el ajuste Cosinor en ventanas de 1 día, durante 2 semanas | 50 |
| 5. | Conclusiones y líneas futuras | 51 |
| 5.1. | Principales conclusiones y discusión | 52 |
| 5.2. | Líneas futuras | 54 |
| | Bibliografía | 55 |

| | |
|---|-----------|
| Anexos | 61 |
| A. Cuestionarios para la obtención de los indicadores de la depresión | 63 |
| A.1. Cuestionario PHQ-8 | 63 |
| A.2. Cuestionario IDS-SR | 66 |
| B. Aplicación del método Cosinor sobre datos crudos de frecuencia cardíaca | 71 |
| C. Corrección de la acrofase obtenida con el método Cosinor | 75 |
| D. Estudio completo de diferencias significativas | 79 |
| D.1. Con PHQ-8 | 79 |
| D.2. Con IDS | 81 |
| E. Artículo para el XLI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2023) | 83 |

Lista de Acrónimos

- CIDI:** Composite International Diagnostic Interview
- DSM-V:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- FC:** Frecuencia cardíaca
- IDS:** Inventory of Depressive Symptomatology
- IoT:** Internet of Things
- LSTM:** Long Short-Term Memory
- MESOR:** Midline Estimating Statistic of Rhythm
- PHQ-8:** Patient Health Questionnaire
- PPG:** Señal fotopleletismográfica
- RNN:** Recurrent Neural Network
- SA:** Nodo sinoauricular
- TDM o MDD:** Trastorno depresivo mayor
- UTC:** Coordinated Universal Time

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| 1.1. Anatomía del corazón [1]. | 3 |
| 1.2. Obtención de la frecuencia cardíaca, contando el número de picos sistólicos [2]. | 4 |
| 1.3. Ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca [3]. | 5 |
| 1.4. Dispositivos <i>wearable</i> conectados en 2019-2022 [4]. | 6 |
| 1.5. Proceso de fotopleletismografía [5]. | 7 |
| 2.1. La plataforma RADAR-base: Recopilación, almacenamiento, gestión y descarga de los datos [6]. | 14 |
| 3.1. Ejemplo de representación de la frecuencia cardíaca a lo largo de una semana, con la frecuencia cardíaca media por horas superpuesta. | 17 |
| 3.2. Definición de las características de la función Cosinor [7]. | 19 |
| 3.3. Cosinor de una componente: test de hipótesis y estimación de parámetros [7]. | 20 |
| 3.4. Ejemplo de aplicación del ajuste Cosinor, sincronizado a los indicadores PHQ-8 e IDS, tomando como dato la frecuencia cardíaca en ventanas temporales de 1 semana, 2 semanas, 1 día a lo largo de 1 semana y 1 día a lo largo de 2 semanas. | 22 |
| 3.5. Ejemplo de arquitectura de una red neuronal completamente conectada (<i>fully-connected</i>). | 24 |
| 3.6. Ejemplo de arquitectura de una Red Neuronal Recurrente [8]. | 25 |
| 3.7. Ejemplo de arquitectura de una red LSTM [9]. | 26 |
| 3.8. Ejemplo de predicción de valores de IDS, a partir de secuencias derivadas del ajuste Cosinor de los 3 meses anteriores. | 26 |
| 3.9. Esquema de la red LSTM Sequence-to-One para la predicción del indicador IDS. | 27 |
| 3.10. Esquema de la red LSTM para la clasificación de recaídas y empeoramientos. | 29 |

| | |
|---|----|
| 3.11. Ejemplo de clasificación de recaídas y empeoramientos, a partir de secuencias derivadas del ajuste Cosinor de los 3 meses anteriores. | 29 |
| 4.1. Ajuste Cosinor en 1 día (lunes), con FC media por horas. | 36 |
| 4.2. Ajuste Cosinor en 1 día (martes), con FC media por horas. | 36 |
| 4.3. Ajuste Cosinor en 1 día (sábado), con FC media por horas. | 37 |
| 4.4. Ajuste Cosinor en 1 semana, con FC media por horas. | 37 |
| 4.5. Ajuste Cosinor en 2 semanas, con FC media por horas. | 38 |
| 4.6. Ajuste Cosinor, en ventanas temporales de 1 semana, sincronizado a los valores de PHQ-8. | 39 |
| 4.7. Ajuste Cosinor, en ventanas temporales de 2 semanas, sincronizado a los valores de PHQ-8. | 40 |
| 4.8. Distribución del parámetro de amplitud obtenido del análisis Cosinor, para los grupos de pacientes con depresión severa ($PHQ \geq 10$) y no severa ($PHQ < 10$), para ventanas temporales de (a) 1 semana, (b) 2 semanas, (c) 1 día, promediando 1 semana, (d) 1 día, promediando 2 semanas. | 42 |
| 4.9. Distribución del parámetro de amplitud obtenido del análisis Cosinor, para los grupos de pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$), para ventanas temporales de (a) 1 semana, (b) 2 semanas, (c) 1 día, promediando 1 semana, (d) 1 día, promediando 2 semanas. | 43 |
| 4.10. Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8, para una ventana temporal de 2 semanas. | 44 |
| 4.11. Matrices de confusión obtenidas en la validación y test del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 basal de cada paciente. | 47 |
| 4.12. Modelo <i>Coarse Tree</i> | 49 |
| 4.13. Matrices de confusión obtenidas en la validación y test del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 considerando todos los datos del paciente recogidos durante el periodo de seguimiento (18 meses), en ventanas de 2 semanas, el género y la edad de cada paciente. | 49 |
| B.1. Ajuste Cosinor en 1 día (lunes), con datos crudos. | 71 |
| B.2. Ajuste Cosinor en 1 día (martes), con datos crudos. | 72 |
| B.3. Ajuste Cosinor en 1 día (sábado), con datos crudos. | 72 |
| B.4. Ajuste Cosinor en 1 semana, con datos crudos. | 73 |
| B.5. Ajuste Cosinor en 2 semanas, con datos crudos. | 73 |

| | |
|---|----|
| C.1. Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8. | 75 |
| C.2. Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8. | 76 |
| C.3. Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8. | 76 |
| C.4. Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8. | 77 |
| D.1. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$) y no severa ($\text{PHQ-8} < 10$), para una ventana temporal de 1 semana. | 79 |
| D.2. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$) y no severa ($\text{PHQ-8} < 10$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 1 semana. | 80 |
| D.3. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$) y no severa ($\text{PHQ-8} < 10$), para una ventana temporal de 2 semanas. | 80 |
| D.4. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$) y no severa ($\text{PHQ-8} < 10$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 2 semanas. | 80 |
| D.5. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{IDS} \geq 26$) y no severa ($\text{IDS} < 26$), para una ventana temporal de 1 semana. | 81 |
| D.6. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{IDS} \geq 26$) y no severa ($\text{IDS} < 26$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 1 semana. | 81 |
| D.7. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{IDS} \geq 26$) y no severa ($\text{IDS} < 26$), para una ventana temporal de 2 semanas. | 81 |
| D.8. Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{IDS} \geq 26$) y no severa ($\text{IDS} < 26$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 2 semanas. | 82 |

Lista de Tablas

| | |
|--|----|
| 2.1. Datos del subconjunto de pacientes seleccionado para el estudio. Las variables “País” y “Género” muestran, entre paréntesis, el número de pacientes de cada categoría. En el caso de “Edad”, el formato es media \pm desviación típica, [mínimo valor, máximo valor]. | 15 |
| 4.1. Variación de los parámetros Cosinor al introducir ráfagas de pérdida de datos. Ventana temporal de 1 día. | 33 |
| 4.2. Variación de los parámetros Cosinor al introducir ráfagas de pérdida de datos. Ventana temporal de 1 semana. | 34 |
| 4.3. Variación de los parámetros Cosinor al introducir ráfagas de pérdida de datos. Ventana temporal de 2 semanas. | 35 |
| 4.4. Parámetros Cosinor, para distintos intervalos temporales, obtenidos con la FC media por horas. | 38 |
| 4.5. Pacientes que han superado el cribado, en base a la calidad de sus valores de PHQ-8 e IDS. | 40 |
| 4.6. Datos estadísticos y prueba U de Mann-Whitney para el MESOR procedente ajuste Cosinor sin promedidado, sincronizado a los valores de IDS, para cada una de las ventanas temporales. Datos para depresión no severa/severa. | 43 |
| 4.7. Datos estadísticos y prueba U de Mann-Whitney para la amplitud procedente ajuste Cosinor sin promedidado, sincronizado a los valores de IDS, para cada una de las ventanas temporales. Datos para depresión no severa/severa. | 44 |
| 4.8. Datos estadísticos y prueba U de Mann-Whitney para la acrofase procedente ajuste Cosinor sin promedidado, sincronizado a los valores de IDS, para cada una de las ventanas temporales. Datos para depresión no severa/severa. | 44 |
| 4.9. Resultados del aprendizaje de la red de clasificación de recaídas. | 46 |
| 4.10. Resultados del aprendizaje de la red de clasificación de empeoramientos. | 46 |

| | |
|--|----|
| 4.11. Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 basal de cada paciente. | 48 |
| 4.12. Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 basal, el género y la edad de cada paciente. | 48 |
| 4.13. Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 a lo largo de todos los datos del paciente, en ventanas de 2 semanas. | 49 |
| 4.14. Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 a lo largo de todos los datos del paciente, en ventanas de 2 semanas, el género y la edad de cada paciente. | 49 |
| 4.15. Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, utilizando únicamente el género y la edad de cada paciente. | 50 |
| 4.16. Resultados del aprendizaje de la red de clasificación de severidad, a través del ajuste Cosinor en intervalos de 1 día, durante las 2 semanas anteriores al valor de PHQ-8. | 50 |
| B.1. Parámetros Cosinor, para distintos intervalos temporales, obtenidos con los datos crudos de FC. | 71 |

Capítulo 1

Introducción

1.1. Contexto y motivación

Este proyecto se ha llevado a cabo dentro de las líneas de investigación del grupo BSICoS (Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation), perteneciente al Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A) de la Universidad de Zaragoza, así como al CIBER-BBN (Centro de Investigación Biomédica en Red - Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina). Está enmarcado dentro del proyecto europeo RADAR-CNS (Remote Assessment of Disease and Relapse – Central Nervous System), cuyo objetivo es desarrollar una plataforma para la monitorización remota de pacientes con depresión, esclerosis múltiple y epilepsia, por medio de dispositivos *wearable*.

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. Estos datos evidencian la necesidad de mejorar su tratamiento y de hacerlo accesible, no sólo a los países del primer mundo, sino también a aquellos en desarrollo, donde el acceso a la sanidad, especialmente en salud mental, es un lujo [10].

El trastorno depresivo mayor presenta una sintomatología variable para cada paciente. 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, que puede obtenerse de forma continua, robusta y poco costosa mediante dispositivos *wearable*, puede tener un papel importante.

La combinación de una medición continua y objetiva de la enfermedad, así como la realización de tests con respuestas subjetivas, basadas en la percepción del individuo (por ejemplo, PHQ-8 e IDS), puede ayudar a los equipos terapéuticos a conocer síntomas no detectables en un entorno extrahospitalario, y a desarrollar un tratamiento adaptado a las necesidades de cada paciente. Asimismo, la información recopilada

podría utilizarse para alertar, tanto al médico como al paciente, de una recaída futura. Así, se garantizaría la atención temprana y una mejora en la calidad de vida.

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

En este trabajo, se toma como punto de partida la base de datos del proyecto RADAR-CNS, compuesta por los datos de 600 pacientes con depresión. De todos los datos, se selecciona un subconjunto de pacientes, atendiendo a la calidad de sus datos y su registro de recaídas. Además, se evalúa la calidad de dichos datos y se establecen umbrales de pérdida de datos admisible. Con todo ello, el objetivo del trabajo es estudiar la circadianidad en el ritmo cardíaco de dichos pacientes, por medio del método Cosinor. La información obtenida con este método se relaciona con indicadores de la depresión, así como con la gravedad de ésta (depresión severa o no severa). Finalmente, se diseñan redes neuronales para la predicción del valor de uno de los indicadores, así como la clasificación de empeoramientos, recaídas y la severidad de la depresión, aprendiendo de los datos registrados.

Además, debido al elevado volumen de datos disponibles para el estudio, se tiene en especial consideración la automatización del trabajo. Esto permite tratar de forma eficiente el subconjunto de datos, así como abre la posibilidad de extender el estudio a la base completa de pacientes en líneas futuras.

El estudio está relacionado y contribuye a los siguientes Objetivos de Desarrollo Sostenible [11]:

- 3.4. Para 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar.
- 8.2. Lograr niveles más elevados de productividad económica mediante la diversificación, la modernización tecnológica y la innovación, entre otras cosas centrándose en los sectores con gran valor añadido y un uso intensivo de la mano de obra.
- 9.5. Aumentar la investigación científica y mejorar la capacidad tecnológica de los sectores industriales de todos los países, en particular los países en desarrollo, entre otras cosas fomentando la innovación y aumentando considerablemente, de aquí a 2030, el número de personas que trabajan en investigación y desarrollo por millón de habitantes y los gastos de los sectores público y privado en investigación y desarrollo.

- 9.b. Apoyar el desarrollo de tecnologías, la investigación y la innovación nacionales en los países en desarrollo, incluso garantizando un entorno normativo propicio a la diversificación industrial y la adición de valor a los productos básicos, entre otras cosas sectores público y privado en investigación y desarrollo.

La principal meta que persigue es la mejora de la salud mental, con los beneficios económicos y productivos que supone para la sociedad, sobre todo en países en desarrollo, donde el acceso a la atención psiquiátrica está limitado.

En definitiva, el trastorno depresivo mayor supone un perjuicio a la salud y economía muy elevado. Consecuentemente, la monitorización de esta enfermedad con dispositivos *wearable* se presenta como una opción atractiva. Estos dispositivos disponen de la tecnología necesaria para realizar medidas con la suficiente calidad y tienen un coste relativamente bajo. Además, su alta aceptación e inclusión en nuestra sociedad lo convierten en un método sencillo para el paciente. Por todos estos motivos, se convierten en una alternativa con mucho futuro, siempre y cuando se apliquen los análisis adecuados.

1.2. El ritmo cardíaco y su circadianidad

El corazón está dotado de un sistema para generar impulsos eléctricos rítmicos, que producen la contracción del músculo cardíaco, y conducir esos estímulos rápidamente por todo el corazón [1].

El ciclo cardíaco es iniciado por la generación espontánea de un potencial de acción en el nodo sinoauricular (SA). Esta señal se transmite a través del sistema excitoconductor, hacia las aurículas y ventrículos, para producir los fenómenos de sístole y diástole.

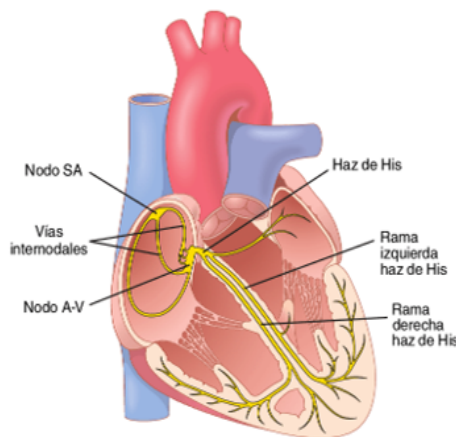


Figura 1.1: Anatomía del corazón [1].

La frecuencia cardíaca (FC) en reposo es el número de latidos del corazón por minuto (bpm) cuando el paciente está despierto y descansado. Un ritmo normal oscila entre los 60 y 100 bpm, variando según la edad y condición física. En personas activas, el ritmo cardíaco en reposo suele ser más bajo. Esto se debe a que el músculo del corazón está en mejores condiciones y necesita trabajar menos para mantener un latido constante [12].

La señal fotopleletismográfica (PPG, de sus siglas en inglés) registra información del volumen sanguíneo arterial, con mediciones de luz en dos modos, reflejada o transmitida, a través de tejidos. En la mayoría de los dispositivos *wearable*, la señal PPG se adquiere en el modo de reflectancia, como se desarrollará en el siguiente apartado. Esta señal permite estimar la frecuencia cardíaca, basándose en los cambios en el volumen sanguíneo debidos al bombeo del corazón [13].

La señal PPG es ampliamente utilizada para medir la frecuencia cardíaca, que puede estimarse contando el número de picos sistólicos por minuto. Para poder detectar los picos de forma robusta, suele ser necesario tratar (identificar y corregir o descartar) los artefactos de movimiento, que constituyen el talón de Aquiles de la señal PPG, en especial cuando se registra durante la vida diaria. También es habitual utilizar algún algoritmo de *tracking* para asegurar que la estimación de la frecuencia cardíaca no varía excesivamente de ventana a ventana [14]. Sin embargo, la mayoría de los fabricantes de dispositivos *wearable* utilizan su propio algoritmo propietario para llevar a cabo esta tarea y no es posible tener acceso a la señal PPG registrada ni a los algoritmos utilizados sino, únicamente, a la estimación de la frecuencia cardíaca.

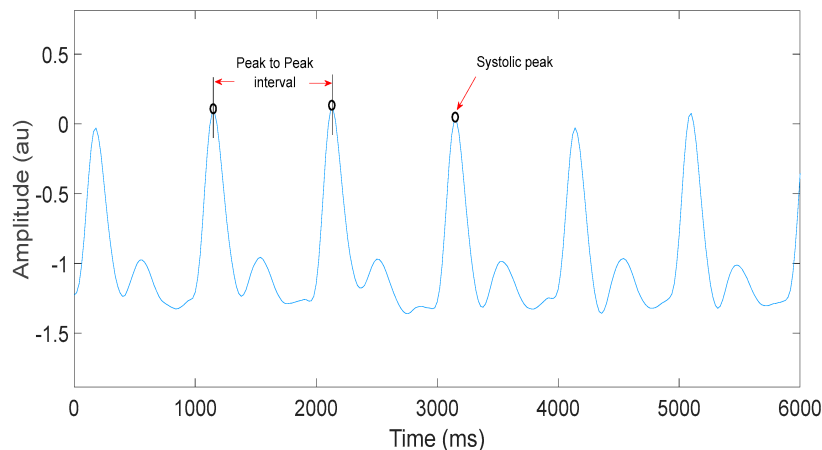


Figura 1.2: Obtención de la frecuencia cardíaca, contando el número de picos sistólicos [2].

Respecto a la circadianidad, 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. Se trata de un reflejo y respuesta a cambios ambientales. En definitiva, es un fenómeno que produce cambios fisiológicos cíclicos en el periodo entre el día y la noche [15].

La fisiología es rítmica y quebrantar dichos ritmos puede generar graves consecuencias para la salud [16]. Existen diversos motivos por los que podría verse alterada, como lesiones cerebrales, síndromes del desfase horario (“*jet lag*”), el trabajo por turnos o, en el caso que ocupa a este estudio, un trastorno de depresión mayor.

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 [17]. Uno de los aspectos estudiados de la circadianidad es su influencia en el ritmo cardíaco. Estudios apuntan a su significancia, presentando un mínimo entre las 23:00h y las 06:00h, y un máximo entre las 10:00h y las 20:00h [18]. Como muestra la Figura 1.3, la frecuencia cardíaca aumenta bruscamente durante la mañana hasta alcanzar un pico, alrededor del mediodía. A partir de entonces, cae de manera progresiva, hasta llegar a su valor más bajo en torno a las dos de la madrugada. Posteriormente, aumenta tras el despertar, volviendo a repetirse esta oscilación día tras día.

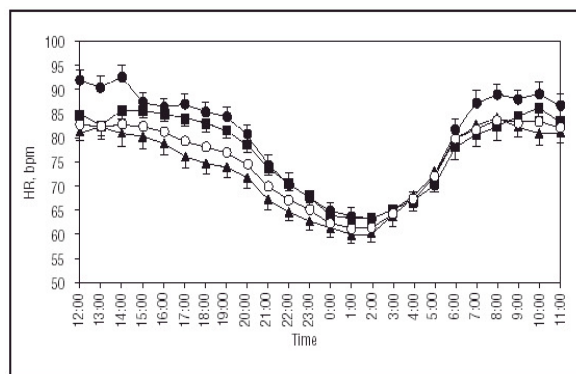


Figura 1.3: Ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca [3].

Una forma de evaluar la 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, definidos como una función de variable tiempo, que se describirá más adelante.

1.3. Uso de dispositivos *wearable* para la monitorización de la frecuencia cardíaca

El uso de dispositivos *smartphone* y *wearable* ha aumentado exponencialmente en la última década. Estas tecnologías brindan la oportunidad de recoger datos de los sujetos por medio de sensores no intrusivos, que apenas requieren de manipulación por parte del usuario, como sería el caso de la pulsera Fitbit [12]. Tienen alta demanda en el campo médico, y se pueden utilizar como un canal común entre el doctor y su paciente, facilitando la trasmisión de información y permitiendo una monitorización mucho más precisa, continuada en el tiempo y adaptada a las necesidades de cada paciente [19].

Según estudios recientes [4], el número de dispositivos *wearable* conectados se incrementa cada año, desde los 722 millones en 2019 hasta los 1.110 millones en 2022. Entre ellos, se encuentran las pulseras inteligentes utilizadas en este estudio.

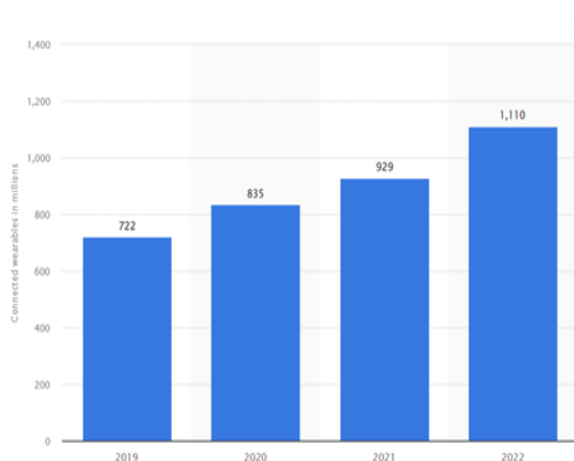


Figura 1.4: Dispositivos *wearable* conectados en 2019-2022 [4].

El porcentaje de usuarios entre 16 y 64 años de pulseras inteligentes en el último año es un factor a considerar. Se trata de un número significativo, especialmente en España. Es el segundo país del mundo con mayor porcentaje de usuarios, con un 25,7% [20].

En la actualidad, existen infinidad de dispositivos *wearable* capaces de realizar mediciones de la frecuencia cardíaca, así como otros parámetros (número de pasos, gasto calórico, calidad del sueño...). En este estudio, los pacientes han utilizado una pulsera Fitbit, que les ha monitorizado durante el día y la noche, a lo largo de su vida cotidiana.

Los dispositivos Fitbit poseen un sensor óptico, que parpadea con luces LED verdes a una frecuencia de cientos de veces por segundo. También disponen de fotodiodos, sensibles a la luz, que detectan la luz reflejada, que es función de los cambios de volumen sanguíneo en los capilares de la muñeca. De esta forma se obtiene la señal

PPG, de cuyo post-procesado se deriva la frecuencia cardíaca, medida en número de latidos por minuto (bpm). Las luces LED son verdes porque se trata de la longitud de onda (540 nm) que maximiza la señal detectada en los capilares cercanos a la superficie de la piel [12].

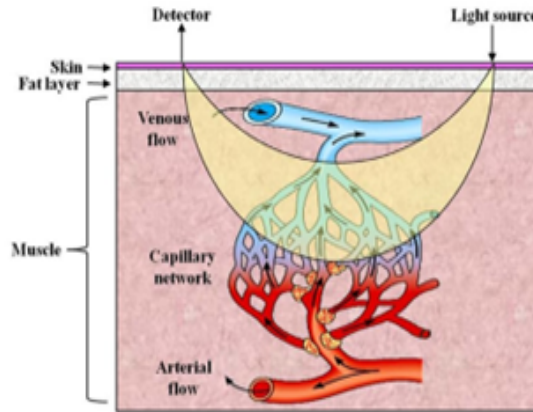


Figura 1.5: Proceso de fotopletismografía [5].

La pulsera Fitbit proporciona datos de frecuencia cardíaca cada 5 segundos, aproximadamente, al menos cuando el sujeto está quieto y en reposo. Sin embargo, en periodos de actividad o movimiento, es habitual que el tiempo entre dos estimaciones de frecuencia cardíaca aumente, pudiendo incluso estar minutos sin proporcionar ningún dato.

Un factor clave en la monitorización con *smartphones* y *wearables* es el compromiso que requiere por parte del paciente. No solo debe consentir que sus datos personales se utilicen, sino que debe estar motivado a llevar la pulsera a diario e interactuar con la aplicación para responder a cuestionarios. La depresión es una enfermedad caracterizada por la pérdida de la motivación, lo que podría suponer una barrera para el éxito de protocolos médicos digitales. Por eso, para la selección del modelo a utilizar en este estudio, se tuvieron en cuenta el precio, la variedad de medidas capaz de tomar, la duración de su batería, la comodidad y la sencillez en el uso. Además de estos beneficios, para lograr una recopilación de datos duradera en el tiempo, es muy importante la propia experiencia del paciente. Utilizar un dispositivo *wearable* de venta al público y marca reconocible evita la estigmatización del paciente, al tratarse de la misma pulsera que llevaría cualquier otro ciudadano. Al mismo tiempo, su interfaz de uso es sencilla, combatiendo la posibilidad de que el paciente no se sienta motivado a utilizarlo.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, en el proyecto RADAR-CNS se optó por utilizar las pulseras inteligentes Fitbit Charge 2/3.

