

Trabajo Fin de Máster

Estudio de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco para
la Evaluación de la Gravedad de los Pacientes con
Esclerosis Múltiple

Study of Heart Rate Variability for the Assessment
of Severity of Patients with Multiple Sclerosis

Autor/es

Olga Latorre Salort

Director/es

Raquel Bailón Luesma

Spyridon Kontaxis

Escuela de Ingeniería y Arquitectura

Máster en Ingeniería Biomédica

2021

Agradecimientos

A Spyros y Raquel porque sin ellos no habría sacado tanto partido al trabajo, os agradezco la oportunidad.

A mis padres y hermana por aguantar los días en los que me agobiaba, os agradezco la paciencia.

A los compañeros de carrera y máster por la convivencia, el trabajo en equipo y la ayuda en los momentos difíciles, os agradezco la proximidad.

A Alicia por las palabras de ánimo, a Irene por ser un faro y a Paula por recordarme que confiara en mí, os agradezco la comprensión.

A mis amigos de Alcoi por soportarme, por animarme a seguir y por ayudarme a relativizar las cosas, os agradezco el tiempo, la confianza y la alegría.

Estudio de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco para la Evaluación de la Gravedad de los pacientes con Esclerosis Múltiple

RESUMEN

El presente trabajo se centra en el análisis de señales electrocardiográficas (ECG) y de acelerómetro (ACC) de pacientes con esclerosis múltiple (MS) para contribuir a una evaluación objetiva y ambulatoria de la enfermedad en dichos pacientes. Todo el análisis y tratamiento de las señales se realiza a través de Matlab. Los datos de los pacientes se extraen del proyecto IMI RADAR-CNS, concretamente del hospital Ospedale San Raffaele.

El principal objetivo del trabajo es estudiar si la variabilidad del ritmo cardíaco está relacionada con el nivel de fatiga y grado de discapacidad en pacientes con MS, y si puede considerarse para la monitorización continua y objetiva de la evolución de la enfermedad. Para ello se estudia la HRV en tres etapas distintas antes, durante y después de la realización de una serie de test físicos (basal, 2MWT y recuperación, respectivamente). Además, se complementa el trabajo con el estudio de la respiración, que puede alterar la interpretación de la relación que se establece entre la HRV y la actividad del ANS.

Una vez analizados los resultados de las 233 visitas clínicas de las que se tienen datos, se concluye que existen algunos parámetros de la HRV que reflejan correlaciones significativas para las puntuaciones de fatiga y discapacidad en las etapas de recuperación y 2MWT, respectivamente. Concretamente, se encuentran correlaciones significativas positivas para el segmento 2MWT entre las puntuaciones de discapacidad EDSS y los parámetros temporales RMSSD y pNN50, y parámetros frecuenciales P_{HF} y P_{HF}^{ex} . También hay correlaciones significativas positivas entre EDSS y P_{LF} , que coincide con el aumento significativo de P_{LFn}^{exR} a mayores discapacidades. Por otro lado, hay correlaciones significativas negativas entre los valores de fatiga (FSS) y los marcadores simpáticos (P_{LFn} , $P_{LF/HF}$, P_{LFn}^{ex} , $P_{LF/HF}^{ex}$) durante el período de recuperación, que podrían estar influenciados por el efecto de la respiración sobre la HRV. Se encuentra una correlación significativa negativa entre FSS y P_{LFn}^{exR} , indicando que la respiración contribuye en menor medida a la banda LF de la HRV a medida que aumenta la fatiga. Además de encontrar un aumento significativo de B_R (ancho de banda respiratorio) a mayores puntuaciones del FSS.

Estos resultados sugieren que el estudio conjunto de la HRV y la respiración puede ayudar a la monitorización continua y objetiva de la MS, mostrando cierta relación con índices clínicos de fatiga y discapacidad, pero aportando información adicional que no es tenida en cuenta por dichos índices.

Study of Heart Rate Variability for the Assessment of Severity of Patients with Multiple Sclerosis

ABSTRACT

The present work focuses on the analysis of electrocardiographic (ECG) and accelerometer (ACC) signals from patients with multiple sclerosis (MS) to contribute to an objective and ambulatory evaluation of the disease in these patients. All the analysis and treatment of the signals is carried out through Matlab. Patient data is extracted from the IMI RADAR-CNS project, specifically from the Ospedale San Raffaele hospital.

The main objective of the work is to study if the variability of the heart rate is related to the level of fatigue and degree of disability in patients with MS, and if it can be considered for the continuous and objective monitoring of the evolution of the disease. To do this, HRV is studied in three different stages before, during and after performing a series of physical tests (baseline, 2MWT and recovery, respectively). In addition, the work is complemented with the study of respiration, which can alter the interpretation of the relationship established between HRV and ANS markers.

After analyzing the results of the 233 clinical visits available, it is concluded that there are some HRV parameters that reflect significant correlations for fatigue and disability scores in the recovery and 2MWT stages, respectively. Specifically, significant positive correlations are found for the 2MWT segment between the EDSS disability scores and the temporal parameters RMSSD and pNN50, and the frequency parameters P_{HF} and P_{HF}^{ex} . Also significant positive correlations between EDSS and P_{LF} , which coincides with the significant increase of P_{LFn}^{exR} with greater disabilities. On the other hand, there are significant negative correlations between the fatigue values and the sympathetic markers (P_{LFn} , $P_{LF/HF}$, P_{LFn}^{ex} , $P_{LF/HF}^{ex}$) during the recovery period, which could be influenced by the effect of respiration on HRV. A significant negative correlation is found between FSS and P_{LFn}^{exR} , indicating that respiration contributes less to the LF band of HRV as fatigue increases. In addition, it is found a significant increase in B_R (respiratory bandwidth) at higher FSS scores.

These results suggest that the joint study of HRV and respiration can help the continuous and objective monitoring of MS, showing a certain relationship with clinical indices of fatigue and disability, but providing additional information that is not taken into account by said indices.

