



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

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

Autor/es

Marta Martínez Herrer

Director/es

Raquel Bailón Luesma  
Jesús Lázaro Plaza

Escuela de ingeniería y Arquitectura  
2020





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe entregarse en la Secretaría de la EINA, dentro del plazo de depósito del TFG/TFM para su evaluación).

D./D<sup>a</sup>. Marta Martínez Herrer, en  
aplicación de lo dispuesto en el art. 14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de  
septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el  
Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,  
Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)  
Ing. de Tecnologías y Servicios de Telecomunicación (Título del Trabajo)  
Análisis de la Respuesta Electrodermal para la Identificación de Pacientes con  
Depresión.

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser  
citada debidamente.

Zaragoza, 19 de Enero de 2020

Fdo: Marta Martínez Herrer



## Prólogo

Actualmente se está prestando especial atención a la salud psicosocial de las personas y, cada vez más, aparecen dispositivos comerciales y aplicaciones orientados a informar del estado de nuestras constantes, así como a su interpretación.

La señal de actividad electrodermal (EDA) proporciona una medida específica de la actividad del sistema nervioso simpático, especialmente relacionado con eventos de índole psicológica. El análisis de esta señal permite reconocer patrones indicativos de distintas afecciones como el estrés, la ansiedad o la depresión o de nuestra reacción ante diferentes estímulos emocionales. La principal ventaja en la medida de la actividad electrodermal frente al análisis de otros posibles marcadores es la facilidad en su obtención, no invasiva y poco artificiosa.

El objetivo de este proyecto es determinar si existe una correlación directa entre los cambios en la señal de actividad electrodermal y de cada una de sus componentes durante la realización de una prueba de estrés y los trastornos depresivos.

Este TFM se realiza dentro del grupo BSICoS (BioSignal Interpretation and Computational Simulation Group), del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), del IIS Aragón, de la Universidad de Zaragoza, así como del CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Está enmarcada dentro de los proyectos de investigación RTI2018-097723-B-I00: Procesado de señal guiado por la fisiología para monitorización ambulatoria de la depresión, financiado por la AEI y Fondos FEDER, y LMP44\_18: Hacia una identificación temprana de la depresión mediante procesado de señales fisiológicas y biomarcadores metabólicos, financiado por el Gobierno de Aragón y Fondos FEDER



## RESUMEN

La señal de Actividad Electrodermal (AED) proporciona una medida específica de la actividad del Sistema Nervioso Simpático. Al estar relacionada directamente con la activación del sistema sudomotor, las variaciones originadas en la respuesta al estrés pueden ser analizadas. Esto permite su utilización en el estudio de los trastornos conductuales y de personalidad, entre ellos, los trastornos depresivos suponen unos de los principales motivos de incapacidad de la población mundial. En el presente estudio se pretende comprobar la utilidad del análisis de la AED en el manejo de los pacientes con trastorno depresivo unipolar.

Se realizó un estudio de cohortes en dos centros hospitalarios. En cada uno de ellos se incluyeron un total de 20 pacientes depresivos y 20 sujetos eutímicos. A cada uno de ellos se le realizó un análisis de las variaciones de la señal de AED mientras eran sometidos a cuestionarios de salud mental y test estresores. Los datos fueron recogidos y procesados: a priori se estudiaron las características de estos datos para confirmar que fuesen fisiológicamente consistentes, se aplicó un filtrado para la eliminación de artefactos y ruido y, a través de un modelo de optimización convexa (cvxEDA) se descompuso la señal en sus componentes tónica y fásica y se extrajo información de la actividad nerviosa sudomotora. Se realizó estadística descriptiva e inferencial sobre las distintas variables obtenidas de este procesado.

El análisis de la respuesta electrodermal mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes afectados de depresión y los controles eutímicos:  $p < 0,05$  en todas las pruebas y test. Además se obtuvieron resultados con una relevancia clínica más destacable para los datos de la componente tónica y las características extraídas de la actividad nerviosa sudomotora con  $AUC > 0,8$  en todas las fases del estudio.

## ABSTRACT

The Electrodermal Activity (EDA) signal provides an effective measure of the activity of the Sympathetic Nervous System. Being causally related to the activation of the sudomotor system, the fluctuations originated in the stress response can be analyzed. This allows its use in the study of behavioral and personality disorders, among them, depressive disorders are one of the main reasons for disability of the world population. This study aims to verify the usefulness of the AED analysis in the management of patients suffering from unipolar depressive disorder.

A cohort study was conducted in two hospital facilities. A total of 20 depressive patients and 20 euthymic subjects were included in each of them. Every subject underwent an analysis of the variations of the EDA signal while they were subjected to several mental health questionnaires and stress tests. The data were collected and processed: the features of these data were studied to verify they were physiologically consistent, filtering was applied for artifacts and noise removal and, using a convex optimization model (cvxEDA), the signal was disassembled in its tonic and phasic components and sudomotor nerve activity (SMNA) features were extracted. Descriptive and inferential statistics have been performed on the different variables obtained from this process.

The analysis of the electrodermal response showed statistically significant differences between patients with depression and euthymic controls:  $p < 0,05$  in every test. In addition, results were obtained with a more remarkable clinical relevance for the data of the tonic component and the characteristics extracted from the sudomotor nervous activity with  $AUC > 0,8$  for every stage of the research.







# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Impacto de los trastornos depresivos en la sociedad	1
1.2. Concepto y diagnóstico de los trastornos depresivos	1
1.3. La señal de Actividad Electrodermal (EDA)	2
1.4. Estudio de la señal Electrodermal en la depresión: Antecedentes Bibliográficos	4
1.5. Innovaciones en la recogida y el tratamiento de la AED	5
1.6. Justificación de la elección del tema	5
1.7. Objetivos del estudio	6
1.7.1. Objetivo Principal	6
1.7.2. Objetivos secundarios	6
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
3.1. Población a estudio	9
3.1.1. Criterios de inclusión	9
3.2. Variables del estudio	9
3.2.1. Registros fisiológicos	10
3.2.2. Muestras biológicas	10
3.2.3. Cuestionarios de salud mental	10
3.2.4. Test Estresores	10
3.3. Secuencia de obtención de datos	11
3.4. Recogida de la señal de actividad electrodermal	11
3.5. Metodología de Procesado de Señal	11
3.5.1. Interpolación de los datos y aislamiento de las fases	11
3.5.2. Validación de las señales	12
3.5.3. Procesado previo de la señal: Eliminación de artefactos y ruido	13
3.5.4. Procesado de la señal de AED utilizando el algoritmo cvxEDA	13
3.6. Caracterización de la señal	14
3.7. Análisis Estadístico	15
3.7.1. Estadística descriptiva	15
3.7.2. Estadística inferencial	15
4. RESULTADOS EXPERIMENTALES	17
4.1. Procesado de la señal	17
4.2. Extracción de características y análisis estadístico	19
4.2.1. Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de medianas	20

4.2.2.	Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de IQR.....	22
4.2.3.	Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de picos de SMNA ...	24
5.	DISCUSION _____	27
5.1.	Metodología de procesado de señal.....	27
5.2.	Análisis de la muestra a estudio.....	29
5.3.	Parámetros analizados .....	29
5.4.	Medidas de tendencia central.....	30
5.4.1.	Comparación de las medias y medianas de la señal en su conjunto .....	30
5.4.2.	Comparación de medias y medianas de la Componente Tónica de la señal ..	31
5.4.3.	Comparación de medias y medianas de la Componente Fásica de la señal ...	31
5.5.	Medidas de dispersión .....	31
5.6.	Medidas del SMNA.....	32
6.	CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS _____	33
6.1.	Conclusiones.....	33
6.2.	Líneas Futuras.....	33
	REFERENCIAS _____	35
	ANEXO I. MODELO DE OPTIMIZACIÓN CONVEXA cvxEDA _____	39
	ANEXO II. JUSTIFICACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE SEÑALES _____	41
	ANEXO III. RESULTADOS ESTADÍSTICOS. _____	43
I.	Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de medias .....	48
II.	Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de desviación típica .....	50

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Impacto de los trastornos depresivos en la sociedad

El Estudio de Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo es un registro que incluye una evaluación integral de la incidencia, prevalencia y años vividos con incapacidad (AVI) por 354 causas en 195 países y territorios entre 1990 y 2017 (1). En este registro los trastornos depresivos figuraban entre los tres principales motivos de incapacidad para ambos sexos, y ha sido así durante las tres últimas décadas.

En los trastornos depresivos se incluyen tanto la depresión mayor como las distimias. Antes de 1990 la depresión no había sido considerada dentro de las causas mayoritarias de AVI, fue entre 1990 y 2007 cuando se incrementó la incidencia de estos trastornos en más de un 33%, posiblemente debido al aumento en el diagnóstico de casos. Esto se debe a que, posiblemente, con anterioridad los trastornos depresivos no eran ni tan siquiera incluidos como una enfermedad en los registros de incapacidad. Dicha tendencia alcista se ha mantenido en la década comprendida entre 2007 y 2017, aumentando en más de un 14% de lo ya diagnosticado.

Los datos del citado registro han sido recientemente referenciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para afirmar que más de 264 millones de personas están afectados por los trastornos depresivos. Lejos de banalizar este problema, las autoridades sanitarias han tomado conciencia del gran coste laboral, educativo y social que supone para las personas afectadas y la totalidad de su entorno. Es evidente la relación entre estos desórdenes psicológicos y el suicidio. Se estima que más de 800.000 personas se quitan la vida cada año, siendo el suicidio la segunda causa de muerte para la población comprendida entre los 15 y los 29 años (2).

El análisis de estas cifras conduce indefectiblemente a la conclusión de que nos enfrentamos a un problema en el que el costo no se refleja exclusivamente en jornadas laborales, rendimientos económicos y carreras profesionales y educativas truncadas, sino en vidas humanas.

A pesar de lo alarmante de estos datos, el aspecto que más llama la atención del problema es la ausencia de criterios objetivos, reproducibles y fiables con los que establecer el diagnóstico de depresión y, a partir de ahí, cuantificar la magnitud del problema e implementar las políticas de salud apropiadas para la prevención y tratamiento de estas devastadoras enfermedades.

Quizá esta sea la principal barrera para la aplicación de los tratamientos existentes, cuya efectividad aumenta con el paso del tiempo y la investigación, tanto farmacológica como en terapias conductuales. Esto afecta, no solo a países del segundo y tercer mundo, donde entre el 76% y el 85% de la población afectada no recibe ningún tratamiento (3), sino que también ocurre en los países más desarrollados, donde pacientes depresivos frecuentemente no son diagnosticados como tales mientras que otros que no padecen el trastorno son erróneamente diagnosticados y tratados con fármacos antidepresivos sufriendo los efectos secundarios de los mismos y pudiendo enmascarar su patología real subyacente.

## 1.2. Concepto y diagnóstico de los trastornos depresivos

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su Quinta Edición (DMS-5) (4) para el diagnóstico de la depresión el sujeto debe experimentar, durante al menos dos semanas, cinco de los siguientes síntomas y, al menos, uno de los dos primeros:

1. Estado de ánimo depresivo durante la mayor parte del día, casi todos los días
2. Disminución marcada del interés o el placer en todas o casi todas las actividades del día, casi todos los días.

3. Pérdida o ganancia significativa de peso sin realizar dietas, o aumento o disminución del apetito, casi todos los días.
4. Pensamiento lento y reducción de la actividad física.
5. Fatiga y falta de energía, casi todos los días.
6. Sentimiento de inutilidad o de culpa irrazonable.
7. Disminución de la capacidad de pensar, concentrarse o tomar decisiones, casi todos los días.
8. Ideas de muerte recurrentes, pensamientos suicidas recurrentes sin plan concreto, intentos de suicidio o planes específicos para llevarlo a cabo.

La escala de valoración de Hamilton (5) para la evaluación de la depresión es un cuestionario compuesto por 17 preguntas que evalúan cuantitativamente, entre el 0 y el 52, la gravedad del trastorno de un paciente previamente diagnosticado de depresión. Las preguntas incluidas en este formulario tienen, en su mayoría, un carácter subjetivo que depende de la propia percepción que el paciente tenga de su estado emocional.

Para ser diagnosticado de depresión, estos síntomas deben causar al individuo una marcada incomodidad o inadaptación a nivel social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento personal. Los síntomas no deben ser consecuencia ni estar relacionados con el abuso de drogas u otras sustancias tóxicas.

Un simple repaso de estos criterios hace evidente la falta de medidas objetivables y variables cuantificables que serían precisas para el diagnóstico evidente de cualquier patología física. Difícilmente un paciente podrá ser diagnosticado de diabetes sin tener el parámetro objetivo de su nivel de glucosa en sangre (o glucemia). Sin embargo, un paciente es diagnosticado o no de depresión de acuerdo con la interpretación subjetiva que él/ella o bien su interlocutor hace de sus sentimientos y actitudes ante las actividades de la vida cotidiana.

Ha habido innumerables intentos de establecer niveles de distintos elementos bioquímicos, hormonas y biomarcadores en relación con el papel que juegan en la depresión. En general, todos los estudios han aportado correlaciones estadísticas entre estos biomarcadores y los niveles de depresión, pero los resultados se encuentran muy lejos de ser consistentes. De hecho, gran parte de los estudios se centra en establecer los niveles de estos marcadores en pacientes que ya padecen la depresión o en valorar sus cambios en función del tratamiento aplicado (5). Desde el punto de vista del diagnóstico de los trastornos depresivos nos encontramos muy lejos de poder establecer un patrón analítico para su diagnóstico precoz. Además, la toma de las muestras biológicas para el análisis de la presencia de estos biomarcadores dificulta establecer rutinas de monitorización extensiva o realizar un seguimiento continuado de los sujetos.

### 1.3. La señal de Actividad Electrodermal (EDA)

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) es responsable de la recepción de los estímulos de nuestro entorno y de desencadenar las correspondientes reacciones. Todo esto ocurre de forma involuntaria e inconsciente, lo cual contribuye a mantener la homeostasis de nuestros sistemas. En este sentido, controla los procesos corporales internos: regula el ritmo cardíaco, la presión sanguínea, las secreciones glandulares, la frecuencia respiratoria, ...

Se distinguen dos divisiones con funciones antagónicas dentro del SNA: los sistemas simpático (SNS) y parasimpático (SNP). El Sistema Simpático toracolumbar segrega dopamina, adrenalina y noradrenalina para la activación o la intensificación de las funciones orgánicas que permita ofrecer una respuesta de lucha o huida ante un determinado estímulo. El Sistema Parasimpático craneoespinal, por el contrario, regula las actividades de conservación de la energía en los periodos de descanso o recuperación.

Si bien parece clara la relación existente entre las emociones y estados de ánimo y determinadas respuestas del SNA, a lo largo de los años ha habido múltiples estudios intentando vincular emociones y SNA sin que los resultados hayan sido lo suficientemente consistentes como para establecer una correlación directa (6).

Sin embargo, la medición de las respuestas vegetativas a distintos estímulos es la base de técnicas reconocidas desde el punto de vista legal como es la poligrafía. Las interpretaciones a las variaciones de distintas constantes controladas por el SNA y recogidas por el polígrafo presentan una elevada sensibilidad y especificidad cuando son interpretadas tanto por un experto como por un algoritmo informático (7). La medición de la señal de Actividad Electrodermal (AED) se encuentra entre los parámetros recogidos por el polígrafo.

El papel un neurotransmisor concreto, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), parece estar claramente relacionado con la falta de adaptación a los estímulos estresores que se producen en los trastornos depresivos (8). En los pacientes afectados de depresión se han registrado niveles bajos de GABA y sus receptores a nivel plasmático, del líquido céfalo-raquídeo y de tejido cortical (9). GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio y su déficit o la desregulación de sus receptores justificarían los trastornos en el eje hipotálamo-hipofisario-córtex suprarrenal (HHCS). La falta de modulación de la respuesta al estrés crónico originaría una disminución de las sinapsis GABA-érgicas debido a complejas interacciones bioquímicas. Al fallar el papel inhibitorio del GABA, el eje HHCS segregaría niveles más altos de cortisol y otros neuro-esteroides. El bloqueo de los receptores del SNA para estos esteroides justificaría la falta de respuesta a situaciones estresantes de los pacientes afectados de depresión.

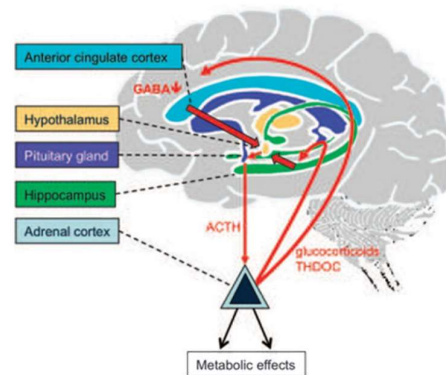


Ilustración 1. Efectos del déficit de GABA sobre el eje HHCS (9)

La actividad electrodermal es un concepto genérico utilizado para describir las variaciones en las propiedades de la conducción eléctrica en la piel. Principalmente se refiere a la conductividad ( $\sigma$ ): la capacidad de los materiales para transportar la energía eléctrica a través de ellos. Estos cambios en la resistencia ofrecida por la piel se deben al aumento o disminución de la salinidad presente en el medio provocado por las variaciones en el flujo de sudoración y su contenido en ion sodio ( $\text{Na}^+$ ).

Se distinguen dos componentes fundamentales en la señal de AED:

- Las componentes de evolución lenta conocidas como componente tónica o Nivel de Conductancia Dérmica (NCD)
- Las componentes de mayor frecuencia de la señal AED conocidas como componente fásica o Respuestas de la Conductancia Dérmica (RCD)

La componente tónica o NCD está sujeta a una gran variabilidad tanto intra como inter sujeto debido a multitud de factores ambientales y personales. En consecuencia, es común que esta componente de la señal se descarte de los estudios.

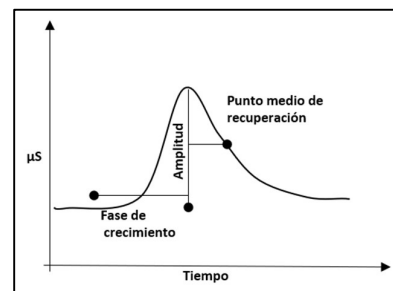


Ilustración 2. Modelo de Respuesta de Conductancia Dérmica

Los picos y valles de la señal RCD representan reacciones a estímulos específicos o no-específicos. Cada RCD se caracteriza por una fase de ascenso breve seguida de una fase de descenso más lenta y progresiva. El reto en la discriminación de distintos RCDs está en la posible y común superposición de un RCD dentro de la fase decreciente del anterior.

La activación del SNS provoca un aumento del trabajo efectivo de las glándulas ecrinas y, por tanto, de la sudoración (10). Los neurotransmisores implicados en esta reacción son la adrenalina, noradrenalina y acetilcolina. Una activación de los receptores muscarínicos por acetilcolina generará un aumento generalizado de la sudoración, mientras que la activación de receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos provocará una sudoración localizada en determinados puntos (11).

Se considera que la actividad electrodermal es posiblemente, el marcador más fiable de la activación simpática que provocarían los distintos estados emocionales y cognitivos. Esto es debido a que la activación del sistema sudomotor depende exclusivamente del SNS y no está sesgada por ninguna interferencia parasimpática (12).