1.4. El trastorno depresivo mayor (TDM) y su impacto en la sociedad

El trastorno depresivo mayor (TDM o MDD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad debilitante caracterizada por un bajo estado de ánimo, disminución de los intereses, deterioro de las funciones cognitivas, síntomas vegetativos (como trastornos del sueño o del apetito) y alteración de la actividad psicomotora. Se caracteriza por, al menos, un episodio depresivo de duración superior a 2 semanas, de acuerdo con el DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) [21].

Afecta a un 6 % de la población adulta mundial y está relacionada con un mayor riesgo a desarrollar otros trastornos como la diabetes, enfermedades cardiovasculares e infartos. Al mismo tiempo, se estima que un 50 % de los 800.000 suicidios ocurridos en el mundo, a largo de un año, se producen durante un episodio depresivo [22]. Se trata del trastorno psiquiátrico más común, y una de las enfermedades más habituales en países desarrollados.

En España, la depresión se ha convertido durante los últimos años en un problema de salud pública de gran importancia, suponiendo al Estado una alta inversión en sanidad. Casi un 20 % de los españoles ha sufrido algún trastorno mental en algún momento de su vida, según criterios del DSM-V, siendo más alta la probabilidad de que una persona sufra depresión a que padezca otros trastornos mentales. En todo ello radica la necesidad de investigar, con objetivo de realizar un diagnóstico precoz, que desemboque en un adecuado tratamiento [23].

La depresión es un objetivo trascendental en la política de salud pública, con un coste total estimado en 118 billones de euros en Europa, siendo la mayor parte de esta cifra (61 %) debida a los costes indirectos que suponen las bajas por enfermedad y pérdidas de productividad. En el caso de España, la carga económica de la depresión se estima en 5.005 millones de euros anuales [24].

Por todo lo expuesto, el trastorno depresivo mayor supone un gran impacto sobre la salud de la población. Constituye un elevado coste económico, cuantificando la utilización de recursos atribuidos a la enfermedad, además de un empeoramiento en la calidad de vida, y de la discapacidad que produce a lo largo de los años vividos [25].

Aunque algunos pacientes experimentan un solo episodio de TDM a lo largo de su vida, se está convirtiendo cada vez más en una condición crónica, caracterizada por periodos de recaídas y recuperaciones. En este escenario, se ponen en valor las herramientas de monitorización de síntomas y la identificación de indicadores prematuros de recaída [26].

1.5. Pruebas médicas para la evaluación de la depresión: los cuestionarios PHQ-8 e IDS

Existen diversos instrumentos que permiten al psicólogo o psiquiatra evaluar la presencia y gravedad de la depresión. Dos de ellos son los cuestionarios *Patient Health Questionnaire* (PHQ-8) e *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS). Se trata de herramientas de diagnóstico de la presencia y severidad de la depresión, de acuerdo con los criterios del DSM-V [21].

1.5.1. Patient Health Questionnaire (PHQ-8)

Compuesto por 8 ítems o preguntas acerca del número de días, durante las anteriores 2 semanas, que el paciente ha experimentado un síntoma particular de la depresión. Las preguntas son evaluadas en una escala de ‘0’ (nunca) a ‘3’ (casi todos los días). La puntuación de los 8 ítems se suma, obteniendo un resultado final, variable entre 0 y 24. El estudio considera un $\text{PHQ-8} \geq 10$ como indicativo de depresión severa. Este cuestionario se realiza cada 2 semanas [27].

El Anexo A.1 contiene el cuestionario PHQ-8 en español.

1.5.2. Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)

Contiene 30 ítems o preguntas, evaluados en una escala de ‘0’ (síntoma no presente) a ‘3’ (presencia severa), durante los últimos 7 días. La puntuación de los 30 ítems se suma para obtener un resultado total, variable entre 0 y 84 (algunas preguntas no puntúan). Existen varios umbrales, el estudio se centra en el umbral de depresión severa ($\text{IDS} \geq 26$). Este cuestionario se realiza a intervalos regulares, habitualmente cada 3 meses [28].

Una variante es el IDS-SR (*self report*), que permite que sea el propio paciente quien responda al cuestionario. El Anexo A.2 contiene el cuestionario IDS-SR en inglés.

1.6. Objetivos del estudio

Los objetivos principales de este Trabajo Final de Grado son:

- Realización de un estudio de la variación circadiana, a través del método Cosinor, en la frecuencia cardíaca de pacientes con depresión, para comprobar si dicho trastorno produce una pérdida de su ritmo circadiano.

- Clasificación de empeoramientos, recaídas, severidad de la depresión, así como predicción de valores de marcadores de la severidad de la depresión como el IDS, por medio de métodos de *Machine Learning*, como las redes neuronales LSTM (Long Short-Term Memory).

De ellos se derivan los siguientes objetivos secundarios:

- Automatización de la lectura y cribado de los datos, aplicación del método Cosinor y predicciones.
- Comprobación de la robustez de este método ante la pérdida de datos, circunstancia habitual en dispositivos *wearable*. Establecimiento de umbrales de pérdida de datos admisible.

Para cumplir estos objetivos, el principal reto que se plantea coincide, a su vez, con su mayor ventaja: el gran volumen de datos del que se dispone. La base de datos completa contiene una recopilación de datos de 600 pacientes, en el transcurso de 18 meses en la mayoría de los casos. De todos ellos, es necesario hacer un cribado de los datos que realmente son útiles. No se trata de señales obtenidas en un entorno controlado de laboratorio y durante un periodo breve de tiempo, sino de datos obtenidos de manera continua durante el día a día. Al ser un estudio en condiciones reales, sus resultados podrían ser más extrapolables.

1.7. Organización de la memoria

En adelante, la memoria se organiza del siguiente modo:

- En el Capítulo 2, se describe la base de datos de la que se alimenta el trabajo. Se detalla tanto la plataforma RADAR-base, donde se han recolectado y almacenado los datos, como el subconjunto de datos escogidos para este estudio.
- A lo largo del Capítulo 3, se describen los métodos utilizados a lo largo del estudio: el procesado básico de los datos, aplicación del método Cosinor, definición de umbrales de pérdida admisible de datos, sincronización con los indicadores de la depresión y prueba U de Mann-Whitney. Además, el diseño de 4 redes neuronales: una con regresión para la predicción del indicador IDS, dos con clasificación según recaída o empeoramiento y una cuarta con clasificación según la severidad de la depresión, así como diversos modelos de clasificación diseñados con la aplicación Classification Learner de Matlab.

- El Capítulo 4 está dedicado a la exposición de los resultados obtenidos con cada uno de los métodos.
- Finalmente, en el Capítulo 5, se discuten dichos resultados y su posible relación con los obtenidos en otros estudios. Además, se recogen las conclusiones derivadas del proyecto, así como posibles líneas futuras de trabajo.

Capítulo 2

Materiales

2.1. Descripción de la base de datos

El corazón del proyecto RADAR-CNS es un estudio de seguimiento, RADAR-MDD, que ha monitorizado a pacientes con trastorno depresivo recurrente. Los participantes han utilizado tecnologías de medición remotas y, a la par, se ha realizado un seguimiento de sus resultados clínicos (especialmente, aunque no únicamente, de las recaídas) a lo largo de la vida cotidiana. En el estudio, cuya recolección de datos finalizó en abril de 2021, han participado pacientes de 3 ciudades europeas (Londres, Ámsterdam y Barcelona). Con la participación del 80 % de ellos durante todo el periodo de seguimiento, supone un compromiso excelente y convierte RADAR-MDD en el estudio de medición remota paramétrica en pacientes con depresión más grande del mundo hasta la fecha [29].

La base de datos completa de RADAR-MDD contiene información de 600 pacientes con trastorno depresivo mayor, recogida durante un periodo de seguimiento de 18 meses, aproximadamente. Los datos de los pacientes han sido recopilados por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (España), King's College London (Reino Unido) y Amsterdam University Medical Centre (Países Bajos).

Para ello, los pacientes han utilizado una pulsera Fitbit durante su vida cotidiana, que ha recogido datos, como la frecuencia cardíaca o el número de pasos. De forma paralela, han hecho uso de una aplicación móvil, con la que se han realizado cuestionarios y test del habla. Ha sido desarrollada por RADAR-CNS.

Para recopilar y almacenar los datos, el proyecto RADAR ha creado una plataforma IoT (*Internet of Things*) de código abierto, llamada RADAR-base, utilizada para recolectar datos a tiempo real de los dispositivos *wearable* y la aplicación, en el contexto de estudios clínicos de mHealth (*mobile health*). Durante el transcurso de RADAR-CNS (proyecto que, además de la depresión, engloba la epilepsia y la esclerosis múltiple) se

generaron en torno a 60 TiB de datos [30]. Toda la información está encriptada y se asegura el anonimato del paciente.

De todas las variables registradas, para el propósito de este estudio, se han seleccionado la frecuencia cardíaca (registrada por el dispositivo *wearable*), recaídas, empeoramientos, PHQ-8 e IDS (respondiendo a una notificación y completando un cuestionario en el teléfono móvil cada 2 semanas y 3 meses, respectivamente). Todos estos datos van acompañados de su variable temporal correspondiente, indicando la fecha en la que fueron tomados.

Toda esta información se podría utilizar para predecir cambios futuros en su estado de salud. Por ejemplo, se abre la posibilidad de predecir indicadores, reconocer empeoramientos o recaídas.



Figura 2.1: La plataforma RADAR-base: Recopilación, almacenamiento, gestión y descarga de los datos [6].

Por la complejidad de la base de datos, se ha escogido un subconjunto de todos los pacientes, en base a la cantidad de datos disponibles, tanto de frecuencia cardíaca como de recaídas e indicadores de la depresión. La Tabla 2.1 recoge la información sobre los 203 pacientes seleccionados.

Los datos de frecuencia cardíaca están almacenados en ficheros .csv, separados para cada paciente. La mayoría de pacientes tienen sus datos repartidos en varios ficheros .csv, lo que requiere automatizar su agrupación y lectura.

En el caso de los cuestionarios PHQ-8, IDS, datos de recaídas y empeoramientos, se dispone de tablas únicas con los datos de todos los pacientes en ellas. En este caso, el trabajo de automatización consiste en seleccionar de la tabla los datos de interés correspondientes a cada paciente seleccionado.

Las variables binarias recaída (*relapse*) y empeoramiento (*deterioration*) derivan de los valores de IDS registrados. La recaída se produce cuando el paciente está en estado “sintomático” ($IDS \geq 26$ y cumple los criterios CIDI¹) tras haber estado previamente en estado “sin síntomas” ($IDS \leq 21$ y no cumple los criterios CIDI). Por otro lado, se considera empeoramiento cuando la diferencia entre el valor de IDS actual y el previo, dividida entre la desviación estándar del registro de valores de IDS de ese paciente, es ≥ 2 .

| N | País | Género | Edad |
|-----|---|-----------------------------|------------------------------|
| 203 | Reino Unido (112), España (51), Países Bajos (40) | mujer (144), hombre (59) | $53,24 \pm 15,15$ [24,84] |

Tabla 2.1: Datos del subconjunto de pacientes seleccionado para el estudio. Las variables “País” y “Género” muestran, entre paréntesis, el número de pacientes de cada categoría. En el caso de “Edad”, el formato es media \pm desviación típica, [mínimo valor, máximo valor].

¹*Composite International Diagnostic Interview*, otro instrumento de diagnóstico clínico del trastorno depresivo mayor [31].

Capítulo 3

Métodos

3.1. Acondicionamiento y preprocesado de los datos

Como primera aproximación, se seleccionan los datos de cada paciente a estudiar. De todo su registro de datos, se toma una semana y se representa la evolución de la frecuencia cardíaca, acompañada de su eje temporal. Sobre ésta, se superpone el cálculo de la frecuencia cardíaca media por horas. Se ofrecen dos alternativas de ahora en adelante, trabajar con los datos crudos o, por el contrario, trabajar con la FC media por horas, señal considerablemente más suavizada.

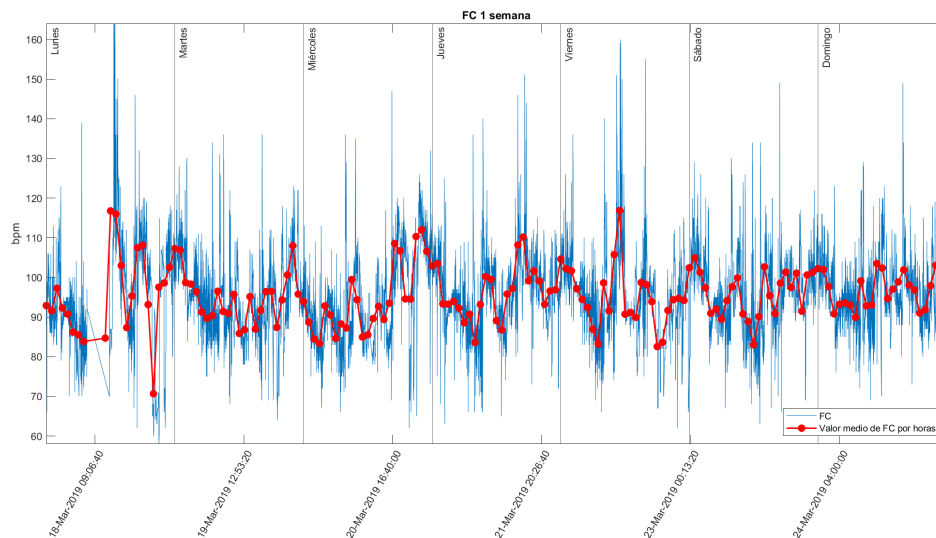


Figura 3.1: Ejemplo de representación de la frecuencia cardíaca a lo largo de una semana, con la frecuencia cardíaca media por horas superpuesta.

La frecuencia cardíaca ha sido medida en latidos por minuto (bpm, de las siglas en inglés). Respecto al eje temporal, presenta una singularidad propia de dispositivos electrónicos digitales: su medida temporal está hecha en tiempo POSIX. Se trata de un sistema que mide la cantidad de segundos transcurridos desde la medianoche del

1 de enero de 1970, en UTC (*Coordinated Universal Time*) [32], sin contar segundos intercalares (ajustes de un segundo que mantienen el estándar cercano al tiempo solar medio) [33]. Una de las ventajas de esta medida es que no cambia, independientemente de la localización, por lo que resulta de gran utilidad en este estudio. Requiere, sin embargo, una conversión de estos datos al formato *datetime* UTC, en su visualización, para resultar comprensibles.

La búsqueda de intervalos temporales se simplifica al disponer de un eje temporal en tiempo POSIX. Un desplazamiento de, por ejemplo, una semana, supone un incremento o disminución de 604800 segundos. Además, para facilitar el análisis de los datos en semanas, se decide comenzar con el primer lunes del que se tienen datos.

La irregularidad en los intervalos de toma de datos del dispositivo *wearable*, explicada en el Apartado 1.3, puede dar problemas en la búsqueda de un momento específico, ya que es posible que no haya datos en ese instante particular. Por ello, se lleva a cabo una interpolación al valor más cercano en la búsqueda del valor de eje temporal que interesa.

Todas estas consideraciones atienden al gran volumen de datos del que se dispone, posibilitando la automatización en la lectura y los cálculos con todos los datos disponibles de cada paciente seleccionado.

3.2. El método Cosinor

Como se ha desarrollado en la Introducción, la frecuencia cardíaca se comporta de acuerdo a los ritmos circadianos, en los que se supone un periodo conocido de 24 horas. La cronobiología es una disciplina cuyo campo de acción se centra en el estudio de eventos biológicos en relación con el tiempo [34]. Así, el tiempo se convierte en un factor primordial en los métodos de análisis de datos.

El método Cosinor es un modelo de regresión ampliamente utilizado en el análisis de series temporales de datos [7]. Este método utiliza mínimos cuadrados para ajustar dichas series a funciones sinusoidales. Es aplicable a datos no equidistantes, ventaja significativa en el análisis que nos ocupa. En nuestro caso particular, vamos a aplicar este método con el objetivo de estudiar potenciales alteraciones en los ritmos biológicos/circadianos de la frecuencia cardíaca, que pueden estar asociadas a afecciones, como la depresión.

El modelo de una componente se define por la Ecuación 3.1,

$$Y(t) = M + A\cos(2\pi t/\tau + \phi) + e(t) \quad (3.1)$$

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. La Figura 3.2 muestra gráficamente la función. El doble de la amplitud ($2A$) es la medida de cambio predecible en un ciclo.

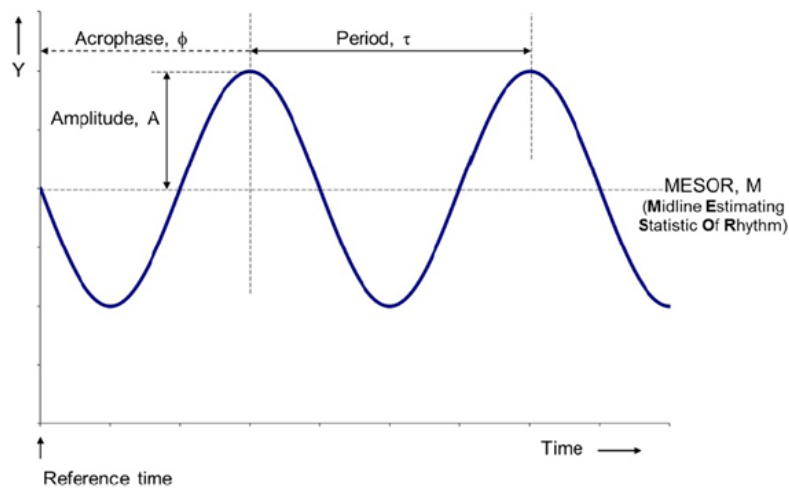


Figura 3.2: Definición de las características de la función Cosinor [7].

El principio del método de mínimos cuadrados es minimizar la suma residual de cuadrados (RSS), esto es, la suma de las diferencias al cuadrado entre las medidas obtenidas a lo largo del tiempo y los valores estimados por el modelo en los mismos instantes temporales.

La Figura 3.3 muestra la aplicación gráfica del método. Las imágenes superiores contienen el ajuste de los datos por mínimos cuadrados. Cuanto mayor es la suma residual de cuadrados, existe mayor incertidumbre en la estimación de los parámetros. Las imágenes inferiores muestran los diagramas 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, esto es, la amplitud no puede ser 0, (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. Cuando la circunferencia sí que recoge el centro del reloj (ejemplo de la derecha), la hipótesis nula “no hay variación significativa de la amplitud” se acepta.

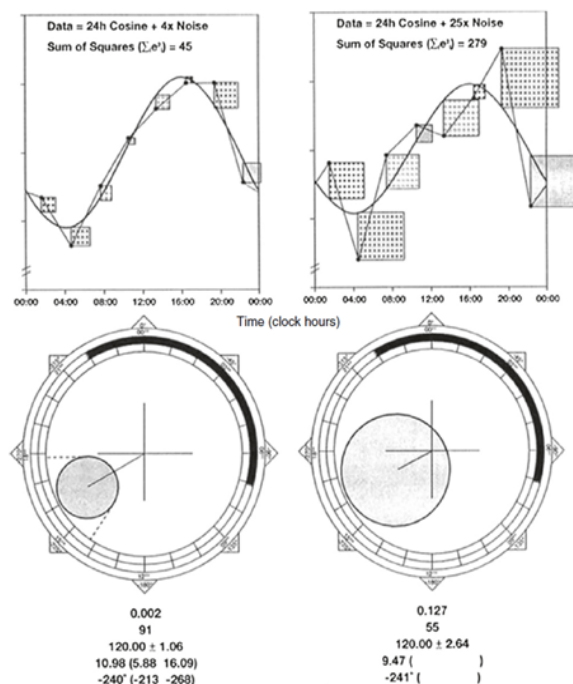


Figura 3.3: Cosinor de una componente: test de hipótesis y estimación de parámetros [7].

Existe una implementación del método Cosinor en Matlab [35], que tiene como parámetros de entrada el eje temporal y los valores de la serie en dicho eje. Además, se introduce la duración del ciclo como una velocidad angular $\omega=2\pi/\tau$, donde τ corresponde con el periodo, que es 1 día. Tratando con datos crudos, con eje temporal en segundos, $\omega=2\pi/(24\times 60\times 60)$ rad/s. En el caso de introducir la frecuencia cardíaca media por horas, $\omega=2\pi/24$ rad/h. El umbral de significancia es del 5% (p-valor<0.05).

3.3. Definición de umbrales de pérdida de datos

Una circunstancia habitual en las medidas tomadas por dispositivos *wearable* es la pérdida de datos, ya sea por una mala colocación de la pulsera, movimientos bruscos, periodos de carga de la batería, etc. 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.

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

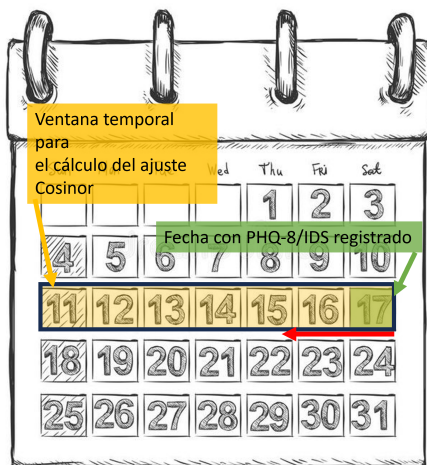
Con el objetivo de relacionar los parámetros Cosinor con los resultados de los test PHQ-8 e IDS, se realiza un ajuste Cosinor sincronizado a dichos indicadores de la depresión. Esto quiere decir que, tomando como referencia la fecha de registro de cada uno de los indicadores, se aplica el método Cosinor a las ventanas de 1 y 2 semanas que le preceden. Además, para comprobar las posibles diferencias, se realizará el ajuste Cosinor también en ventanas de 1 día durante 1 y 2 semanas previas.

La Figura 3.4 muestra un ejemplo gráfico de cómo se aplica el ajuste Cosinor sincronizado, para cada una de las posibilidades de ventana temporal.

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. Con ello se pretende, en apartados posteriores, relacionar los parámetros descriptores de la variabilidad circadiana de la FC con los resultados de los test, así como llevar a cabo predicciones de futuros resultados en los cuestionarios, como posibles recaídas, empeoramientos o conocer la severidad de la depresión.

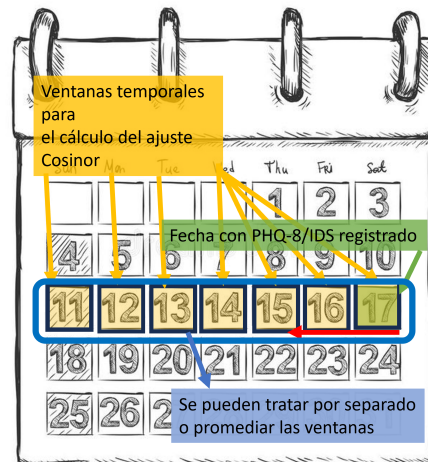
Tras la observación de los resultados, se decide añadir un cribado adicional. Para que un paciente sea incluido en el análisis, se exige que tenga, al menos, 12 valores de PHQ-8 (test realizado cada 2 semanas) con Cosinor simultáneo en un periodo igual o inferior a 1 año. En el estudio de IDS, se exigen los 4 valores (test trimestral) en un año. Como los datos del paciente no se extienden, por lo general, a lo largo de exactamente 1 año, este umbral se traslada a la duración que tenga, proporcionalmente.

El cribado se aplica, por separado, a los ajustes Cosinor de 1 y de 2 semanas, sincronizados con PHQ-8 e IDS.



Ventana temporal de 1 semana

(a)



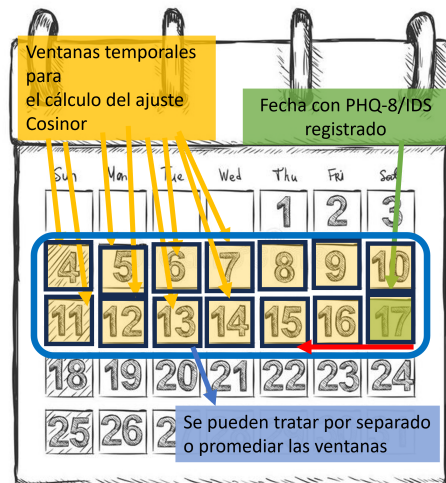
Ventana temporal de 1 día, durante 1 semana

(b)



Ventana temporal de 2 semanas

(c)



Ventana temporal de 1 día, durante 2 semanas

(d)

Figura 3.4: Ejemplo de aplicación del ajuste Cosinor, sincronizado a los indicadores PHQ-8 e IDS, tomando como dato la frecuencia cardíaca en ventanas temporales de 1 semana, 2 semanas, 1 día a lo largo de 1 semana y 1 día a lo largo de 2 semanas.