Índice

Índice tablas.....	8
Índice figuras.....	8
1. Introducción.....	10
1.1. Contexto y motivación	10
1.2. Antecedentes.....	11
1.2.1. Esclerosis Múltiple (MS).....	11
1.2.1.1. Estado del arte.....	12
1.2.1.2. Variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) en MS.....	14
1.2.2. Sistema nervioso central.....	14
1.2.3. Sistema nervioso autónomo.....	15
1.2.3.1. El sistema nervioso simpático.....	15
1.2.3.2. El sistema nervioso parasimpático.....	15
1.2.3.3. Balance simpatovagal.....	15
1.2.4. Electrocardiograma (ECG) y HRV.....	16
1.3. Objetivos.....	17
2. Materiales y métodos.....	18
2.1. Base de datos.....	18
2.2. Preparación de datos.....	19
2.3. Tratamiento de las señales ECG.....	24
2.3.1. Preprocesado.....	24
2.3.2. Detección de latidos.....	24
2.3.3. Corrección de incidencias.....	25
2.4. Parámetros frecuenciales y temporales de HRV.....	26
2.5. Parámetros de la señal respiratoria derivada del ECG.....	28
3. Análisis estadístico.....	30
4. Resultados.....	31
4.1. Grado de discapacidad.....	31
4.2. Nivel de fatiga.....	33
5. Discusión.....	36
6. Conclusiones y líneas futuras.....	38
7. Bibliografía.....	39
Anexo I.....	43

1. Cuestionario FSS	43
2. Cuestionario EDSS	43
Anexo II	45
Anexo III	47
Acrónimos	49

Índice tablas

Tabla 1. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y los parámetros fisiológicos en los segmentos basales, 2 MW test y de recuperación.....	31
Tabla 2. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y los parámetros fisiológicos en los segmentos basales, 2 MW test y de recuperación.....	33
Tabla 3. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del FSS y las deltas calculadas entre los segmentos 2 MW test y basales.....	47
Tabla 4. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y las deltas calculadas entre los segmentos 2 MW test y basales.....	47
Tabla 5. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del FSS y las deltas calculadas entre los segmentos basales y de recuperación de cada paciente, teniendo en cuenta la primera y la segunda visita clínica.....	48
Tabla 6. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y las deltas calculadas entre los segmentos basales y de recuperación de cada paciente, teniendo en cuenta la primera y la segunda visita clínica.....	48

Índice figuras

Fig. 1. Partes de una neurona. [22]	14
Fig. 2. Señal eléctrica de un latido cardíaco. [26].....	16
Fig. 3. 1) Señal de ECG de un paciente con los marcadores de tiempo T1 y T3 (líneas negras verticales). 2) Señal del acelerómetro (ejes X, Y, Z) junto con los marcadores de tiempo T1 y T3. 3) Desviación estándar de la Señal del acelerómetro resultado de la combinación de los tres ejes, con el umbral utilizado (punto-línea discontinua) y con los intervalos resultantes (en rojo) de alta (1) y baja (0) actividad. Segmentación en verde (de izquierda a derecha): período basal, test y recuperación.	20
Fig. 4. Combinando la información de los marcadores de tiempo y los intervalos de alta y baja actividad, tendríamos la segmentación (en verde) que se muestra en la figura. No obstante, al aplicar las protecciones establecidas en los criterios, se descarta la señal debido al desfase de más de 5 minutos entre los marcadores de tiempo y los períodos seleccionados.	22

Fig. 5. En este caso el segmento que debería corresponder al período basal (elipse verde) tiene una duración de menos de dos minutos, por lo que no se tendrá en cuenta dicho segmento para el análisis de la HRV.....	23
Fig. 6. Señal de ECG original (azul) y sin línea de base (roja).	24
Fig. 7. 1.1. Señal original (azul) y señal filtrada [0.5-30 Hz] (roja). 1.2. Señal original (azul) y señal filtrada [15-30 Hz] (roja). 2.1. Detecciones de los latidos marcados con círculos rojos sobre la señal de ECG sin línea de base. Se están detectando las ondas T de los latidos como si fueran ondas R, con lo que se obtiene una detección incorrecta. 2.2. Detecciones de los latidos marcados con círculos rojos sobre la señal de ECG sin línea de base. Ya no se detectan las ondas T.....	25
Fig. 8. a) Detecciones de los latidos marcados con círculos rojos sobre la señal de ECG. Puede verse la detección de un latido ectópico entre los segundos 18-19. b) HR instantáneo sacado a partir de la señal anterior, es decir, sacado a partir de los intervalos RR sin corregir. Por ello se ve un pico en el cálculo del HR alrededor del período de tiempo en el que se detecta el latido ectópico. c) Intervalos RR calculados a partir de la detección de los latidos, sin corregir. Por esto se observan dos intervalos RR con menor duración de lo normal. d) Representación del HR instantáneo a partir de los intervalos RR normales, es decir, se ha corregido la detección del latido ectópico.....	26
Fig. 9. PSD del segmento de recuperación de uno de los pacientes. Las tres líneas rojas a 0.04, 0.15 y 0.4 Hz representan las bandas VLF, LF y HF. La línea verde marca el final de la banda HF extendida. El pico en 0.35 Hz puede deberse a la respiración.....	27
Fig. 10. Correlaciones entre las puntuaciones EDSS y los parámetros del segmento 2 MW test para todos los pacientes. La línea naranja indica la tendencia de la correlación lineal.	32
Fig. 11 a) PSD de la HRV para el período de reposo de un paciente con FSS=1. b) PSD de la EDR anterior. c) PSD de la HRV para el segmento de recuperación de un paciente con FSS=7. d) PSD de la EDR anterior.	34
Fig. 12. Correlaciones entre las puntuaciones FSS y los parámetros del segmento de recuperación para todos los pacientes. La línea naranja indica la tendencia de la correlación lineal.	34
Fig. 13. Si se observa entre los 150 y 250 segundos, se ve una pérdida del registro de las señales de ECG y ACC, a partir del segundo 150 puede verse que, aunque se recupera el registro de ambas señales, la calidad de la señal del ECG es mala.	45
Fig. 14. Pérdida de las señales de ECG y ACC.	46

1. Introducción

1.1. Contexto y motivación

Este proyecto se ha realizado dentro de las líneas de investigación del grupo BSICoS (Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation), perteneciente al Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A) de la Universidad de Zaragoza, así como al CIBER-BBN (Centro de Investigación Biomédica en Red - Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina). Además, se enmarca dentro del proyecto europeo IMI RADAR-CNS (Remote Assessment of Disease and Relapse in Central Nervous System Disorders), con referencia (IMI-115902-2).