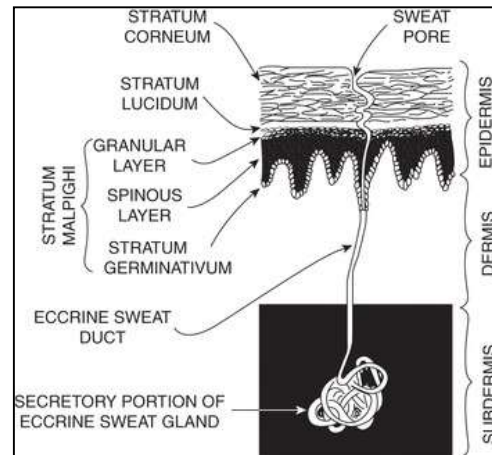


Ilustración 3. Anatomía de la glándula sudorípara ecrina (10)

Distintas reacciones inconscientes pueden ser reconocidas mediante el estudio de la AED e inferir con ello los estados y cambios emocionales que las han provocado. Por ello multitud de estudios científicos recientes se basan en la medición de las variaciones en la señal de AED para ampliar el campo de investigación en distintas materias como psicopatología, trastornos de la personalidad, conductuales y neuropsicología. Este avance no habría sido posible sin las mejoras tecnológicas en los campos de la transmisión y captación de señales, así como en su posterior procesado e interpretación.

La captación de las señales de AED se realiza mediante la colocación de electrodos en la mano por razones obvias de accesibilidad y comodidad del sujeto. Coincide además con una zona en que la actividad de las glándulas sudoríparas ecrinas es más destacable. Es necesaria la colocación de dos electrodos para de este modo poder medir la conductividad mediante la cuantificación de la resistencia interpuesta por la dermis a la transmisión eléctrica entre ellos. Los sitios recomendados son:

1. Falanges medias de los dedos
2. Falanges distales de los dedos
3. Eminencia tenar e hipotenar en la palma de la mano

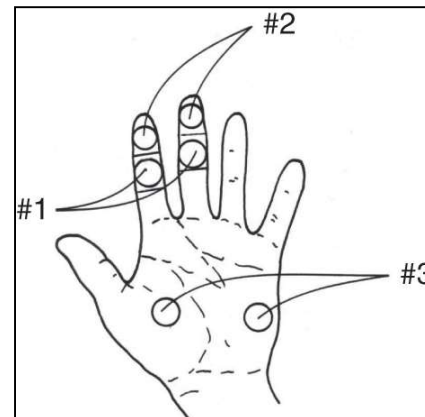


Ilustración 4. Tres colocaciones posibles de los sensores de AED (13)

Si bien cualquiera de ellos ha demostrado consistencia en la medición de las señales, los valores registrados en cada uno de ellos son cuantitativamente distintos. Distintos estudios han demostrado que tanto el componente tónico como el componente fásico de la señal AED registran valores mayores a nivel de los electrodos digitales, siendo menores en los electrodos palmares (13). Por lo cual, salvo que existan razones específicas para desestimar posicionar los electrodos en los dedos (pacientes infantiles, existencia de cicatrices, ...), se recomienda posicionar preferentemente los electrodos en los dedos de la mano no dominante.

#### 1.4. Estudio de la señal Electrodermal en la depresión: Antecedentes Bibliográficos



La relación entre la AED y la depresión ha sido ampliamente estudiada desde principios del siglo XX. Sin embargo, es a partir de finales de la década de 1970 cuando comienza a incrementarse el interés en la utilización de esta variable psicológica como un posible indicador/marcador para el diagnóstico de la depresión y otros comportamientos derivados de los síndromes de despersonalización. En revisiones sistemáticas de la literatura (14) se han podido establecer con bastante rigor algunos principios:

1. Una respuesta electrodermal negativa es una característica establecida de los pacientes afectados por la depresión
2. Monitorizar la actividad electrodermal puede ayudar a diferenciar las fases de los trastornos afectivos
3. El estudio de la AED se ha mostrado eficaz en muy pocos trabajos a la hora de diferenciar pacientes con alta tendencia autolítica de aquellos pacientes depresivos sin tendencias suicidas relevantes.
4. Sin embargo, la AED presenta alta sensibilidad como marcador de ideación suicida, tentativas autolíticas y comportamiento suicida violento.

### 1.5. Innovaciones en la recogida y el tratamiento de la AED

Dada la importante correlación encontrada entre las emociones y la AED han surgido numerosos estudios orientados a mejorar la obtención y el procesamiento de los datos de esta señal (15).

Actualmente, los estudios en lo referente a la recolección de los datos se apoyan fuertemente en la investigación electrónica y electroquímica. Los avances en estos campos permiten el desarrollo de dispositivos incorporables al sujeto ("*wearables*") capaces de tomar medidas fiables de la señal, disminuyendo el tamaño de los sensores o incluso integrándolos en materiales textiles (16).

La integración de los sensores en "*wearables*" conduce a un nuevo paradigma donde las medidas no proceden de los entornos controlados como son los laboratorios o los estudios clínicos, sino que tienen una fuerte dependencia de los movimientos del individuo y el ambiente donde se encuentra, provocando el aumento de ruido en la señal y la aparición de artefactos. En este sentido, se han desarrollado modelos de aprendizaje automático para la eliminación de los artefactos que pudiesen confundirse con componentes de RCD de la señal (17) (18) y se han aplicado diferentes técnicas de filtrado de ruido (19).

Mientras tanto, se han hecho importantes avances en la obtención de información de la señal de AED. Los estudios del procesado de esta señal han buscado un modelo matemático que permitiese aislar cada una de las componentes de la señal para poder ser estudiadas por separado, con el objetivo de proporcionar un método más eficiente y objetivo de medir las activaciones del sistema nervioso simpático a través de la cuenta de las RCD.

### 1.6. Justificación de la elección del tema

Realmente, existe poca bibliografía actualizada sobre la relación de estos campos en particular. Igualmente, existe una gran variabilidad en los métodos de estudio de la AED. Por estos motivos, en general los estudios presentan grandes limitaciones e introducen serias dudas sobre la aplicación de la medición de la actividad electrodermal fuera de condiciones experimentales, es decir, en la práctica clínica diaria.

En general, las revisiones bibliográficas concluyen en la necesidad de realizar más estudios sobre la potencial utilidad de la AED en el diagnóstico, prevención y planificación terapéutica tanto de la depresión como de otros trastornos psicoafectivos. En este punto del estado del conocimiento queda claro que se abre una ventana para intentar profundizar en la sistematización de la interpretación de la actividad electrodermal en este tipo de pacientes.

## 1.7. Objetivos del estudio

### 1.7.1. Objetivo Principal

El objetivo principal del estudio es comprobar si existen diferencias en la señal de AED entre pacientes depresivos y una muestra de población sana al someter a los sujetos a diferentes situaciones de estrés.

### 1.7.2. Objetivos secundarios

- Verificar la validez de un sistema de captación de AED en un entorno clínico conformado por el Hospital Clínico “Lozano Blesa” de Zaragoza y el Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona.
- Estudio del preprocesado y acondicionamiento óptimo de la señal de AED.
- Comprobar la efectividad y viabilidad como sistema de procesado de la señal de AED basado en la descomposición de la señal a partir de un modelo de optimización convexa (cvxEDA).

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

De acuerdo con la revisión bibliográfica efectuada, un nivel elevado y constante de hormonas segregadas por el SNS es un importante indicador para la detección de los trastornos conductuales, de personalidad y emocionales. Los bajos niveles del neurotransmisor inhibitorio GABA, conducen a la hiperactivación de la amígdala y del eje HHCS en su conjunto, teniendo como consecuencia la saturación de los receptores que desencadenan las respuestas del SNS (8) (9) ante un estímulo de estrés.

Esto se traduce en la idea de que los pacientes afectados por desórdenes depresivos reaccionarán de manera menos intensa a los estímulos que los sujetos sanos. La activación de las glándulas sudoríparas ecrinas sigue este mismo patrón, por lo que la señal de AED se comportará de manera distinta en pacientes depresivos y en sujetos sanos.

De este modo, la **hipótesis nula** de nuestro estudio quedaría formulada de la siguiente manera: *“No existen diferencias entre los patrones de señal de AED de pacientes afectados de depresión y los de la población sana cuando están sometidos a una situación de estrés”*; siendo la **hipótesis alternativa** la contraria: *“Existen diferencias entre los patrones de señal de AED de pacientes afectados de depresión y los de la población sana cuando están sometidos a una situación de estrés”*.



## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Población a estudio

Dentro del proyecto desarrollado por el grupo *Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation* (BSICoS) de la Universidad de Zaragoza junto con otros organismos sanitarios e instituciones de investigación, se llevó a cabo un procedimiento experimental para el registro de una base de datos que permitiese la identificación de patrones fisiológicos relacionados con los trastornos depresivos (21).

La base de datos recogida se alimenta de dos fuentes fundamentales: los registros recogidos en el *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa* de Zaragoza (HCULBZ) y los correspondientes al *Hospital Sant Joan de Deu* de Barcelona (HSJDB). En ambas instituciones se establecieron los mismos criterios y protocolos de selección.

Todos los sujetos que configuran las muestras que son base de este estudio firmaron el correspondiente consentimiento informado. El protocolo del estudio recibió la aprobación oficial tanto por parte del CEICA (Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón), como por parte del Comité Ético del Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona.

En cada uno de los centros sanitarios se configuraron dos subgrupos de población: uno compuesto por 20 pacientes afectados de Trastorno Unipolar Depresivo (MDD) y otro compuesto por 20 voluntarios sanos. De este modo el tamaño muestral inicial del estudio fue de 80 sujetos.

	HCULBZ	HSJDB	TOTAL
<b>PACIENTES</b>	20	20	40
<b>CONTROLES</b>	20	20	40
<b>TOTAL</b>	40	40	<b>80</b>

Tabla 1. Población a estudio

#### 3.1.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión general son los siguientes:

- Edad entre 18 y 65 años.
- No padecer enfermedades cardiovasculares, endocrinas o neurológicas.

Además, el grupo de pacientes diagnosticados de TUD debe cumplir:

- Criterios para el diagnóstico de la depresión definidos en el DSM-5.
- Calificación mayor de 19 en la Escala de la Depresión de Hamilton.

### 3.2. Variables del estudio

Aunque este estudio concreto se circunscribe a las variaciones en la señal de actividad electrodermal ya se ha reflejado previamente que se encuentra englobado dentro de un estudio mucho más amplio del grupo BSICoS. Por esta causa se recogieron en la misma población los registros de distintas variables que han sido o serán objeto de análisis e interpretación en otros estudios derivados del estudio principal.

### 3.2.1. Registros fisiológicos

Cada uno de los sujetos participantes en el estudio fue citado para una sesión durante la cual fueron constantemente registradas las siguientes variables fisiológicas:

- Tres derivaciones ortogonales de electrocardiograma.
- Dos señales de fotopleletismografía.
- Dos señales respiratorias.
- Dos señales de electromiografía.
- La variación en la temperatura corporal.
- Las variaciones en la conductividad de la piel (AED).

### 3.2.2. Muestras biológicas

Así mismo, a lo largo de la sesión se recogerán muestras de:

- Saliva para la medición cortisol y amilasa.
- Sangre para la determinación prolactina, glucosa, copeptina, Interleukina-6 y Factor de Necrosis Tumoral –  $\alpha$ .
- Cabello para la medición de cortisol.

### 3.2.3. Cuestionarios de salud mental

Durante estas sesiones los sujetos cumplimentaran, de forma autoadministrada, diferentes cuestionarios con el objetivo de evaluar su estado emocional:

- Test psicométricos.

Las pruebas psicométricas ofrecen una medida cuantitativa de las capacidades intelectuales o de los patrones de personalidad o conductuales de un individuo concreto. Para esta sesión se utilizan diferentes cuestionarios de evaluación de estrés como la Escala de Estrés Percibido, la Escala Visual Analógica del Estrés o el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo.

- Inventario de Depresión de Beck-II (BDI)

Se trata de un cuestionario con preguntas acerca de la propiocepción emocional de los sujetos que ofrece una medida de su nivel de depresión.

### 3.2.4. Test Estresores

Además de completar los cuestionarios, los sujetos se someterán a test de estrés que induzcan una respuesta de activación del sistema nervioso.

- Test de Trazado

Ofrece una evaluación de las funciones cognitivas como la atención y la velocidad psicomotora. Se pretende la conexión mediante líneas de una sucesión consecutiva de letras y números.

- Test de Stroop

La prueba de Stroop valora la capacidad de reacción y adaptación a los estímulos selectivos. Se debe indicar el color con el que está escrita una palabra, dicha palabra corresponde con el nombre de uno de los colores (pe. VERDE).

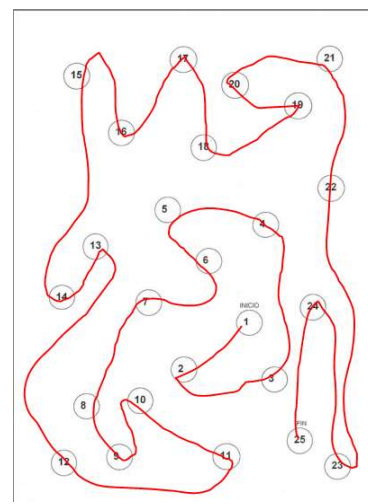
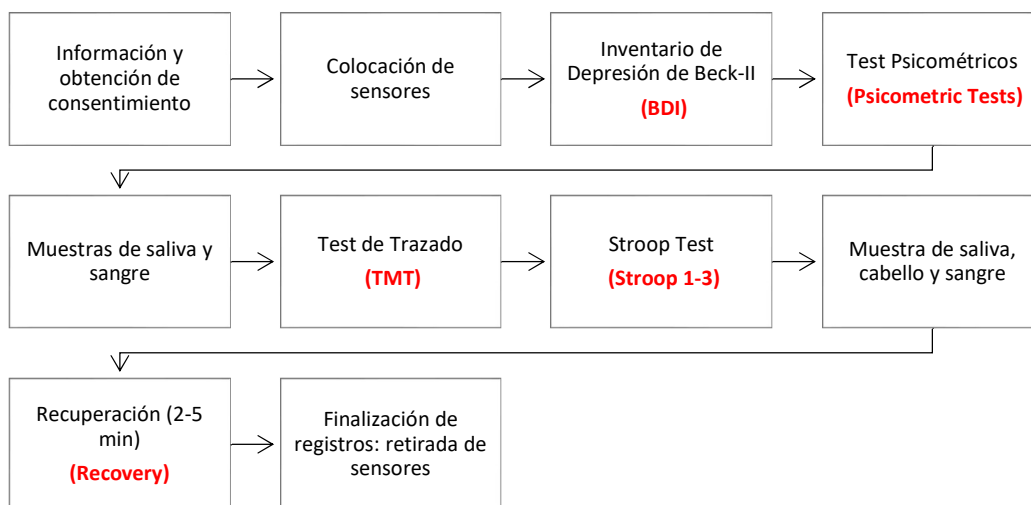


Ilustración 5. Test de Trazado

### 3.3. Secuencia de obtención de datos

Todas las variables especificadas anteriormente fueron registradas de acuerdo con una actuación protocolizada que queda reflejada en el siguiente diagrama de proceso:



### 3.4. Recogida de la señal de actividad electrodermal

Para la valoración de la AED se colocaron sensores dactilares cuya señal fue recogida por un terminal de registro modelo ABP-10 de la empresa Medicom MTD (Rusia) con una frecuencia de muestreo  $f_s = 250 \text{ Hz}$ .

Las distintas fases de las sesiones de estudio comenzaron tras la colocación de sensores y, la señal en cada una de ellas puede ser interpretada independientemente del resto de la sesión. Así, en cada registro queda recogida cada una de las fases de la sesión con el nombre del test que se estaba aplicando en cada momento:

- Inventario de Depresión de Beck – II **(BDI)**
- Test psicométricos **(Psicometric tests)**
- Test de Trazado **(TMT)**
- Stroop Tests **(Stroop 1-3)**
- Periodo de recuperación **(Recovery)**

### 3.5. Metodología de Procesado de Señal

#### 3.5.1. Interpolación de los datos y aislamiento de las fases

Durante las sesiones, los fallos puntuales y concretos que pudiera sufrir el equipo en las mediciones quedaron reflejados como campos de valor *Not-a-Number (NaN)* dentro de los vectores de la señal. En la mayoría de los casos, al tratarse de valores aislados y cuya injerencia era muy reducida se ha realizado una interpolación lineal para poder tratar esos valores como parte de la señal de interés.

En algunos casos los errores resultaron más persistente en el tiempo y, por tanto, la interpolación afectaba a un número elevado de muestras, ha sido necesario estudiar cuál o cuáles han sido las fases de la sesión afectadas y si es necesario su exclusión del estudio o, por el contrario, puede tomarse como válido un periodo reducido de esa muestra que no esté afectado por esta interpolación.

Tras la interpolación, se procede a fraccionar la señal correspondiente a una sesión completa en cada una de sus fases, de acuerdo con las etiquetas temporales recuperadas del registro descrito en el apartado anterior.

A partir de este punto cada una de estas fases es tratada como una señal independiente.

### 3.5.2. Validación de las señales

Se analizaron tanto la representación gráfica como la tendencia de valores de cada una de las señales de AED de manera individualizada, comprobando visual y algebraicamente si las características correspondían a las esperadas para este tipo de registros. Dichas características incluían (10):

- Rango de variación de NCD entre 1 y 40  $\mu$ S.
- Rango de variación de RCD entre 0.1 y 0.5  $\mu$ S.
- Fase de crecimiento de RCD entre 1 y 3 segundos.
- Tiempo medio de recuperación de RCD entre 2 y 10 segundos.

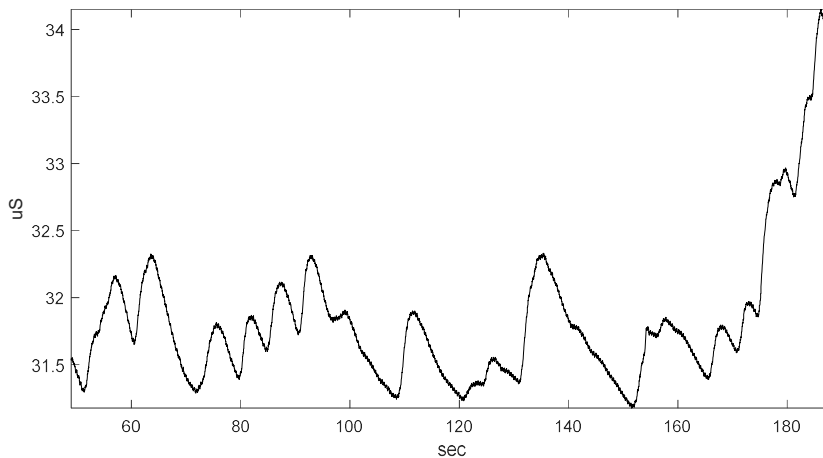


Ilustración 6. Ejemplo de señal de características válidas: el rango y la forma de onda se ajustan a las características descritas para la señal AED.