3.5. 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. Como se ha explicado en la Introducción, 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.

3.5.1. La prueba U de Mann-Whitney

La prueba U de Mann-Whitney (también conocida como prueba de suma de rangos Wilcoxon) es un método estadístico no paramétrico, utilizado en la comparación de dos conjuntos de datos independientes, cuando no siguen una distribución normal o son de tipo ordinal. Esta prueba es una alternativa a la prueba t de Student, que se utiliza cuando los supuestos necesarios para aplicar la prueba t no se cumplen.

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 conjuntos de datos relacionados.

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.

3.6. Regresión Sequence-to-One con Deep Learning para la predicción del indicador IDS

La inteligencia artificial es una disciplina con gran desarrollo en los últimos años. Las redes neuronales tratan de emular capacidades humanas, como identificar o asociar hechos. Igual que ocurre con los seres humanos, los algoritmos de las redes neuronales resuelven situaciones acudiendo a su experiencia acumulada. De esta forma, podemos recurrir a ellas para tratar de predecir la evolución del paciente, en base a los datos capturados por el dispositivo *wearable*.

Requieren un proceso previo de aprendizaje, conocido como entrenamiento (*training*), donde se ajusta el valor de los pesos w en la dirección que disminuye el error, con una actualización proporcional a la derivada parcial de la función de error con respecto al peso actual (algoritmo de gradiente, aplicación de la regla de la cadena en *back-propagation* [36]). Los datos utilizados en este proceso se conocen como datos de entrenamiento. La función de coste trata de determinar el error entre el valor estimado y el valor real, con el fin de optimizar los parámetros de la red neuronal. Se considera que el aprendizaje ha terminado cuando el valor de los pesos se mantiene estable.

El paso siguiente es comprobar si la red es capaz de resolver nuevos problemas de la misma naturaleza que aquellos con los que ha sido entrenada. Se conoce como validación o test, y requiere un nuevo conjunto de datos, conocidos como datos de testeo. Los resultados de la red neuronal se comparan con las soluciones conocidas, para comprobar su funcionamiento.

Partiendo de una red básica, existen infinitud de combinaciones, así como métodos de optimización según cada situación particular. El artículo [37] desarrolla más detalladamente los fundamentos básicos de las redes neuronales.

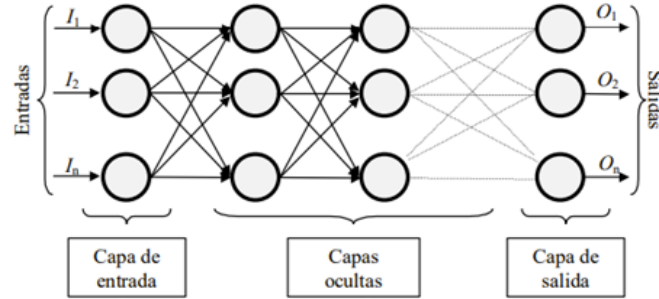


Figura 4.1: ejemplo de una red neuronal totalmente conectada.

Figura 3.5: Ejemplo de arquitectura de una red neuronal completamente conectada (*fully-connected*).

3.6.1. Redes Neuronales Recurrentes

Las Redes Neuronales Recurrentes (RNN, de las siglas en inglés) [38] son una de las principales arquitecturas. El defecto de las redes neuronales [39] es que sólo son capaces de procesar un dato cada vez (por ejemplo, una imagen) y no secuencias de datos (un vídeo). Las RNN resuelven este problema, presentando flexibilidad en el tamaño de la secuencia de datos de entrada y, además, teniendo en cuenta la correlación entre los elementos de la secuencia.

Un tipo de RNN es el *Sequence-to-One* (o *Many-to-One*), donde la entrada es una secuencia y la salida es un único valor, por ejemplo, una categoría. En el caso que nos ocupa, los parámetros Cosinor de la FC media por horas (MESOR, amplitud y acrofase) serían las secuencias de entrada, y la categoría sería el valor de IDS.

Las redes RNN se “desenrollan” en tantas capas como pasos temporales o datos hay en la secuencia [8]. Esto origina un nuevo problema: si la secuencia temporal analizada es muy larga, el entrenamiento de la red se hace muy difícil. Durante la actualización de los pesos, es posible que el gradiente se reduzca a valores muy pequeños, que irán disminuyendo exponencialmente al propagarse por la red hasta desaparecer (*vanishing gradient problem* [40]). También es posible el suceso contrario: si el gradiente es muy elevado, crecerá exponencialmente en su propagación hasta que el modelo deje de ser estable (*exploding gradient problem* [41]). En definitiva, el problema es que las RNN almacenan los datos previos en una memoria a corto plazo. Cuando la memoria se llena, simplemente elimina la información más antigua y añade los nuevos datos.

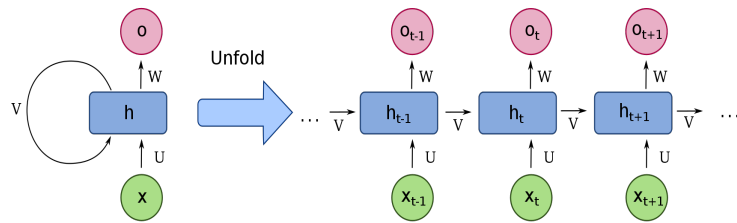


Figura 3.6: Ejemplo de arquitectura de una Red Neuronal Recurrente [8].

3.6.2. Long Short-Term Memory

Las redes Long Short-Term Memory (LSTM) son una alternativa al problema de las redes RNN [9]. Para ello, seleccionan parte de la información y la almacenan en una memoria a largo plazo (*Cell State*). Además, mantienen la memoria a corto plazo de las RNN (*Hidden state*).

La Figura 3.7 muestra un ejemplo de la arquitectura de las redes LSTM. En cada paso se utilizan la entrada $x(t)$, el estado anterior a largo plazo $c(t-1)$ y a corto plazo $h(t-1)$.

- **Forget Gate:** se decide qué información actual y pasada se guarda y cuál se elimina. Los valores pasan por una función sigmoide.
- **Input Gate:** se decide qué información actual es valiosa para resolver la tarea, y se convierte en el nuevo estado de memoria a largo plazo.
- **Output Gate:** se calcula la salida de la red.

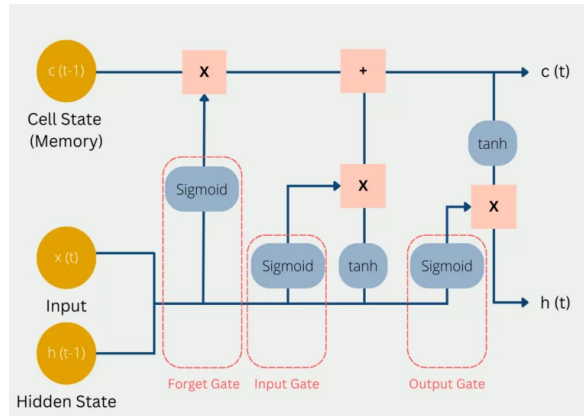


Figura 3.7: Ejemplo de arquitectura de una red LSTM [9].

El objetivo es predecir futuros valores de IDS mediante una red neuronal de memoria de corto-largo plazo (LSTM) [42]. Las variables predictoras serán las 3 secuencias de parámetros Cosinor calculadas para los 3 meses anteriores a cada valor de IDS (MESOR, amplitud y acrofase). La ventana temporal es de 2 semanas y los desplazamientos son de 1 semana, por lo que presentan solapamiento de 1 semana. La variable respuesta será el valor de IDS asociado a las secuencias Cosinor. Así, existen tantas observaciones como valores de IDS con secuencia de Cosinor simultánea.

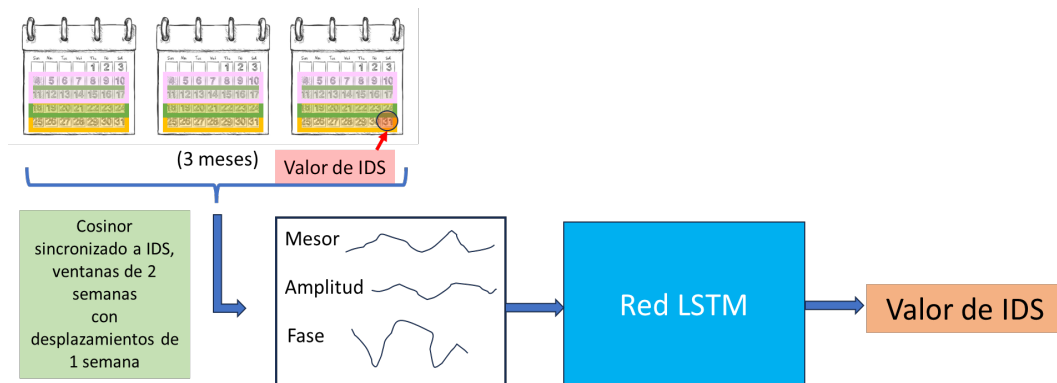


Figura 3.8: Ejemplo de predicción de valores de IDS, a partir de secuencias derivadas del ajuste Cosinor de los 3 meses anteriores.

Cuando no se cumplen los umbrales establecidos en el cálculo del ajuste Cosinor, los resultados son valores NaN. Pueden desestabilizar la red, propagándose por ella. Se realiza una interpolación lineal de los valores NaN de las secuencias. Si el 50% o más de los valores de una secuencia son NaN, esa observación se descarta.

Se reserva un 80% de los datos para entrenamiento, un 10% para validación y un 10% para test. Durante la preparación de los datos, se ha asegurado que los datos de un mismo paciente no se repartan entre entrenamiento y test. Además, se ha realizado validación cruzada (*cross-validation*) [43] con 10 iteraciones, en cada una de las cuales los pacientes seleccionados para cada conjunto de datos son aleatorios.

La red ha sido implementada con código en Matlab y está formada por:

- Una capa de entrada de secuencias, con tamaño igual al número de canales, 3, (MESOR, amplitud y acrofase). Normaliza los datos en z -norm (3.2), para que tengan media cero y varianza unidad.

$$x' = \frac{x - \mu_x}{\sigma_x} \quad (3.2)$$

- Una capa LSTM con 100 unidades ocultas. El número de unidades ocultas determina la información aprendida. Valores más altos dan resultados más precisos, pero corren el riesgo de *overfitting* (sobre-aprendizaje, la red memoriza los ejemplos del entrenamiento y no aprende realmente).
- Una capa completamente conectada (*fully-connected*), que especifica el número de valores a predecir, 1 en este caso.
- Una capa de regresión.

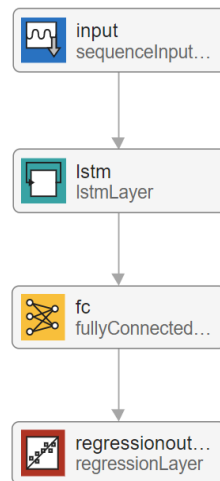


Figura 3.9: Esquema de la red LSTM Sequence-to-One para la predicción del indicador IDS.

El entrenamiento tiene las siguientes características:

- Optimizador Adam [44].
- 250 épocas (ciclos en los que se optimizan los parámetros de la red).
- Tasa de aprendizaje de 0.005. Valores elevados hacen que aprenda rápido, pero que dé saltos más grandes en el descenso por el gradiente y pueda pasar la solución óptima de largo. Valores pequeños dan un aprendizaje más lento, pero con pasos más cortos y precisos en el descenso.

3.7. Clasificación con Deep Learning de recaídas y empeoramientos

Otra aplicación de las redes LSTM es la clasificación de secuencias de datos [45]. De nuevo, las variables predictoras serán los 3 parámetros Cosinor, calculados para los 3 meses anteriores a las variables “recaída” y “empeoramiento”. El objetivo final será decidir si el paciente ha sufrido una recaída o empeoramiento, en base a sus valores Cosinor previos.

Se diseñan dos redes análogas, una para predecir recaídas y otra para empeoramientos. El 80 % de los datos se utilizan para el entrenamiento, el 20 % restante para test.

Además, se garantiza que los datos están balanceados, es decir, que haya la misma cantidad de series Cosinor con recaída/empeoramiento que sin recaída/empeoramiento. Se selecciona una sola observación de cada paciente. Como los casos positivos son menos frecuentes, se elige uno positivo si lo tiene. Del resto de pacientes, se seleccionan tantas observaciones negativas aleatorias como positivas haya. Esto reduce significativamente la cantidad de datos disponibles, pero garantiza el balanceo y que no se mezclen datos del mismo paciente en distintos conjuntos de datos.

De nuevo, se realiza una validación cruzada con 10 iteraciones.

Los cambios respecto a la red anterior son:

- La capa LSTM es bidireccional. Procesa las secuencias de entrada hacia delante y hacia atrás, capturando el contexto pasado y futuro de los datos de entrada [46]. Es posible utilizarla si se dispone de la secuencia completa de datos en el momento de la predicción.
- La capa de regresión se sustituye por una capa *softmax*. Es una extensión de la sigmoide, que permite a la red producir salidas interpretables como una probabilidad a posteriori.

$$o'_{nc} = \frac{\exp o_{nc}}{\sum_{c'} \exp o_{nc'}} = \frac{\exp w_c^T x_n}{\sum_{c'} \exp w_{c'}^T x_n} \quad (3.3)$$

Con $\sum_{c'} o_{nc'} = 1$, y donde o_{nc} es la salida de la red, combinación lineal de la entrada x y los pesos w .

- Se añade una capa de clasificación al final. Calcula como función de coste la entropía cruzada.

$$J = - \sum_n \sum_c y_{nc} \log o_{nc} \quad (3.4)$$

- En el entrenamiento se realizan 50 épocas.

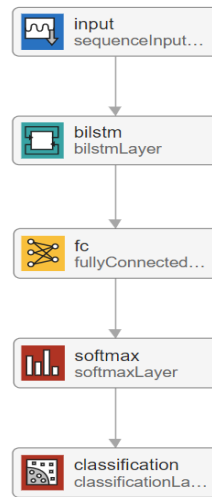


Figura 3.10: Esquema de la red LSTM para la clasificación de recaídas y empeoramientos.

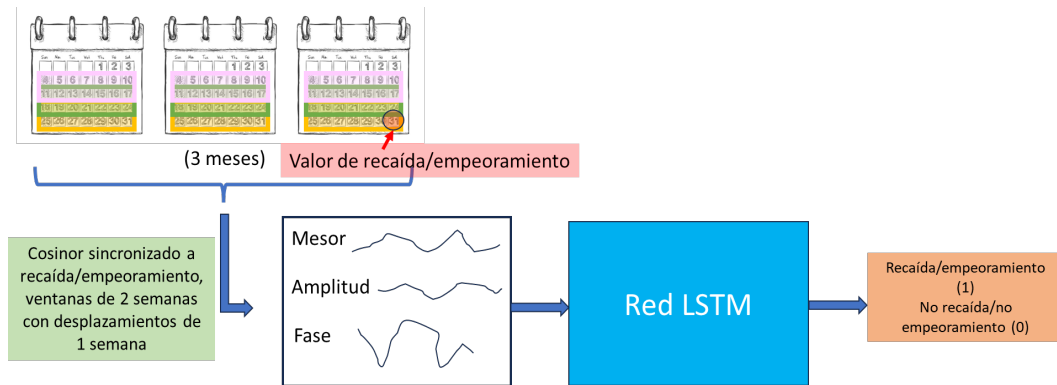


Figura 3.11: Ejemplo de clasificación de recaídas y empeoramientos, a partir de secuencias derivadas del ajuste Cosinor de los 3 meses anteriores.

Para cada problema de clasificación, se evaluarán siguientes parámetros:

- **Exactitud (*Accuracy*)**: capacidad para identificar correctamente o excluir una condición.

$$ACC = \frac{TP + TN}{P + N} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (3.5)$$

- **Sensibilidad (*Sensitivity*)**: capacidad para detectar la enfermedad en sujetos enfermos.

$$TPR = \frac{TP}{P} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (3.6)$$

- **Especificidad (*Specificity*)**: capacidad para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos.

$$TNR = \frac{TN}{N} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (3.7)$$

- **Valor predictivo positivo (*Positive predictive value*)**: probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba es positivo.

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad (3.8)$$

- **Valor predictivo negativo (*Negative predictive value*)**: probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba es negativo.

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} \quad (3.9)$$

donde TP son verdaderos positivos, TN son verdaderos negativos, FP son falsos positivos y FN son falsos negativos.

3.8. Clasificación con Deep Learning de la severidad de la depresión

El objetivo es predecir si la depresión es severa ($PHQ-8 \geq 10$) o no severa ($PHQ-8 < 10$), por medio del ajuste Cosinor.

Se diseñan 3 clasificadores diferentes con este propósito. Los dos primeros se llevan a cabo con la aplicación Classification Learner de Matlab, que permite el entrenamiento y test de modelos de clasificación de datos, usando *machine learning* supervisado. La aplicación permite probar diversos modelos y seleccionar el que mejor se adapta a los datos. El tercero se diseña manualmente, con código de Matlab.

También se estudia el efecto que produce la incorporación de los datos de edad y género del paciente como variables predictoras.

3.8.1. Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado al valor basal de PHQ-8

De los 108 pacientes que superaron el cribado del PHQ-8 para series de Cosinor en intervalos de 2 semanas, se toma únicamente el primer valor basal. Es decir, se dispone de 108 observaciones, donde las variables predictoras son un único ajuste Cosinor (1 valor de MESOR, amplitud y acrofase), sincronizado al valor basal de PHQ-8 y la variable predicha es si la depresión es severa (1) o no severa (0).

Se lleva a cabo una validación cruzada con 10 iteraciones y se reservan el 10% de los datos para test.

3.8.2. Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado a todos los valores de PHQ-8

La siguiente prueba incorpora como variables predictoras los ajustes Cosinor en intervalos de 2 semanas sincronizados a todos los valores de PHQ-8 disponibles de cada paciente. De nuevo, el 10% de los datos se dedican a test y se realiza validación cruzada con 10 iteraciones.

3.8.3. Clasificación según el ajuste Cosinor en ventanas de 1 día, 2 semanas

Como última prueba, las entradas son las series Cosinor calculadas para las 2 semanas anteriores a cada valor de PHQ-8, en ventanas temporales de 1 día. La diferencia principal es que las variables predictoras ya no son valores únicos asociados a cada respuesta, sino secuencias de valores (14 valores por cada serie).

Ya no se utiliza la aplicación Classification Learner de Matlab, sino que se implementa, manualmente, una red neuronal de clasificación con código. La arquitectura y entrenamiento de la red son análogos al Apartado 3.7.

Capítulo 4

Resultados

4.1. Definición de umbrales de pérdida de datos

4.1.1. Pérdida de datos en ráfagas

Ventanas temporales de 1 día

Para el estudio de la robustez frente a la pérdida de datos en series de FC media de 1 día (24 muestras), se llevan a cabo 100 realizaciones. En cada una de ellas, se elige aleatoriamente un día sobre el que eliminar datos, así como la posición donde aparece la ráfaga sin muestras. En cada una de ellas se obtiene 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.

| Longitud de la ráfaga de datos eliminados (muestras) | % variación MESOR | % variación amplitud | % variación acrofase | Número de realizaciones significativas |
|--|--|---|--|--|
| 1 | 0,0478 % \pm 0,3020 | 1,0397 % \pm 14,3519 | 0,5769 % \pm 3,8701 | 63/100 |
| 2 | 0,0109 % \pm 0,6286 | 6,7164 % \pm 20,2376 | 0,9855 % \pm 10,0611 | 58/100 |
| 3 | 0,0659 % \pm 0,9930 | 10,5706 \pm 34,1395 | 3,7091 % \pm 18,8309 | 48/100 |
| 4 | -0.1009 % \pm 1,2929 | 23,6657 % \pm 56,2992 | 0,3307 % \pm 15,7087 | 62/100 |
| 5 | 0,2091 % \pm 1,5055 | 22,4653 % \pm 61,1022 | -7.8327 % \pm 32,4860 | 44/100 |
| 6 | 0,0851 % \pm 1,9325 | 43,5155 % \pm 86,9331 | -6.9380 % \pm 35,1208 | 37/100 |

Tabla 4.1: Variación de los parámetros Cosinor al introducir ráfagas de pérdida de datos. Ventana temporal de 1 día.

La Tabla 4.1 muestra los resultados. Bien es cierto que, al ser más breve una serie de 1 día que de 1 o 2 semanas, perder datos afecta más, como se mostrará más adelante. Tomando como referencia el porcentaje de variación de la amplitud, un 23 % se considera excesivo. Por tanto, se fija como umbral de pérdida una ráfaga de 4 muestras, cuando la serie de datos estudiada es de 1 día.

Ventanas temporales de 1 semana

En el estudio de series de FC media de 1 semana se tienen, idealmente, 168 muestras. Trabajando siempre con la misma ventana temporal de 1 semana, el número de realizaciones (posiciones posibles donde puede aparecer la ráfaga sin datos) depende de la longitud de dicha ráfaga introducida. Se contemplan todas las posiciones posibles, $168 - \text{longitud de la ráfaga (muestras)} + 1$. Se garantiza que los índices de la ráfaga no se desbordan al principio ni al final de la serie, y que realmente la ráfaga tiene la longitud deseada. Como en 1 día el umbral es 4, se parte de una ráfaga de 28 (4x7) muestras.

La Tabla 4.2 muestra los resultados. Atendiendo al número de realizaciones significativas y la desviación producida se selecciona, como umbral de pérdida, una ráfaga de 50 muestras en ventanas de 1 semana.

| Longitud de la ráfaga de datos eliminados (muestras) | % variación MESOR | % variación amplitud | % variación acrofase | Número de realizaciones significativas |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| 28 | -0,0769 % ± 0,4127 | 2,3031 % ± 12,3255 | -0,0842 % ± 2,1952 | 141/141 |
| 30 | -0,0893 % ± 0,4390 | 2,6331 % ± 13,1150 | -0,0717 % ± 2,3250 | 139/139 |
| 35 | -0,1277 % ± 0,4837 | 3,6416 % ± 14,8199 | -0,0275 % ± 2,6392 | 134/134 |
| 40 | -0,1690 % ± 0,5293 | 4,8564 % ± 15,9161 | -0,0135 % ± 2,8520 | 129/129 |
| 45 | -0,2113 % ± 0,5631 | 5,9892 % ± 16,8510 | -0,0230 % ± 3,1286 | 124/124 |
| 50 | -0,2564 % ± 0,5899 | 7,0815 % ± 17,7203 | 0,0410 % ± 3,3966 | 119/119 |
| 55 | -0,3127 % ± 0,6252 | 8,2956 % ± 18,7607 | 0,1268 % ± 3,7511 | 114/114 |
| 60 | -0,3851 % ± 0,6228 | 9,8052 % ± 19,4834 | 0,1723 % ± 4,2060 | 109/109 |
| 65 | -0,4323 % ± 0,6465 | 10,5976 % ± 19,6194 | -0,0770 % ± 4,2888 | 104/104 |
| 68 | -0,4642 % ± 0,6544 | 11,0648 % ± 19,8692 | -0,0107 % ± 4,3426 | 101/101 |
| 69 | -0,4763 % ± 0,6535 | 11,1194 % ± 20,0459 | -0,0404 % ± 4,3704 | 99/100 |
| 70 | -0,4882 % ± 0,6506 | 11,1020 % ± 20,2719 | -0,0642 % ± 4,4112 | 97/99 |
| 71 | -0,4998 % ± 0,6461 | 11,0660 % ± 20,4966 | -0,0815 % ± 4,4610 | 96/98 |
| 72 | -0,5116 % ± 0,6417 | 11,0470 % ± 20,7870 | -0,0992 % ± 4,5506 | 95/97 |
| 73 | -0,5234 % ± 0,6408 | 11,0766 % ± 21,1757 | -0,1162 % ± 4,6750 | 94/96 |
| 74 | -0,5349 % ± 0,6455 | 11,1583 % ± 21,6687 | -0,1278 % ± 4,8277 | 92/95 |
| 75 | -0,5471 % ± 0,6541 | 11,2339 % ± 22,1808 | -0,1356 % ± 4,9893 | 90/94 |

Tabla 4.2: Variación de los parámetros Cosinor al introducir ráfagas de pérdida de datos. Ventana temporal de 1 semana.

Ventanas temporales de 2 semanas

Para series de FC media de 2 semanas se tienen 336 muestras, en el caso ideal. De nuevo, el número de realizaciones (posiciones de la ráfaga) posibles depende de la longitud de la ráfaga, $336 - \text{longitud de la ráfaga (muestras)} + 1$.

La Tabla 4.3 refleja los resultados. En vista a ellos, el umbral de pérdida de datos escogido para 2 semanas es una ráfaga de 100 muestras.