La Esclerosis Múltiple (MS) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva relacionada con el Sistema Nervioso Central (CNS) que afecta 2,8 millones de personas [1]. Los procesos neurodegenerativos en el cerebro pueden causar déficits neurológicos y afectar la función correcta del Sistema Nervioso Autónomo (ANS), la cual es imprescindible para mantener la homeostasis [2, 3]. Estos cambios progresivos pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes con MS, debido a las dificultades motoras y la fatiga, que suelen agravarse a medida que avanza la enfermedad [4].

A día de hoy, el diagnóstico de MS en el ámbito clínico se basa en cuestionarios y pruebas físicas. Los cuestionarios intentan evaluar el grado de discapacidad y fatiga, el estado de ánimo, y la capacidad cognitiva, entre otros. Los test físicos permiten evaluar la capacidad motora y el equilibrio de los pacientes. Sin embargo, estas pruebas se realizan exclusivamente en el hospital y algunas de ellas podrían tener un carácter subjetivo. Por eso, en los últimos años diferentes estudios han empezado a explorar la capacidad de tecnologías de monitorización remota para la evaluación objetiva y monitorización continua de pacientes con MS [5]. Por ejemplo, parámetros del ANS derivados de señales fisiológicas, como la señal de electrocardiograma (ECG) y la señal respiratoria, pueden proporcionar a tiempo real medidas objetivas y no invasivas de la presencia de alteraciones producidas por enfermedades como la MS [6].

La variabilidad de ritmo cardíaco (HRV) ha surgido como una medida valiosa para la monitorización del ANS, sobre todo teniendo en cuenta el hecho de que es capaz de reflejar el tono vagal cardíaco [7]. Hay múltiples estudios en los que se relaciona una baja HRV con enfermedades cardíacas y neurológicas incluyendo mayor riesgo de fallecer repentinamente en pacientes con epilepsia [8], aumento de la mortalidad en pacientes que han sufrido infarto de miocardio, pacientes con insuficiencia cardíaca crónica [9], mayor riesgo de sufrir nuevos eventos cardíacos (angina de pecho, infarto de miocardio, muerte por enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca congestiva) [10]. Además, existen estudios que avalan la existencia de la relación entre una baja HRV y la MS [6, 11, 12], la mayoría de estudios se centran en comparar medidas de la HRV durante períodos basales entre grupos de enfermos con MS y grupos de control. Solo uno de los estudios se centra en determinar dentro del grupo de pacientes con MS la relación que se establece entre el grado de discapacidad (EDSS) y los parámetros extraídos de la HRV, aunque no se consiguen demostrar relaciones significativas [13]. Por ello, en este trabajo se pretende avanzar en el estudio de la HRV para la monitorización de la MS centrándose en tres puntos clave:

- Estudiar la relación de la HRV con parámetros usados en la clínica como el grado de discapacidad y nivel de fatiga dentro de un grupo de pacientes con MS.
- Incluir información respiratoria para la interpretación de los parámetros extraídos de la HRV.
- Estudiar la HRV antes, durante y después de un esfuerzo físico, con la hipótesis de que las posibles alteraciones del ANS relacionadas con la MS se verán acentuadas por el esfuerzo.

A continuación, se detallarán, en primer lugar, el marco teórico y los estudios realizados previamente, que indican que hay evidencias acerca de la relación existente entre las enfermedades que afectan al ANS y las alteraciones en la HRV. En segundo lugar, se realizará una descripción de los datos utilizados, del preprocesado aplicado a las señales a estudiar, y de la extracción de los parámetros de interés. Por último, se detallará el análisis estadístico y los resultados obtenidos, las conclusiones que se derivan de estos resultados, así como algunas limitaciones y líneas futuras de investigación.

1.2. Antecedentes

Existen una serie de conceptos acerca del ANS y su capacidad para generar cambios en el ritmo cardíaco, que son de especial interés conocerlos para entender cómo el estudio de la HRV puede ser útil a la hora de comprender la evolución de enfermedades neurológicas como la epilepsia, la depresión y la esclerosis múltiple. Esta última, será la que se trate a lo largo de todo el trabajo.

1.2.1. Esclerosis Múltiple (MS)

La MS es una enfermedad que afecta al CNS (cerebro y medula espinal). Se trata de una enfermedad autoinmune que viene causada por el daño de la vaina de mielina que envuelve los axones de las neuronas, lo que produce un defecto en la transmisión de los impulsos nerviosos [14].

El daño a la vaina de mielina se produce por una inflamación de los nervios provocada por una respuesta del sistema inmune que ataca al sistema nervioso. Se desconocen las causas exactas que provocan esta reacción de las células inmunitarias [29].