Se ha prestado especial atención a aquellos casos en los que se han detectado porcentajes de interpolación elevados sobre el total de muestras de la señal o periodos de interpolación muy prolongados. En caso de las anomalías debidas a estas interpolaciones afectasen solo a parte de la señal y los datos del resto del registro cumplieren con los criterios de validación durante un periodo de tiempo mínimo, se ha considerado válida la inclusión del periodo máximo validado de esa señal en el estudio.

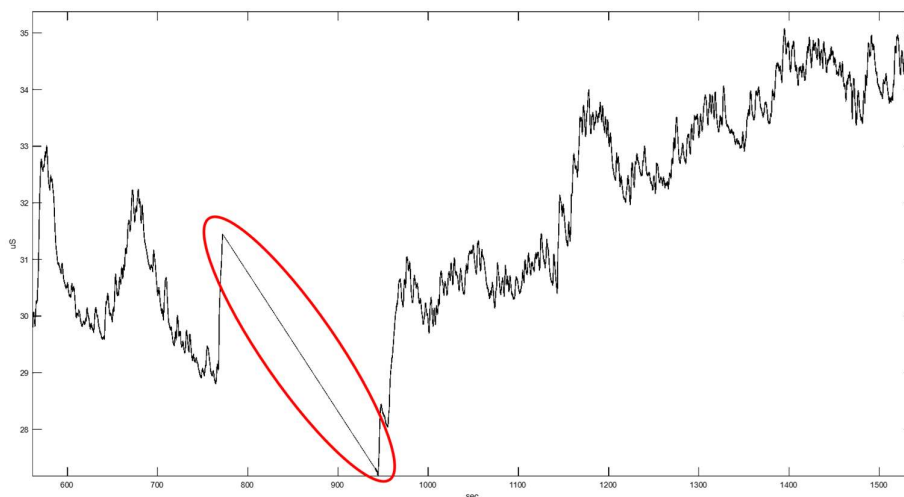


Ilustración 7. Ejemplo de señal en la que se ha realizado una interpolación. Se consideraría una muestra válida al conjunto de datos fuera del periodo marcado.



De manera general, los registros que muestran un incumplimiento de las características descritas con anterioridad y, por tanto, anomalías fisiológicas evidentes, son debidos a fallos en la colocación de los sensores o la lectura de los datos procedentes de estos. Las señales afectadas por estas situaciones muestran un elevado porcentaje de muestras con valor nulo.

Del mismo modo en el que se han considerado validados periodos de las señales con elevada interpolación que no estaban afectados por la misma, se consideraran, en base a los mismos criterios, validos periodos de las señales con elevado número ceros.

### 3.5.3. Procesado previo de la señal: Eliminación de artefactos y ruido

En este estudio se utilizó un filtrado de fase cero con un filtro de respuesta máximamente plana (Butterworth) con  $N = 3$  coeficientes y frecuencia de corte de  $f_c = 0,5 \text{ Hz}$ .

El filtrado de fase cero permite conservar la referencia de tiempos de la señal original, consiste en un doble filtrado: primero se filtra la señal en una dirección y después en la inversa. El orden del filtrado es dos veces el orden del filtro de Butterworth especificado ( $N_{\text{filtfit}} = 6$ ).

### 3.5.4. Procesado de la señal de AED utilizando el algoritmo cvxEDA

El modelo cvxEDA (22) describe la actividad electrodermal como la salida de un sistema Lineal Invariante en el Tiempo (LTI). Esta descripción permite la separación de la AED en sus componentes tónica y fásica, así como la obtención de otros parámetros relevantes de la señal. Esta descomposición permite la observación de la actividad neurológica que subyace en los datos de las señales de AED recogidas.

Inicialmente la AED es definida como la superposición de la componente tónica ( $t$ ), la componente fásica ( $r$ ) y un término de ruido Gaussiano ( $\varepsilon$ ):

$$y = r + t + \varepsilon$$

La actividad fásica, relacionada con la respuesta inmediata a un estímulo inducido, se define como la convolución entre la actividad del SNS,  $p$ , y la función de Bateman,  $k(t)$

$$k(t) = \left( e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right) u(t)$$

La función de Bateman permite modelar el proceso de difusión del sudor. Las constantes de tiempo  $\tau_1$  y  $\tau_2$  se refieren al paso del sudor por los conductos excretores y el estrato corneo respectivamente. La componente tónica se modela a través de una función *B-Spline*, una curva parametrizada acorde con la dinámica de baja frecuencia de esta componente.

Una vez se ha definido el modelo de la señal de AED se plantea un problema de interferencia bayesiana para estimar el Máximo a Posteriori (MAP) de la señal tónica y la actividad nerviosa sudomotora (SMNA Driver). Al haber definido tres variables marcadas (la componente tónica  $t$ , la actividad sudomotora  $p$  y el ruido gaussiano  $\varepsilon$ ) el conocimiento o estimación de sus distribuciones de probabilidad convierte el problema bayesiano en un problema de optimización convexa.

Los resultados de esta optimización están ponderados por los parámetros  $\alpha$  y  $\gamma$ , que controlan la penalización aplicada para las componentes fásica y tónica, respectivamente:

- Un valor mayor de  $\alpha$  supone una menor estimación del ruido, pero mayor distorsión en la señal.
- Un valor mayor de  $\gamma$  suaviza la forma de onda de la componente tónica.

En el Anexo I se presenta una descripción más detallada del modelo cvxEDA.

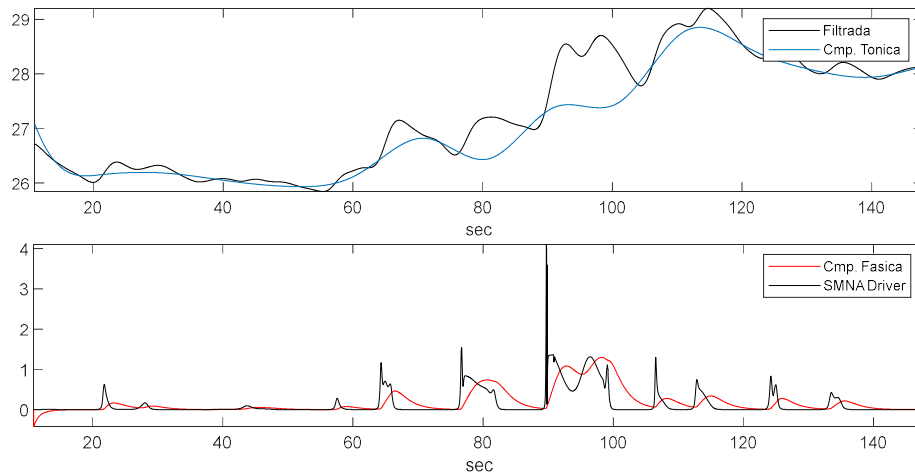


Ilustración 8. Ejemplo de descomposición de la señal en sus componentes mediante cvxEDA

### 3.6. Caracterización de la señal

Cada señal y sus componentes tónica y fásica son caracterizadas a través de sus parámetros estadísticos.

Se calcularán el percentil 50 (mediana) y la media de cada una de las señales y sus componentes tónica y fásica. Junto con estas medidas se aportarán también las estimaciones de dispersión de los datos referidos tanto a la media (desviación típica de los datos), como a la mediana (rango intercuartílico).

Los picos de la señal de SMNA marcan la activación del sistema nervioso autónomo como respuesta a un estímulo. Para determinar la posición y el valor de esos picos se buscan los máximos locales de la señal y se comprueba que no se haya producido otra activación en un tiempo inferior al mínimo definido para la RCD (1 segundo). Esta comprobación se ejecuta sobre una ventana de 250 muestras (frecuencia de muestreo,  $f_s = 250 \text{ Hz}$ ) centradas en cada uno de los máximos locales encontrados. En caso de que, en la duración de esa ventana se hubiese producido otro máximo local, se selecciona el de mayor amplitud como máximo válido y se desecha el de menor valor.

Una vez obtenidos los picos, se calculará la frecuencia en la que aparecen [picos/min] y la potencia media sobre el total de picos calculados [dB/pico].

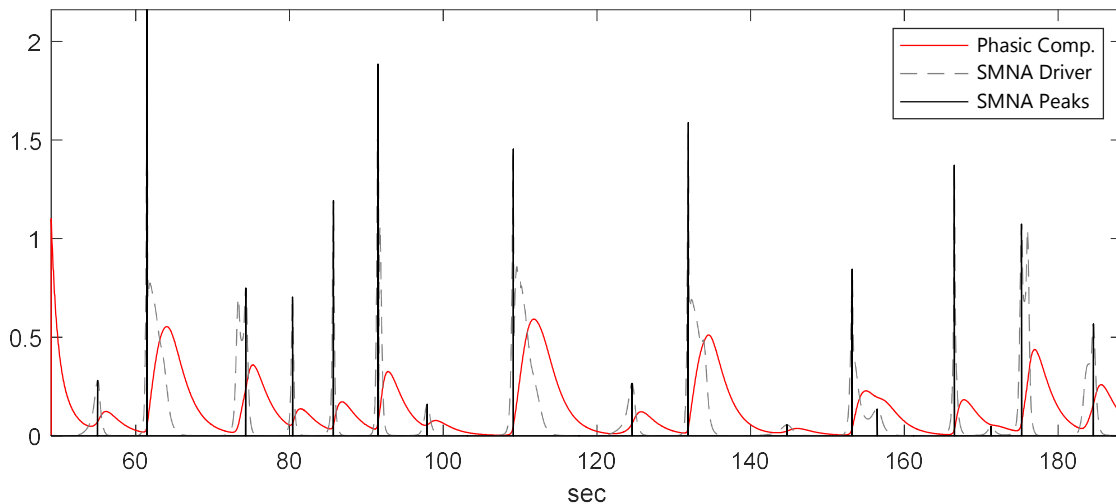


Ilustración 9. Resultado de la búsqueda de máximos (SMNA Peaks) sobre la señal de SMNA.

### 3.7. Análisis Estadístico

Sobre las distintas variables se realizó un estudio estadístico descriptivo e inferencial.

#### 3.7.1. Estadística descriptiva

##### 3.7.1.1. Variables cuantitativas

Se hallaron las medidas de tendencia central y las de dispersión para los conjuntos muestrales, en base a su caracterización estadística previa.

TENDENCIA CENTRAL	DISPERSIÓN
Media	Desviación típica
Mediana (y resto de percentiles)	Rango intercuartílico
Potencia media SMNA	Frecuencia picos SMNA

Tabla 2. Estadística descriptiva: variables cuantitativas

#### 3.7.2. Estadística inferencial

##### 3.7.2.1. Relación entre dos variables cuantitativas

El grado de relación entre dos variables cuantitativas fue valorado por el **coeficiente de correlación (R)**. Sólo en caso de mostrarse relación se determinó la **ecuación de regresión**. Es decir, se calculó la fórmula para deducir el valor de la variable  $y$  y una vez conocido el valor de la variable  $x$ . Se calculó igualmente el **coeficiente de determinación ( $R^2$  o  $r$ )**.

Según el valor alcanzado, el coeficiente de correlación se clasifica en:

VALOR	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN
0,0 a 0,2	Muy bajo
0,2 a 0,4	Bajo
0,4 a 0,6	Moderado
0,6 a 0,8	Alto
0,8 a 1,0	Muy alto

Tabla 3. Niveles de correlación

##### 3.7.2.2. Relación entre una variable cuantitativa y otra cualitativa

Para cuantificar la relación existente entre variables cualitativas y cuantitativas es fundamental conocer si la muestra con la que trabajamos presenta una distribución normal o Gaussiana para los valores de la variable cuantitativa. La distribución Gaussiana es aquella en la que los valores se agrupan de manera simétrica en torno a la media y que presenta una única moda.

El test estadístico utilizado para determinar la bondad de ajuste a la distribución normal fue la prueba de **Kolmogórov-Smirnov**. En caso de trabajar con muestras de población de distribución normal se aplican los test estadísticos conocidos como **paramétricos** (distribución de la **t de Student** y **análisis de la varianza** o **ANOVA**). Si por el contrario la distribución de alguno de los grupos no se

adapta a la gaussiana, deben ser empleados test **no paramétricos** (prueba de la **escala de clasificación con signo de Wilcoxon**, prueba de la **“U” de Mann-Whitney** y test de **Kruskal-Wallis**).

Distribución Normal TEST PARAMÉTRICOS			Distribución No Normal TEST NO PARAMÉTRICOS			
Grupos = 2		Grupos > 2	Grupos = 2		Grupos > 2	
Pareados	No Pareados		Pareados	No Pareados	Pareados	No Pareados
Distribución t de Student		ANOVA	Rangos de Wilcoxon	“U” de Mann-Whitney	Kruskal-Wallis	Friedman

Tabla 4. Test estadísticos: inferencia variable cuantitativa y cualitativa

Cuando el número de comparaciones realizado en un test paramétrico es mayor de 2 (Grupos > 2) la probabilidad de cometer un error aumenta y, por tanto, aumenta la probabilidad de rechazar erróneamente la hipótesis nula. Para la validación de cada comparación estadística se aplica la **corrección de Bonferroni**: se le asigna un umbral de significación  $p - value_i = p - value/n$ , siendo n el número de comparaciones realizadas.

Para determinar la relevancia clínica de las comparaciones realizadas para cada una de las variables se **calcularán las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC)** de cada una de ellas. La curva ROC proporciona una representación gráfica de la capacidad del análisis de una variable para ejercer una discriminación entre dos grupos. Estas curvas enfrentan la sensibilidad (ratio de verdaderos positivos) frente a la especificidad (ratio de falsos positivos) de las pruebas.

El **área bajo la curva ROC (AUC)** proporciona un parámetro numérico de gran relevancia clínica para evaluar la bondad de las pruebas.

AUC	CALIDAD DE LA PRUEBA
0,5	Muy mala
0,5 a 0,6	Mala
0,6 a 0,75	Regular
0,75 a 0,9	Buena
0,9 a 0,97	Muy buena
0,97 a 1	Excelente

Tabla 5. Interpretación de los valores de AUC

## 4. RESULTADOS EXPERIMENTALES

### 4.1. Procesado de la señal

Las señales correspondientes a una sesión completa fueron interpoladas y la sesión fue dividida en sus distintas etapas (BDI, Test Psicométricos, TMT, Stroop y Recovery). Los tres ejercicios del conjunto de Stroop se estudian como una única etapa.

Del cálculo de la duración mínima aproximada de cada una de las etapas se obtuvieron los siguientes resultados:

FASE	DURACION MINIMA (SEC)
BDI	40
Test psicométricos	180
TMT	100
Stroop	180
Recuperación	120

Tabla 6. Duraciones mínimas aproximadas de las fases.

Aplicando los criterios definidos en apartado 3.5.1. se procedió a la eliminación de los registros que se consideraron inaceptables para el estudio por incumplir las características especificadas para este tipo de señal.

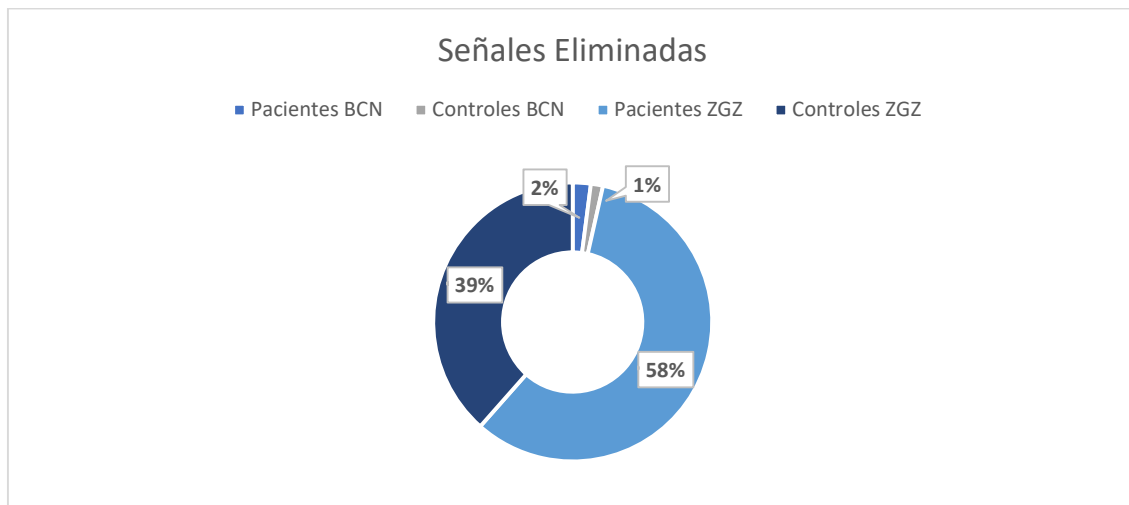


Gráfico 1. Representación porcentual de las señales eliminadas

Los periodos con interpolación, pérdidas de señal o anomalías respecto a las características típicas de la señal que representan una duración breve sobre el total de la señal, han podido ser eliminados, evitando que la señal fuese excluida del estudio. La injerencia de estos casos no muestra diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio.

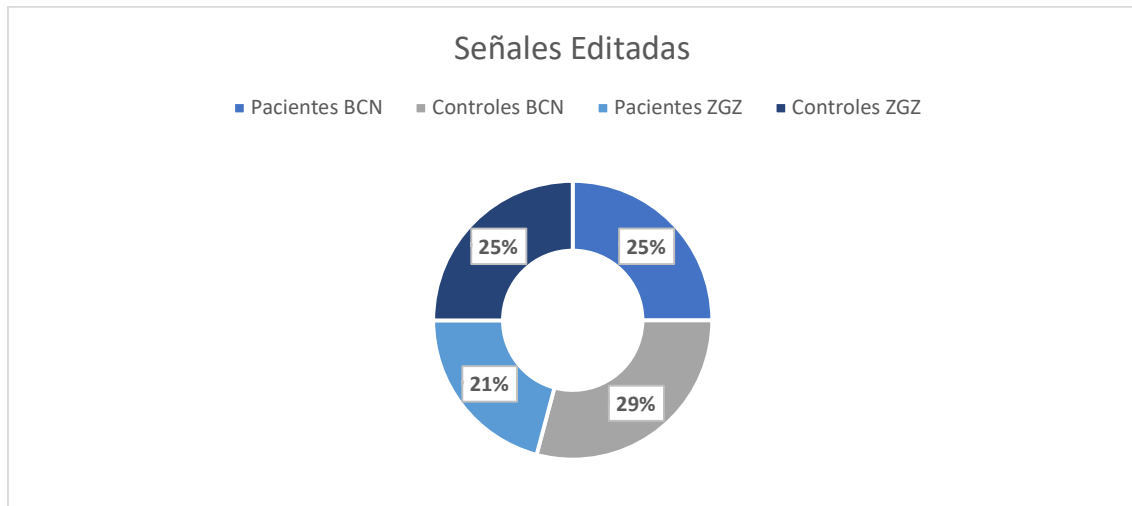


Gráfico 2. Representación porcentual de las señales editadas

Finalmente, la muestra de registros quedó compuesta de la siguiente manera:

	Registros HCULBZ		Registros HSJDB	
	Aceptadas + Editadas	Eliminadas	Aceptadas + Editadas	Eliminadas
<b>PACIENTES</b>				
<b>BDI</b>	20% (3 + 1)	80% (16)	100% (20)	0% (0)
<b>Psicométrico</b>	15% (3)	85% (17)	100% (18 + 2)	0% (0)
<b>TMT</b>	15% (2 + 1)	85% (17)	95% (18 + 1)	5% (1)
<b>Stroop</b>	20% (2 + 2)	80% (16)	95% (17 + 2)	5% (1)
<b>Recovery</b>	15% (2 + 1)	85% (17)	95% (18 + 1)	5% (1)
<b>Total</b>	<b>17% (21 + 5)</b>	<b>83% (83)</b>	<b>97% (97)</b>	<b>3% (3)</b>
<b>CONTROLES</b>				
<b>BDI</b>	35% (6)	70% (14)	90% (16 + 2)	10% (2)
<b>Psicométrico</b>	35% (7)	65% (13)	100% (17 + 3)	0% (0)
<b>TMT</b>	40% (6 + 2)	60% (12)	100% (18 + 2)	0% (0)
<b>Stroop</b>	55% (9 + 2)	45% (9)	100% (20)	0% (0)
<b>Recovery</b>	60% (11 + 1)	40% (8)	100% (20)	0% (0)
<b>Total</b>	<b>45% (39 + 6)</b>	<b>56% (56)</b>	<b>98% (91 + 7)</b>	<b>2% (3)</b>

Tabla 7. Resultados de la validación.