Cabe destacar que son umbrales que se alcanzan en situaciones especialmente desfavorables. Cada valor de la serie de muestras es la FC media en una hora. Para descartar los datos de un día, tendría que faltar información durante 4 horas seguidas. En el caso de 1 semana serían 50 horas seguidas, más de dos días. Por tanto, se puede considerar un método robusto en la vida cotidiana.

| Longitud de la ráfaga de datos eliminados (muestras) | % variación MESOR | % variación amplitud | % variación acrofase | Número de realizaciones significativas |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| 56 | -0,0625 % ± 0,3808 | 1,8691 % ± 7,8169 | 0,1307 % ± 1,1825 | 281/281 |
| 70 | -0,0958 % ± 0,4438 | 2,8809 % ± 9,4422 | 0,1745 % ± 1,2134 | 267/267 |
| 90 | -0,1639 % ± 0,5315 | 4,6278 % ± 12,6437 | 0,2628 % ± 1,5115 | 247/247 |
| 100 | -0,1968 % ± 0,5632 | 5,8566 % ± 13,9648 | 0,3446 % ± 1,6124 | 237/237 |
| 130 | -0,2441 % ± 0,7149 | 10,5861 % ± 17,4037 | 0,9136 % ± 1,4902 | 207/207 |
| 150 | -0,2436 % ± 0,8236 | 14,1533 % ± 17,7757 | 1,1757 % ± 1,4098 | 187/187 |
| 190 | -0,4036 % ± 0,9040 | 22,8976 % ± 19,7257 | 1,9186 % ± 1,3832 | 147/147 |
| 230 | -0,9997 % ± 0,9043 | 32,0670 % ± 12,0553 | 2,5682 % ± 2,0937 | 107/107 |
| 250 | -1,2823 % ± 0,6911 | 35,5337 % ± 18,4227 | 2,5835 % ± 2,6130 | 87/87 |
| 300 | -2,1613 % ± 0,5903 | 49,6906 % ± 30,0969 | 2,9055 % ± 4,5983 | 37/37 |
| 309 | -2,5046 % ± 0,6007 | 34,0693 % ± 22,5262 | 0,5645 % ± 4,0189 | 28/28 |
| 310 | -2,5791 % ± 0,5275 | 31,5291 % ± 20,2938 | 0,1928 % ± 3,6730 | 26/27 |
| 311 | -2,6567 % ± 0,4280 | 28,6783 % ± 17,3958 | -0,2087 % ± 3,3315 | 25/26 |
| 312 | -2,7175 % ± 0,4059 | 26,4366 % ± 15,8763 | -0,5961 % ± 3,3429 | 25/25 |
| 313 | -2,7459 % ± 0,5157 | 25,3283 % ± 16,7298 | -0,8717 % ± 3,9336 | 21/24 |
| 314 | -2,7248 % ± 0,6454 | 25,1057 % ± 19,0529 | -0,9353 % ± 4,5435 | 17/23 |
| 315 | -2,6705 % ± 0,7829 | 25,0566 % ± 22,9120 | -0,8183 % ± 5,0678 | 15/22 |
| 316 | -2,6077 % ± 0,9214 | 24,0466 % ± 27,7315 | -0,6650 % ± 5,2924 | 12/21 |
| 317 | -2,5450 % ± 1,0702 | 21,1754 % ± 32,4567 | -0,3751 % ± 5,2156 | 8/20 |

Tabla 4.3: Variación de los parámetros Cosinor al introducir ráfagas de pérdida de datos. Ventana temporal de 2 semanas.

4.2. Aplicación del método Cosinor

4.2.1. Datos crudos y frecuencia cardíaca media por horas

Se plantea la posibilidad de realizar el ajuste Cosinor a los datos crudos de cada paciente (frecuencia cardíaca registrada por el dispositivo *wearable*) o a la frecuencia cardíaca media, calculada hora a hora. En el cálculo de la frecuencia cardíaca media por horas se exige que haya, como mínimo, 5 medidas registradas durante esa hora por la pulsera. En caso contrario, se descarta esa hora y el valor es un NaN.

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, finalmente se opta por trabajar con la frecuencia cardíaca media por horas, señal mucho más suavizada. El Anexo B muestra los resultados obtenidos utilizando datos crudos, en un paciente de ejemplo.

Se dota de especial relevancia a la automatización de cada tarea, de forma que se puedan aplicar fácilmente al conjunto de los pacientes. El único cuello de botella en el procesado se encuentra al inicio, durante el cálculo de la frecuencia cardíaca media cada hora, debido al enorme volumen de datos que tiene cada paciente: medidas en intervalos de 5 segundos, durante 19 meses suponen millones de parejas FC-tiempo. No obstante, almacenar estos datos una vez calculados evita repetir este proceso.

Por otro lado, se plantea el análisis de circadianidad a tres escalas, considerando segmentos temporales de 1 día, 1 semana y 2 semanas. 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.

Las Figuras 4.1 a 4.5 muestran el ajuste Cosinor de la frecuencia cardíaca media por horas, en ventanas de 1 día, 1 semana y 2 semanas. La Tabla 4.4 contiene los valores obtenidos en los ajustes Cosinor de ejemplo.

Se aprecia cómo la acrofase está localizada entre las 12 y 18h, intervalo donde se produce el pico de frecuencia cardíaca máxima.

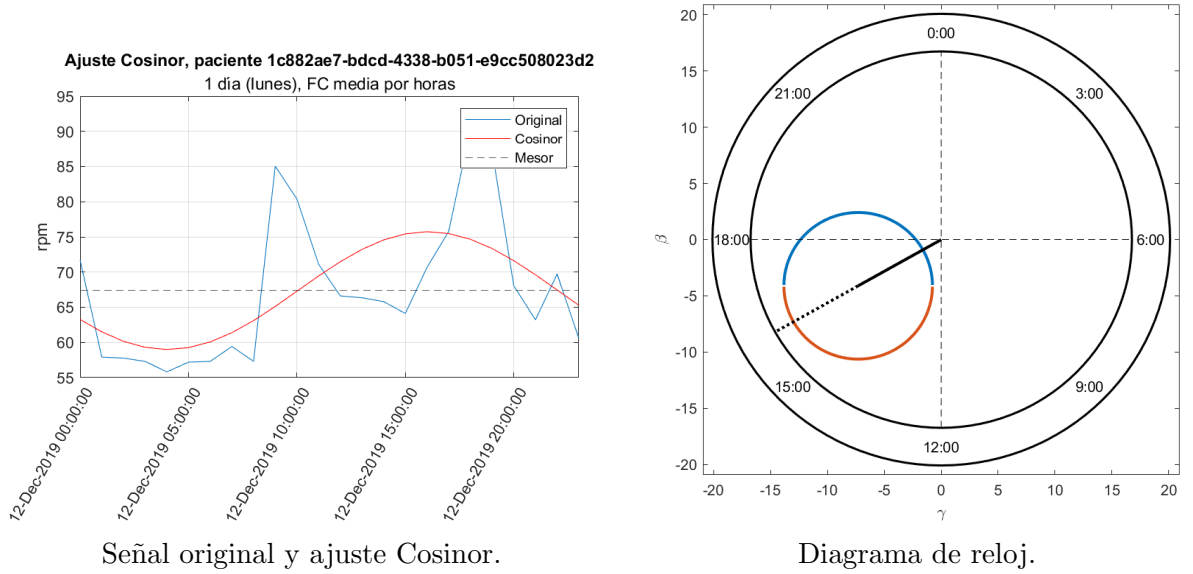


Figura 4.1: Ajuste Cosinor en 1 día (lunes), con FC media por horas.

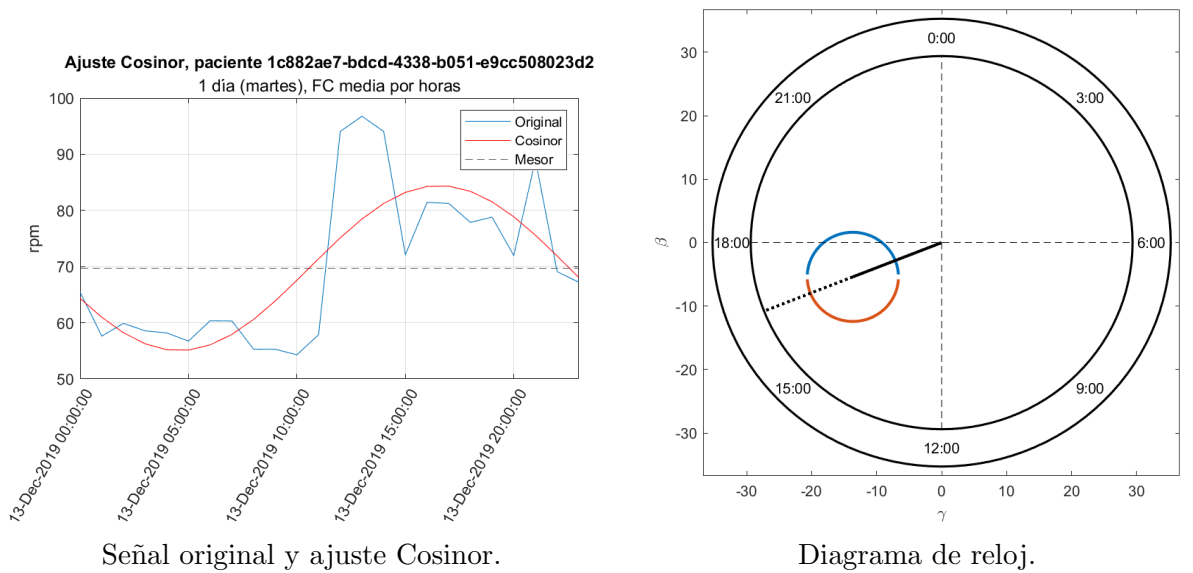
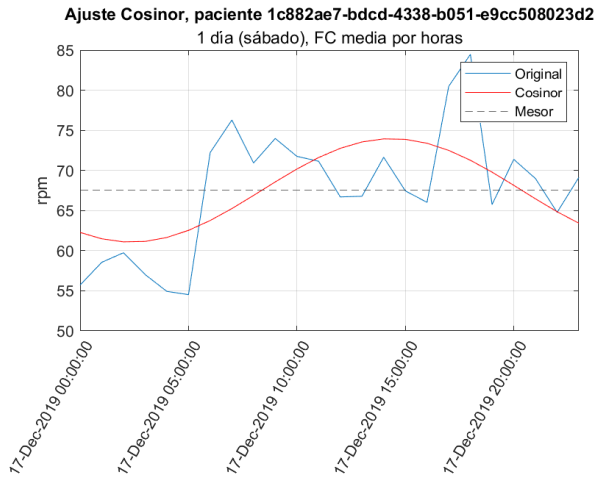


Figura 4.2: Ajuste Cosinor en 1 día (martes), con FC media por horas.



Señal original y ajuste Cosinor.

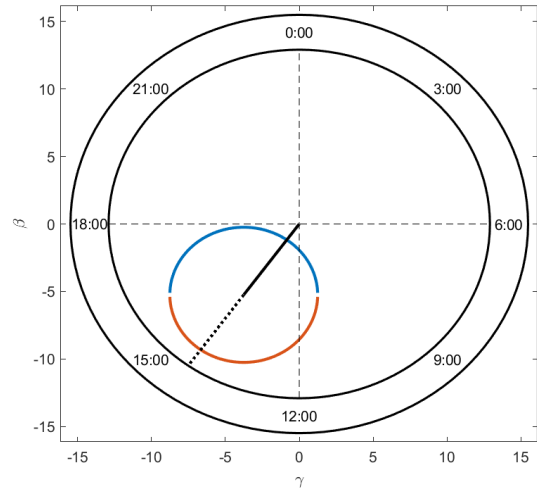
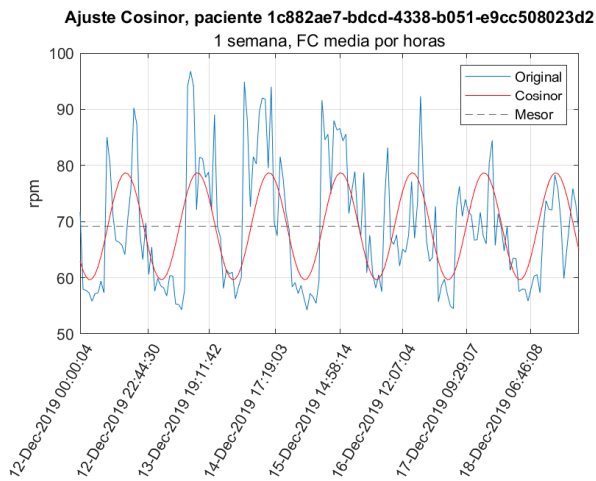


Diagrama de reloj.

Figura 4.3: Ajuste Cosinor en 1 día (sábado), con FC media por horas.



Señal original y ajuste Cosinor.

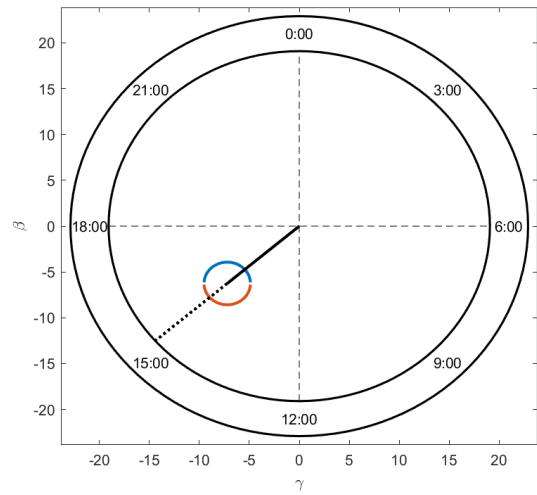
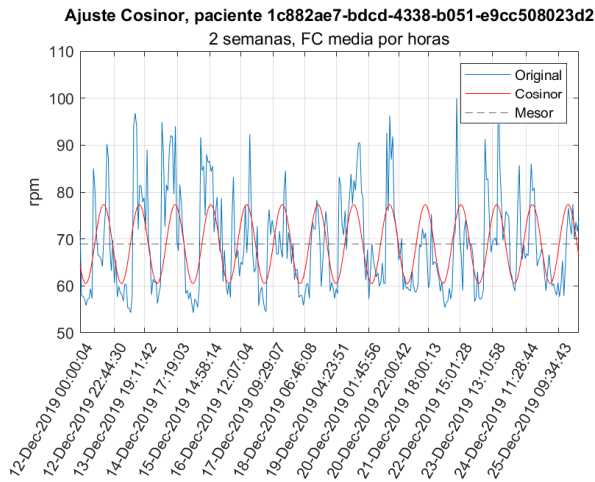


Diagrama de reloj.

Figura 4.4: Ajuste Cosinor en 1 semana, con FC media por horas.



Señal original y ajuste Cosinor.

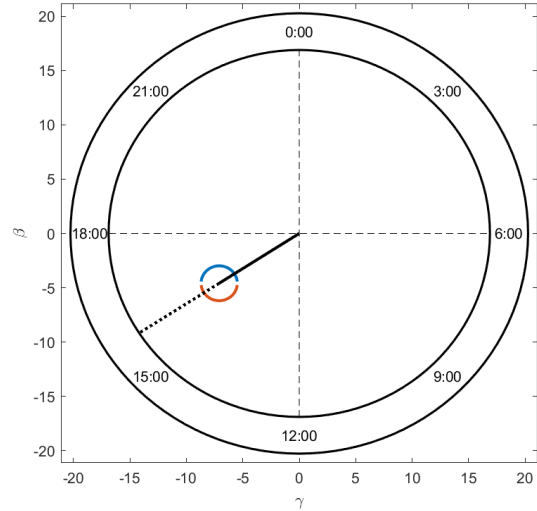


Diagrama de reloj.

Figura 4.5: Ajuste Cosinor en 2 semanas, con FC media por horas.

| | Mesor (bpm) | Amplitud (bpm) | acrofase (rad) | p-valor |
|----------------|-------------|----------------|----------------|----------|
| 1 día (lunes) | 67.37 | 8.37 | -4.20 | 6.76e-03 |
| 1 día (martes) | 69.73 | 14.70 | -4.34 | 3.40e-05 |
| 1 día (sábado) | 67.52 | 6.45 | -3.76 | 6.51e-03 |
| 1 semana | 69.17 | 9.55 | -3.99 | 2.55e-18 |
| 2 semanas | 68.92 | 8.44 | -4.14 | 2.31e-30 |

Tabla 4.4: Parámetros Cosinor, para distintos intervalos temporales, obtenidos con la FC media por horas.

El siguiente paso es la aplicación del método Cosinor a todos los datos del subconjunto de pacientes. Para ello, en primer lugar, se automatiza la lectura de los pacientes y el cálculo de la frecuencia cardíaca media por horas a lo largo de todo el periodo de recogida de datos. La duración aproximada de los datos de cada paciente son 18 meses, con datos de frecuencia cardíaca recogidos en intervalos de unos 5 segundos (en media), lo que supone un elevado tiempo de cómputo. Las series promediadas por horas, junto con su eje temporal han sido almacenados en ficheros de datos para simplificar el análisis posterior. Partiendo de ellos, se realiza el ajuste Cosinor de las series completas de datos de todos los pacientes, tomando ventanas temporales de 1 día, 1 semana y 2 semanas. Se han tenido en consideración los umbrales definidos en el Apartado 4.1.1.

4.2.2. Cosinor sincronizado a indicadores de la depresión

Cosinor sincronizado a los valores de PHQ-8

Las Figuras 4.6 y 4.7 muestran un ejemplo de aplicación del ajuste Cosinor, sincronizado a los valores de PHQ-8, en un paciente concreto. Además, se incorporan los registros de PHQ-8, IDS y recaídas. El eje izquierdo indica los valores de los parámetros MESOR, amplitud y acrofase. El eje derecho marca los valores de PHQ-8 e IDS.

Cabe destacar que el primer valor (*baseline*) de PHQ-8 e IDS, en la mayoría de los pacientes, no se puede aprovechar para el ajuste, puesto que no existen medidas de frecuencia cardíaca previas. Además, en la mayoría de pacientes existen periodos de tiempo donde sólo hay datos de frecuencia cardíaca y no PHQ-8/IDS, y viceversa, lo que también limita el análisis conjunto.

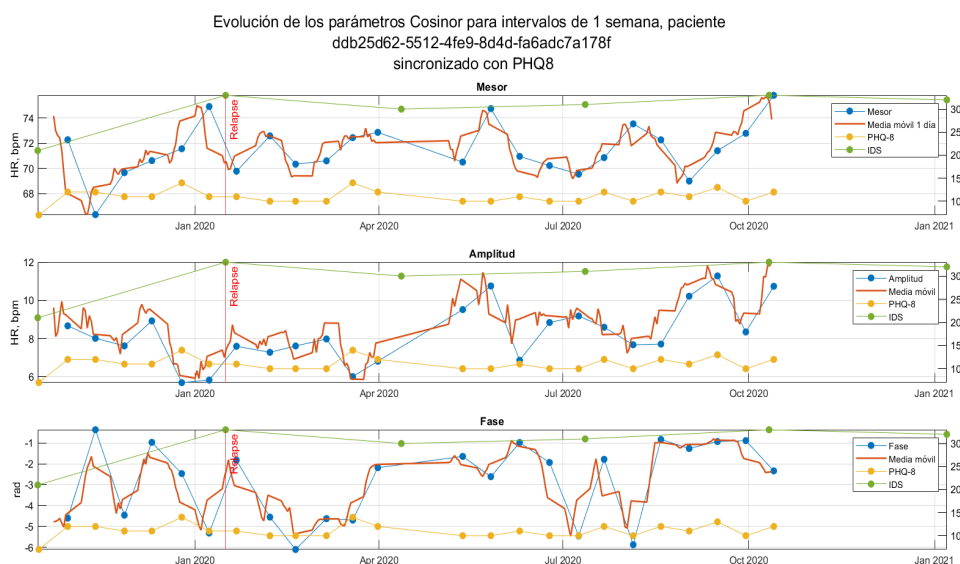


Figura 4.6: Ajuste Cosinor, en ventanas temporales de 1 semana, sincronizado a los valores de PHQ-8.

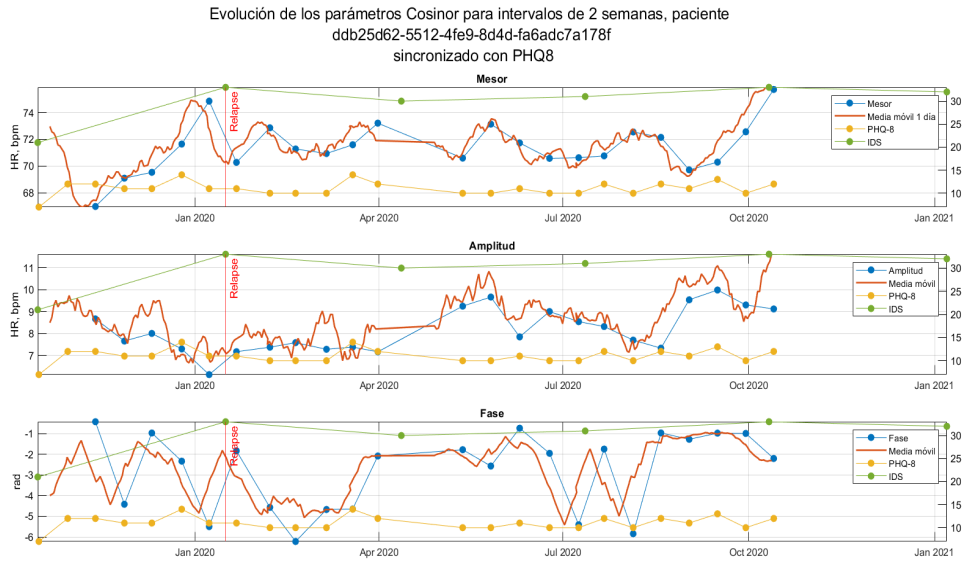


Figura 4.7: Ajuste Cosinor, en ventanas temporales de 2 semanas, sincronizado a los valores de PHQ-8.

Cosinor sincronizado a los valores de IDS

Se obtiene el ajuste Cosinor, sincronizado a los valores de IDS, de 1 semana, 2 semanas y ventanas de 1 día en 1 y 2 semanas. Al tratarse de un indicador medido únicamente cada 3 meses, la asociación de los parámetros obtenidos del Cosinor con este indicador es limitada, en comparación con el PHQ-8, del que se realizan cuestionarios cada 2 semanas.

Ambos procedimientos sirven como base para los Apartados posteriores.

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

La Tabla 4.5 muestra el número de pacientes, del subconjunto de 203 con el que se trabaja, que han superado el cribado según la calidad de sus datos de PHQ-8 e IDS, para ventanas temporales de 1 y 2 semanas.

| | Sincronizado con PHQ-8 | Sincronizado con IDS |
|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Ventanas de 1 semana | 109 | 107 |
| Ventanas de 2 semanas | 108 | 101 |

Tabla 4.5: Pacientes que han superado el cribado, en base a la calidad de sus valores de PHQ-8 e IDS.

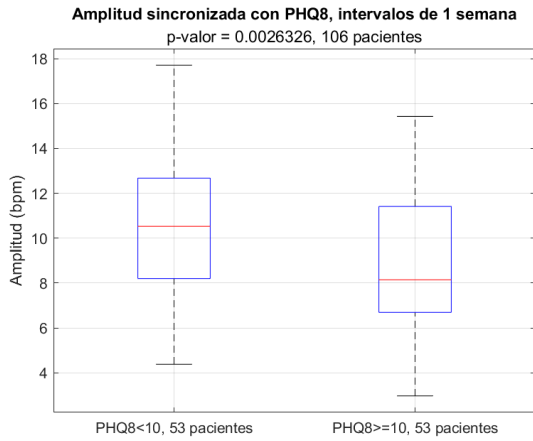
El estudio de diferencias significativas (prueba U de Mann-Whitney) se ha realizado para los parámetros Cosinor (MESOR, amplitud y acrofase) de los ajustes sincronizados a los valores de PHQ-8 e IDS, con ventanas temporales de 1 semana, 2 semanas, el promedio de 7 y 14 días. En el caso del IDS, como 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 y no sólo 1 o 2 semanas anteriores. Además, 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, que permitan llevar a cabo el ajuste Cosinor.

Se comparan el MESOR, amplitud y acrofase del grupo de pacientes con depresión severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$, $\text{IDS} \geq 26$) frente al grupo con depresión no severa. Para que los datos estén balanceados, se seleccionan, aleatoriamente, el mismo número de pacientes con depresión severa y no severa. Se llevan a cabo varias repeticiones para asegurar una mayor robustez estadística del resultado.