Existen cuatro tipos distintos de esclerosis múltiple [4, 15, 16]:

- Síndrome Clínicamente Aislado. Se trata de un episodio aislado de mielina hinchada y dañada que remite a las 24 horas. Tras este episodio si se encuentran lesiones cerebrales el riesgo de padecer MS aumenta. No obstante, algunas personas pueden no volver a tener episodios futuros ni desarrollar MS.
- MS recurrente-remitente. Forma más común de MS, afecta al 85-90 % de personas con MS. Se caracteriza por períodos de recaídas o brotes, que se deben a nuevas lesiones del CNS que provocan empeoramiento de los síntomas o aparición de síntomas nuevos, que posteriormente mejoran o

desaparecen temporalmente (etapas de estabilización). Durante los períodos entre brotes la enfermedad no empeora, puede permanecer inactiva meses o años.

- MS progresiva secundaria. Se trata de personas que en un primer momento tienen MS recurrente-remitente y que con el tiempo (10-20 años) desarrollan progresivamente un empeoramiento de la enfermedad con más recaídas, remisiones más cortas y aumento de las lesiones cerebrales y del nivel de discapacidad incluso en los periodos entre brotes. Entre el 30 y el 50 % de los pacientes con MS recurrente-remitente desarrollan MS progresiva secundaria.
- MS progresiva primaria. Las personas con este tipo de MS sufren desde el primer momento un deterioro neurológico gradual, con un empeoramiento constante de los síntomas y, por tanto, de la discapacidad provocada por la enfermedad. El 10-15 % de las personas con MS sufren este tipo de MS.

Algunos de los síntomas más frecuentes de la MS son los siguientes [4, 16]:

- Debilidad muscular y fatiga.
- Problemas de coordinación y equilibrio.
- Mareos.
- Alteraciones en la vista, causadas por lesiones en el nervio óptico.
- Problemas de memoria y razonamiento.

1.2.1.1. Estado del arte

El diagnóstico y seguimiento de la evolución de los pacientes con MS es complejo. Normalmente suelen realizarse test físicos o cuestionarios que permiten extraer puntuaciones sobre el estado del paciente.

Para diagnosticar la MS se siguen los siguientes pasos [16-18]:

- Historia clínica: se realiza una recopilación de toda la sintomatología actual y previa relacionada tanto con síntomas neurológicos, para relacionarlos con la MS, como con síntomas en otras partes del cuerpo, para descartar diagnósticos alternativos.
- Examen neurológico: se realizan una serie de pruebas para detectar signos de anomalías neurológicas como alteración de los reflejos, problemas de coordinación, espasticidad o debilidad en las extremidades, movimiento ocular alterado, etc.
- Pruebas diagnósticas: se realiza una resonancia magnética para detectar zonas dañadas, o vainas de mielina afectadas tanto en la zona del cerebro como en la médula espinal.
- Excluir otras patologías neurodegenerativas que puedan tener una sintomatología similar a la MS mediante pruebas diagnósticas complementarias como análisis de sangre (descarta la presencia de otras enfermedades autoinmunes, falta de vitaminas o infecciones), extracción de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar (permite la extracción de anticuerpos para detectar otras enfermedades y descartar infecciones) y pruebas de potenciales evocados (evalúa la respuesta del CNS a ciertos

estímulos y permite detectar pequeños daños producidos en la mielina que hayan pasado desapercibidos mediante la resonancia magnética).

Los principales problemas de los pacientes con MS son las alteraciones en la marcha motora y los problemas de equilibrio, que pueden derivar en un aumento de la discapacidad. A continuación, se describen algunas de las escalas de seguimiento y pruebas que se suelen hacer durante las visitas clínicas de los pacientes con MS:

- Escala de fatiga: Existen varias escalas para evaluar la fatiga de los pacientes, según el estudio se utiliza la Fatigue Severity Scale (FSS), la Fatigue Impact Scale (FIS-40), Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF), etc. [19]
- Escala de discapacidad: Mide la discapacidad o deficiencias (o combinaciones de ambos) que presentan los pacientes. La Expanded Disability Status Scale (EDSS) es la más utilizada actualmente. También existe la QENF, que es más sensible, pero requiere mucho tiempo y, por tanto, su utilidad está más limitada [19].
- Calidad de vida: Evalúa el bienestar físico, mental y social desde el punto de vista subjetivo del paciente en relación con el impacto de la enfermedad en su vida. También existen varias escalas distintas que son utilizadas en pacientes con MS: SF-36, Disability and Impact Profile (DIP) y la Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) [19].
- Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Mide el impacto de la MS en tres dimensiones: función de la pierna y deambulación, función del brazo y la mano, y función cognitiva. Consta de tres pruebas: caminata cronometrada de 25 pasos (T25W), prueba de clavija de 9 orificios (9HPT), prueba de audición (PASAT-3). Existen más pruebas físicas y cognitivas que pueden realizarse a los pacientes con MS, pero no se incluyen en el MSFC [19, 20].
- Otras pruebas físicas que pueden realizarse:
 - Test de Romberg: Consiste en mantener el equilibrio estando de pie con los pies juntos y los ojos cerrados.
 - Test de marcha en tándem: Consiste en caminar poniendo un pie delante del otro siguiendo una línea recta y tocando el talón del pie que está delante con la punta del de detrás. Se puede valorar la postura, la estática y la marcha.
 - 2 minutos andando (2MW): Consiste en andar durante 2 minutos y recorrer la máxima distancia posible.
 - 6 minutos andando (6 MW): Consiste en andar 6 minutos y recorrer la máxima distancia posible.
- Neurodegenerative Complaints Questionnaire (NCQ): Cuestionario neurodegenerativo [6].
- Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) [6].
- Escala de Ansiedad y Depresión (HADS): Muchos pacientes con MS presentan síntomas de depresión que pueden afectar a la percepción de la enfermedad y a su evolución [6, 19].

Todas estas pruebas tienen como objetivo evaluar el estado del paciente, establecer el nivel de fatiga y discapacidad, y determinar, en último lugar, el grado de enfermedad y evolución de ésta. Los resultados pueden depender del estado anímico

del paciente, situación personal, depresión, etc. en el momento de su realización. Por ello, aunque son de gran utilidad para el seguimiento del estado del paciente, en este trabajo se ha planteado el estudio de otros parámetros más objetivos para intentar determinar el grado de fatiga y enfermedad de los pacientes con MS. Se pretende estudiar la HRV y los índices del ANS para determinar el grado de relación entre éstos y las alteraciones que produce la MS.