En el Anexo II – Tabla 1 se presenta un análisis más detallado de cuales han sido los distintos motivos de exclusión de las señales.

**Debido a anomalías en la recogida de los datos fue excluido un gran porcentaje de las señales procedentes del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza,** quedando muy reducidos sus subgrupos muestrales tanto de pacientes como de controles. Es por este motivo, que durante el resto del estudio no se ha considerado como dos grupos muestrales diferenciados a los datos procedentes del HCULB de Zaragoza frente a los del HSJD de Barcelona, sino que **solo han sido analizadas las diferencias entre los grupos muestrales de pacientes y controles.**

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

Tabla 8. Población a estudio para cada una de las fases

Tras el filtrado de la señal se aplicó optimización del modelo cvxEDA con parámetros  $\alpha = 0.04$  y  $\gamma = 0.01$ .

#### 4.2. Extracción de características y análisis estadístico

La actividad del sistema nervioso autónomo para cada señal fue cuantificada a través de las características estadísticas de la propia señal, así como de las características de las componentes tónica y fásica de la misma. Obteniendo así la siguiente distribución de variables cualitativas para cada una de las fases:

Media			Desviación estándar			Mediana			Rango intercuartílico			Picos SMNA/min	Potencia Media Picos SMNA
S	T	F	S	T	F	S	T	F	S	T	F		

Tabla 9. Representación de la estadística para cada una de las fases del estudio. Las medidas de tendencia central y desviación incluyen los datos de la señal (S) y sus componentes, Tónica (T) y Fásica (F).

Se calculó el coeficiente de correlación de las distintas características obtenidas para las componentes tónica y fásica y los resultados de la escala de Hamilton de los sujetos afectados por depresión. **No se encontró ninguna relación con significación suficiente para establecer una relación directa entre las distintas características extraídas y el nivel de depresión de la escala.**

Para fundamentar la toma de decisiones sobre los promedios y medidas de dispersión a utilizar y los test estadísticos aplicados sobre los datos se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov sobre cada una de las variables cuantitativas obtenidas de la caracterización de las señales. **La prueba demostró, con un nivel de significación estadística del 99% (p-valor < 0.01), que, de entre todas las variables recogidas, ninguna de sus distribuciones se ajustaba a la gaussiana.**

Los datos resultados de la estadística inferencial para cada una de las variables quedan reflejados a través de diagramas de caja-bigotes. Estos diagramas representan la información de tendencia central, dispersión y simetría de la distribución de la variable.

Se realizó la comparación de “U” de Mann-Whitney para cada uno de los grupos muestrales (pacientes y controles) en las distintas fases, considerando un umbral de significación estadística del 95% (p-valor = 0.05). **El AUC determinará la relevancia clínica de esta prueba.**

Se aplicó el test de Kruskal-Wallis sobre cada una de las variables para todas las fases del estudio.

Se puede consultar una presentación más detallada de los resultados estadísticos para cada una de las fases en el Anexo III.

#### 4.2.1. Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de medianas

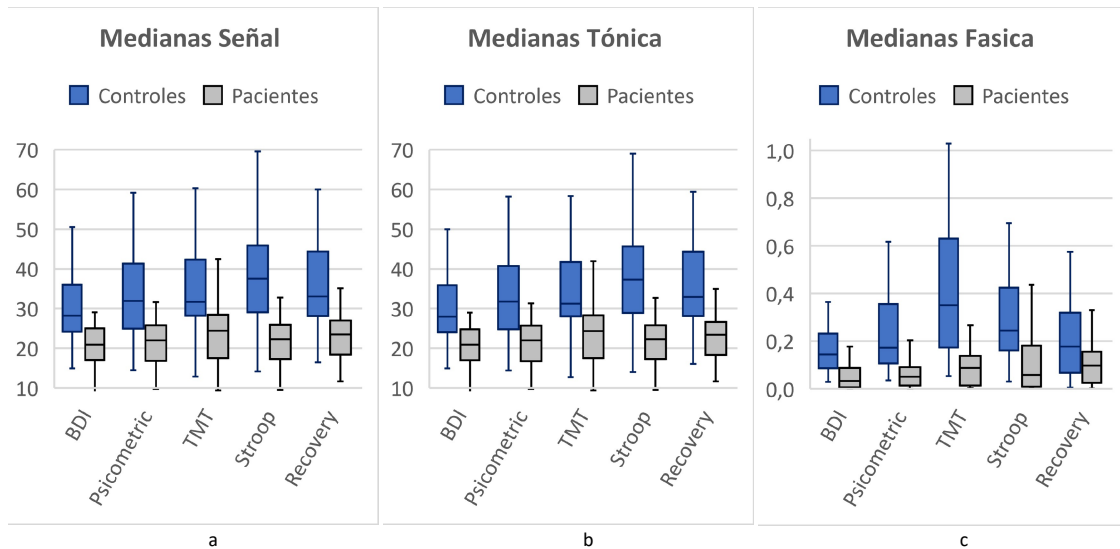


Gráfico 3. Diagrama de cajas y bigotes para los valores de la mediana de la señal (a) y sus componentes, tónica (b) y fásica (c)

Los resultados de la prueba de “U” de Mann-Whitney fueron los siguientes:

	Señal	Tónica	Fásica
BDI	0.00074	0.00074	<b>0.00013</b>
Test psicométricos	0.00074	0.00049	0.00197
TMT	<b>0.00039</b>	<b>0.00036</b>	<b>0.00002</b>
Stroop	<b>0.00002</b>	<b>0.00002</b>	<b>0.00001</b>
Recuperación	<b>0.00014</b>	<b>0.00014</b>	<b>0.11512</b>

Tabla 10. Resultados de la comparación de medianas como significación estadística **p-valor > 0.05/m**, p-valor < 0.05/m, **p-valor < 0.01/m**, p-valor < 0.01/m

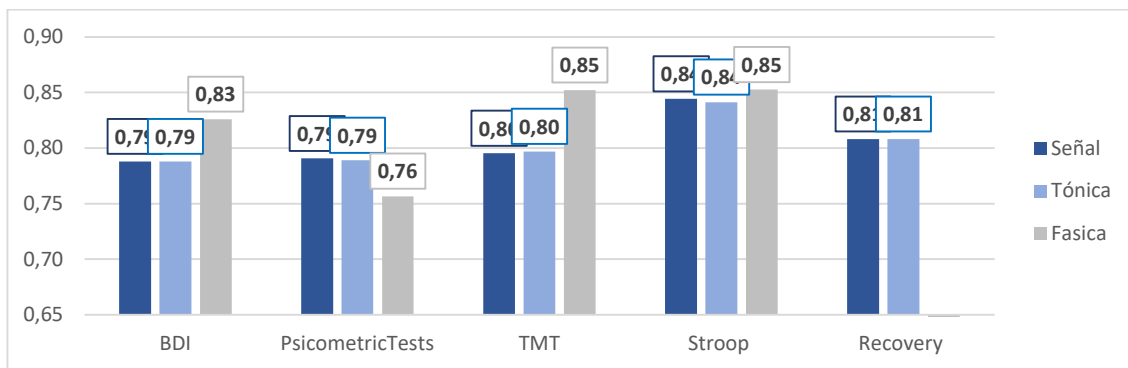


Gráfico 4. AUC ROC: comparación para las medianas de distintas fases. **AUC < 0.75**, **AUC < 0.9**, **AUC > 0.9**

Se encontraron diferencias significativas con una relevancia clínica elevada ( $AUC > 0,75$ ) para las distribuciones de las medianas de los distintos grupos tanto para la señal como para sus componentes, en todas las fases del estudio, a excepción de la componente tónica en la fase de Recuperación.



En la fase de Recuperación no se encontró significación estadística suficiente para distinguir entre las medianas de las componentes tónicas de ambos grupos.

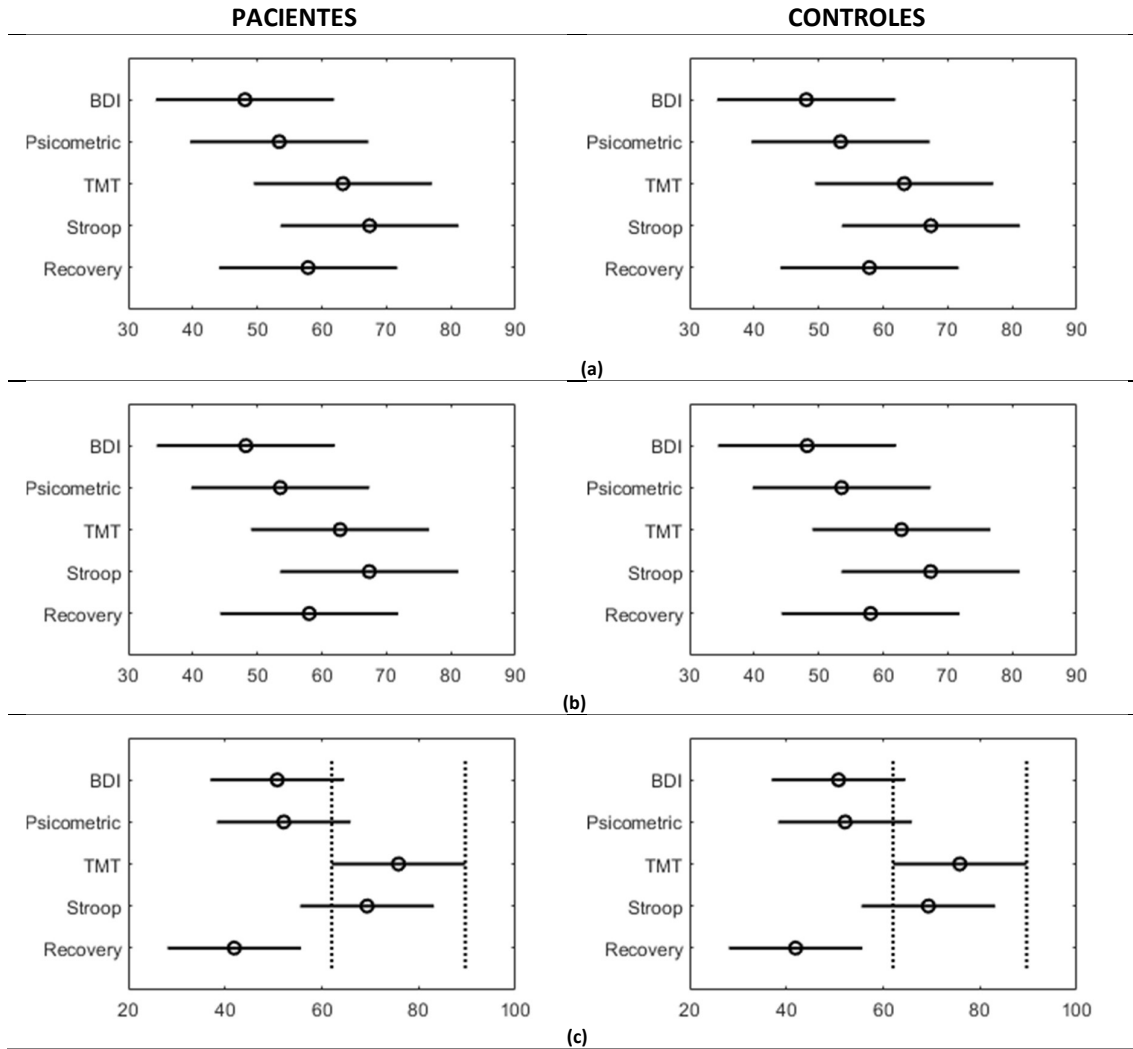


Gráfico 5. Resultados Kruskal-Wallis para las medianas de señal (a) y sus componentes, tónica (b) y fásica (c) en las distintas fases

El estudio de los dos grupos, pacientes y controles, a lo largo de las distintas fases no muestra diferencias significativas en la distribución de las medianas de la señal ni en la distribución de las medianas de su componente tónica.

La distribución de medianas de la componente fásica en ambos grupos muestra diferencias significativas en la fase de TMT respecto a la fase de BDI.

#### 4.2.2. Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de rango intercuartílico

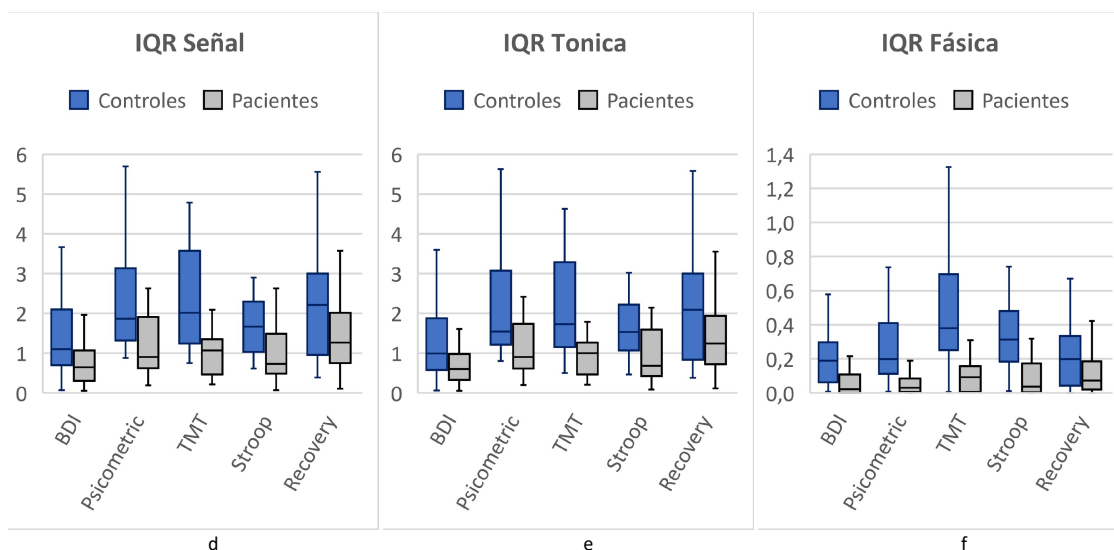


Gráfico 6. Diagrama de cajas y bigotes para los valores del rango intercuartílico de la señal (a) y sus componentes, tónica (b) y fásica (c)

Los resultados de la prueba de “U” de Mann-Whitney fueron los siguientes:

	Señal	Tónica	Fásica
BDI	<b>0.00858</b>	<b>0.00710</b>	<b>0.00009</b>
Test psicométricos	0.00057	0.00094	<b>0.00003</b>
TMT	<b>0.00002</b>	<b>0.00010</b>	<b>0.00002</b>
Stroop	<b>0.00026</b>	0.00074	<b>0.00005</b>
Recuperación	<b>0.04765</b>	<b>0.04966</b>	<b>0.08608</b>

Tabla 11. Resultados de la comparación de rangos intercuartílicos como significación estadística **p-valor > 0.05/m**, p-valor < 0.05/m, **p-valor < 0.01/m**, p-valor < 0.01/m

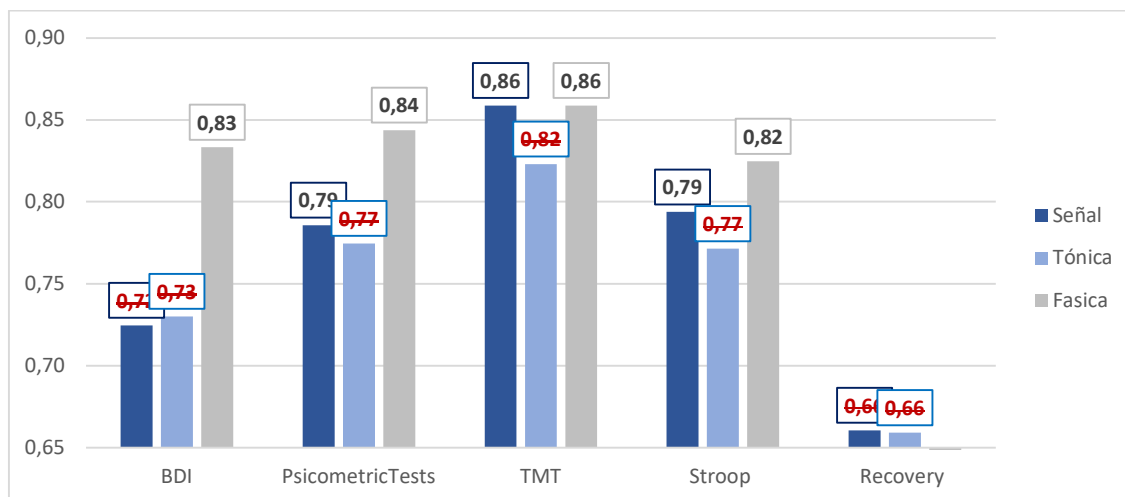


Gráfico 7. AUC ROC: comparación para los rangos intercuartílicos de distintas fases. **AUC < 0.75**, **AUC < 0.9**, **AUC > 0.9**

En todas las fases del estudio exceptuando la fase de Recuperación se encontraron diferencias con significación estadística con relevancia clínica elevada ( $AUC > 0,75$ ) entre los grupos de pacientes y controles para las distribuciones de rango intercuartílico de la componente tónica.