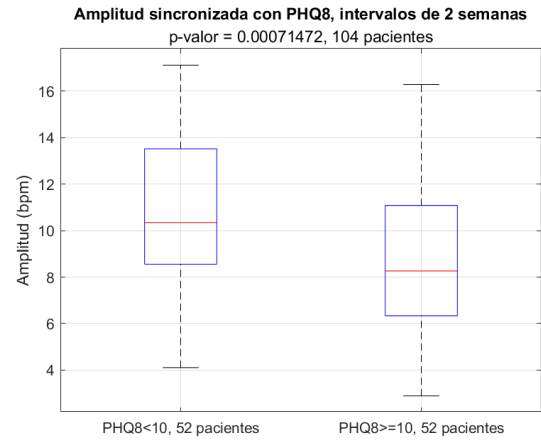
Se llega a la conclusión de que la amplitud del Cosinor presenta diferencias significativas entre ambos grupos. En el caso de depresión severa, esta amplitud es significativamente menor. Esto quiere decir que el coseno que ajusta los valores tiene una amplitud más reducida y, por tanto, se reduce la 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 4.8 y 4.9 muestran los diagramas de cajas, junto con el p-valor resultado de la prueba U de Mann-Whitney, para las amplitudes.

Estos resultados concuerdan con estudios como [47], donde se describe que existen alteraciones en los ritmos circadianos de marcadores biológicos y parámetros fisiológicos, como la frecuencia cardíaca, cuando el paciente sufre depresión.

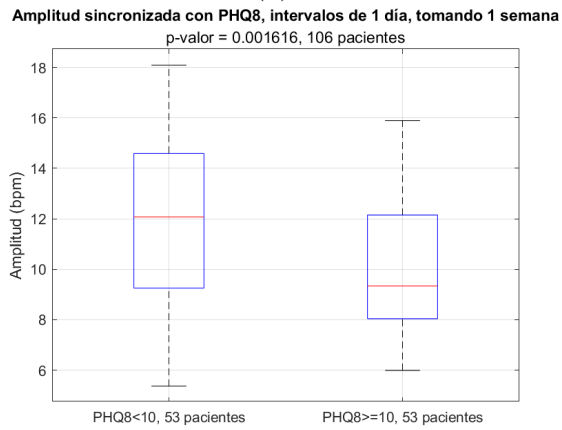
Frente a la posibilidad de trabajar con distintas ventanas temporales, se ha observado que tanto 1 como 2 semanas dan resultados significativos en cuanto a la separación de pacientes según la severidad de la depresión. Bien es cierto que aplicar ventanas temporales de 1 día y promediar 7 y 14 días da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



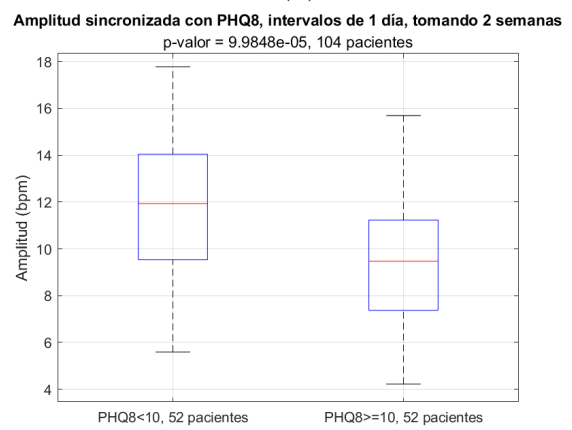
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 4.8: Distribución del parámetro de amplitud obtenido del análisis Cosinor, para los grupos de pacientes con depresión severa ($PHQ \geq 10$) y no severa ($PHQ < 10$), para ventanas temporales de (a) 1 semana, (b) 2 semanas, (c) 1 día, promediando 1 semana, (d) 1 día, promediando 2 semanas.

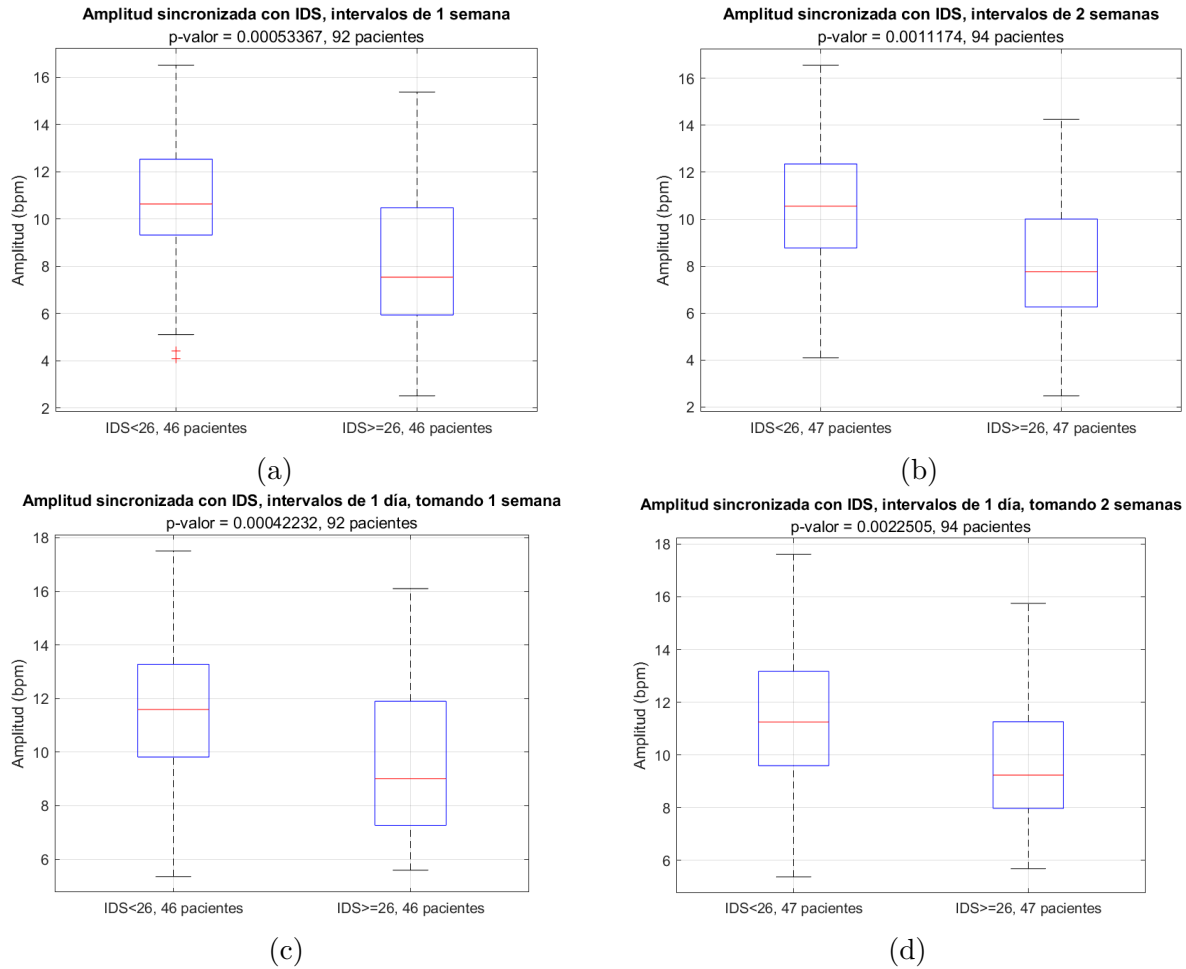


Figura 4.9: Distribución del parámetro de amplitud obtenido del análisis Cosinor, para los grupos de pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$), para ventanas temporales de (a) 1 semana, (b) 2 semanas, (c) 1 día, promediando 1 semana, (d) 1 día, promediando 2 semanas.

Las Tablas 4.6 a 4.8 muestran los resultados del estudio obtenidos sin el promediado de 3 meses para IDS, solo con 1 y 2 semanas anteriores. Como se puede comprobar, los p-valores no resultan significativos, apuntando a la necesidad de capturar los 3 meses anteriores para poder apreciar realmente la diferencia en amplitud según la severidad de la depresión. No ocurre así con el PHQ-8, cuestionario realizado cada 2 semanas.

| MESOR | 1 semana | 1 día, promediando 1 semana | 2 semanas | 1 día, promediando 2 semanas |
|-----------------------|-------------|-----------------------------|-------------|------------------------------|
| Media | 72.75/75.65 | 72.82/76.04 | 72.84/75.79 | 72.86/75.98 |
| Mediana | 72.35/76.51 | 72.10/77.04 | 72.16/75.87 | 72.19/75.87 |
| Rango intercuartílico | 11.50/11.80 | 12.32/12.42 | 10.77/12.65 | 11.16/12.70 |
| p-valor | 0.24 | 0.13 | 0.19 | 0.14 |

Tabla 4.6: Datos estadísticos y prueba U de Mann-Whitney para el MESOR procedente ajuste Cosinor sin promediado, sincronizado a los valores de IDS, para cada una de las ventanas temporales. Datos para depresión no severa/severa.

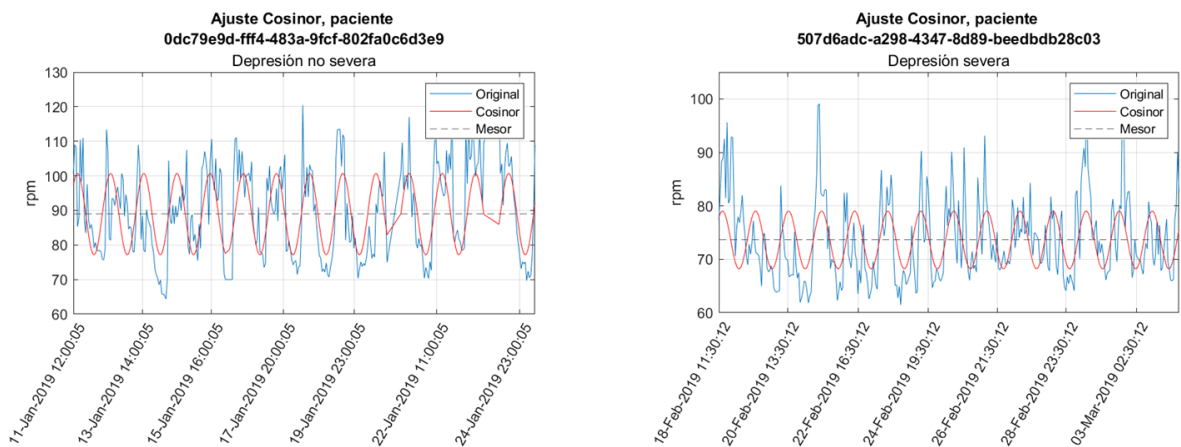
| Amplitud | 1 semana | 1 día, promediando 1 semana | 2 semanas | 1 día, promediando 2 semanas |
|-----------------------|------------|-----------------------------|------------|------------------------------|
| Media | 10.71/9.32 | 11.55/10.61 | 10.73/8.87 | 11.67/10.21 |
| Mediana | 10.51/8.85 | 11.52/10.40 | 10.87/8.81 | 11.96/10.25 |
| Rango intercuartílico | 5.59/4.68 | 5.09/4.85 | 5.72/4.48 | 5.86/3.67 |
| p-valor | 0.10 | 0.22 | 0.02 | 0.04 |

Tabla 4.7: Datos estadísticos y prueba U de Mann-Whitney para la amplitud procedente ajuste Cosinor sin promediado, sincronizado a los valores de IDS, para cada una de las ventanas temporales. Datos para depresión no severa/severa.

| Acrofase | 1 semana | 1 día, promediando 1 semana | 2 semanas | 1 día, promediando 2 semanas |
|-----------------------|-------------|-----------------------------|-------------|------------------------------|
| Media | -3.78/-3.89 | -3.78/-3.88 | -3.87/-3.89 | -3.87/-3.79 |
| Mediana | -3.72/-3.79 | -3.72/-3.78 | -3.75/-3.91 | -3.79/-3.89 |
| Rango intercuartílico | 0.59/0.56 | 0.59/0.58 | 0.65/0.55 | 0.64/0.55 |
| p-valor | 0.38 | 0.43 | 0.37 | 0.69 |

Tabla 4.8: Datos estadísticos y prueba U de Mann-Whitney para la acrofase procedente ajuste Cosinor sin promediado, sincronizado a los valores de IDS, para cada una de las ventanas temporales. Datos para depresión no severa/severa.

Por otro lado, la Figura 4.10 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.



Depresión no severa, amplitud=11.82 bpm.

Depresión severa, amplitud=5.43 bpm.

Figura 4.10: Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8, para una ventana temporal de 2 semanas.

Los datos disponibles de los pacientes no comienzan siempre a las 00h. Para poder hacer una comparación de las acrofases adecuada, se ha llevado a cabo una corrección, explicada detalladamente en el Anexo C. Se observa que la acrofase se sitúa, habitualmente, entre las 12 y 18h. De media, se produce a las 14:50h, con una desviación típica de 2 horas y 11 minutos.

El estudio completo de diferencias significativas puede consultarse en el Anexo D.

4.4. Predicción del indicador IDS con una red Sequence-to-One

Se va a tratar de predecir el indicador IDS, a partir de las series Cosinor de los 3 meses anteriores a cada resultado del cuestionario.

Se dispone de los 101 pacientes que han superado el cribado de datos simultáneos de Cosinor e IDS, de los que se reservan 81 para entrenamiento, 10 para validación de la red y 10 para test. En total, son 770 pares de indicador IDS con serie Cosinor de los 3 meses anteriores en ventanas de 2 semanas, de los que 151 son descartados por no cumplir los criterios de interpolación de valores NaN (el 50 % o más de los datos de la serie Cosinor son NaN).

No se aprecia un aprendizaje suficiente de la red, tanto el error cuadrático medio (RMSE) como la función de coste se estancan en valores muy elevados. La media del error obtenido en las 10 iteraciones es de 14.05.

La creación de la misma red, pero únicamente con la amplitud como variable predictora (puesto que es la que presenta diferencias significativas), tampoco arroja buenos resultados. El error medio es de 14.34.

Estos resultados sugieren que, o bien no se entrena la red con suficientes datos, o no es posible determinar con precisión el valor de IDS únicamente a partir de un ajuste Cosinor de la frecuencia cardíaca.

4.5. Clasificación de recaídas y empeoramientos

4.5.1. Recaídas

Se busca, tomando como variables predictoras los parámetros del ajuste Cosinor de los 3 meses previos, clasificar si el paciente ha sufrido una recaída. La recaída se produce cuando el paciente está en estado “sintomático” ($IDS \geq 26$ y cumple los criterios CIDI¹) tras haber estado previamente en estado “sin síntomas” ($IDS \leq 21$ y no cumple los criterios CIDI).

Se dispone de 671 observaciones, procedentes de 101 pacientes, de las que se pierden 53 por no cumplir los criterios de interpolación de valores NaN (el 50 % o más de los datos de la serie Cosinor son NaN). En este caso, se selecciona una única observación de cada paciente. Tras el balanceado, quedan 46 observaciones, 23 de cada tipo, limitadas por el reducido número de recaídas. 37 se dedican a entrenamiento (80 %) y 9 a test (20 %).

¹ *Composite International Diagnostic Interview*, otro instrumento de diagnóstico clínico del trastorno depresivo mayor [31].

La Tabla 4.9 muestra los resultados obtenidos en las 10 iteraciones. De nuevo, ya sea por la gran limitación en los datos o porque no hay información suficiente en el ajuste Cosinor, el clasificador propuesto no es capaz de llevar a cabo una clasificación de recaídas aceptable. El valor predictivo negativo no es calculable en la mayoría de las iteraciones.

| Iteración | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Media |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exactitud | 0.33 | 0.67 | 0.33 | 0.56 | 0.44 | 0.22 | 0.67 | 0.33 | 0.56 | 0.33 | 0.44 |
| Sensibilidad | 1 | 1 | 0.33 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.43 | 1 | 0.88 |
| Especificidad | 0 | 0.25 | 0.33 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0.16 |
| Valor predictivo positivo | 0.33 | 0.63 | 0.50 | 0.56 | 0.44 | 0.22 | 0.67 | 0.33 | 1 | 0.33 | 0.51 |
| Valor predictivo negativo | - | 1 | 0.20 | - | - | - | - | - | 0.33 | - | - |

Tabla 4.9: Resultados del aprendizaje de la red de clasificación de recaídas.

4.5.2. Empeoramientos

Se busca, tomando como variables predictoras los parámetros del ajuste Cosinor de los 3 meses previos, clasificar si el paciente ha sufrido un empeoramiento. Se considera que hay empeoramiento cuando la diferencia entre el valor de IDS actual y el previo, dividida entre la desviación estándar del registro de valores de IDS de ese paciente, es ≥ 2 .

Hay 667 observaciones, procedentes de 101 pacientes, de las que se pierden 52 por no cumplir los criterios de interpolación de valores NaN. Tras el balanceado de datos, eligiendo una observación por paciente, quedan 100 observaciones, 50 de cada tipo (empeoramiento y no empeoramiento). 80 se dedican a entrenamiento y 20 a test.

La Tabla 4.10 contiene los resultados. Se concluye que, con los datos disponibles únicamente de Cosinor, tampoco es posible predecir empeoramientos.

| Iteración | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Media |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exactitud | 0.55 | 0.45 | 0.45 | 0.25 | 0.65 | 0.50 | 0.40 | 0.30 | 0.45 | 0.45 | 0.45 |
| Sensibilidad | 0.67 | 1 | 0.40 | 0 | 0.73 | 0.46 | 0.55 | 0.56 | 0.50 | 0.78 | 0.56 |
| Especificidad | 0.45 | 0.15 | 0.50 | 0.83 | 0.56 | 0.57 | 0.22 | 0.09 | 0.40 | 0.18 | 0.40 |
| Valor predictivo positivo | 0.50 | 0.39 | 0.44 | 0 | 0.67 | 0.67 | 0.46 | 0.33 | 0.45 | 0.44 | 0.44 |
| Valor predictivo negativo | 0.63 | 1 | 0.45 | 0.26 | 0.63 | 0.36 | 0.29 | 0.20 | 0.44 | 0.50 | 0.48 |

Tabla 4.10: Resultados del aprendizaje de la red de clasificación de empeoramientos.

En ambos clasificadores, introducir solo la amplitud como variable predictora no mejora los resultados.

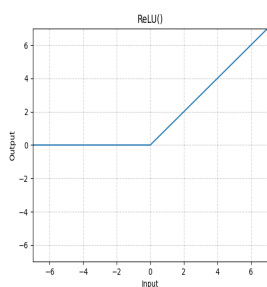
4.6. Clasificación de la severidad de la depresión

Se busca, con las series Cosinor sincronizadas a los valores de PHQ-8 como variables predictoras, clasificar si el paciente sufre una depresión severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$) o no severa ($\text{PHQ-8} < 10$).

4.6.1. Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado al valor basal de PHQ-8

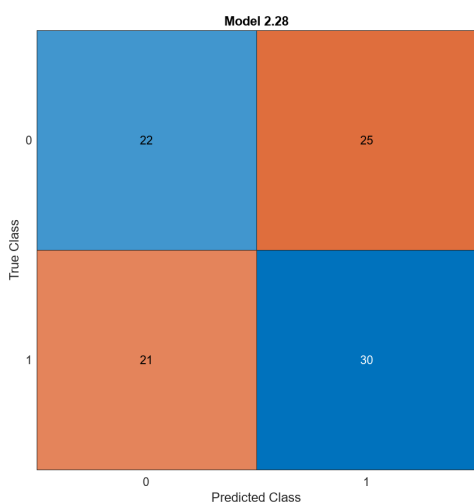
Las variables predictoras, en este caso, son solo las series Cosinor sincronizadas al valor basal de cada paciente. De los 108 pacientes que superan el cribado de datos PHQ-8 y series de FC disponibles en ventanas de 2 semanas, encontramos 52 casos no severos y 56 severos.

El modelo de clasificación que mejor se comporta es una red neuronal con una única capa *fully-connected* y una función de activación ReLu (4.1).

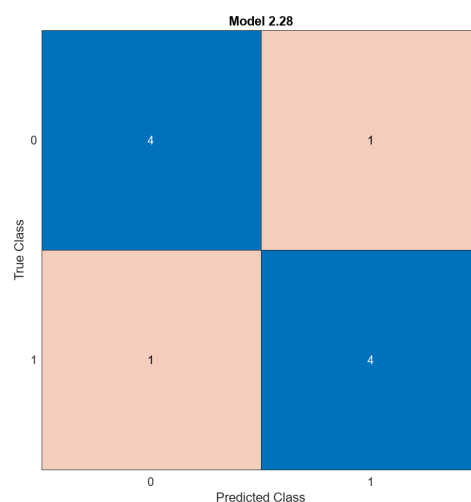


$$f(x) = \max(0, x) \quad (4.1)$$

La Figura 4.11 muestra la matriz de confusión en la validación y test. La Tabla 4.11 muestra la evaluación de la clasificación.



Matriz de confusión de la validación.



Matriz de confusión del test.

Figura 4.11: Matrices de confusión obtenidas en la validación y test del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 basal de cada paciente.

| | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
|------------|-----------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Validación | 0.53 | 0.59 | 0.47 | 0.55 | 0.51 |
| Test | 0.80 | 0.80 | 0.80 | 0.80 | 0.80 |

Tabla 4.11: Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 basal de cada paciente.

Aunque el comportamiento del clasificador durante el aprendizaje (validación) no es bueno, los resultados en el test son bastante aceptables, tanto detectando la presencia como la ausencia de la severidad. Sin embargo, a pesar de que se ha llevado a cabo una validación cruzada, hay que tener en cuenta que se dispone solo de 108 observaciones.

El siguiente paso es la incorporación del género y edad del paciente como variables predictoras. Ahora, el modelo que mejor funciona es una regresión logística [48]. Se trata de un método ampliamente utilizado en medicina y, particularmente, investigación psicológica [49]. Sin embargo, no produce una mejora respecto al análisis anterior. La Tabla 4.12 muestra los resultados.

| | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
|------------|-----------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Validación | 0.59 | 0.69 | 0.49 | 0.59 | 0.59 |
| Test | 0.70 | 0.80 | 0.60 | 0.67 | 0.75 |

Tabla 4.12: Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 basal, el género y la edad de cada paciente.

4.6.2. Clasificación según el ajuste Cosinor sincronizado a todos los valores de PHQ-8

En este caso, las variables predictoras son todas las series Cosinor sincronizadas a los indicadores PHQ-8, en ventanas temporales de 2 semanas. Se dispone de 2714 observaciones, 1444 son no severas y 1270 son severas.

Cuando se introducen únicamente los parámetros Cosinor, el modelo que mejor clasifica es el *Coarse Tree* (del inglés, árbol grueso), perteneciente a la familia de los árboles de decisión [50]. Es uno de los algoritmos más utilizados para la toma de decisiones en *Machine Learning* [51].

La Tabla 4.13 muestra los resultados obtenidos. A pesar de la baja sensibilidad en el entrenamiento (detección de enfermedad severa), los resultados del test resultan prometedores. Presenta más capacidad de detectar depresión severa que no severa, con un 79% de posibilidades de padecerla, si así lo decide el clasificador.

La incorporación de la edad y género mejora los resultados, como muestra la Tabla 4.14. El modelo que mejor clasifica es el SVM gaussiano, un algoritmo de aprendizaje supervisado [52], [53]. De nuevo, sigue siendo más hábil en la detección de la presencia de depresión severa que no severa.

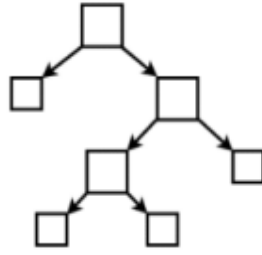
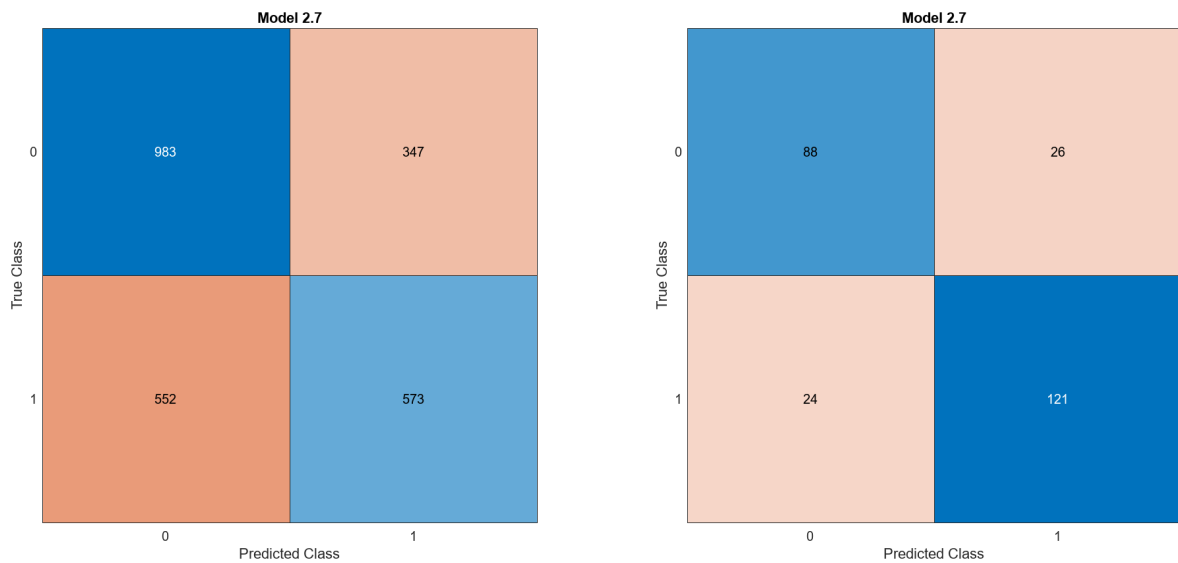


Figura 4.12: Modelo *Coarse Tree*.

| | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
|------------|-----------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Validación | 0.62 | 0.43 | 0.77 | 0.62 | 0.62 |
| Test | 0.77 | 0.81 | 0.72 | 0.79 | 0.75 |

Tabla 4.13: Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 a lo largo de todos los datos del paciente, en ventanas de 2 semanas.