1.2.1.2. Variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) en MS

Existen estudios que respaldan la evidencia de la existencia de una disminución de la HRV en pacientes enfermos de MS respecto de sujetos de control, aunque no se ha encontrado una relación significativa entre el análisis de la HRV y las puntuaciones de discapacidad (EDSS) [13]. También se puede llegar a la conclusión según el análisis de los diferentes parámetros del dominio frecuencial, que la MS está relacionada con una hiperactividad simpática y una hipoactividad parasimpática [6, 11, 12] Pero, no todos los estudios llegan a las mismas conclusiones; existen otros estudios en los que no se han encontrado diferencias significativas en la HRV entre pacientes con MS y sujetos de control [21]. Por lo que se deduce que la MS se trata de una enfermedad muy compleja tanto a la hora de detectar alteraciones en el ANS como a la hora de evaluar su evolución.

Existe un estudio [6], en el que se establecen relaciones entre la HRV y los resultados de los cuestionarios de fatiga (FIS-40). Por tanto, parece ser que tanto los parámetros del dominio del tiempo como de la frecuencia indican que los pacientes enfermos de Encefalomiелitis miálgica o síndrome de fatiga crónica muestran una disminución de la HRV asociada con la disfuncionalidad del sistema autónomo, la calidad del sueño y la depresión/ansiedad.

1.2.2. Sistema nervioso central

El sistema nervioso se encarga de la transmisión de señales, voluntarias e involuntarias, entre el cerebro y el resto del cuerpo. Se encuentra dividido en dos partes: el CNS, formado por el encéfalo (cerebro, cerebelo y tronco encefálico) y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico, formado por los nervios.

La neurona es la unidad básica del sistema nervioso. Está formada por dendritas, el cuerpo celular y los axones. Los axones se encuentran envueltos por una vaina de mielina, que ayuda a transmitir los impulsos eléctricos entre las fibras nerviosas.



Fig. 1. Partes de una neurona. [22]

1.2.3. Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (ANS) es la parte del sistema nervioso periférico que regula las funciones involuntarias del organismo (sistemas viscerales) como: la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, etc. Es decir, se encarga de mantener la homeostasis, o equilibrio, de todo el organismo. La actividad del ANS se adapta a los cambios corporales y a las reacciones somáticas y sensoriales, tanto internas como externas. Además, también depende en gran medida del estado emocional del sujeto ya que el CNS está implicado en la función de ANS [2, 3, 23, 24].

El ANS está compuesto por: el sistema simpático, parasimpático y entérico. A continuación, se profundizará en los dos primeros.

La mayoría de los órganos se encuentran inervados tanto por el sistema simpático como por el parasimpático, de forma que cada rama suele tener efectos opuestos en el órgano en cuestión, manteniendo de esta forma el equilibrio necesario en el organismo. El ANS se encarga de producir acciones sostenidas en el organismo [2].

1.2.3.1. El sistema nervioso simpático

La actividad simpática suele ir relacionada con la reacción ante estímulos de peligro, ya sea real o percibida, y provoca variaciones de la actividad visceral que tienen como objetivo garantizar la supervivencia [2].

Algunas de las reacciones que se observan tras la activación simpática son [2]:

- Aumento de la actividad cardíaca (frecuencia cardíaca) y de la presión arterial, que garanticen mayor flujo sanguíneo muscular.
- Broncodilatación, que permite mayor entrada de aire a los pulmones.
- Sudoración, para eliminar el calor producido por la actividad muscular.
- Dilatación de las pupilas, para aumentar el campo visual.

1.2.3.2. El sistema nervioso parasimpático

La actividad parasimpática está relacionada con funciones de conservación (normales) que permiten el correcto funcionamiento de los órganos viscerales. Algunas de las reacciones que pueden observarse con la activación parasimpática son [2]:

- Disminución de la frecuencia cardíaca.
- Broncoconstricción, para reducir la entrada de aire a los pulmones.
- Aumento de la actividad digestiva.
- Constricción de las pupilas, para proteger de la luz.

Se hace evidente, por tanto, la relación existente entre el ANS y las variaciones en la actividad cardíaca y respiratoria.

1.2.3.3. Balance simpátovagal

Las actividades simpática y parasimpática actúan a la vez, dominado o activándose-inactivándose una u otra según lo requiera la situación y los órganos en cuestión. Es por ello que, las enfermedades relacionadas con alteraciones del sistema nervioso podrán afectar a la activación de cada uno de estos sistemas, alterando su funcionamiento y, por tanto, alterando también la respuesta producida en la frecuencia

cardíaca, que depende tanto de la actividad simpática como parasimpática. Por tanto, debido a la dificultad a la hora de evaluar el ANS se hace conveniente estudiar las variaciones producidas en el ritmo cardíaco para inferir como está funcionando el ANS [25].

1.2.4. Electrocardiograma (ECG) y HRV

El ECG es el registro de la señal eléctrica del corazón a través de electrodos. La señal eléctrica del corazón tiene una forma característica comprendida por distintas ondas que representan la despolarización y repolarización de las células cardíacas:

- Onda P: Despolarización auricular que empieza en el nodo sinoauricular (SA) y se propaga de la aurícula derecha a la izquierda.
- Segmento PR: Propagación del impulso por el nodo auriculo-ventricular (AV) a través del haz de Hiss y las fibras de Purkinje.
- Complejo QRS: Despolarización ventricular.
- Onda T: Repolarización ventricular.