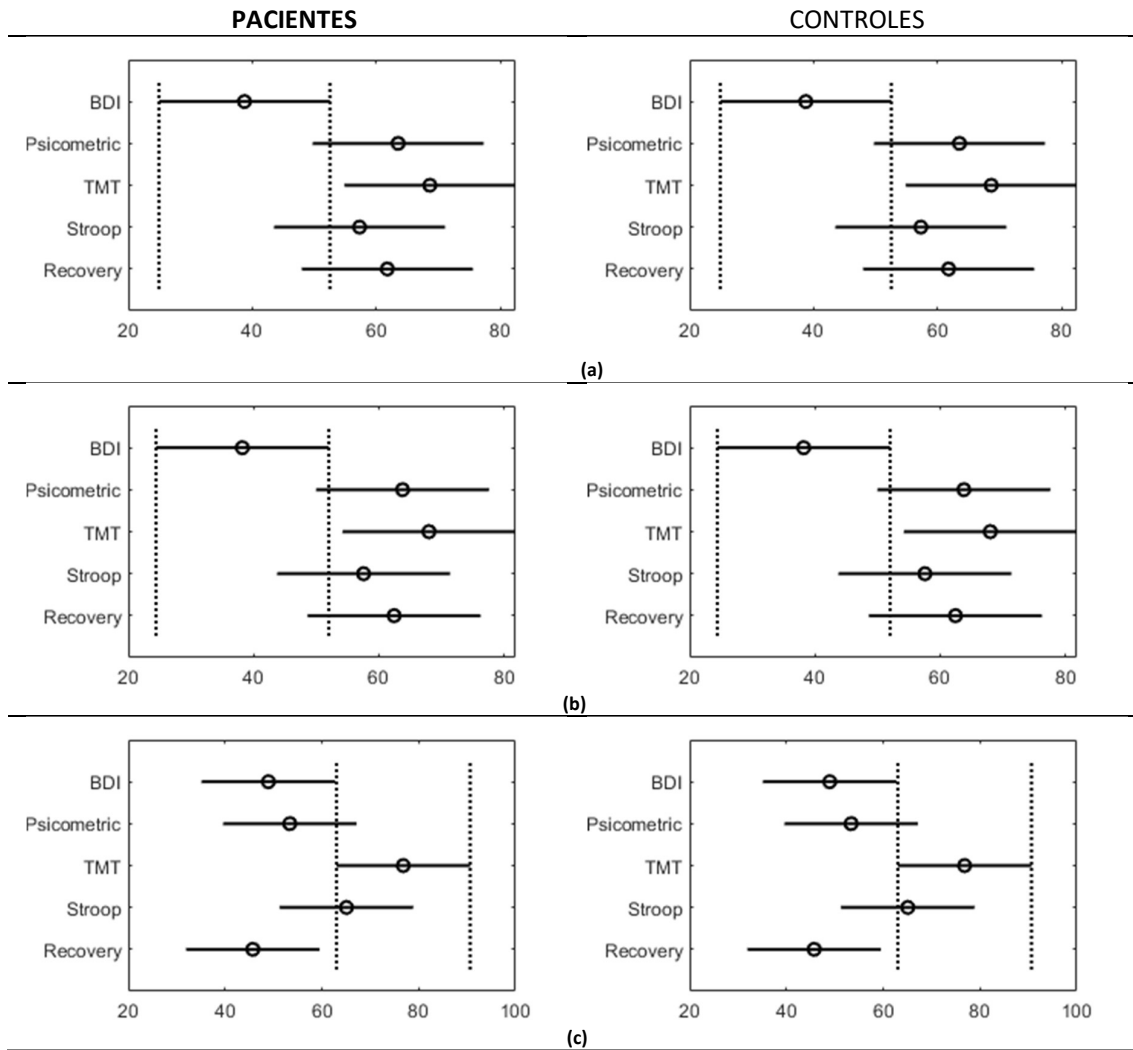


Gráfico 8. Resultados Kruskal-Wallis para los rangos intercuartílicos de señal (a) y sus componentes, tónica (b) y fásica (c) en las distintas fases

Al comparar cada uno de los grupos en las distintas fases del estudio se obtuvieron diferencias significativas entre las distribuciones de rango intercuartílico tanto de la señal como de su componente tónica al comparar las fases de BDI y TMT. Al realizar las comparaciones sobre la componente fásica se encontraron diferencias en la fase de TMT respecto a la de Recuperación.

#### 4.2.3. Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de picos de SMNA

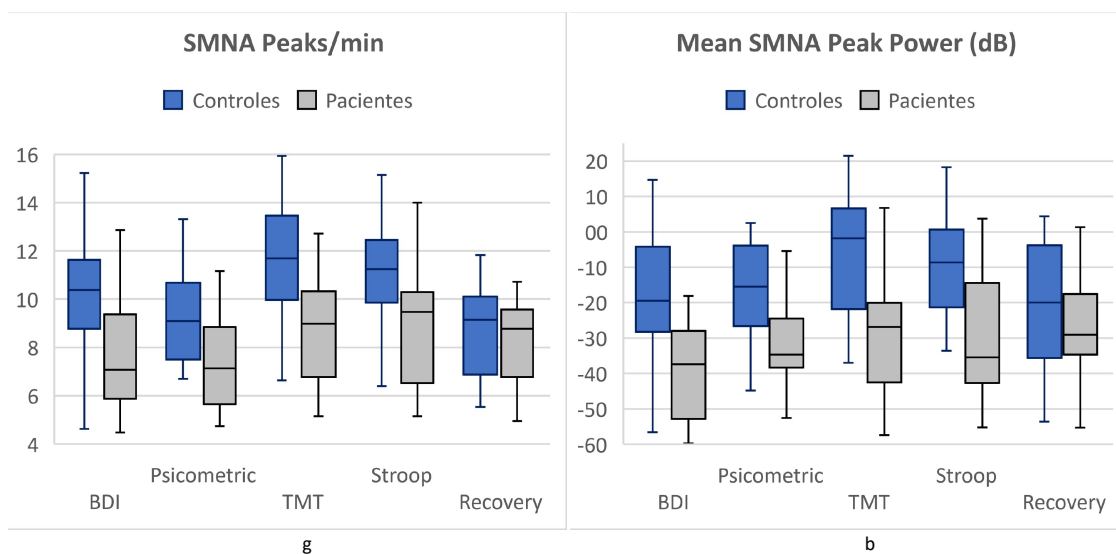


Gráfico 9. Diagrama de cajas y bigotes para los valores del número de picos de SMNA por minuto (a) y la potencia media de esos picos (b)

Los resultados de la prueba de “U” de Mann-Whitney fueron los siguientes:

	Picos SMNA/min	Potencia media picos SMNA
BDI	0.00050	0.00050
Test psicométricos	0.00081	0.00081
TMT	<b>0.00010</b>	<b>0.00010</b>
Stroop	<b>0.00044</b>	<b>0.00044</b>
Recuperación	<b>0.38352</b>	<b>0.38352</b>

Tabla 12. Resultados de las comparaciones de las variables de picos de SMNA como significación estadística **p-valor > 0.05/m**, p-valor < 0.05/m, **p-valor < 0.01/m**, **p-valor < 0.001**

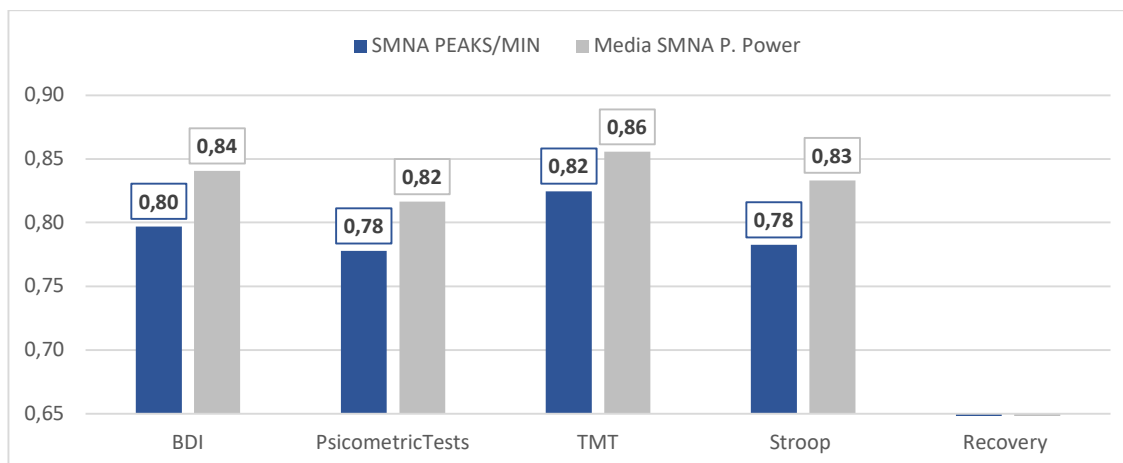


Gráfico 10. AUC ROC: comparación para los valores de frecuencia y potencia de los picos de SMNA de distintas fases. **AUC < 0.75**, **AUC < 0.9**, **AUC > 0.9**

Se detectaron diferencias significativas con alto valor de relevancia clínica ( $AUC > 0,75$ ) entre los grupos de pacientes y controles para las distribuciones del número de picos de SMNA por minuto y de potencia media de esos picos en todas las fases del estudio, exceptuando la fase de Recuperación.

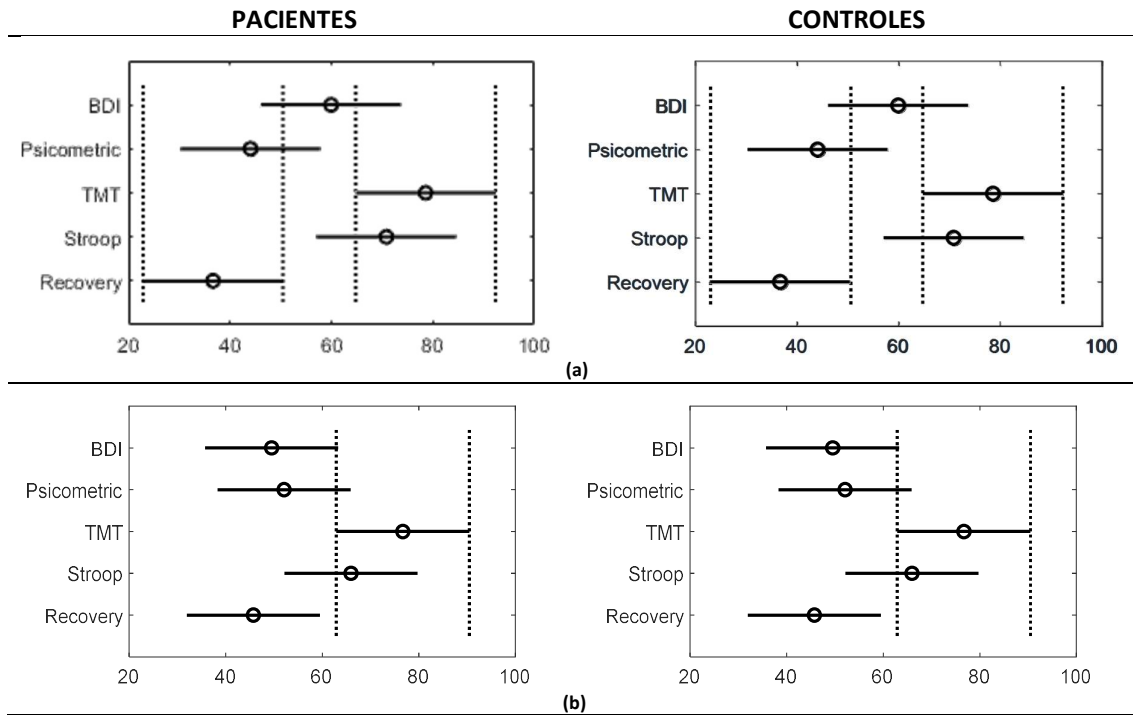


Gráfico 11. Resultados Kruskal-Wallis para la frecuencia de picos de SMNA (a) y la potencia media de pico de SMNA (b)

La comparación de las distintas fases en ambos grupos muestra diferencias significativas en las distribuciones del número de picos de SMNA por minuto entre la fase de Recuperación y las de Stroop y TMT.

La comparación de la distribución de potencia media de los picos de SMNA mostró diferencias entre la fase de TMT y la de Recuperación tanto para el grupo de pacientes como el de controles.



## 5. DISCUSION

### 5.1. Metodología de procesado de señal

La interpolación sobre las señales está pensada para subsanar errores puntuales y aislados sobre el registro de medidas, por este motivo se optó por realizar una interpolación lineal frente a interpolaciones más complejas con mayor número de puntos.

De cara a la validación de señales se estudiaron con especial atención aquellas con porcentaje de ceros o de muestras con interpolación superiores al 5% e inferiores al 25%, por encima de este 25% se ha considerado que la señal no es apta para el estudio. La inspección visual confirmó que a partir de este límite las señales mostraban anomalías evidentes respecto a las características fisiológicas típicas o estaban compuestas en su mayoría por valores nulos.

Las señales que se ajustaban al criterio de estudio fueron aceptadas si los intervalos dónde se producían las ausencias de señal o las interpolaciones podían ser eliminados de la señal. Estas señales editadas solo fueron aceptadas si la duración de las mismas tras la eliminación de los intervalos anómalos superaba el mínimo definido para la fase correspondiente de la señal.

En la mayoría de las señales que tuvieron que ser editadas se podía apreciar la caída de la señal a un intervalo breve de valores nulos seguido de un pequeño periodo de oscilación hasta volver a estabilizarse en las frecuencias y valores regulares. Debido a la ubicación y la colocación de los electrodos, estos periodos pueden deberse a pérdidas temporales de adherencia de los sensores debidas a movimientos del sujeto durante las pruebas.

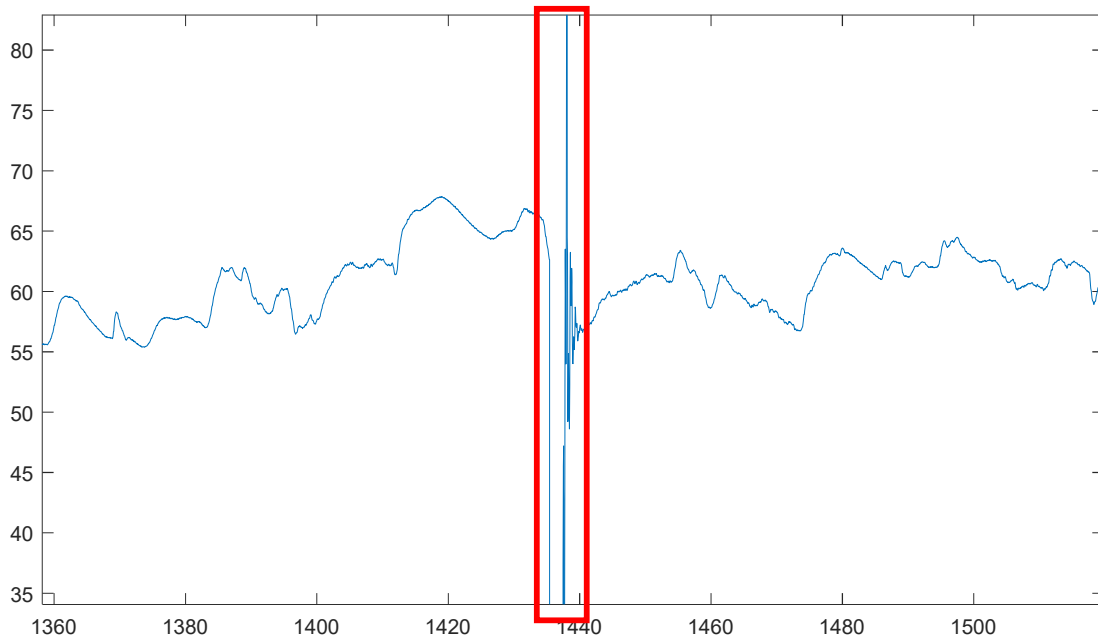


Ilustración 10. Ejemplo de señal donde se produce una desconexión breve de los electrodos.

Para la eliminación de ruido y los artefactos se ha de tener en cuenta la naturaleza frecuencial de la señal de actividad electrodermal. El NCD es una señal que oscila paulatinamente a lo largo del tiempo; las RCDs sufren variaciones más abruptas, con tiempos de variación de entre 1 y 10 segundos. Podemos concluir que, la máxima frecuencia correspondiente a la señal de AED es de 1 Hz. Todas las frecuencias por encima de este umbral son consideradas como componentes de ruido.

Los artefactos son interferencias en las señales que pueden llegar a confundirse con los marcadores de interés. Pueden estar originados por movimientos de los sensores, factores ambientales o ruido térmico.

En su mayoría, los estudios consultados realizan la detección de los artefactos mediante la inspección visual de las señales. Las señales obtenidas para este estudio han sido recogidas en un entorno hospitalario y de manera continuada durante una sesión, la magnitud temporal, y por tanto el elevado número de muestras, así como la gran cantidad de registros recogidos dificultan el uso de la inspección visual como método de eliminación de los artefactos.

Un estudio sobre la eliminación de los artefactos en la señal de actividad electrodermal comparó la viabilidad del filtrado paso bajo de las señales a diferentes frecuencias de corte (18). Las frecuencias seleccionadas están directamente relacionadas con los tiempos de crecimiento y media recuperación de los picos de RCD:  $f_{c,1} = 0,35 \text{ Hz}$ ,  $f_{c,2} = 0,5 \text{ Hz}$ ,  $f_{c,3} = 1 \text{ Hz}$ .

Al utilizar estos filtros sobre un diccionario de RCDs simulados de distinta duración temporal (entre 5 y 30 segundos) y en presencia de artefactos, el filtrado de  $f_{c,2} = 0,5 \text{ Hz}$  obtuvo mejores resultados en la eliminación de los artefactos para aun 60% de los RCDs simulados.

Estas conclusiones coinciden con los datos aportados por los estudios de la distribución espectral de potencias de la actividad electrodermal (22) (23), que sitúan el rango de frecuencias de las RCDs ante un estímulo entre los 0.045 y los 0.25 Hz.

Se ha comprobado para nuestros datos que, **utilizando un filtro de  $f_{c,2} = 0,5 \text{ Hz}$  los picos de señal de frecuencias superiores a la de actividad de RCD son eliminados.**

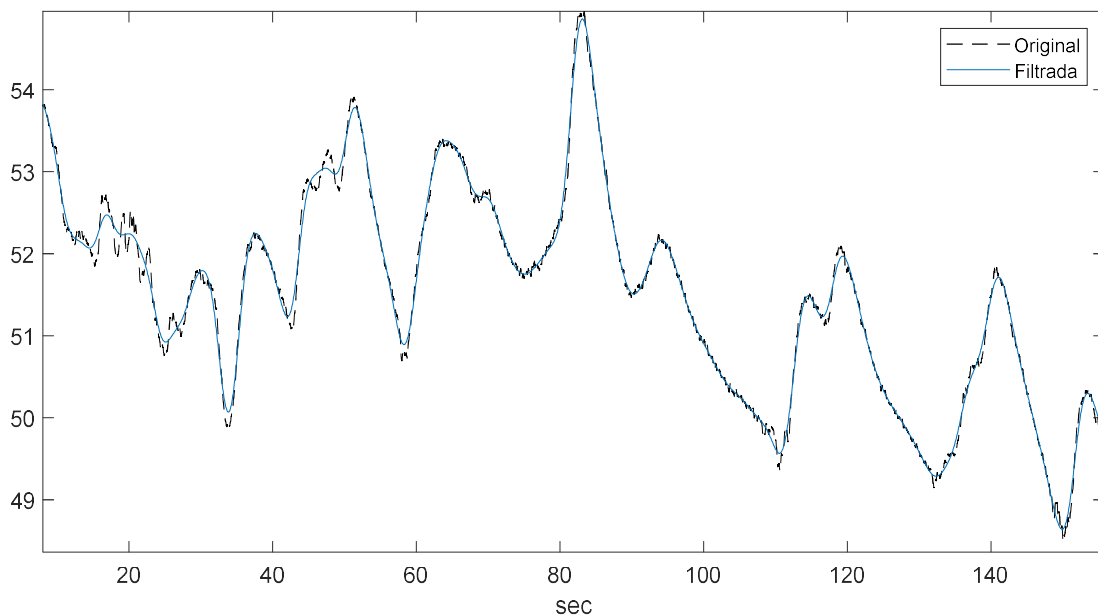


Ilustración 11. Resultado del filtrado sobre variaciones que pudiesen confundirse con RCDs. pueden verse dos picos de amplitud aproximada  $0.5 \mu\text{S}$  pero de duración muy inferior a la duración típica de una RCD. El filtrado elimina esos picos para que no sean contabilizados posteriormente ni en la caracterización de la señal ni en el número de picos de SMNA

Los estudios del modelo *cvxEDA* plantean dos valores diferentes para la penalización del cálculo de la SMNA en el problema de interferencia bayesiana:  $\alpha = 0.04$  y  $\alpha = 0.008$ .