Matriz de confusión de la validación.

Matriz de confusión del test.

Figura 4.13: Matrices de confusión obtenidas en la validación y test del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 considerando todos los datos del paciente recogidos durante el periodo de seguimiento (18 meses), en ventanas de 2 semanas, el género y la edad de cada paciente.

| | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
|------------|-----------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Validación | 0.63 | 0.51 | 0.74 | 0.62 | 0.64 |
| Test | 0.81 | 0.83 | 0.77 | 0.82 | 0.79 |

Tabla 4.14: Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, según el ajuste Cosinor sincronizado al PHQ-8 a lo largo de todos los datos del paciente, en ventanas de 2 semanas, el género y la edad de cada paciente.

Se comprueba que el mismo clasificador, únicamente con la edad y el género como variables predictoras, no da buenos resultados. Por tanto, la mejora se debe a la combinación de las variables Cosinor con la demografía del paciente. La Tabla 4.15 muestra los resultados.

| | Exactitud | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
|------------|-----------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Validación | 0.71 | 0.73 | 0.70 | 0.68 | 0.75 |
| Test | 0.45 | 0.35 | 0.56 | 0.45 | 0.46 |

Tabla 4.15: Evaluación del clasificador para la severidad de la depresión, utilizando únicamente el género y la edad de cada paciente.

4.6.3. Clasificación según el ajuste Cosinor en ventanas de 1 día, durante 2 semanas

Por último, se estudia un clasificador, programado de forma análoga a los clasificadores de recaídas y empeoramientos. Las variables predictoras son los parámetros del ajuste Cosinor sincronizado a los valores PHQ-8. Como diferencia frente a los anteriores, la entrada no son muestras únicas (ajustes de las 2 semanas anteriores), sino series de valores (ajustes, día a día, de las 2 semanas anteriores, comportamiento *Sequence-to-One*).

Se parte de 3171 observaciones y se pierden 534 por no cumplir los criterios de interpolación de valores NaN. De los 108 pacientes, 86 (2142 observaciones) se utilizan para el entrenamiento y 22 (442 observaciones) para test.

La Tabla 4.16 muestra los resultados. Todos ellos se encuentran en torno a un 60%, valor muy limitado para un clasificador. Se concluye que este diseño, con únicamente los datos Cosinor, no es válido para detectar la severidad de la depresión.

| Iteración | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Media |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Exactitud | 0.67 | 0.65 | 0.54 | 0.66 | 0.64 | 0.68 | 0.69 | 0.50 | 0.60 | 0.47 | 0.61 |
| Sensibilidad | 0.88 | 0.57 | 0.70 | 0.65 | 0.50 | 0.73 | 0.59 | 0.45 | 0.51 | 0.67 | 0.62 |
| Especificidad | 0.46 | 0.73 | 0.37 | 0.66 | 0.79 | 0.62 | 0.80 | 0.55 | 0.70 | 0.26 | 0.60 |
| Valor predictivo positivo | 0.62 | 0.68 | 0.53 | 0.66 | 0.70 | 0.66 | 0.74 | 0.50 | 0.63 | 0.48 | 0.62 |
| Valor predictivo negativo | 0.79 | 0.63 | 0.55 | 0.65 | 0.61 | 0.70 | 0.66 | 0.50 | 0.59 | 0.44 | 0.61 |

Tabla 4.16: Resultados del aprendizaje de la red de clasificación de severidad, a través del ajuste Cosinor en intervalos de 1 día, durante las 2 semanas anteriores al valor de PHQ-8.

Capítulo 5

Conclusiones y líneas futuras

En este TFG se ha partido de la selección de un conjunto de 203 pacientes pertenecientes a la base de datos del estudio internacional RADAR-MDD, que tiene como objetivo estudiar el potencial de los dispositivos *wearable* en la medición de parámetros, como la frecuencia cardíaca, para ayudar a detectar y predecir aspectos de la depresión. En particular, se busca relacionar la severidad del trastorno con la circadianidad encontrada en el ritmo cardíaco. De los datos de dichos pacientes, se han seleccionado la frecuencia cardíaca, indicadores PHQ-8 e IDS, que servirán como referencia de la severidad de la depresión, y datos demográficos (edad, género).

La principal dificultad del trabajo radica en el gran volumen de datos disponible, sin ningún tipo de procesado o criba previa, lo que ha requerido dedicar tiempo al establecimiento de un método de selección de umbrales de pérdida de datos.

Tras un pre-procesado de los datos, se ha llevado a cabo el ajuste Cosinor de la frecuencia cardíaca media por horas, en ventanas temporales de 1 día, 1 semana y 2 semanas. Sincronizar las ventanas temporales del ajuste Cosinor a la fecha en que se realizaron los cuestionarios PHQ-8 e IDS ha permitido realizar la prueba U de Mann-Whitney del Cosinor basal (sincronizado al primer indicador de la depresión disponible) de todos los pacientes, donde se ha concluido que existen diferencias significativas en la amplitud del ajuste Cosinor cuando la depresión es severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$, $\text{IDS} \geq 26$), en comparación con cuando no lo es. Esto demuestra que, cuando la depresión es severa, se produce una pérdida de la circadianidad en el ritmo cardíaco.

Finalmente, utilizando las series Cosinor calculadas como variables predictoras, se han diseñado redes neuronales y clasificadores, con el objetivo de predecir valores de IDS y clasificar recaídas, empeoramientos y la severidad de la depresión. Los resultados más prometedores aparecen en este último clasificador, donde se llegan a conseguir valores predictivos positivos y negativos en torno al 80%.

5.1. Principales conclusiones y discusión

Este trabajo estudia, en primer lugar, la posibilidad de trabajar con los datos crudos de frecuencia cardíaca, captados por la pulsera en intervalos, idealmente, de 5 segundos, frente a los datos de frecuencia cardíaca media cada hora. Se observa que la segunda opción aporta una señal más suavizada y robusta, cuyo ajuste Cosinor tiende a tener un p-valor algo superior, pero dentro de la significancia.

Se ha realizado un procesado y criba de los datos de frecuencia cardíaca en un subconjunto de 203 pacientes. Los umbrales definidos a lo largo del trabajo garantizan la calidad de los datos y, en la mayoría de los pacientes, no suponen una pérdida limitante de información. Por tanto, se trata de un método robusto de análisis, considerando sobre todo su naturaleza: han sido tomados durante 18 meses en condiciones de vida cotidiana.

A la FC media de cada hora se le ha aplicado el ajuste Cosinor, en diferentes ventanas temporales, y sincronizado a los indicadores PHQ-8 e IDS. La aplicación del método Cosinor sincronizado a los indicadores permite analizar si el empeoramiento o la gravedad de la depresión detectados en un cuestionario, es también detectable en base a la frecuencia cardíaca y ritmo circadiano del paciente.

El estudio de diferencias significativas permite 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.

Por otro lado, las acrofases obtenidas para distintos pacientes apuntan a que el pico de frecuencia cardíaca se produce en un intervalo entre las 12 y 18h. De media, se produce a las 14:50h, con una desviación típica de 2 horas y 11 minutos.

A partir de los datos Cosinor se han elaborado 4 redes neuronales, con el objetivo de predecir el IDS y clasificar empeoramientos, recaídas y la severidad de la depresión, así como modelos de clasificación seleccionados por la aplicación Classification Learner de Matlab.

Se comprueba que no es posible la predicción del indicador IDS sólo con este subconjunto de pacientes seleccionado, y únicamente partiendo del ajuste Cosinor de la frecuencia cardíaca.

Respecto a las redes de clasificación según recaídas y empeoramientos, como se trata de eventos menos frecuentes, existe una limitación. El subconjunto contiene todos los pacientes con marcadores positivos de recaídas y empeoramientos registrados, pero la red no aprende adecuadamente. Podría deberse a que no es posible, con tan solo un ajuste Cosinor de la frecuencia cardíaca, conocer una recaída o empeoramiento, puesto

que intervengan muchos más factores.

Otra posibilidad es que no haya suficientes datos para entrenar a la red. En cualquier caso, todos los datos disponibles de estos parámetros ya han sido utilizados. Una alternativa sería el aumento de datos [54], técnica utilizada en *Deep Learning*, que consiste en aumentar artificialmente el conjunto de datos de entrenamiento. Con los datos existentes, se crean copias modificadas ligeramente, o se utiliza otra red neuronal capaz de generar pacientes de forma artificial.

En el caso de los clasificadores según la severidad de la depresión, los resultados son mejores, especialmente cuando se utilizan todos los valores de PHQ-8 y se incorporan la edad y género. Quizá los resultados por sí mismos no son suficientemente satisfactorios para poder considerarse un buen clasificador per se, pero podrían servir de base para clasificadores con más parámetros.

Por ejemplo, podrían resultar beneficiosos los datos de actividad y sueño, que también se ven afectados por la depresión. [55] y [56] son ejemplos de estudios donde se han tenido en consideración.

Hay que tener en cuenta que los cuestionarios PHQ-8 e IDS tienen en consideración muchos aspectos del bienestar del paciente, como el sueño, la tristeza, apetito, concentración, dolores... Muchos de estos factores no se ven reflejados en la frecuencia cardíaca, lo que podría explicar que las redes no sean capaces de determinar adecuadamente indicadores de la depresión o variables derivadas de éstos únicamente con el ajuste Cosinor de la FC media como entrada.

Cabe destacar que muchos estudios biomédicos que hacen uso de *Machine Learning* y redes neuronales tienen resultados muy buenos, pero no consideran la separación adecuada de los datos de cada paciente. Al asegurar esa separación correcta (esto es, garantizar que los datos de un mismo paciente no se mezclan en *training* y *test*, sino solo en uno de esos dos bloques), los resultados de aprendizaje y clasificación pueden ser peores, pero consideran una situación más realista. En este caso se garantiza dicha separación.

También es importante tener en cuenta que la base de datos utilizada en el estudio contiene únicamente seguimiento de pacientes con depresión. Si se tuvieran estos mismos datos, de pacientes sanos, quizá sería posible crear clasificadores capaces de identificar la depresión. Posiblemente también se observarían diferencias significativas muy notorias entre los pacientes sanos y enfermos.

Reconocer la alteración del ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca crea nuevas posibilidades. Como apunta [57], 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. Como parte del tratamiento de la depresión, se proponen estrategias para reconducir el ritmo circadiano, basadas en la auto monitorización, horarios estrictos del sueño, exposición al sol. . .

5.2. Líneas futuras

Teniendo en consideración los resultados de la investigación realizada, se proponen las siguientes líneas futuras de investigación:

- Ampliar el estudio a la base de datos completa de 600 pacientes. De esta forma, se podría corroborar con mayor precisión el estudio de diferencias significativas, así como, posiblemente, obtener mejor comportamiento y aprendizaje de las redes neuronales propuestas para la regresión de IDS y clasificación según la severidad, con el PHQ-8.
- Estudiar los resultados obtenidos junto con otros parámetros registrados en la base de datos, como la calidad del sueño, puesto que la depresión se caracteriza por periodos de insomnia e hipersomnias. También daría mucha información la actividad del paciente (número de pasos, o datos acelerométricos). Por ejemplo, [56] incorpora la dinámica diurna y nocturna de la frecuencia cardíaca como biomarcadores.
- Centrar la investigación en periodos temporales concretos. Por ejemplo, se podría hacer un estudio separado de los fines de semana, donde suelen producirse cambios en la rutina.
- Extender el estudio a las otras dos enfermedades registradas en la base de datos: esclerosis múltiple y epilepsia.

Bibliografía

- [1] A. C. Guyton and J. E. Hall. *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences Spain, 2011.
- [2] B. Askarian, K. Jung, and J. W. Chong. Monitoring of Heart Rate from Photoplethysmographic Signals using a Samsung Galaxy Note8 in Underwater Environments. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 19(13), 2846. doi: 10.3390/s19132846.
- [3] J. Octavio et al. Circadian Profiles of Heart Rate and its Instantaneous Variability in Patients With Chronic Chagas' Disease. 02 2004. doi: 10.1016/S1885-5857(06)60101-1.
- [4] Statista. Global connected wearable devices 2019-2022. URL <https://www.statista.com/statistics/487291/global-connected-wearable-devices/#:~:text=Between%202019%20and%202022%2C%20the>.
- [5] BSX Technologies. Red light versus green light - Medium, 08 2016. URL <https://medium.com/bsxtechnologies/red-light-versus-green-light-74fdd5fe7027>.
- [6] Ranjan et al. RADAR-Base: Open Source Mobile Health Platform for Collecting, Monitoring, and Analyzing Data Using Sensors, Wearables, and Mobile Devices. *JMIR mHealth and uHealth*, 7:e11734, 08 2019. doi: 10.2196/11734.
- [7] G. Cornelissen. Cosinor-based rhythmometry. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11, 04 2014. doi: 10.1186/1742-4682-11-16.
- [8] Recurrent neural network, 12 2018. URL https://en.wikipedia.org/wiki/Recurrent_neural_network.
- [9] Long Short-Term Memory Networks (LSTM)- simply explained! — Data Basecamp, 10 2022. URL <https://databasecamp.de/en/ml/lstms>.

- [10] N. Bains and S. Abdijadid. Major Depressive Disorder, 2022. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>.
- [11] Naciones Unidas. Objetivos y metas de desarrollo sostenible, 2015. URL <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>.
- [12] ¿Cómo monitorizo el ritmo cardíaco con mi dispositivo Fitbit?, . URL https://help.fitbit.com/articles/es/Help_article/1565.htm.
- [13] E. Peralta Calvo, J. Lázaro Plaza, and E. Gil Herrando. *Detección robusta de pulsos en la señal fotopleletismográfica de reflexión y transmisión en entornos ruidosos y no estacionarios*. Universidad de Zaragoza, 2015. URL <https://zaguan.unizar.es/record/47524?ln=es>.
- [14] P. H. Charlton, P. A. Kyriacou, J. Mant, V. Marozas, P. Chowienczyk, and J. Alastruey. Wearable Photoplethysmography for Cardiovascular Monitoring. *Proceedings of the IEEE*, 110:355–381, 03 2022. doi: 10.1109/jproc.2022.3149785.
- [15] J. S. S. Torres et al. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*, 5, 09 2013. URL <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfologia/article/view/41615>.
- [16] J. E. Mendoza. Neurobiología del sistema circadiano: Su encuentro con el metabolismo. 16:85–95, 05 2009. doi: 10.14349/sumapsi2009.104.
- [17] E. Hernandez Fernandes et al. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, 53:117–122, 01 2000.
- [18] K. Krauchi and A. Wirz-Justice. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 267: R819–R829, 09 1994. doi: 10.1152/ajpregu.1994.267.3.r819.
- [19] R. S. Al-Marroof et al. User acceptance of Smart Watch for Medical Purposes: An Empirical Study. *Future Internet*, 13:127, 05 2021. doi: 10.3390/fi13050127.
- [20] DataReportal – Global Digital Insights. The rise of smartwatches, 01 2023. URL <https://datareportal.com/reports/digital-2023-deep-dive-the-rise-of-wearables>.

- [21] American Psychiatric Association. *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Washington, D.C. American Psychiatric Publishing, 2014.
- [22] C. Otte et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), September 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.65.
- [23] F. Cardila et al. Prevalence of depression in Spain: Analysis of the last 15 years. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 5:267–279, 08 2015. doi: 10.3390/ejihpe5020025.
- [24] P. Sobocki et al. Cost of depression in Europe. *The Journal of Mental Health Policy and Economics*, pages 9(2):87–98, 2006.
- [25] P. Ruiz-Rodríguez et al. Impacto económico y carga de los trastornos mentales comunes en España: una revisión sistemática y crítica. *Ansiedad y Estrés*, 23: 118–123, 07 2017. doi: 10.1016/j.anyes.2017.10.003.
- [26] F. Matcham et al. Remote Assessment of Disease and Relapse in Major Depressive Disorder (RADAR-MDD): recruitment, retention, and data availability in a longitudinal remote measurement study. *BMC Psychiatry*, 22, 02 2022. doi: 10.1186/s12888-022-03753-1.
- [27] 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. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.026.
- [28] M. Trivedi et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychological Medicine*, 34:73–82, 01 2004. doi: 10.1017/s0033291703001107.
- [29] Clinical disorders — Radar-CNS. URL <https://www.radar-cns.org/about-project/research/clinical-disorders>.
- [30] Technical Platforms — Radar-CNS. URL <https://www.radar-cns.org/about-project/research/technical-platforms>.
- [31] Ulrike E Maske et al. Current major depressive syndrome measured with the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and the Composite International Diagnostic Interview (CIDI): results from a cross-sectional population-based

- study of adults in Germany. *BMC Psychiatry*, 15, 04 2015. doi: 10.1186/s12888-015-0463-4.
- [32] Unix Time Stamp - Epoch Converter. URL <https://www.unixtimestamp.com/>.
- [33] Segundo intercalar, 03 2023. URL https://es.wikipedia.org/wiki/Segundo_intercalar.
- [34] G. García-Maldonado et al. Cronobiología: Correlatos básicos y médicos. *Revista Médica del Hospital General de México*, 74:108–114, 04 2011.
- [35] Cosinor Analysis, 06 2023. URL <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/20329-cosinor-analysis>.
- [36] P.J. Werbos. Backpropagation through time: what it does and how to do it. *Proceedings of the IEEE*, 78(10):1550–1560, 1990. doi: 10.1109/5.58337.
- [37] D.J. Matich. Redes Neuronales: Conceptos básicos y aplicaciones. *Universidad Tecnológica Nacional, México*, 41, 1990.
- [38] Introducción a las Redes Neuronales Recurrentes. URL <https://www.codificandobits.com/blog/introduccion-redes-neuronales-recurrentes/>.
- [39] K. O’Shea and R R Nash. An Introduction to Convolutional Neural Networks. *arXiv (Cornell University)*, 11 2015. doi: 10.48550/arxiv.1511.08458.
- [40] S. Hochreiter. The Vanishing Gradient Problem During Learning Recurrent Neural Nets and Problem Solutions. *International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems*, 06:107–116, 04 1998. doi: 10.1142/s0218488598000094.
- [41] G. Philipp et al. The exploding gradient problem demystified-definition, prevalence, impact, origin, tradeoffs, and solutions. *arXiv (Cornell University)*, 2017.
- [42] Regresión de secuencia a uno mediante deep learning - MATLAB Simulink - MathWorks España. URL <https://es.mathworks.com/help/deeplearning/ug/sequence-to-one-regression-using-deep-learning.html>.
- [43] Daniel Berrar. Cross-validation. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*, 1:542–545, 2019. doi: 10.1016/b978-0-12-809633-8.20349-x.

- [44] J. Brownlee. Gentle Introduction to the Adam Optimization Algorithm for Deep Learning, 07 2017. URL <https://machinelearningmastery.com/adam-optimization-algorithm-for-deep-learning/>.
- [45] Clasificación de secuencias mediante deep learning - MATLAB Simulink - MathWorks España. URL <https://es.mathworks.com/help/deeplearning/ug/classify-sequence-data-using-lstm-networks.html>.
- [46] LSTM bidireccionales: cómo implementarlas, 03 2023. URL <https://keepcoding.io/blog/lstm-bidireccionales-como-implementarlas/>.
- [47] V. Soria and M. Urretavizcaya. Ritmos circadianos y depresión. *Actas Esp Psiquiatr*, 37(4):222–232, 2009.
- [48] Introducción a la Regresión Logística - Damavis Blog, 06 2022. URL <https://blog.damavis.com/introduccion-a-la-regresion-logistica/>.
- [49] A. M. Alderete. Fundamentos del Análisis de Regresión Logística en la Investigación Psicológica. *Revista Evaluar*, 6, 06 2006. doi: 10.35670/1667-4545.v6.n1.534.
- [50] K. Geollegue et al. Seed of rice plant classification using coarse tree classifier. *IAES International Journal of Artificial Intelligence (IJ-AI)*, 11:727, 06 2022. doi: 10.11591/ijai.v11.i2.pp727-735.
- [51] C. D. Sutton. Classification and Regression Trees, Bagging, and Boosting, 01 2005.
- [52] Máquinas de vectores de soporte, 04 2007. URL https://es.wikipedia.org/wiki/M%C3%A1quinas_de_vectores_de_soporte.
- [53] C. Martins. Gaussian Naive Bayes Explained and Hands-On with Scikit-Learn, 03 2022. URL <https://pub.towardsai.net/gaussian-naive-bayes-explained-and-hands-on-with-scikit-learn-4183b8cb0e4c>.
- [54] A.A. Awan. A Complete Guide to Data Augmentation, 11 2022. URL <https://www.datacamp.com/tutorial/complete-guide-data-augmentation>.
- [55] Y. Zhang et al. Relationship Between Major Depression Symptom Severity and Sleep Collected Using a Wristband Wearable Device: Multicenter Longitudinal Observational Study. *JMIR mHealth and uHealth*, 2021. doi: 10.2196/24604.

- [56] S. Siddi et al. The usability of daytime and night-time heart rate dynamics as digital biomarkers of depression severity. pages 1–12, 05 2023. doi: 10.1017/s0033291723001034.
- [57] 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. doi: 10.1186/1741-7015-11-79.
- [58] D. T. Weiler, S. O. Villajuan, L. Edkins, S. Cleary, and J. J. Saleem. Wearable Heart Rate Monitor Technology Accuracy in Research: A Comparative Study Between PPG and ECG Technology. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 61:1292–1296, 09 2017. doi: 10.1177/1541931213601804.
- [59] Cómo funciona el corazón - Qué aspecto tiene el corazón — NHLBI, NIH, . URL <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/corazon/anatomia>.

Anexos

Anexos A

Cuestionarios para la obtención de los indicadores de la depresión

A.1. Cuestionario PHQ-8



Spanish Personal Health Questionnaire Depression Scale (PHQ-8)

Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le han molestado los siguientes problemas?

| Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le han molestado... | Nunca | Varios días | Más de la mitad de los días | Casi todos los días |
|---|-------|----------------|-----------------------------------|------------------------|
| 1. Tener poco interés o placer en hacer las cosas..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a, o sin esperanza | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Con problemas en dormirse o en mantenerse dormida, o en dormir demasiado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Sentirse cansado/a o tener poca energía | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Tener poco apetito o comer en exceso | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Sentir falta de amor propio — o que sea un fracas o que decepcionara a sí mismo/a o a su familia | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Tener dificultad para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o mirar la televisión..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. Se mueve o habla tan lentamente que otra gente se podría dar cuenta — o de lo contrario, está tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo acostumbrado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |

Scoring

If two consecutive numbers are circled, score the higher (more distress) number. If the numbers are not consecutive, do not score the item. Score is the sum of the 8 items. If more than 1 item missing, set the value of the scale to missing. A score of 10 or greater is considered major depression, 20 or more is severe major depression.

Characteristics

Not tested in our studies in Spanish.

Comments

This is an adaptation of the PHQ-9 scale. Since this scale is self-administered in our studies, question #9, "¿Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le han molestado se le han ocurrido pensamientos de que sería mejor estar muerta o de que se haría daño de alguna manera?", was deleted. This scale available in English.

References

Kroenke K, Strine TW, Spritzer RL, Williams JB, Berry JT, Mokdad AH. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord.* 2009; 114(1-3):163-73.< p>

Razykov I, Ziegelstein RC, Whooley MA, Thombs BD. The PHQ-9 versus the PHQ-8--is item 9 useful for assessing suicide risk in coronary artery disease patients? Data from the Heart and Soul Study. *J Psychosom Res.* 2012; 73(3):163-168.

This scale is free to use without permission

Self-Management Resource Center
smrc@selfmanagementresource.com
<https://selfmanagementresource.com>

A.2. Cuestionario IDS-SR

**INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)
(IDS-SR)**

NAME: _____ TODAY'S DATE _____

Please circle the one response to each item that best describes you for the past seven days.