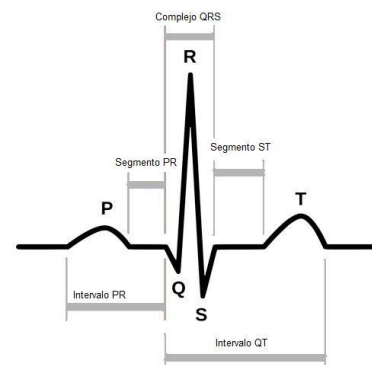


Fig. 2. Señal eléctrica de un latido cardíaco. [26]

El ANS puede disminuir o aumentar, mediante una activación de la rama simpática o parasimpática respectivamente, la velocidad de producción de potenciales de acción en el nodo SA. Eso hace que la distancia entre latidos consecutivos no sea constante. La HRV son cambios en los intervalos de tiempo entre latidos consecutivos (intervalos RR). La variación de los intervalos RR reflejan la actividad del nodo sinoauricular (SA). Las oscilaciones del ritmo cardíaco pueden estudiarse tanto en el dominio del tiempo, por ejemplo, con la media de los intervalos RR, como en el dominio de la frecuencia, a través del análisis de densidad espectral de la potencia (PSD) de HRV. La predominancia de la actividad simpática viene caracterizada por oscilaciones más lentas de la HRV, aumento de la potencia en la banda de baja frecuencia (LF: 0.04-0.15 Hz). La predominancia parasimpática se caracteriza por oscilaciones tanto en LF como en la banda de alta frecuencia (HF: 0.15-0.4 Hz) de la PSD [27]. Además, la respiración modula la HRV a través de la arritmia sinusal respiratoria (RSA) [28, 29]. Por eso, muchas veces la interpretación correcta de índices de HRV requiere el estudio conjunto de la señal respiratoria [7, 27, 30].

Una mayor HRV se relaciona con mayor capacidad del ANS de controlar el sistema cardiovascular. Una HRV baja viene determinada por una actividad parasimpática disminuida (hypoactividad) y una hiperactividad del sistema nervioso simpático. La disminución de la HRV suele estar relacionada con patologías cardíacas [27], como insuficiencia cardíaca crónica y se ha visto en pacientes que ya han sufrido un infarto de miocardio previamente [9]. También hay estudios que relacionan una baja HRV con un mayor riesgo de sufrir nuevos eventos cardíacos como la angina de pecho, el infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva [10]. Además, hay evidencias de que en pacientes con cardiopatía dilatada idiopática se establece una relación entre

una HRV baja y la disfunción ventricular izquierda, así como, el mayor riesgo que tienen estos pacientes de sufrir una muerte cardíaca o un trasplante de corazón [31].

También hay otros estudios que relacionan la disminución en HRV con enfermedades mentales. En pacientes con desorden bipolar se encontró que una baja HRV se asoció con una mayor carga de enfermedad: mayor duración de la enfermedad, y mayor número de episodios depresivos y trastornos de ansiedad [32]. Los pacientes diagnosticados con depresión también presentan índices de HRV más bajos en comparación con pacientes sin depresión. Este tipo de estudios suelen estar enfocados en pacientes diagnosticados con depresión junto con enfermedades cardíacas como enfermedades coronarias o infarto de miocardio [33-37], no obstante, también hay estudios que tienen como objetivo demostrar esta misma relación en pacientes con depresión sin enfermedades cardíacas [38, 39]. En pacientes con epilepsia también se demuestra que una menor HRV está asociada con mayor riesgo de sufrir muerte súbita [8]. Por último, hay estudios que demuestran que el estrés mental también está relacionado con una reducción de la HRV [40, 41].

1.3. Objetivos

El objetivo principal del TFM sería estudiar si la HRV está relacionada con el nivel de fatiga y grado de discapacidad en pacientes con MS y puede tener valor para la monitorización continua y objetiva de la evolución de la enfermedad.

Dada la influencia que se sabe que tiene la respiración en la HRV, en este trabajo se incluirá información respiratoria en la interpretación de la HRV.

Como objetivos específicos tenemos:

- Analizar la HRV antes, durante y después de la realización de una serie de test.
- Analizar las relaciones entre HRV y las escalas de fatiga (FSS) y discapacidad (EDSS).
- Derivar información respiratoria a partir del ECG para mejorar la interpretación de la HRV.

2. Materiales y métodos

Una vez explicado el marco teórico del proyecto, en este apartado se describe la base de datos, el preprocesado de dichos datos, y los métodos para obtener los parámetros fisiológicos a partir del ECG.

2.1. Base de datos

La base de datos contiene visitas clínicas de 108 pacientes diagnosticados de MS, pertenecientes al hospital Ospedale San Raffaele (OSR) de Milán. De los 108 pacientes: 32 contaban con una sola visita clínica, 36 de ellos tenían dos visitas clínicas, 32 tenían tres visitas clínicas, 7 con cuatro visitas clínicas y 1 con cinco visitas clínicas. Por tanto, se parte de 233 visitas clínicas. Durante las visitas clínicas, utilizando el dispositivo wearable Faros [42], se registran la señal ECG y la señal de acelerómetro de 3 ejes (ACC) con una frecuencia de muestreo de 125 Hz y 25 Hz, respectivamente.

En cada visita clínica los sujetos se sometieron a varias pruebas que permiten evaluar las capacidades motoras y de equilibrio. Se coloca el dispositivo Faros que permite registrar las señales fisiológicas, y los participantes se someten a las siguientes tres etapas:

- Basal: Período de reposo en el que el paciente se encuentra sentado y relajado antes de realizar los test. Por protocolo todos los pacientes deben tener 5 minutos de registro en reposo, sin hablar y en un estado de relajación física y mental.
- Test: Se realizan 3 test: el Romberg test, el Tandem test y el 2 MW test. Los datos del inicio y fin de cada test se marcan en una aplicación en el móvil de cada paciente y luego se envían a un servidor.
- Recuperación o reposo: Período de reposo en el que el paciente se encuentra sentado y relajado después de realizar los test anteriores. Por protocolo se establece que debe tener una duración de 5 minutos, con el paciente callado y en un estado de relajación físico y mental, como en la etapa basal.