Los estudios donde el sujeto realiza pruebas con estímulos puntuales, independientes y aislados (como la visualización de imágenes o la escucha de diferentes estímulos sonoros) seleccionan el valor de penalización inferior,  $\alpha = 0.008$  (25). En el estudio que nos ocupa, los estímulos no están localizados, sino que la fuente de estrés proviene de la realización de diferentes test de dilatada duración, por lo que se utilizó el valor superior,  $\alpha = 0.04$ . **Aplicar una penalización mayor permite**



**una distinción eficaz los picos de SMNA** sin la necesidad de contar con la referencia temporal de la aplicación de un estímulo puntual.

## 5.2. Análisis de la muestra a estudio

Este estudio pretende establecer si el análisis de las señales obtenidas del registro de la actividad electrodermal puede resultar discriminante a la hora de diferenciar a sujetos envueltos en un cuadro depresivo frente a aquellos que presentan una situación de eutimia. Para ello se han analizado las muestras de pacientes (deprimidos) y controles (eutímicos) procedentes de dos centros hospitalarios de distintas comunidades autónomas. El tamaño muestral total es de 80 sujetos. Este tamaño muestral se encuentra en la línea o por encima de lo publicado en estudios similares (26) (27).

Si bien el tamaño muestral en su conjunto era lo suficientemente grande como para utilizar test estadísticos paramétricos, el hecho de que se tratase de sujetos procedentes de dos centros distintos que, a su vez, se encontraban subdivididos entre pacientes y controles hizo que cada subgrupo de la muestra ( $N = 20$ ) fuese de un tamaño significativamente menor. La distribución de la muestra de los distintos parámetros a analizar no presentó, en ninguno de los casos, una distribución gaussiana. Estos motivos condujeron a la utilización de test no paramétricos. El hecho de tener que utilizar test no paramétricos no resta validez al análisis estadístico ya que, al ser más robustos desde el punto de vista estadístico, son válidos en un rango más amplio de situaciones. Los test paramétricos tendrían mayor potencia estadística ya que el *valor-p* asociado suele ser mucho menor cuando se aplica un test paramétrico (sería más fácil rechazar la hipótesis nula,  $H_0$ ). Por este mismo motivo, una *p* baja obtenida con test no paramétricos implica que la diferencia encontrada entre las muestras ha de ser valor para tener significancia estadística (28).

Otro aspecto que considerar, es que, al tratarse de poblaciones provenientes de centros hospitalarios distintos, no hay evidencia de que los criterios seguidos para el diagnóstico de depresión (DSM-5) fueran aplicados del mismo modo en uno y otro centro. No queda recogido en el estudio cuantos facultativos participaron en el reclutamiento de pacientes en cada centro. Del mismo modo, no hay constancia de que se siguiese de manera estricta el mismo protocolo de recogida de la actividad electrodermal en cada centro. De hecho, el análisis de las señales evidencia dicha inconsistencia, motivo por el que un número significativo de señales tuvieron que ser excluidas del análisis. De este modo, se configuraron dos únicos grupos para cada fase de la señal (pacientes y controles) en los que estaban incluidos los registros válidos de ambos centros (Ver **Tabla 8**).

El hecho de contar solo con dos cohortes unificadas en lugar de las cuatro que tenía el estudio en su concepción inicial impidió realizar estadística inferencial entre las muestras procedentes de uno y otro centro, lo que indudablemente habría dotado de mayor fortaleza a las conclusiones de este estudio.

## 5.3. Parámetros analizados

El aspecto más relevante del estudio es el análisis de las diferencias de la señal y cada uno de sus componentes durante la realización de los distintos test y cuestionarios de salud mental entre pacientes y controles. Como se ha explicado en el apartado 3.6 se estudiaron tanto las medidas de tendencia central, media y mediana, como sus medidas de dispersión correspondiente, desviación típica y rango intercuartílico.

Al realizar el análisis de una señal no estacionaria se consideró que la obtención de los resultados para las medidas de medias y las de medianas podría arrojar resultados distintos. Los valores de más alta potencia de la señal podrían aumentar la tendencia de la media, y los valores de menor potencia, o incluso potencia nula afectarían a la tendencia de la mediana. En la bibliografía sobre el tema se encuentran indistintamente estudios que toman la media como referencia (27) (25) mientras otros lo hacen tomando la mediana (26). Con objeto de determinar las posibles diferencias entre el empleo

de una u otra medida de tendencia central y, si ello, podía llevar a conclusiones distintas se decidió llevar a cabo el análisis de ambos parámetros. Como se comentará más adelante, no encontramos diferencias en la significación estadística con el empleo de cualquiera de las medidas. A la hora de analizar la relevancia clínica existían pequeñas diferencias en algunas fases del protocolo, si bien la calidad de las pruebas se mantenía con el mismo grado de bondad independientemente de la medida utilizada.

## 5.4. Medidas de tendencia central

Como se ha comentado anteriormente, se estudiaron estadísticamente tanto las variables de medias y mediana en el conjunto de la señal y en sus fases tónica y fásica. Los resultados del análisis de la media o de la mediana son perfectamente equiparables, presentando patrones prácticamente idénticos.

### 5.4.1. Comparación de las medias y medianas de la señal en su conjunto

Se comprobó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de la señal de actividad electrodermal en todos los test y cuestionarios. Siendo los valores obtenidos de la media/mediana para los controles consistentemente más elevados que los obtenidos para los pacientes.

Estos resultados son acordes a las expectativas del planteamiento de nuestro estudio, ya que mientras los controles proporcionan respuestas a la estimulación “estresante” de las pruebas mediante la activación de su SNS y consiguiente respuesta del sistema sudomotor, aumento de la concentración dérmica de  $\text{Na}^+$  y, por tanto, de la conductancia dérmica (10) (11) (12) (13), los pacientes al encontrarse en estado de sobreestimulación de su SNS son incapaces de proporcionar una respuesta electrodermal consecuente al estímulo recibido. Los resultados obtenidos son acordes a los encontrados en revisiones sistemáticas de la literatura sobre el tema (14).

Un aspecto llamativo de la distribución de las variables de tendencia central es que conforme las distintas pruebas van progresando en el tiempo los registros controles y pacientes van diferenciándose de manera más marcada, siendo cada vez más altos en los controles y manteniéndose un aplanamiento en la curva en los pacientes. Este fenómeno puede deberse a la activación acumulativa de los controles mientras avanza la sesión, mientras que los pacientes se mantienen en situación de monotonía. No obstante, como señalan algunos autores, este efecto progresivo puede deberse a la acumulación de  $\text{Na}^+$  procedente de las glándulas ecrinas como respuesta del SNS y a la termorregulación fisiológica del organismo según las condiciones de humedad y temperatura (29) (30) (31). Sin embargo, esta condición debería afectar por igual a pacientes y controles, cuando en los datos de nuestro estudio se observa esta tendencia claramente en los controles y es difícilmente perceptible en los pacientes.

Esto explicaría porque continúa habiendo diferencias estadísticamente significativas durante el periodo de recuperación cuando ni pacientes ni controles están recibiendo estímulo alguno. Los pacientes mantienen su tono bajo habitual pero los controles no han dispuesto de tiempo suficiente para desactivarse y recuperar su estado basal

La relevancia clínica de las comparaciones entre controles y pacientes queda reflejada en que la puntuación obtenida para el AUC de todas las pruebas tiene un alto nivel de bondad ( $\text{AUC} > 0,75$ ). Recalcar nuevamente, que las diferencias observadas en la fase de recuperación son debidas a los efectos acumulativos ya mencionados.

#### 5.4.2. Comparación de medias y medianas de la Componente Tónica de la señal

Todo lo anteriormente expresado en 5.4.1 es extrapolable a la componente tónica de la señal ya que constituye la mayor parte de la potencia de la propia señal. No se incidirá por tanto en ello.

#### 5.4.3. Comparación de medias y medianas de la Componente Fásica de la señal

Se comprobó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de la componente fásica de AED en todas las pruebas. Con registros de media/mediana en controles siempre más elevados que los obtenidos en pacientes.

A diferencia de lo que ocurre en la componente tónica y por ende en los datos de la señal, la componente fásica no se ve tan afectada por los efectos acumulativos o de adaptación por lo que proporciona una medida más consistente de la activación del SNS en cada una de las fases. Es decir, el acúmulo de Na<sup>+</sup> ocasionado por la actividad sudomotora, o las condiciones ambientales de la sala en la que se realiza la prueba van cambiando de manera paulatina y progresiva, pudiendo originar cambios en la señal y en su componente tónica en la misma medida y con el mismo patrón de progresividad. Lo mismo ocurriría conforme el sujeto se va “activando” con la realización de pruebas sucesivas; sin embargo, esto influye mínimamente en la respuesta de conductancia dérmica RCD ya que, solo considera los cambios más rápidos de la señal (la duración de un RCD es de entre 1 y 3 segundos (12)).

Se observa en los controles que la activación inducida en los test estresores (TMT y Stroop), en los que se requiere una reacción ante un determinado estímulo, es mucho mayor que la respuesta obtenida durante la realización de los cuestionarios de salud mental (BDI y test Psicométricos), que, al ser autoadministrados, no requieren de reacciones rápidas o precisas; ya que el sujeto es quién controla el tiempo de lectura y respuesta a cada *ítem*.

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

A diferencia de lo que ocurría en las comparaciones realizadas para la señal en su conjunto y la componente tónica, en la fase de recuperación no se encontraron diferencias con significación estadística entre pacientes y controles. Este hecho pudo ser debido a la misma razón: la progresión en la activación de los controles tiene escaso efecto sobre la componente fásica.

Los valores de relevancia clínica extrapolados como AUC mostraron el mismo patrón que en el análisis de la señal en su conjunto y la componente tónica para todas las pruebas (no ocurre así en la fase de Recuperación). Si bien los valores obtenidos de relevancia clínica fueron ligeramente superiores, se encontraban en el mismo rango de calidad (entre 0,75 y 0,90, es decir, la calidad de la prueba es calificada como “Buena”).

### 5.5. Medidas de dispersión

El análisis de las medidas de dispersión se utilizó para comprobar la variabilidad de los datos recogidos en cada grupo y fase.

Como era de esperar, hay mayor variabilidad en los controles que en los pacientes tanto en la desviación típica como en el rango intercuartílico. La atenuación de la respuesta electrodermal en los pacientes deprimidos genera una menor variabilidad que en los controles eutímicos.

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

Esto se traduce en mejores valores en AUC ROC de esta componente sobre las demás, con un nivel de calidad "Buena".

## 5.6. Medidas del SMNA

Como se ha descrito en el apartado 3.6 la señal de activación nerviosa sudomotora (SMNA) se vincula directamente con la activación del sistema nervioso simpático como respuesta a un estímulo puntual. Esta señal es de gran utilidad en aquellos estudios que cuentan con las referencias temporales exactas de cuando se ha producido un determinado estímulo puesto que permite relacionarlo con su respuesta correspondiente (25). En este caso, no se cuenta con estas referencias temporales puesto que los estímulos son cuestionarios y test de "larga" duración, pero las medidas obtenidas de esta señal pueden proporcionar una medida del nivel de respuesta de los sujetos.

Se analizaron tanto la frecuencia como la potencia de los picos de la señal de SMNA y se comprobó nuevamente que los controles presentaban mayor número de estos picos y que, además, eran de mayor potencia.

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

## 6. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

### 6.1. Conclusiones

En este trabajo se ha diseñado un estudio de cohortes prospectivo para llevar a cabo el análisis de la señal de la actividad electrodermal en pacientes afectados trastorno unipolar depresivo y voluntarios eutímicos.

El análisis estadístico de los datos obtenidos, y su confrontación con la bibliografía existente al respecto, nos ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

- El análisis de la Respuesta Electrodermal muestra diferencias estadísticamente significativas entre pacientes afectos de depresión y controles eutímicos.
- Dichas diferencias ocurren durante la realización de todas las pruebas de nuestro estudio.
- El modelo cvxEDA ha permitido la descomposición de la señal en sus componentes Tónica y Fásica y la obtención de la Señal de Actividad Nerviosa Sudomotora que proporcionando un número elevado de variables que han resultado clínicamente relevantes a la hora de distinguir pacientes de controles.
- El análisis independiente de la Componente Tónica y la Señal de Actividad Nerviosa Sudomotora permiten obviar el posible sesgo de la habituación y el patrón de termorregulación del organismo.
- No hay diferencias relevantes entre la utilización de media o mediana como medida de tendencia central en el análisis de nuestros datos.
- La validación de las señales debe realizarse individualmente ya que muchas de ellas requieren de la eliminación de intervalos fisiológicamente anómalos.

### 6.2. Líneas Futuras

Creación de un protocolo unificado, estricto y detallado de recogida y validación del registro de la señal de Actividad Electrodermal en cada centro participante en futuros estudios de manera que se minimicen el número de señales a descartar.

Inclusión, como parte de futuros estudios, del registro de Actividad Electrodermal en condiciones basales tanto de pacientes como de controles que permita modular posteriormente los resultados obtenidos con las pruebas para cada sujeto.

Aplicación en la monitorización y seguimiento en el tiempo de pacientes afectados por depresión para comprobar la concordancia entre su evolución clínica y su Respuesta Electrodermal.

Combinación de la EDA con otros constantes fisiológicas y marcadores bioquímicos para obtener una mayor consistencia clínica de los resultados obtenidos

Utilización de dispositivos móviles de recogida de la EDA para facilitar la recogida de datos y mejorar las condiciones experimentales de los sujetos a estudio



## REFERENCIAS

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Noviembre;: p. 1789-1858.
2. World Health Organization. WHO International. [Online].; 2019 [cited 2020 Enero 11. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
3. Wang P, Agular-Gaxiola , Alonso J, Angermayer M, Borges G, Bromet E, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. 2007.
4. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales. Quinta ed.; 2016.
5. Hamilton M. The Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960; 23(1): p. 56–62.
6. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for depression: recent insights, current. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017 Mayo.
7. Raskin DC, Kircher JC, Honts CR, Horowitz SW. A Study of the Validity of Polygraph Examinations in Criminal Investigation. Final Report to the National Institute of Justice. Salt Lake City: University of Utah, Department of Psychology; 1988. Report No.: 85-IJ-CX-0040.
8. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;(11): p. 165-175.
9. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2011;(16): p. 383-406.
10. Hasset J. A Primer of Psychophysiology San Francisco: W.H.Freeman & Co Ltd; 1978.
11. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2007 Agosto; 71(4).
12. Owens A, Iodice V, Low DA, Matias CJ. A Guide for Analysing Electrodermal Activity. Reference Module in Neuroscience and. 2017 December.
13. Dawson ME, Schell AM, Filion DL. The Electrodermal System. In Cacioppo T, Tassinary G, Berntson G, editors. *Handbook of Psychophysiology*:. Cambridge University Press; 2017. p. 217-243.
14. Sarchiapone M, Gramaglia C, Iosue M, Carli V, Mandelli L, Serretti A, et al. The association between electrodermal activity (EDA), depression and suicidal behaviour: A systematic review and narrative synthesis. *BMC Psychiatry*. 2018 Enero; 18.

15. Posada-Quintero HF, Chon KH. Innovations in Electrodermal Activity Data Collection and Signal Processing: A Systematic Review. *Sensors*. 2020 Enero; 20(479).
16. Lee YB, Yoon SW, Lee CK, Lee MH. Wearable EDA Sensor Gloves Using Conducting Fabric and Embedded System. *Conference proceedings - IEEE engineering in medicine and biology society*. 2016.
17. Taylor S, Jaques N, Chen W, Fedor S, Sano A, Picard R. Automatic Identification of Artifacts in Electrodermal Activity Data. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*; 2015; Milan. p. 1934–1937.
18. Kelsey M, Palumbo RV, Urbaneja A, Akcakaya M, Huang J, Kleckner IR, et al. Artifact detection in electrodermal activity using sparse recovery. *SPIE. Digital Library*. 2017 Mayo.
19. Tronstad C, Staal OM, Sælid S, Martinsen ØG. Model- based filtering for artifact and noise suppression with state estimation for electrodermal activity measurements in real time. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*; 2015; Milan. p. 2750-2753.
20. Sierra M, Senior , Dalton J. Autonomic Response in Depersonalization Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2002 Septiembre; 59(9): p. 833-838.
21. Patterns of Autonomic Nervous System Biomarkers in Depression. *Formulario de Solicitud de Proyecto*. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, BSICoS; 2016.
22. Greco A, Valenza G, Lanata A, Pasquale Scilingo E. cvxEDA: a Convex Optimization Approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2016 Abril; 63(4).
23. Posada-Quintero HF, Florian JP, Orjuela-Cañón AD, Chon KH. Highly sensitive index of sympathetic activity based on time-frequency. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016 Julio; 331(3).
24. Posada-Quintero HF, Florian J, Orjuela-Cañón AD, Aljama-Corrales T, Charleston-Villalobos S, Chon KH. Power Spectral Density Analysis of Electrodermal Activity. *Annals of Biomedical Engineering*. 2016 Octubre; 44(10).
25. Greco A, Valenza G, Citi L, Scilingo EP. Arousal and Valence Recognition of Affective Sounds Based on Electrodermal Activity. *IEEE Sensors Journal*. 2016.
26. Greco A, Gaetano V, Lazaro J, Garzon-Rey , Mario J, Aguiló J, et al. Applying Convex Optimization Modeling of Electrodermal Activity for Stress State Recognition. *Peer review process*. 2020.
27. Greco A, Valenza G, Lanata A, Rota G, Scilingo EP. Electrodermal Activity in Bipolar Patients during Affective Elicitation. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2014 November; 18(6): p. 1865-1873.
28. Spiegel MR. *Estadística*. Segunda ed.: McGraw-Hill; 1991.



29. Bari D, Aldosky H, Tronstad C, Kalvøy H, Martinsen Ø. Influence of Relative Humidity on Electrodermal Levels and Responses. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018; 31(6): p. 298-307.
30. Scholander T. Some measures of electrodermal activity and their relationships as affected by varied temperatures. *Journal of Psychosomatic Research*. 1963 October; 7(2): p. Pages 151-158.
31. Barrya RJ, Sokolovb EN. Habituation of phasic and tonic components of the orienting reflex. *International Journal of Psychophysiology*. 1993 July; 15(1): p. 39-42.
32. Thorell L, d'Elia G. Electrodermal activity in depressive patients in remission and in matched healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 1988; 78(2): p. 247-253.
33. Khan TH, Villanueva I, Vicioso P, Husman J. Exploring relationships between electrodermal activity, skin temperature, and performance during engineering exams. In *IEEE-FIE Conference proceedings (2019)*; 2019; Covington, KY, USA. p. 1-5.