1. Falling Asleep:
 - 0 I never take longer than 30 minutes to fall asleep.
 - 1 I take at least 30 minutes to fall asleep, less than half the time.
 - 2 I take at least 30 minutes to fall asleep, more than half the time.
 - 3 I take more than 60 minutes to fall asleep, more than half the time.
2. Sleep During the Night:
 - 0 I do not wake up at night.
 - 1 I have a restless, light sleep with a few brief awakenings each night.
 - 2 I wake up at least once a night, but I go back to sleep easily.
 - 3 I awaken more than once a night and stay awake for 20 minutes or more, more than half the time.
3. Waking Up Too Early:
 - 0 Most of the time, I awaken no more than 30 minutes before I need to get up.
 - 1 More than half the time, I awaken more than 30 minutes before I need to get up.
 - 2 I almost always awaken at least one hour or so before I need to, but I go back to sleep eventually.
 - 3 I awaken at least one hour before I need to, and can't go back to sleep.
4. Sleeping Too Much:
 - 0 I sleep no longer than 7-8 hours/night, without napping during the day.
 - 1 I sleep no longer than 10 hours in a 24-hour period including naps.
 - 2 I sleep no longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
 - 3 I sleep longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
5. Feeling Sad:
 - 0 I do not feel sad
 - 1 I feel sad less than half the time.
 - 2 I feel sad more than half the time.
 - 3 I feel sad nearly all of the time.
6. Feeling Irritable:
 - 0 I do not feel irritable.
 - 1 I feel irritable less than half the time.
 - 2 I feel irritable more than half the time.
 - 3 I feel extremely irritable nearly all of the time.
7. Feeling Anxious or Tense:
 - 0 I do not feel anxious or tense.
 - 1 I feel anxious (tense) less than half the time.
 - 2 I feel anxious (tense) more than half the time.
 - 3 I feel extremely anxious (tense) nearly all of the time.
8. Response of Your Mood to Good or Desired Events:
 - 0 My mood brightens to a normal level which lasts for several hours when good events occur.
 - 1 My mood brightens but I do not feel like my normal self when good events occur.
 - 2 My mood brightens only somewhat to a rather limited range of desired events.
 - 3 My mood does not brighten at all, even when very good or desired events occur in my life.
9. Mood in Relation to the Time of Day:
 - 0 There is no regular relationship between my mood and the time of day.
 - 1 My mood often relates to the time of day because of environmental events (e.g., being alone, working).
 - 2 In general, my mood is more related to the time of day than to environmental events.
 - 3 My mood is clearly and predictably better or worse at a particular time each day.

9A. Is your mood typically worse in the morning, afternoon or night? (circle one)

9B. Is your mood variation attributed to the environment? (yes or no) (circle one)
10. The Quality of Your Mood:
 - 0 The mood (internal feelings) that I experience is very much a normal mood.
 - 1 My mood is sad, but this sadness is pretty much like the sad mood I would feel if someone close to me died or left.
 - 2 My mood is sad, but this sadness has a rather different quality to it than the sadness I would feel if someone close to me died or left.
 - 3 My mood is sad, but this sadness is different from the type of sadness associated with grief or loss.

Please complete either 11 or 12 (not both)

11. Decreased Appetite:

- 0 There is no change in my usual appetite.
- 1 I eat somewhat less often or lesser amounts of food than usual.
- 2 I eat much less than usual and only with personal effort.
- 3 I rarely eat within a 24-hour period, and only with extreme personal effort or when others persuade me to eat.

12. Increased Appetite:

- 0 There is no change from my usual appetite.
- 1 I feel a need to eat more frequently than usual.
- 2 I regularly eat more often and/or greater amounts of food than usual.
- 3 I feel driven to overeat both at mealtime and between meals.

Please complete either 13 or 14 (not both)

13. Decreased Weight (Within the Last Two Weeks):

- 0 I have not had a change in my weight.
- 1 I feel as if I've had a slight weight loss.
- 2 I have lost 2 pounds or more.
- 3 I have lost 5 pounds or more.

14. Increased Weight (Within the Last Two Weeks):

- 0 I have not had a change in my weight.
- 1 I feel as if I've had a slight weight gain.
- 2 I have gained 2 pounds or more.
- 3 I have gained 5 pounds or more.

15. Concentration/Decision Making:

- 0 There is no change in my usual capacity to concentrate or make decisions.
- 1 I occasionally feel indecisive or find that my attention wanders.
- 2 Most of the time, I struggle to focus my attention or to make decisions.
- 3 I cannot concentrate well enough to read or cannot make even minor decisions.

16. View of Myself:

- 0 I see myself as equally worthwhile and deserving as other people.
- 1 I am more self-blaming than usual.
- 2 I largely believe that I cause problems for others.
- 3 I think almost constantly about major and minor defects in myself.

17. View of My Future:

- 0 I have an optimistic view of my future.
- 1 I am occasionally pessimistic about my future, but for the most part I believe things will get better.
- 2 I'm pretty certain that my immediate future (1-2 months) does not hold much promise of good things for me.
- 3 I see no hope of anything good happening to me anytime in the future.

18. Thoughts of Death or Suicide:

- 0 I do not think of suicide or death.
- 1 I feel that life is empty or wonder if it's worth living.
- 2 I think of suicide or death several times a week for several minutes.
- 3 I think of suicide or death several times a day in some detail, or I have made specific plans for suicide or have actually tried to take my life.

19. General Interest:

- 0 There is no change from usual in how interested I am in other people or activities.
- 1 I notice that I am less interested in people or activities.
- 2 I find I have interest in only one or two of my formerly pursued activities.
- 3 I have virtually no interest in formerly pursued activities.

20. Energy Level:

- 0 There is no change in my usual level of energy.
- 1 I get tired more easily than usual.
- 2 I have to make a big effort to start or finish my usual daily activities (for example, shopping, homework, cooking or going to work).
- 3 I really cannot carry out most of my usual daily activities because I just don't have the energy.

21. Capacity for Pleasure or Enjoyment (excluding sex):

- 0 I enjoy pleasurable activities just as much as usual.
- 1 I do not feel my usual sense of enjoyment from pleasurable activities.
- 2 I rarely get a feeling of pleasure from any activity.
- 3 I am unable to get any pleasure or enjoyment from anything.

22. Interest in Sex (Please Rate Interest, not Activity):

- 0 I'm just as interested in sex as usual.
- 1 My interest in sex is somewhat less than usual or I do not get the same pleasure from sex as I used to.
- 2 I have little desire for or rarely derive pleasure from sex.
- 3 I have absolutely no interest in or derive no pleasure from sex.

23. Feeling slowed down:

- 0 I think, speak, and move at my usual rate of speed.
- 1 I find that my thinking is slowed down or my voice sounds dull or flat.
- 2 It takes me several seconds to respond to most questions and I'm sure my thinking is slowed.
- 3 I am often unable to respond to questions without extreme effort.

24. Feeling restless:

- 0 I do not feel restless.
- 1 I'm often fidgety, wring my hands, or need to shift how I am sitting.
- 2 I have impulses to move about and am quite restless.
- 3 At times, I am unable to stay seated and need to pace around.

25. Aches and pains:

- 0 I don't have any feeling of heaviness in my arms or legs and don't have any aches or pains.
- 1 Sometimes I get headaches or pains in my stomach, back or joints but these pains are only sometime present and they don't stop me from doing what I need to do.
- 2 I have these sorts of pains most of the time.
- 3 These pains are so bad they force me to stop what I am doing.

26. Other bodily symptoms:

- 0 I don't have any of these symptoms: heart pounding fast, blurred vision, sweating, hot and cold flashes, chest pain, heart turning over in my chest, ringing in my ears, or shaking.
- 1 I have some of these symptoms but they are mild and are present only sometimes.
- 2 I have several of these symptoms and they bother me quite a bit.
- 3 I have several of these symptoms and when they occur I have to stop doing whatever I am doing.

27. Panic/Phobic symptoms:

- 0 I have no spells of panic or specific fears (phobia) (such as animals or heights).
- 1 I have mild panic episodes or fears that do not usually change my behavior or stop me from functioning.
- 2 I have significant panic episodes or fears that force me to change my behavior but do not stop me from functioning.
- 3 I have panic episodes at least once a week or severe fears that stop me from carrying on my daily activities.

28. Constipation/diarrhea:

- 0 There is no change in my usual bowel habits.
- 1 I have intermittent constipation or diarrhea which is mild.
- 2 I have diarrhea or constipation most of the time but it does not interfere with my day-to-day functioning.
- 3 I have constipation or diarrhea for which I take medicine or which interferes with my day-to-day activities.

29. Interpersonal Sensitivity:

- 0 I have not felt easily rejected, slighted, criticized or hurt by others at all.
- 1 I have occasionally felt rejected, slighted, criticized or hurt by others.
- 2 I have often felt rejected, slighted, criticized or hurt by others, but these feelings have had only slight effects on my relationships or work.
- 3 I have often felt rejected, slighted, criticized or hurt by others and these feelings have impaired my relationships and work.

30. Leaden Paralysis/Physical Energy:

- 0 I have not experienced the physical sensation of feeling weighted down and without physical energy.
- 1 I have occasionally experienced periods of feeling physically weighted down and without physical energy, but without a negative effect on work, school, or activity level.
- 2 I feel physically weighted down (without physical energy) more than half the time.
- 3 I feel physically weighted down (without physical energy) most of the time, several hours per day, several days per week.

Which 3 items (questions) were the easiest to understand? _____

Thank you

Range 0-84 Score: _____

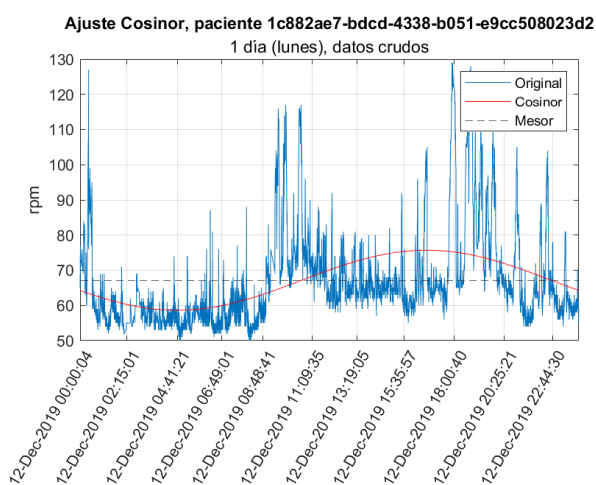
Anexos B

Aplicación del método Cosinor sobre datos crudos de frecuencia cardíaca

El tamaño tan pequeño de la circunferencia de la acrofase indica un intervalo de confianza muy reducido. El ajuste es muy preciso, también se refleja en el p-valor.

| | Mesor (bpm) | Amplitud (bpm) | Acrofase (rad) | p-valor |
|----------------|-------------|----------------|----------------|---------|
| 1 día (lunes) | 67.1684 | 8.5353 | -4.3641 | 0 |
| 1 día (martes) | 69.5108 | 14.4731 | -4.4945 | 0 |
| 1 día (sábado) | 67.2927 | 6.9173 | -3.9241 | 0 |
| 1 semana | 68.9198 | 9.9588 | -4.1814 | 0 |
| 2 semanas | 68.6352 | 8.7894 | -4.3238 | 0 |

Tabla B.1: Parámetros Cosinor, para distintos intervalos temporales, obtenidos con los datos crudos de FC.



Señal original y ajuste Cosinor.

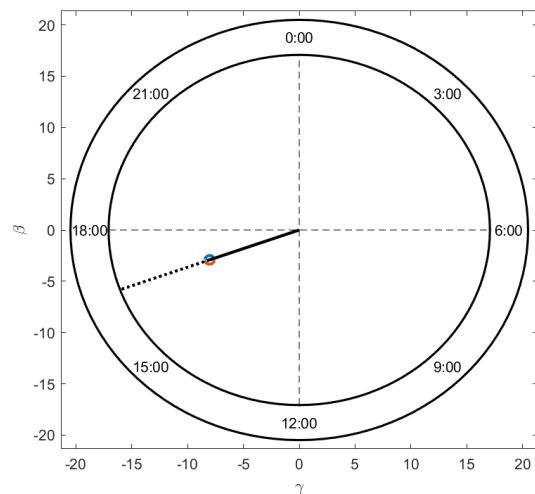
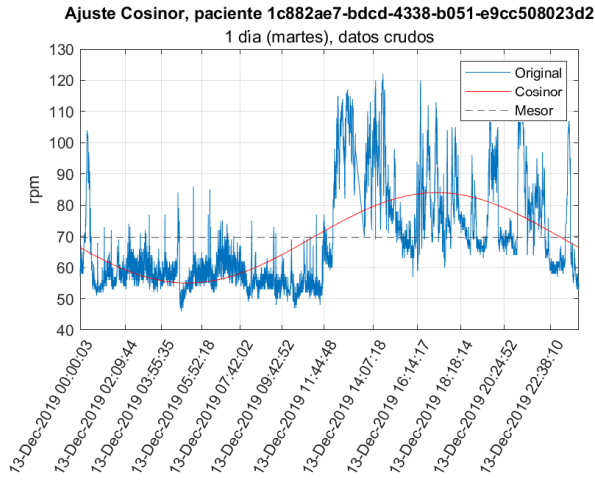


Diagrama de reloj.

Figura B.1: Ajuste Cosinor en 1 día (lunes), con datos crudos.



Señal original y ajuste Cosinor.

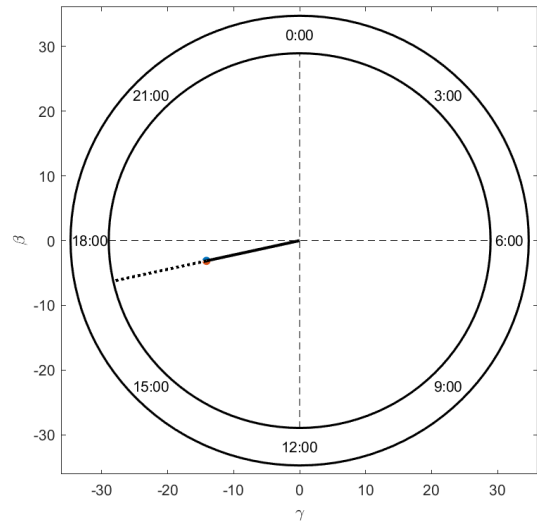
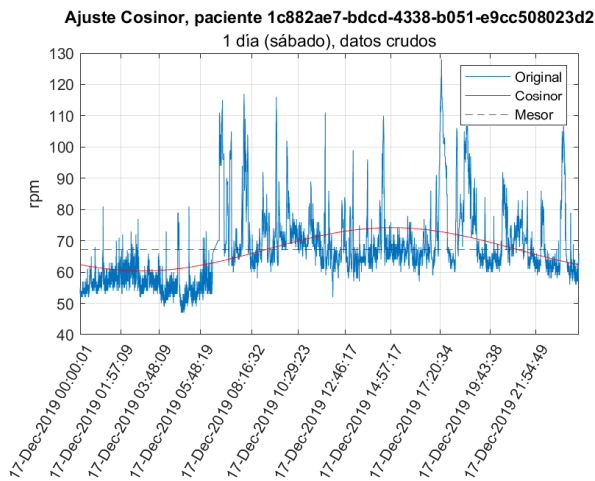


Diagrama de reloj.

Figura B.2: Ajuste Cosinor en 1 día (martes), con datos crudos.



Señal original y ajuste Cosinor.

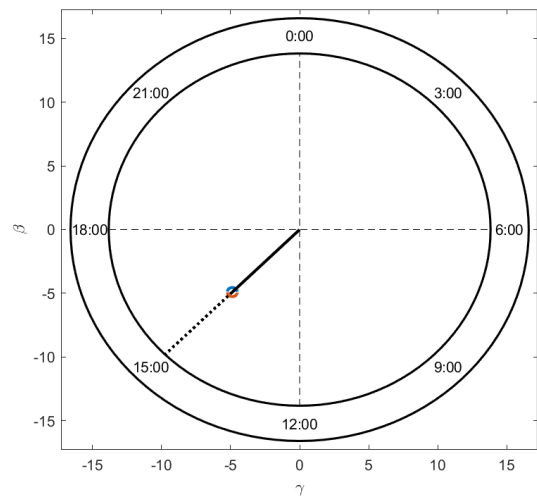
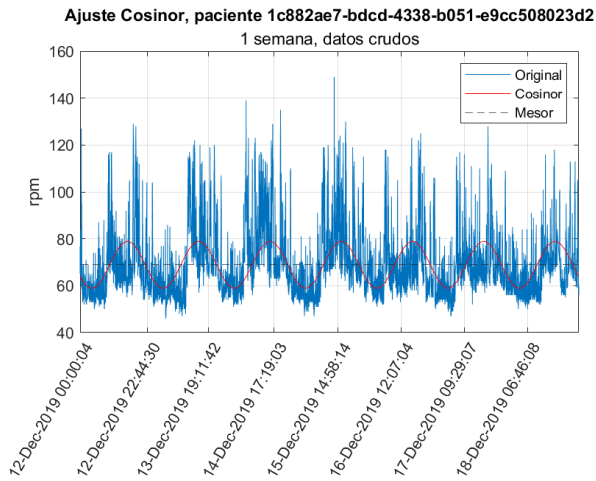


Diagrama de reloj.

Figura B.3: Ajuste Cosinor en 1 día (sábado), con datos crudos.



Señal original y ajuste Cosinor.

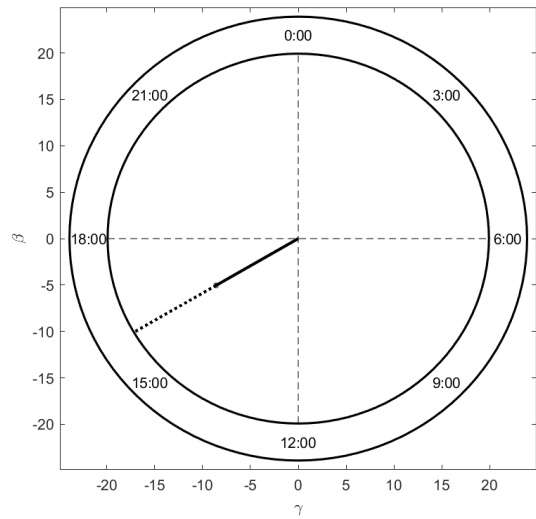
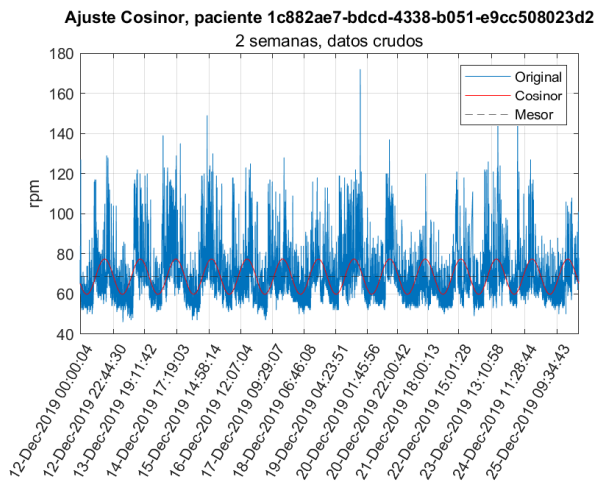


Diagrama de reloj.

Figura B.4: Ajuste Cosinor en 1 semana, con datos crudos.



Señal original y ajuste Cosinor.

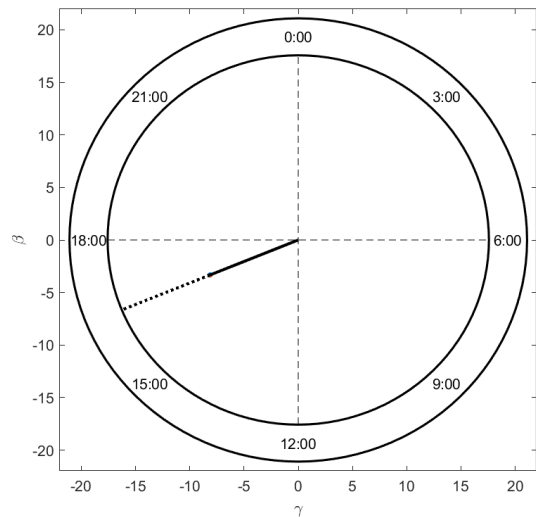


Diagrama de reloj.

Figura B.5: Ajuste Cosinor en 2 semanas, con datos crudos.

Anexos C

Corrección de la acrofase obtenida con el método Cosinor

Cuando la ventana comienza a las 00h, se observa que la fase está entre las 12 y 18h, es el punto donde se alcanza el pico del coseno, en el ritmo circadiano.

Debido a la irregularidad en la toma de datos de cada paciente, los datos con los que realiza en ajuste Cosinor no siempre comienzan a las 00h. Por ello, es necesario realizar una corrección.

Para poder hacer el diagrama de caja de la fase correctamente, es necesario corregir la fase, para que todos los pacientes se encuentren en el mismo punto. Se corrige convirtiendo la hora de inicio del intervalo a radianes y sumándola negativamente a la fase (siempre negativa) obtenida con el Cosinor. 1 radián equivale a 3.8197 horas.

A continuación, se muestran varios ejemplos la corrección de la acrofase llevada a cabo:

En la Figura C.1, la fase es de -4.21 rad (16h). Como la ventana comienza a las 00h, no es necesaria ninguna corrección.

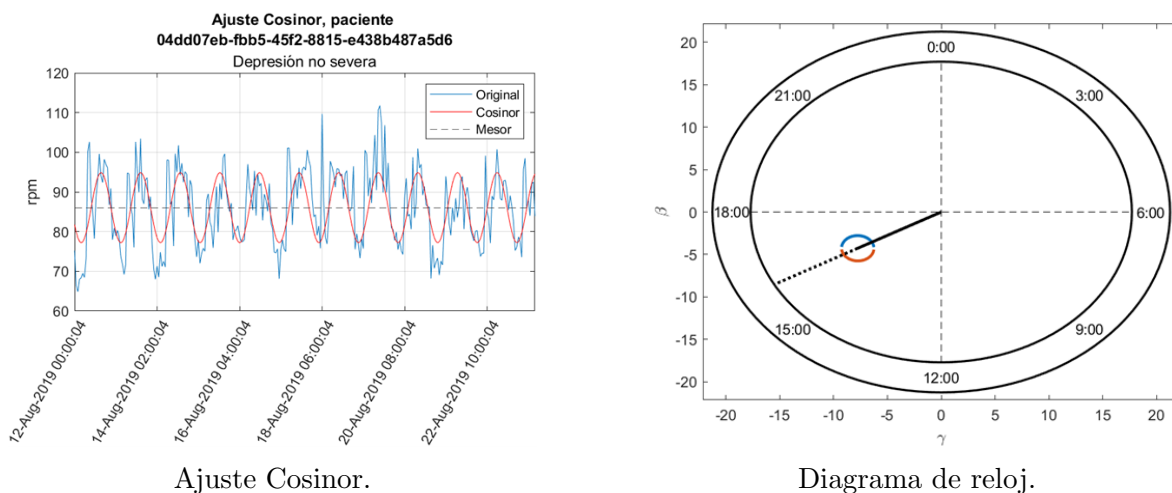
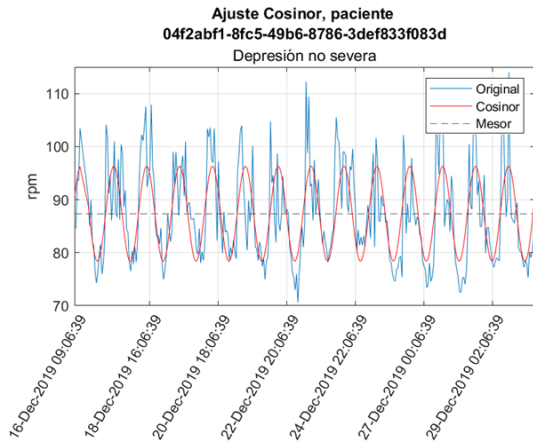


Figura C.1: Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8.

En la Figura C.2, la fase es de -1.22 rad (4h y 30min). Se le restan 2.3562 rad (9h), obteniendo -3.5762 rad (en torno a las 13:30 h).



Ajuste Cosinor.

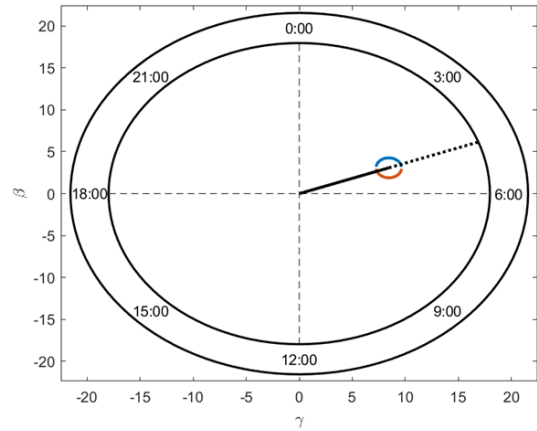
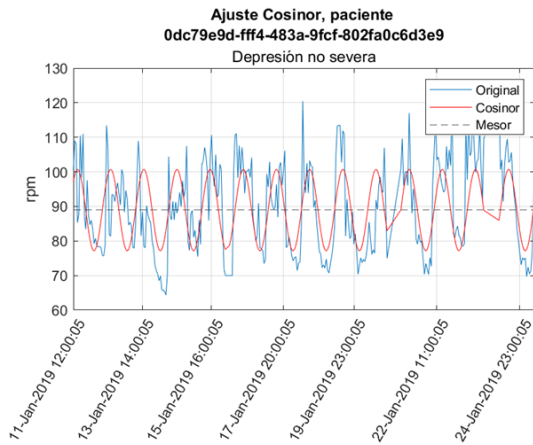


Diagrama de reloj.