Aparte de los test físicos, para cada visita clínica se evalúa nivel de fatiga y el grado de discapacidad utilizando los cuestionarios FSS y EDSS, respectivamente (*Anexo I*).

En primer lugar, los cuestionarios FSS, en los que se realizan preguntas a los pacientes que deben puntuarse del 1 al 7, siendo 1 el grado de más desacuerdo y 7 el grado de mayor acuerdo con la pregunta. Cuanto mayor es la puntuación total del FSS, mayor grado de fatiga presenta el paciente. Son los propios pacientes los que realizan este cuestionario a través del móvil [5].

Se les indicaba a los pacientes que debían rellenar el cuestionario FSS en los días posteriores a la visita clínica, en la mayoría de los casos se rellena con un par de semanas de diferencia de la fecha de la visita clínica, aunque se ha considerado que diferencias de hasta 48 días son aceptables. De las 233 visitas había 37 visitas de las que no se tienen resultados del cuestionario, ya que los pacientes no lo completaron.

En cuanto a los cuestionarios EDSS, durante la visita clínica los sanitarios asignaban la puntuación del EDSS correspondiente al estado del paciente. Estas puntuaciones se basan en la cuantificación de la afectación de ocho sistemas funcionales (FS): visual, tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebrotvestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros [5].

En este caso, los datos del EDSS disponibles son los que el personal sanitario iba actualizando en la base de datos, por lo que finalmente había 116 visitas médicas de las que no se tienen datos de los valores del EDSS.

2.2. Preparación de datos

Es conveniente destacar que a pesar de las directrices descritas en el protocolo acerca de los tiempos y condiciones de reposo que debían cumplir los pacientes, no siempre es posible asegurar estas condiciones ideales para el estudio. Durante las consultas clínicas no siempre se tiene el tiempo necesario, ya sea por parte del personal sanitario como por parte del paciente, para realizar todas las tareas estipuladas. Además, pueden aparecer problemas respecto a la calidad de los datos que están registrados con dispositivos wearables, por ejemplo, puede haber una mala colocación de los electrodos, o movimiento de los electrodos debido a la actividad física. También existen problemas de sincronización cuando se utilizan diferentes medios para guardar los datos que pueden impedir su análisis.

Se pretende realizar una segmentación automática en las 3 etapas que se han comentado en el apartado anterior (basal, test y recuperación). Para ello se tienen los marcadores de tiempo del inicio y fin de cada test, proporcionados por el móvil de los participantes. No obstante, no se puede utilizar exclusivamente la información proporcionada por los marcadores de tiempo, ya que existen desfases de tiempo entre las señales de ECG y ACC, proporcionadas por Faros, y los marcadores de tiempo. Para resolver este problema de desfase se utiliza la señal del ACC para determinar los períodos en los que el paciente presenta una alta actividad y los períodos en los que tiene una actividad baja.

En primer lugar, se combinan los valores de los 3 ejes del acelerómetro (x, y, z) calculando el módulo, para cada instante de tiempo.

$$m = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \quad (1)$$

Donde x, y, z son las componentes de cada eje, y m es la combinación de los 3 ejes. Posteriormente se quita la media de los valores y se calcula la desviación estándar móvil de la combinación de los tres ejes a lo largo del tiempo ($\sigma_{ACC\text{combinada}}$), teniendo en cuenta para el cálculo una ventana de 50 segundos. Cuando esta desviación es mayor que un cierto umbral (25 m/s^2) se considera que es una zona de alta actividad, cuando la desviación estándar es menor que dicho umbral se determina que es una zona de baja actividad. Así, se van determinando a lo largo del registro de ECG los períodos de tiempo en los que el paciente tiene una actividad alta (donde se buscará el período correspondiente a la realización de los test), y los períodos de tiempo en los que tiene

una actividad baja (en los que se buscarán los períodos de tiempo correspondientes al segmento basal y de recuperación).

Finalmente, para realizar la segmentación se combinan estos períodos de alta y baja actividad con la información proporcionada por los marcadores de tiempo que indican el principio (T1, inicio del primer test, test de Romberg) y final de los test (T3, final del último test, 2 MW test). De forma que se buscan los intervalos de baja y alta actividad cercanos a los marcadores de tiempo y, siguiendo unos criterios, se determina qué segmento corresponde a cada etapa. En la siguiente figura puede observarse un ejemplo de esto.