## ANEXO I. MODELO DE OPTIMIZACIÓN CONVEXA cvxEDA

El modelo cvxEDA describe la actividad electrodermal como la salida de un sistema Lineal Invariante en el Tiempo (LTI).

Inicialmente la AED es definida como la superposición de la componente tónica ( $t$ ), la componente fásica ( $r$ ) y un término de ruido Gaussiano ( $\varepsilon$ ):

$$y = r + t + \varepsilon$$

La actividad fásica, relacionada con la respuesta inmediata a un estímulo inducido, se define como la convolución entre la actividad del SNS,  $p$ , y la función de Bateman,  $k(t)$

$$k(t) = \left( e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right) u(t)$$

La función de Bateman permite modelar el proceso de difusión del sudor. Las constantes de tiempo  $\tau_1$  y  $\tau_2$  se refieren al paso del sudor por los conductos excretores y el estrato corneo respectivamente. El estudio de la función de Bateman en el dominio frecuencial coincide con la definición de un modelo autorregresivo de media móvil (ARMA):

$$H = M \cdot A^{-1}$$

Donde  $M$  y  $A$  son las matrices de coeficientes de los modelos de media móvil y media autorregresiva respectivamente. La componente fásica es el resultado de convolución de la actividad nerviosa simpática ( $p$ ) con la función de Bateman:

$$r = M \cdot A^{-1} \cdot p = M \cdot q, \text{ con } q = A^{-1} \cdot p$$

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

$$t = B \cdot l + C \cdot d$$

donde los parámetros  $B$ ,  $l$ ,  $C$  y  $d$  regulan los "saltos" y la curva de tendencia lineal de la función.

Finalmente, la señal de actividad de electrodermal para este modelo queda definida como:

$$y = M \cdot q + B \cdot l + C \cdot D + \varepsilon$$

Una vez se ha definido el modelo de la señal de AED se plantea un problema de interferencia bayesiana para estimar el Máximo a Posteriori (MAP) de la señal tónica y la actividad nerviosa sudomotora (SMNA Driver). Al haber definido tres variables marcadas (la componente tónica  $t$ , la actividad sudomotora  $p$  y el ruido gaussiano  $\varepsilon$ ) el conocimiento o estimación de sus distribuciones de probabilidad convierte el problema bayesiano en un problema de optimización convexa:

$$\text{minimize } \frac{1}{2} \|M \cdot q + Bl + Cd - y\|_2^2 + \alpha \|Aq\|_1 + \frac{\gamma}{2} \|l\|_2^2 \text{ subj. to } Aq \geq 0.$$

Los resultados de esta optimización están ponderados por los parámetros  $\alpha$  y  $\gamma$ , que controlan la penalización aplicada para las componentes fásica y tónica, respectivamente:

- Un valor mayor de  $\alpha$  supone una menor estimación del ruido, pero mayor distorsión en la señal.
- Un valor mayor de  $\gamma$  suaviza la forma de onda de la componente tónica.



## ANEXO II. JUSTIFICACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE SEÑALES

Señal	FASE	COMENTARIO
<b>CONTROLES</b>		
CT-02 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
CT-03 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
CT-04 (Z)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	PsicometricTests	
	TMT	
	Stroop	
CT-05 (Z)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	PsicometricTests	
	TMT	
	Stroop	Repetidos intervalos de ausencia de señal.
CT-07 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
CT-08 (Z)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	PsicometricTests	
	TMT	
CT-09 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
CT-11 (Z)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	PsicometricTests	
CT-12 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
CT-14 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
CT-15 (Z)	BDI	Las características de la señal no se ajustan a las descritas (altas frecuencias y prolongados intervalos de valor 0)
	PsicometricTests	
	TMT	
CT-17 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
CT 18 (Z)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	PsicometricTests	
	TMT	
	Recovery	
CT-35 (B)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
CT-38 (B)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
<b>PACIENTES</b>		
PC-01 (Z)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	Psicometric	
	TMT	
PC-02 (Z)	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	Psicometric	
	Stroop	
PC-03(Z)	Recovery	No se recogieron los datos de la señal
	Psicometric	
	TMT	
PC-04 (Z)	Recovery	No se recogieron los datos de la señal
	-	
PC-05 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
PC-06 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal
PC-07 (Z)	-	No se recogieron los datos de la señal

<b>PC-08 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-09 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-10 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-11 (Z)</b>	TMT	No se recogieron los datos de la señal
	Stroop	
	Recovery	
<b>PC-12 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-13 (Z)</b>	BDI	No se recogieron los datos de la señal
	Psicometric	
	TMT	Rango de la señal muy elevado, periodos de saturación en la medida.
	Stroop	
	Recovery	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-14 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-15 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-16 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-17 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-18 (Z)</b>	-	No se recogieron los datos de la señal
<b>PC-22 (B)</b>	TMT	Grandes intervalos de señal con valor nulo, rebotes y altas frecuencias
	Stroop	
	Recovery	

Tabla 13. Resultados de la inspección de señales. Justificación de las señales eliminadas

## ANEXO III. RESULTADOS ESTADÍSTICOS.

BDI						
		GRUPO	$p_{\text{Kol.-Smirnov}}$	Median + IQR	$p_{\text{Mann-Whitney}}$	AUC
SEÑAL	Media	Controles	$< 10^{-20}$	28,19 ± 11,38	$< 0,05/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-21}$	20,95 ± 7,89		
	STD	Controles	$< 10^{-6}$	0,82 ± 0,88	$> 0,05/m$	0,72
		Pacientes	$< 10^{-6}$	0,50 ± 0,61		
	Mediana	Controles	$< 10^{-20}$	28,69 ± 11,39	$< 0,05/m$	0,78
		Pacientes	$< 10^{-21}$	20,98 ± 7,76		
	IQR	Controles	$< 10^{-7}$	1,10 ± 1,35	$> 0,05/m$	0,72
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,64 ± 0,74		
TÓNICA	Media	Controles	$< 10^{-20}$	27,97 ± 11,36	$< 0,05/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-21}$	20,94 ± 7,74		
	STD	Controles	$< 10^{-6}$	0,74 ± 0,83	$> 0,05/m$	0,69
		Pacientes	$< 10^{-6}$	0,47 ± 0,59		
	Mediana	Controles	$< 10^{-20}$	28,54 ± 11,28	$< 0,05/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-21}$	20,95 ± 7,64		
	IQR	Controles	$< 10^{-7}$	0,99 ± 1,24	$> 0,05/m$	0,73
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,60 ± 0,60		
FÁSICA	Media	Controles	$< 10^{-5}$	0,14 ± 0,14	$< 0,01/m$	0,83
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,03 ± 0,08		
	STD	Controles	$< 10^{-5}$	0,19 ± 0,17	$< 0,01/m$	0,81
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,06 ± 0,14		
	Mediana	Controles	$< 10^{-5}$	0,07 ± 0,10	$< 0,01/m$	0,83
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,05 ± 0,01		
	IQR	Controles	$< 10^{-5}$	0,19 ± 0,21	$< 0,01/m$	0,83
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,02 ± 0,10		
SMNA/min	Controles	$< 10^{-20}$	10,38 ± 2,67	$< 0,05/m$	0,80	
	Pacientes	$< 10^{-21}$	7,08 ± 3,23			
SMNA Pwr	Controles	$< 10^{-16}$	-19,44 ± 22,37	$< 0,01/m$	0,84	
	Pacientes	$< 10^{-21}$	-37,43 ± 24,36			

Tabla 1. Resultados del análisis estadístico para la fase de BDI

Psicometric Tests						
		GRUPO	$p_{\text{Kol.-Smirnov}}$	Median + IQR	$p_{\text{Mann-Whitney}}$	AUC
SEÑAL	Media	Controles	$< 10^{-24}$	31,93 ± 15,42	$< 0,01/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-20}$	22,02 ± 8,92		
	STD	Controles	$< 10^{-12}$	1,41 ± 1,18	$< 0,05/m$	0,76
		Pacientes	$< 10^{-6}$	0,69 ± 0,82		
	Mediana	Controles	$< 10^{-24}$	30,85 ± 15,21	$< 0,05/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-20}$	22,07 ± 8,84		
	IQR	Controles	$< 10^{-15}$	1,87 ± 1,79	$< 0,05/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-7}$	0,90 ± 1,29		
TÓNICA	Media	Controles	$< 10^{-20}$	31,74 ± 15,04	$< 0,01/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-21}$	21,98 ± 8,84		
	STD	Controles	$< 10^{-6}$	1,22 ± 1,05	$> 0,05/m$	0,75
		Pacientes	$< 10^{-6}$	0,68 ± 0,67		
	Mediana	Controles	$< 10^{-20}$	30,68 ± 14,91	$< 0,05/m$	0,70
		Pacientes	$< 10^{-21}$	22,01 ± 8,78		
	IQR	Controles	$< 10^{-7}$	1,55 ± 1,85	$< 0,05/m$	0,77
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,90 ± 1,10		
FÁSICA	Media	Controles	$< 10^{-5}$	0,17 ± 0,23	$< 0,01/m$	0,84
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,05 ± 0,07		
	STD	Controles	$< 10^{-5}$	0,30 ± 0,38	$< 0,01/m$	0,82
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,10 ± 0,16		
	Mediana	Controles	$< 10^{-5}$	0,06 ± 0,12	$< 0,05/m$	0,76
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,01 ± 0,02		
	IQR	Controles	$< 10^{-5}$	0,20 ± 0,28	$< 0,001/m$	0,84
		Pacientes	$< 10^{-5}$	0,03 ± 0,08		
SMNA/min	Controles	$< 10^{-20}$	9,09 ± 2,95	$< 0,05/m$	0,78	
	Pacientes	$< 10^{-21}$	7,13 ± 3,02			
SMNA Pwr	Controles	$< 10^{-16}$	-15,45 ± 21,22	$< 0,01/m$	0,82	
	Pacientes	$< 10^{-21}$	-34,72 ± 12,58			

Tabla 2. Resultados del análisis estadístico para la fase de Test Psicométricos



TMT						
		GRUPO	$p_{\text{Kol.-Smirnov}}$	Median + IQR	$p_{\text{Mann-Whitney}}$	AUC
SEÑAL	Media	Controles	$< 10^{-25}$	$31,67 \pm 13,86$	$< 0,05/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$24,42 \pm 10,46$		
	STD	Controles	$< 10^{-13}$	$1,37 \pm 1,78$	$< 0,01/m$	0,82
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$0,82 \pm 0,83$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-25}$	$33,08 \pm 15,21$	$< 0,01/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$24,26 \pm 10,53$		
	IQR	Controles	$< 10^{-12}$	$2,01 \pm 2,27$	$< 0,001/m$	0,86
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$1,07 \pm 0,83$		
TÓNICA	Media	Controles	$< 10^{-25}$	$31,28 \pm 13,33$	$< 0,01/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$24,33 \pm 10,37$		
	STD	Controles	$< 10^{-12}$	$1,26 \pm 1,67$	$< 0,01/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$0,76 \pm 0,53$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-25}$	$32,85 \pm 14,45$	$< 0,01/m$	0,80
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$24,30 \pm 10,41$		
	IQR	Controles	$< 10^{-15}$	$1,73 \pm 2,08$	$< 0,01/m$	0,82
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$1,00 \pm 0,72$		
FÁSICA	Media	Controles	$< 10^{-6}$	$0,35 \pm 0,45$	$< 0,001/m$	0,86
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,09 \pm 0,12$		
	STD	Controles	$< 10^{-7}$	$0,41 \pm 0,61$	$< 0,001/m$	0,86
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,13 \pm 0,19$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-6}$	$0,18 \pm 0,22$	$< 0,001/m$	0,85
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,02 \pm 0,06$		
	IQR	Controles	$< 10^{-6}$	$0,38 \pm 0,41$	$< 0,001/m$	0,88
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,09 \pm 0,15$		
SMNA/min	Controles	$< 10^{-25}$	$11,69 \pm 3,35$	$< 0,01/m$	0,82	
	Pacientes	$< 10^{-24}$	$8,98 \pm 3,33$			
SMNA Pwr	Controles	$< 10^{-6}$	$-1,81 \pm 28,01$	$< 0,001/m$	0,86	
	Pacientes	$< 10^{-16}$	$-26,83 \pm 21,71$			

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico para la fase de TMT

Stroop						
		GRUPO	$p_{\text{Kol.-Smirnov}}$	Median + IQR	$p_{\text{Mann-Whitney}}$	AUC
SEÑAL	Media	Controles	$< 10^{-27}$	$37,52 \pm 16,47$	$< 0,001/m$	0,85
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$22,28 \pm 8,28$		
	STD	Controles	$< 10^{-12}$	$1,20 \pm 0,93$	$< 0,05/m$	0,78
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,56 \pm 0,74$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-28}$	$37,31 \pm 16,51$	$< 0,001/m$	0,84
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$22,30 \pm 8,26$		
	IQR	Controles	$< 10^{-14}$	$1,67 \pm 1,21$	$< 0,01/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$0,73 \pm 0,98$		
TÓNICA	Media	Controles	$< 10^{-28}$	$37,29 \pm 16,31$	$< 0,001/m$	0,85
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$22,27 \pm 8,16$		
	STD	Controles	$< 10^{-11}$	$1,61 \pm 0,80$	$< 0,05/m$	0,77
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,56 \pm 0,61$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-28}$	$37,17 \pm 16,31$	$< 0,001/m$	0,84
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$22,28 \pm 8,19$		
	IQR	Controles	$< 10^{-13}$	$1,53 \pm 1,13$	$< 0,05/m$	0,77
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$0,68 \pm 1,08$		
FÁSICA	Media	Controles	$< 10^{-7}$	$0,24 \pm 0,25$	$< 0,01/m$	0,82
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,06 \pm 0,15$		
	STD	Controles	$< 10^{-7}$	$0,31 \pm 0,30$	$< 0,001/m$	0,79
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,13 \pm 0,19$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-6}$	$0,13 \pm 0,16$	$< 0,001/m$	0,85
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,01 \pm 0,05$		
	IQR	Controles	$< 10^{-6}$	$0,31 \pm 0,28$	$< 0,01/m$	0,82
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,11 \pm 0,26$		
SMNA/min	Controles	$< 10^{-28}$	$11,24 \pm 2,57$	$< 0,01/m$	0,78	
	Pacientes	$< 10^{-20}$	$9,47 \pm 3,73$			
SMNA Pwr	Controles	$< 10^{-13}$	$-8,67 \pm 21,12$	$< 0,001/m$	0,83	
	Pacientes	$< 10^{-18}$	$-35,45 \pm 25,72$			

Tabla 4. Resultados del análisis estadístico para la fase de Stroop

Recovery						
		GRUPO	$p_{\text{Kol.-Smirnov}}$	Median + IQR	$p_{\text{Mann-Whitney}}$	AUC
SEÑAL	Media	Controles	$< 10^{-28}$	$33,07 \pm 15,66$	$< 0,01/m$	0,81
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$23,63 \pm 8,30$		
	STD	Controles	$< 10^{-13}$	$1,48 \pm 1,29$	$> 0,05/m$	0,69
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,99 \pm 0,77$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-28}$	$32,88 \pm 15,88$	$< 0,01/m$	0,81
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$23,61 \pm 8,32$		
	IQR	Controles	$< 10^{-14}$	$2,21 \pm 2,04$	$> 0,05/m$	0,66
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$1,26 \pm 1,04$		
TÓNICA	Media	Controles	$< 10^{-28}$	$32,93 \pm 15,63$	$< 0,01/m$	0,81
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$23,47 \pm 7,98$		
	STD	Controles	$< 10^{-12}$	$1,29 \pm 1,20$	$> 0,05/m$	0,67
		Pacientes	$< 10^{-5}$	$0,94 \pm 0,74$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-28}$	$32,78 \pm 15,97$	$< 0,01/m$	0,81
		Pacientes	$< 10^{-20}$	$23,48 \pm 8,03$		
	IQR	Controles	$< 10^{-13}$	$2,09 \pm 2,14$	$> 0,05/m$	0,66
		Pacientes	$< 10^{-6}$	$1,24 \pm 1,02$		
FÁSICA	Media	Controles	$< 10^{-7}$	$0,18 \pm 0,24$	$> 0,05/m$	0,65
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,10 \pm 0,13$		
	STD	Controles	$< 10^{-7}$	$0,23 \pm 0,35$	$> 0,05/m$	0,65
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,15 \pm 0,22$		
	Mediana	Controles	$< 10^{-7}$	$0,05 \pm 0,10$	$> 0,05/m$	0,63
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,02 \pm 0,03$		
	IQR	Controles	$< 10^{-7}$	$0,20 \pm 0,29$	$> 0,05/m$	0,64
		Pacientes	$< 10^{-4}$	$0,07 \pm 0,16$		
SMNA/min	Controles	$< 10^{-28}$	$9,14 \pm 3,16$	$> 0,05/m$	0,57	
	Pacientes	$< 10^{-20}$	$8,76 \pm 2,62$			
SMNA Pwr	Controles	$< 10^{-20}$	$-19,98 \pm 30,78$	$> 0,05/m$	0,63	
	Pacientes	$< 10^{-18}$	$-29,07 \pm 16,29$			

Tabla 5. Resultados del análisis estadístico para la fase de Recovery

	BDI		Psicométricos		TMT		Stroop		Recuperación	
	Comp. Tónica	Comp. Fásica	Comp. Tónica	Comp. Fásica	Comp. Tónica	Comp. Fásica	Comp. Tónica	Comp. Fásica	Comp. Tónica	Comp. Fásica
media	0.21	0.29	0.19	0.18	0.24	0.10	0.24	0.10	0.23	0.07
mediana	0.21	0.15	0.19	0.06	0.24	0.08	0.24	0.08	0.22	0.01
SD	0.26	0.22	0.15	0.29	0.18	0.08	0.18	0.08	0.01	0.07
IQR	0.46	0.27	0.35	0.16	0.15	0.14	0.15	0.14	0.02	0.09
n. SMNA p.	-	0.29	-	0.03	-	0.32	-	0.32	-	0.16
Pot. SMNA	-	0.09	-	0.09	-	0.24	-	0.24	-	0.11

Tabla 6. Resultados de la correlación de las distintas características de las señales con el valor en la escala de Hamilton de los pacientes. **correlación muy débil**  $R < 0,2$ ; **correlación débil**  $R < 0,4$ ; correlación moderada  $R < 0,6$ . Abreviaturas: n. SMNA p. = número de picos de SMNA; Pot. SMNA = potencia media de los picos de SMNA.