Figura C.2: Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8.

En la Figura C.3, la fase es de -0.78 rad (3h). Se le restan π rad (12h), obteniendo -3.9216 rad (casi las 15h).



Ajuste Cosinor.

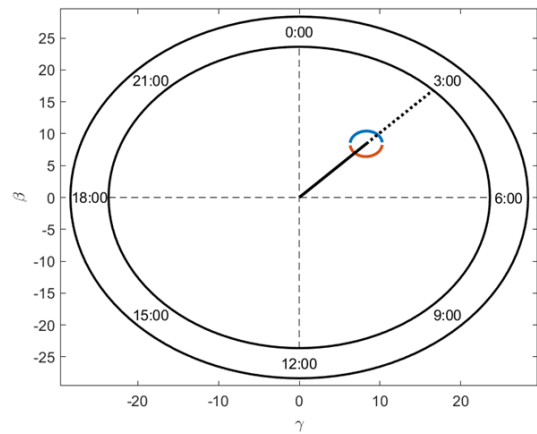
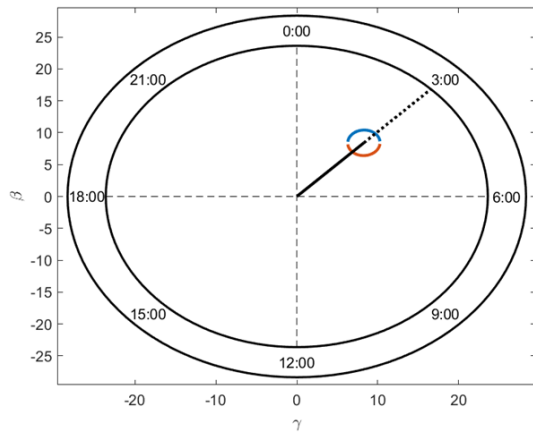


Diagrama de reloj.

Figura C.3: Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8.

En la Figura C.4, la fase es de -4.09 rad (15h y 30min). Se le restan 5.7596 rad (22h), obteniendo -9.8496 rad (37h y 30m). Esto equivale a $37-24 = 13$ h (-3.566 rad).



Ajuste Cosinor.

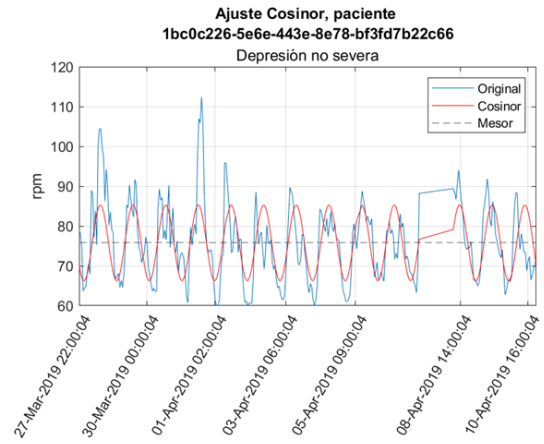


Diagrama de reloj.

Figura C.4: Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8.

Anexos D

Estudio completo de diferencias significativas

Se realiza la prueba de Wilcoxon para los 3 parámetros Cosinor (mesor, amplitud y fase), sincronizados con PHQ-8 e IDS, para ventanas temporales de 1 semana, 2 semanas, la media de 7 días y la media de 14 días.

En el caso del IDS, como se mide cada 3 meses, se calculan las ventanas a lo largo de esos 3 meses y se hace su promediado.

Se garantiza que los datos estén balanceados y las fases corregidas.

D.1. Con PHQ-8

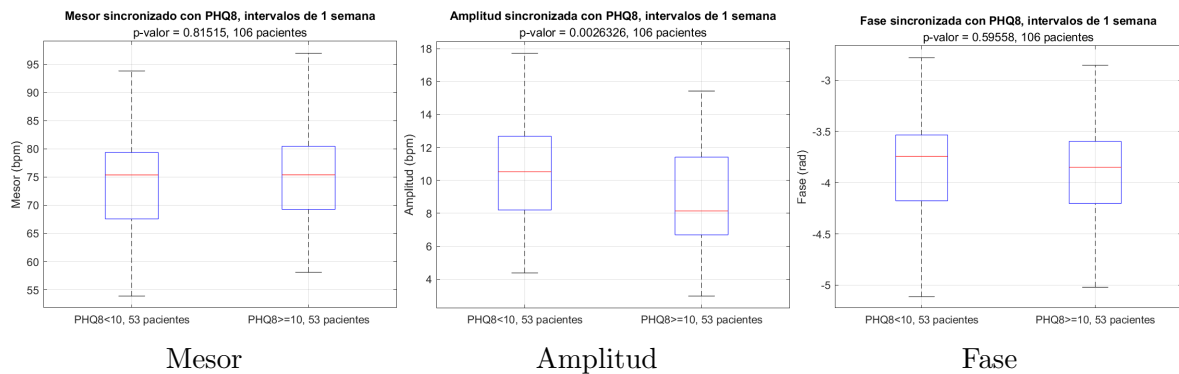


Figura D.1: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($\text{PHQ-8} \geq 10$) y no severa ($\text{PHQ-8} < 10$), para una ventana temporal de 1 semana.

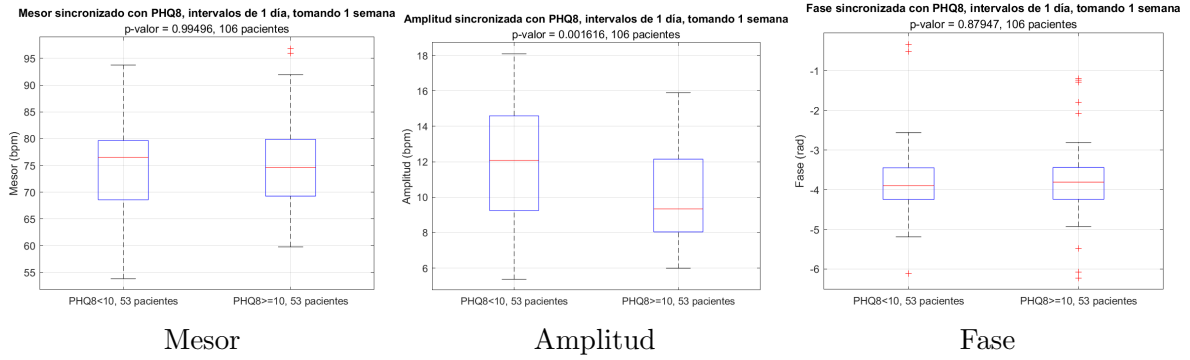


Figura D.2: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($PHQ-8 \geq 10$) y no severa ($PHQ-8 < 10$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 1 semana.

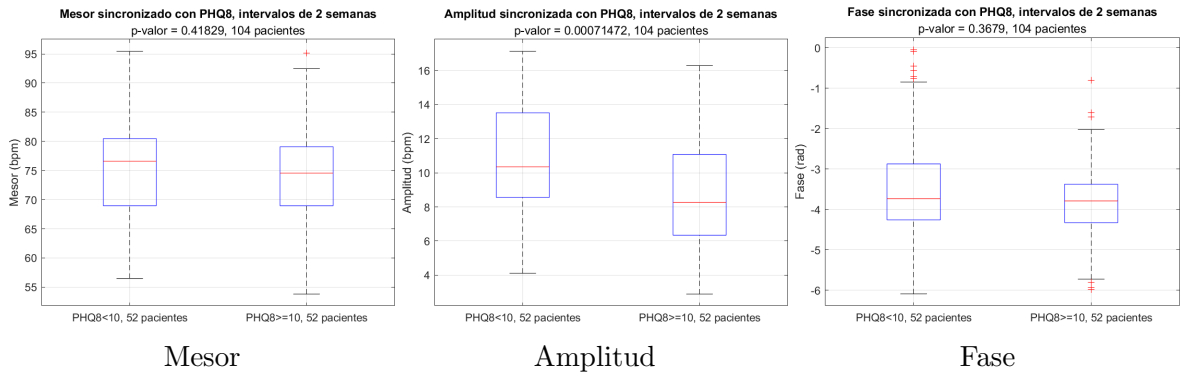


Figura D.3: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($PHQ-8 \geq 10$) y no severa ($PHQ-8 < 10$), para una ventana temporal de 2 semanas.

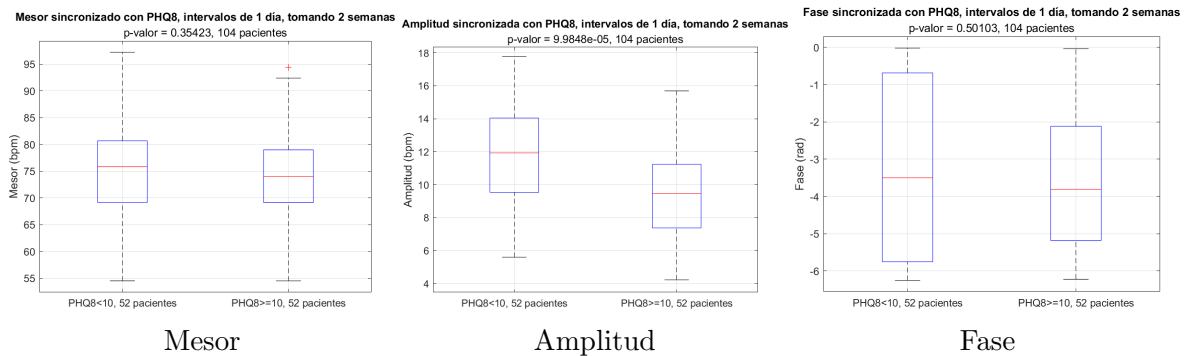


Figura D.4: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($PHQ-8 \geq 10$) y no severa ($PHQ-8 < 10$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 2 semanas.

D.2. Con IDS

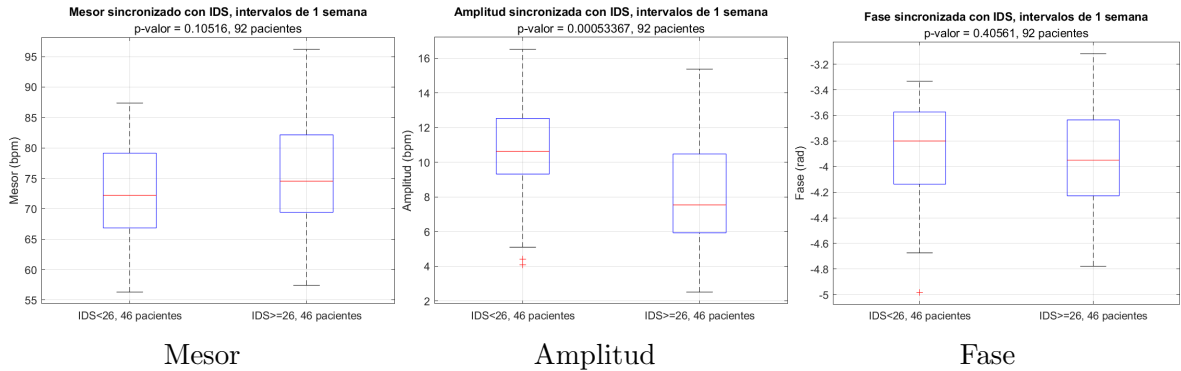


Figura D.5: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$), para una ventana temporal de 1 semana.

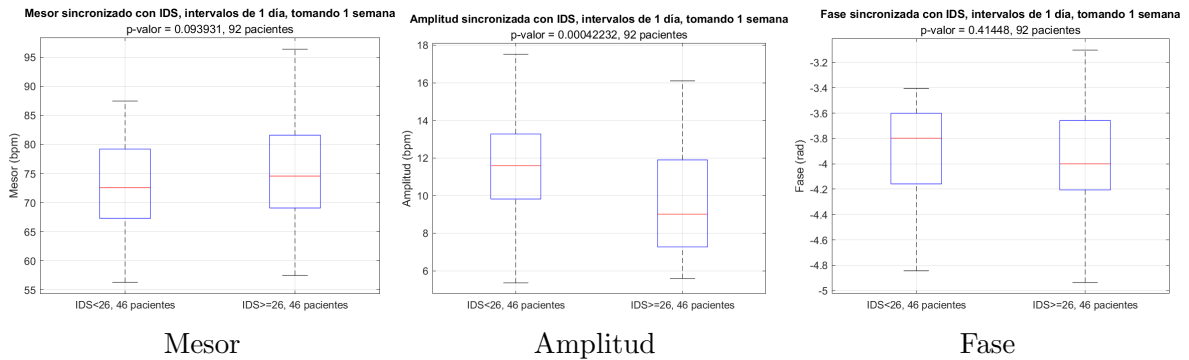


Figura D.6: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 1 semana.

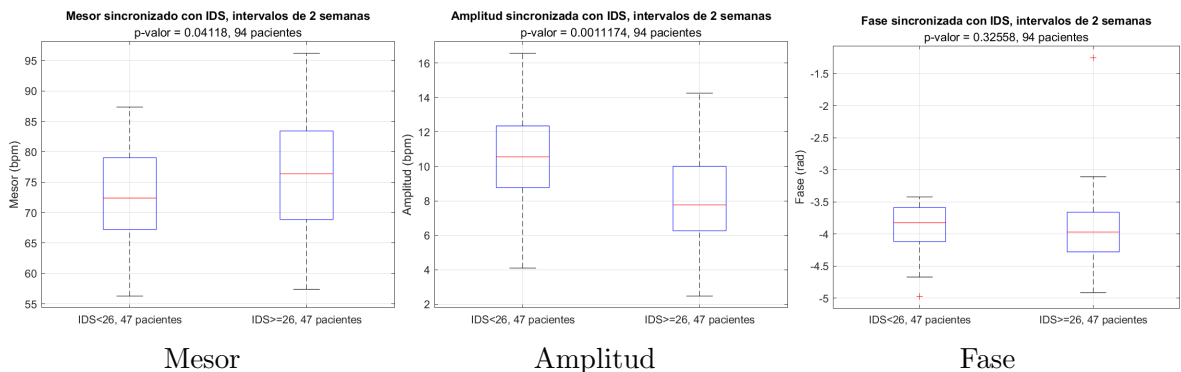


Figura D.7: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$), para una ventana temporal de 2 semanas.

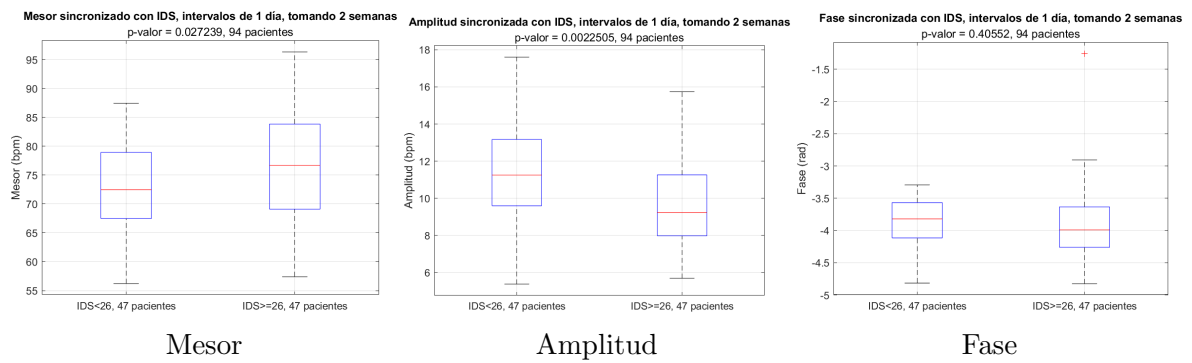


Figura D.8: Distribución de los parámetros obtenidos del análisis Cosinor para los grupos de pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$), para una ventana temporal de 1 día, promediando 2 semanas.

Anexos E

Artículo para el XLI Congreso
Anual de la Sociedad Española de
Ingeniería Biomédica (CASEIB
2023)

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

Sofía Pérez, Raquel Bailón, Alba Martín...

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 sobre las que se ha realizado el ajuste Cosinor (1 día, 1 semana y 2 semanas), así como para los ajuste 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, basadas 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 de este estudio 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

2.1. Base de datos

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

Con tal objetivo, todos ellos han utilizado una pulsera Fitbit durante su vida cotidiana, que ha recogido datos de manera continua de su frecuencia cardíaca, entre otros parámetros. De forma paralela, han hecho uso de una aplicación móvil, con la que se 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).

| N | País | Género | Edad |
|-----|---|-----------------------------|------------------------------|
| 203 | Reino Unido (112), España (51), Países Bajos (40) | mujer (144), hombre (59) | 53,24 \pm 15,15 [24,84] |

Tabla 1. Datos del subconjunto de pacientes

seleccionado para el estudio. Las variables “País” y “Género” muestran, entre paréntesis, el número de pacientes de cada categoría. En el caso de “Edad”, el formato es $\text{media} \pm \text{desviación típica}$, [mínimo valor – máximo valor].

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 por la Ecuación 1,

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

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).

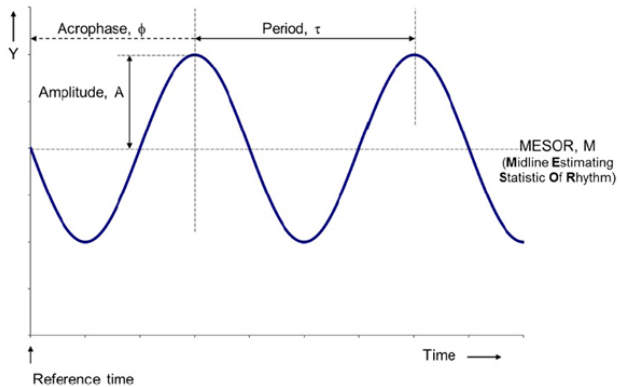


Figura 1. Definición de los parámetros de la función Cosinor [6].

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.

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.

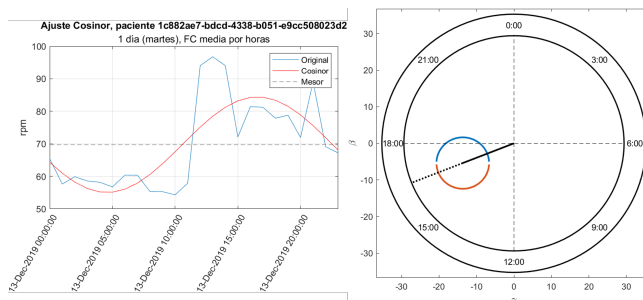


Figura 2. Ejemplo de aplicación del ajuste Cosinor a los datos de FC media por horas, en una ventana temporal de 1 día.

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 2 muestra los umbrales elegidos para cada ventana temporal.

| Ventana temporal | Longitud de la ráfaga de datos eliminados (muestras) | % variación MESOR | % variación amplitud | % variación acrofase | Realizaciones significativas |
|--------------------------|--|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| 1 día (24 muestras) | 4 | -0.1009 % \pm 1.2929 | 23.6657 % \pm 56.2992 | 0.3307 % \pm 15.7087 | 62/100 |
| 1 semana (168 muestras) | 50 | -0.2564 % \pm 0.5899 | 7.0815 % \pm 17.7203 | 0.0410 % \pm 3.3966 | 119/119 |
| 2 semanas (336 muestras) | 100 | -0.1968 % \pm 0.5632 | 5.8566 % \pm 13.9648 | 0.3446 % \pm 1.6124 | 237/237 |

Tabla 2. Umbrales de ráfagas de pérdidas de datos seleccionados para distintas ventanas temporales.

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

La Tabla 3 muestra el número de pacientes, del subconjunto de 203 con el que se trabaja, que han superado el cribado según la calidad de sus datos de PHQ-8 e IDS, para ventanas temporales de 1 y 2 semanas.

| Ventanas | Sinc. con PHQ-8 | Sinc. con IDS |
|-----------|-----------------|---------------|
| 1 semana | 109 | 107 |
| 2 semanas | 108 | 101 |

Tabla 3. Pacientes que han superado el cribado, en base a la calidad de sus valores de PHQ-8 e IDS.

El estudio de diferencias significativas (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 promedio 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 y no solo 1 o 2 semanas anteriores. Además, 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.

La amplitud del Cosinor presenta diferencias significativas entre ambos grupos. En el caso de depresión severa, esta amplitud es significativamente menor. Esto quiere decir que el coseno que ajusta los valores tiene una amplitud más reducida 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 y el número de pacientes de cada grupo.

Estos resultados concuerdan con estudios como [7], donde se describe que existen alteraciones en los ritmos circadianos de marcadores biológicos y parámetros fisiológicos, como la frecuencia cardíaca, cuando el paciente sufre depresión.

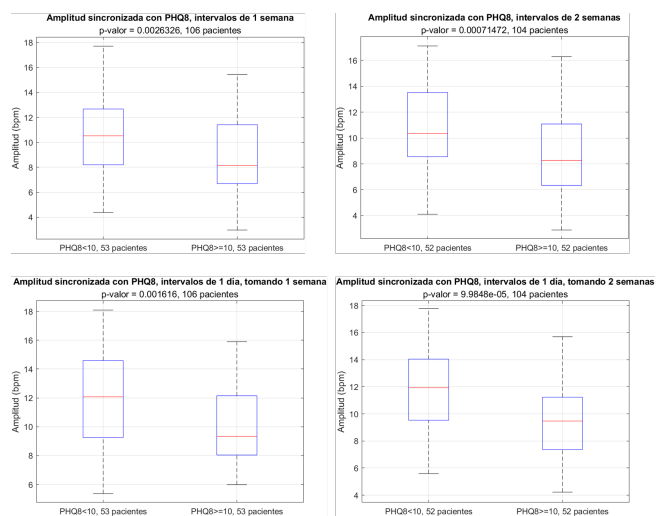


Figura 3. Distribución del parámetro de amplitud obtenido del análisis Cosinor, para los grupos de pacientes con depresión severa ($PHQ \geq 10$) y no severa ($PHQ < 10$), con distintas ventanas temporales.

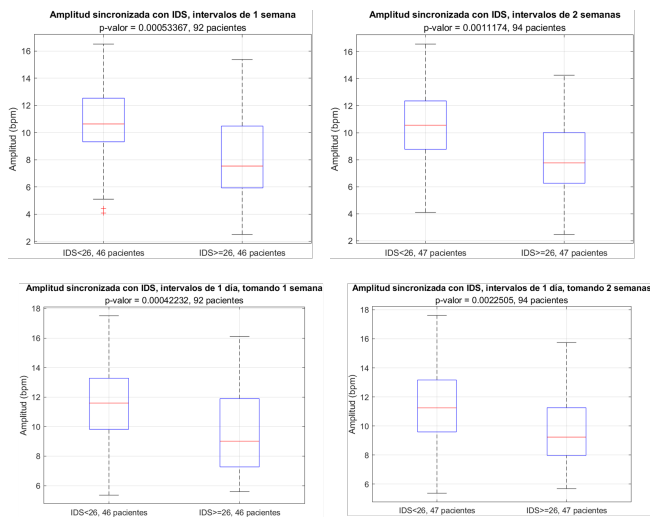


Figura 4. Distribución del parámetro de amplitud obtenido del análisis Cosinor, para los grupos de pacientes con depresión severa ($IDS \geq 26$) y no severa ($IDS < 26$), con distintas ventanas temporales.

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.

Por otro lado, 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.

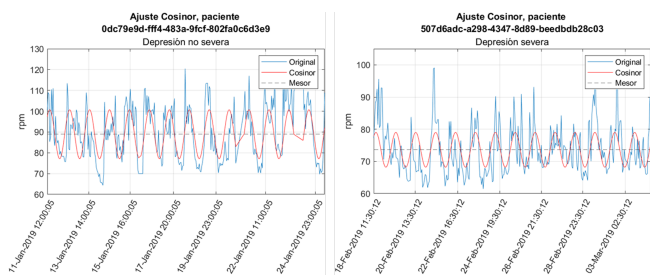


Figura 5. Ajuste Cosinor sincronizado con PHQ-8, para una ventana temporal de 2 semanas. Depresión no severa, amplitud=11.82 bpm. Depresión severa, amplitud=5.43 bpm.

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.

Reconocer la alteración del ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca crea nuevas posibilidades. Como apun-

ta [8], 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. Como parte del tratamiento de la depresión, se proponen estrategias para reconducir el ritmo circadiano, basadas en la auto monitorización, horarios estrictos del sueño, exposición al sol, etc.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos TED2021-131106B-I00 (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), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *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 Fernandes 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] V. Soria and M. Urretavizcaya. Ritmos circadianos y depresión. *Actas Esp Psiquiatr*, 37(4):222–232, 2009.
- [8] 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.