### I. Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de medias

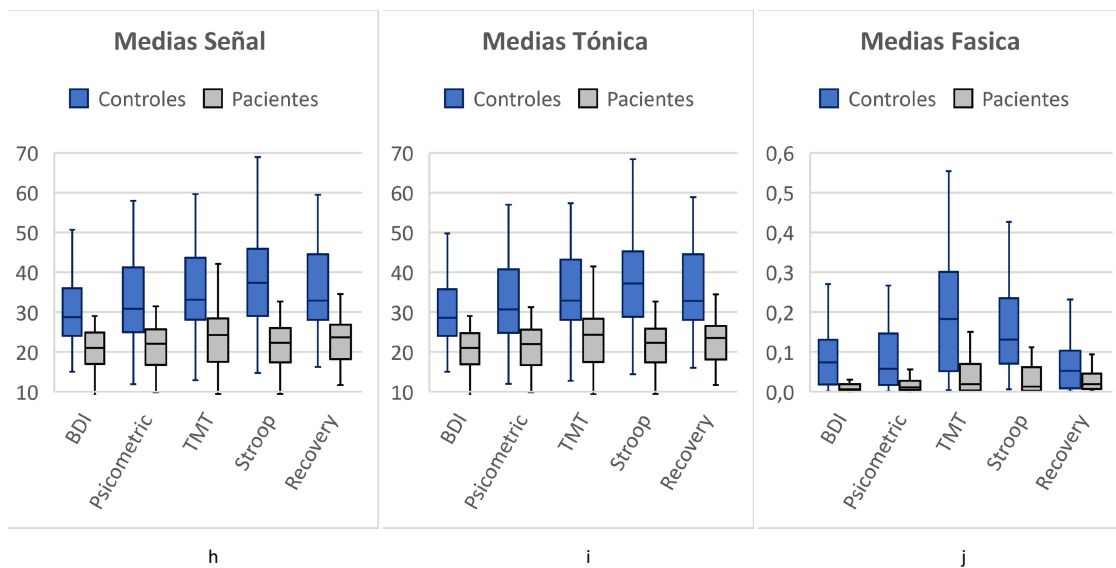


Gráfico 1. Diagrama de cajas y bigotes para los valores de la media de la señal (a) y sus componentes, tónica (b) y fásica (c)

Los resultados de la prueba de “U” de Mann-Whitney fueron los siguientes:

	Señal	Tónica	Fásica
BDI	0.00064	0.00074	<b>0.00013</b>
Test psicométricos	<b>0.00043</b>	<b>0.00043</b>	<b>0.00005</b>
TMT	0.00049	0.00052	<b>0.00002</b>
Stroop	<b>0.00002</b>	<b>0.00002</b>	<b>0.00007</b>
Recuperación	<b>0.00011</b>	<b>0.00012</b>	<b>0.05174</b>

Tabla 7. Resultados de la comparación de medias como significación estadística **p-valor > 0.05/m**, p-valor < 0.05/m, **p-valor < 0.01/m**, p-valor < 0.01/m

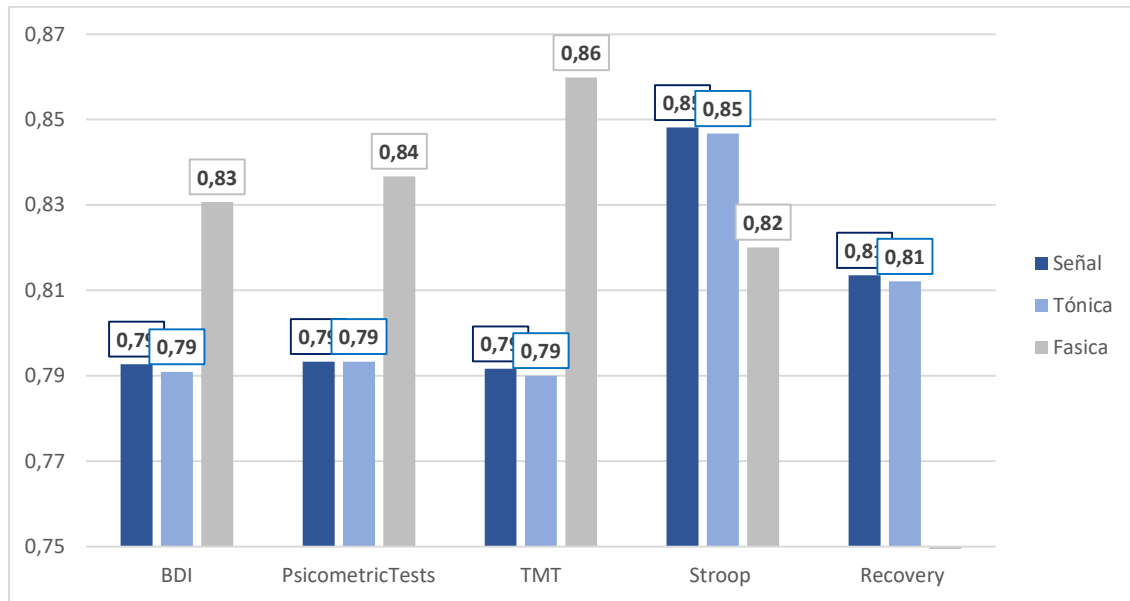
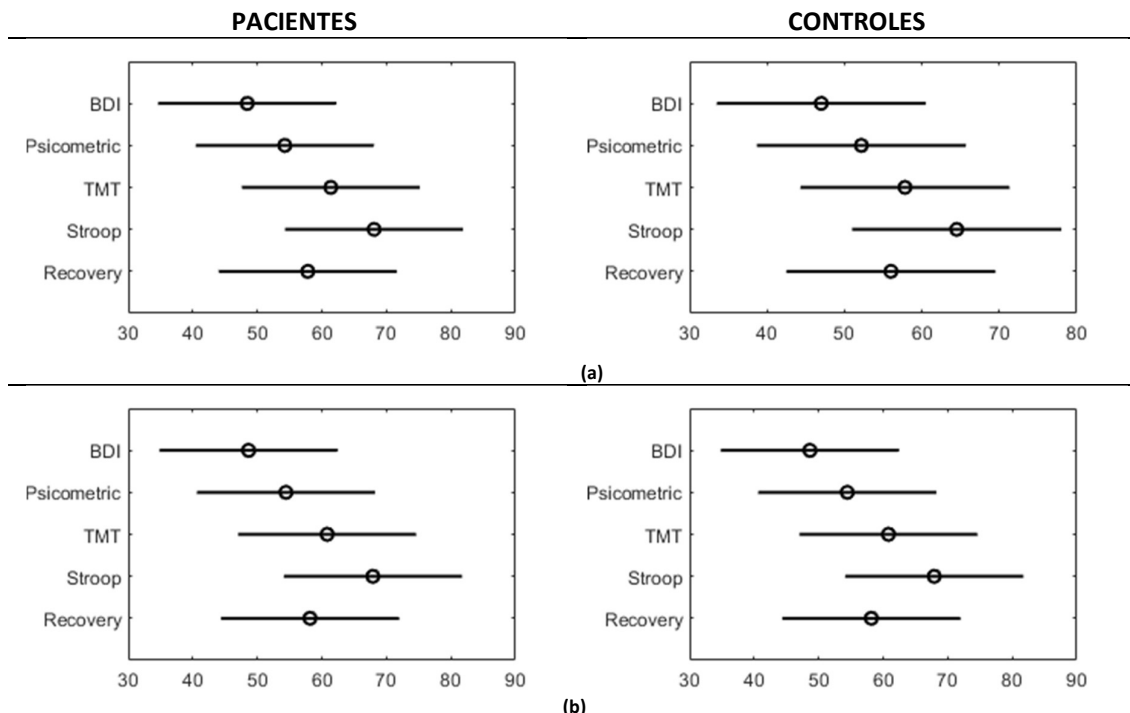


Gráfico 2. AUC ROC: comparación para las medias de distintas fases. **AUC < 0.75**, **AUC < 0.9**, **AUC > 0.9**

Se encontraron diferencias significativas con una relevancia clínica elevada ( $AUC > 0,75$ ) para las distribuciones de las medias de los distintos grupos tanto para la señal como para sus componentes, en todas las fases del estudio, a excepción de la componente tónica en la fase de Recuperación.

En la fase de Recuperación no se encontró significación estadística suficiente para distinguir entre las medias de las componentes tónicas de ambos grupos.



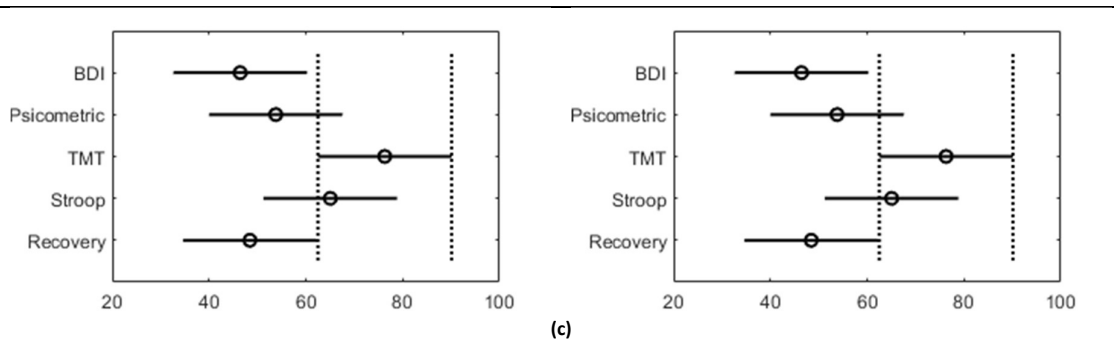


Gráfico 3. Resultados Kruskal-Wallis para las medias de señal (a) y sus componentes, tónica (b) y fásica (c) en las distintas fases

El estudio de los dos grupos, pacientes y controles, a lo largo de las distintas fases no muestra diferencias significativas en la distribución de la media de la señal ni en la distribución de la media de su componente tónica.

La distribución de medias de la componente fásica en ambos grupos muestra diferencias significativas en la fase de TMT respecto a la fase de BDI.

## II. Estadística descriptiva e inferencial sobre las variables de desviación típica

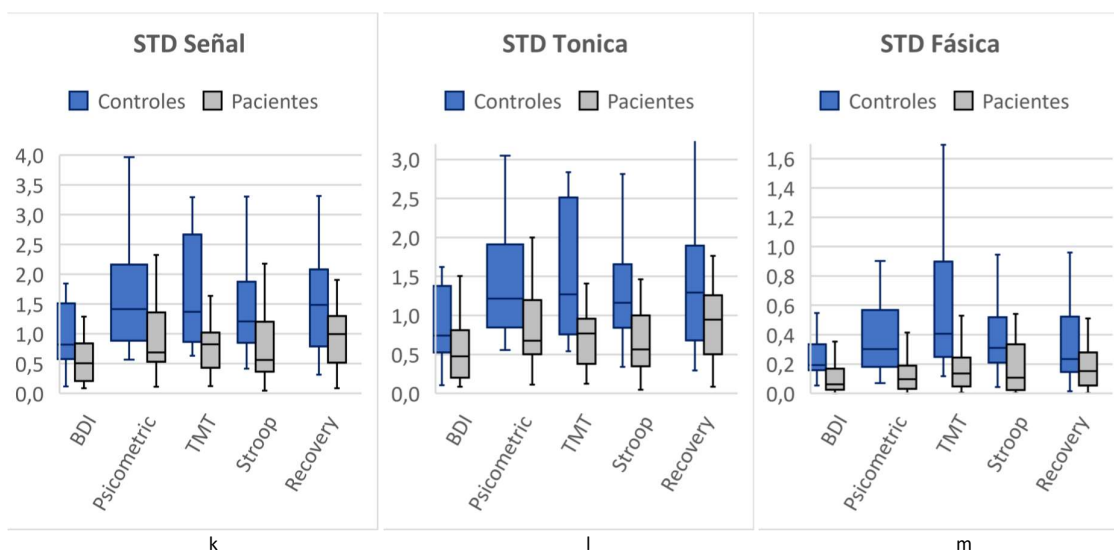


Gráfico 4. Diagrama de cajas y bigotes para los valores de la desviación típica de la señal (a) y sus componentes, tónica (b) y fásica (c)

Los resultados de la prueba de “U” de Mann-Whitney fueron los siguientes:

	Señal	Tónica	Fásica
BDI	<b>0.00972</b>	<b>0.02342</b>	<b>0.00029</b>
Test psicométricos	0.00141	<b>0.00255</b>	<b>0.00010</b>
TMT	<b>0.00011</b>	<b>0.00039</b>	<b>0.00002</b>
Stroop	0.00053	0.00065	<b>0.00031</b>
Recuperación	<b>0.01789</b>	<b>0.03104</b>	<b>0.05843</b>

Tabla 8. Resultados de la comparación de desviaciones típicas como significación estadística  $p\text{-valor} > 0.05/m$ ,  $p\text{-valor} < 0.05/m$ ,  $p\text{-valor} < 0.01/m$ ,  $p\text{-valor} < 0.01/m$

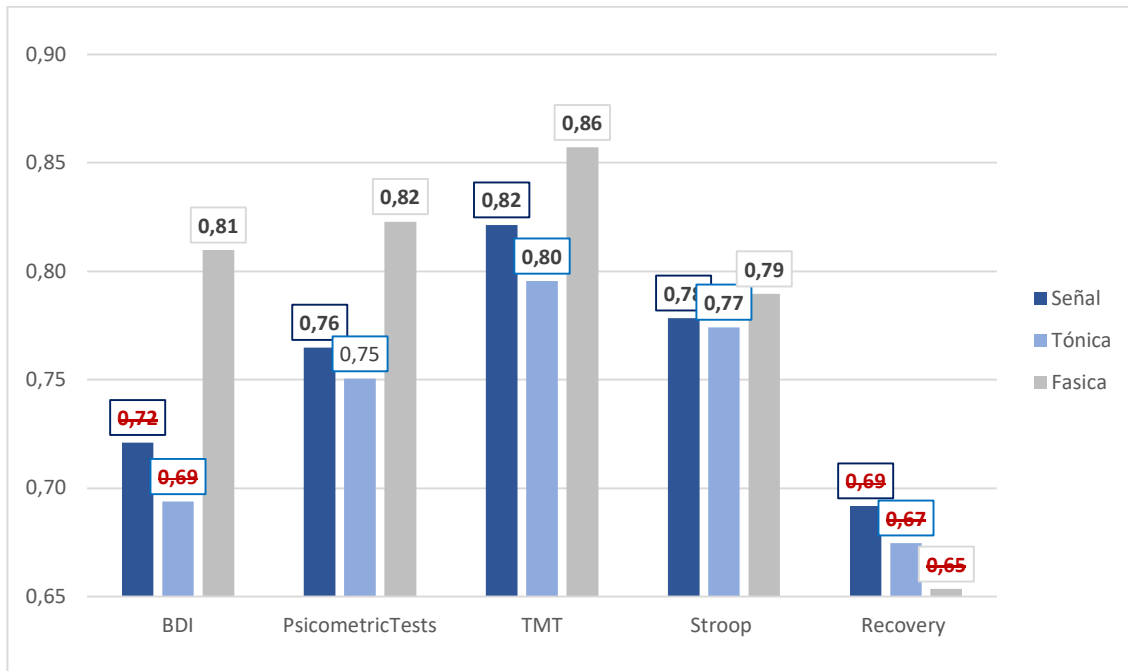
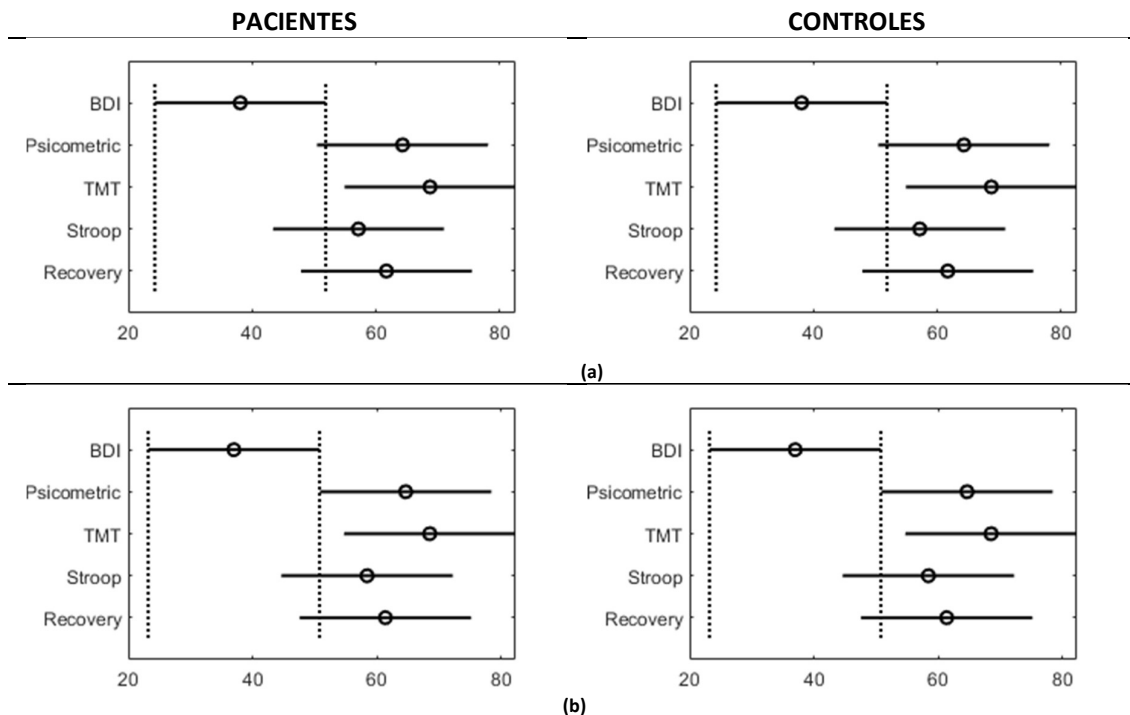


Gráfico 5. AUC ROC: comparación para las desviaciones típicas de distintas fases. **AUC < 0,75**, **AUC < 0,9**, **AUC > 0,9**

En todas las fases del estudio exceptuando la fase de Recuperación se encontraron diferencias con significación estadística con relevancia clínica elevada (AUC > 0,75) entre los grupos de pacientes y controles para las distribuciones de desviación típica de la componente tónica.



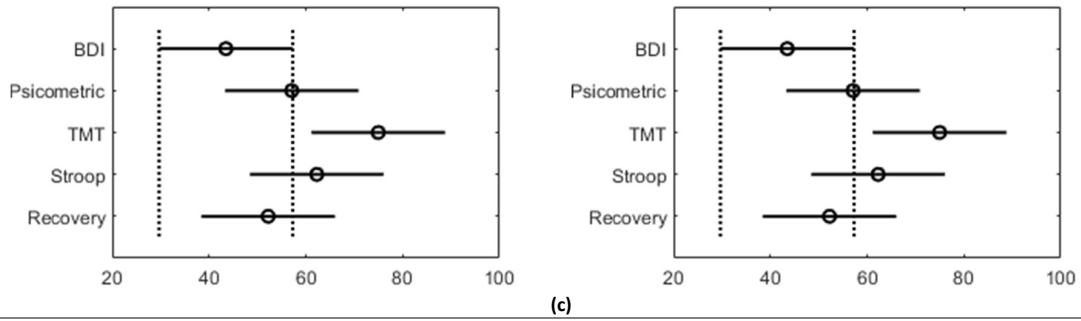


Gráfico 6. Resultados Kruskal-Wallis para las desviaciones típicas de señal (a) y sus componentes, tónica (b) y física (c) en las distintas fases

Al comparar cada uno de los grupos en las distintas fases del estudio se obtuvieron diferencias significativas entre las distribuciones de desviación típica tanto de la señal como de sus componentes, tónica y física al comparar las fases de BDI y TMT.