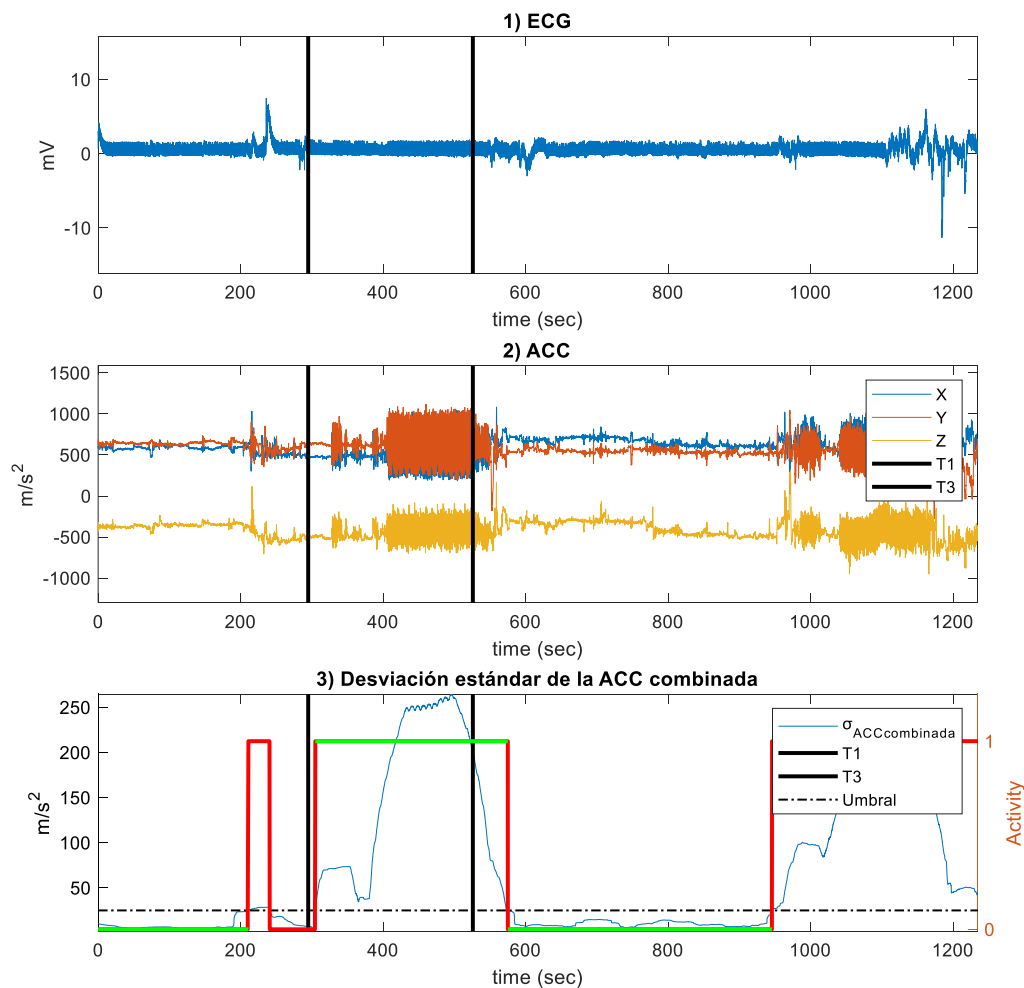


Fig. 3. 1) Señal de ECG de un paciente con los marcadores de tiempo T1 y T3 (líneas negras verticales). 2) Señal del acelerómetro (ejes X, Y, Z) junto con los marcadores de tiempo T1 y T3. 3) Desviación estándar de la Señal del acelerómetro resultado de la combinación de los tres ejes, con el umbral utilizado (punto-línea discontinua) y con los intervalos resultantes (en rojo) de alta (1) y baja (0) actividad. Segmentación en verde (de izquierda a derecha): período basal, test y recuperación.

Las líneas verdes de la Fig. 3 corresponden al resultado final de la segmentación: la primera línea verde corresponde a la etapa basal, la segunda a los test y la tercera a la etapa de recuperación. Es decir, que se guardan los datos de ECG correspondientes a

estas tres etapas para cada una de las visitas de los pacientes, para posteriormente analizar cada segmento de ECG.

Los criterios que se han establecido para la segmentación automática de las señales son los siguientes:

- Se descartan los intervalos de actividad que tienen una duración menor de 2 minutos. Ya que se pretende garantizar que el paciente ha estado un mínimo de 2 minutos, antes y después de la realización de los test, en reposo, para una estimación robusta de la HRV en las etapas basal y de recuperación.

Cuando el período basal o de recuperación tienen una duración muy grande, se ha decidido seleccionar solo 10 minutos del segmento. Para los segmentos basales con duraciones mayores de 10 minutos, se seleccionan los últimos 10 minutos del segmento. Esto se hace porque se considera que al principio del período basal el paciente puede estar más agitado, y que a medida que pasa el tiempo éste se relaja.

En el caso de segmentos de recuperación con más de 10 minutos de duración se seleccionan los primeros 10. En este caso se considera que es mejor seleccionar los diez minutos más cercanos al final de la actividad para evitar confundir la zona de reposo con, por ejemplo, una zona de baja actividad, pero en la que el paciente esté comunicándose con el personal médico para seguir con la consulta médica.

- Señal basal. Se coge el intervalo de baja actividad cuyo final esté más cerca de T1.

Se implementan dos protecciones: Si hay una diferencia de más de 5 minutos entre T1 y el final del intervalo seleccionado como basal, se descarta la señal.

Si T1 se encuentra dentro del intervalo basal y la diferencia entre T1 y el comienzo de dicho intervalo es menor de 1.5 minutos, se coge el anterior intervalo de baja actividad.

- Señal de test. Se coge el incremento de actividad más cercano a T1.
Protección: Si la diferencia entre T3 y el final del intervalo seleccionado como test es mayor de 5 minutos, se descarta la señal.

Una vez segmentada la etapa de test solo se analizará el período de tiempo correspondiente al 2MW test, que es el que supone mayor actividad para el paciente.

- Señal de recuperación. Se coge la primera bajada de actividad después de T3.

Protección: Si la diferencia entre T3 y el comienzo de dicho intervalo es mayor de 5 minutos, se descarta la señal.

Las protecciones aplicadas pretenden detectar los desfases de tiempo grandes entre los marcadores de tiempo y los intervalos de alta y baja actividad seleccionados, considerando que desfases de más de 5 minutos hacen que sea imposible garantizar que realmente se estén seleccionando correctamente los períodos basales, test y de recuperación. Además, la segunda protección aplicada en el período basal evita que se coja un período de baja actividad en la que el paciente se está preparando para la realización de los test, pero en la que ya no se encuentra en un estado de reposo

absoluto. Las protecciones garantizan que todos los segmentos obtenidos finalmente correspondan a cada una de las 3 etapas definidas en el protocolo, descartando todas aquellas segmentaciones incorrectas. Esta parte es de gran importancia, puesto que el análisis del ECG de cada etapa se hará a partir de estas segmentaciones.

A continuación, se van a mostrar dos ejemplos de señales que no cumplían con los criterios anteriormente expuestos, y que, por tanto, fueron descartadas del estudio:

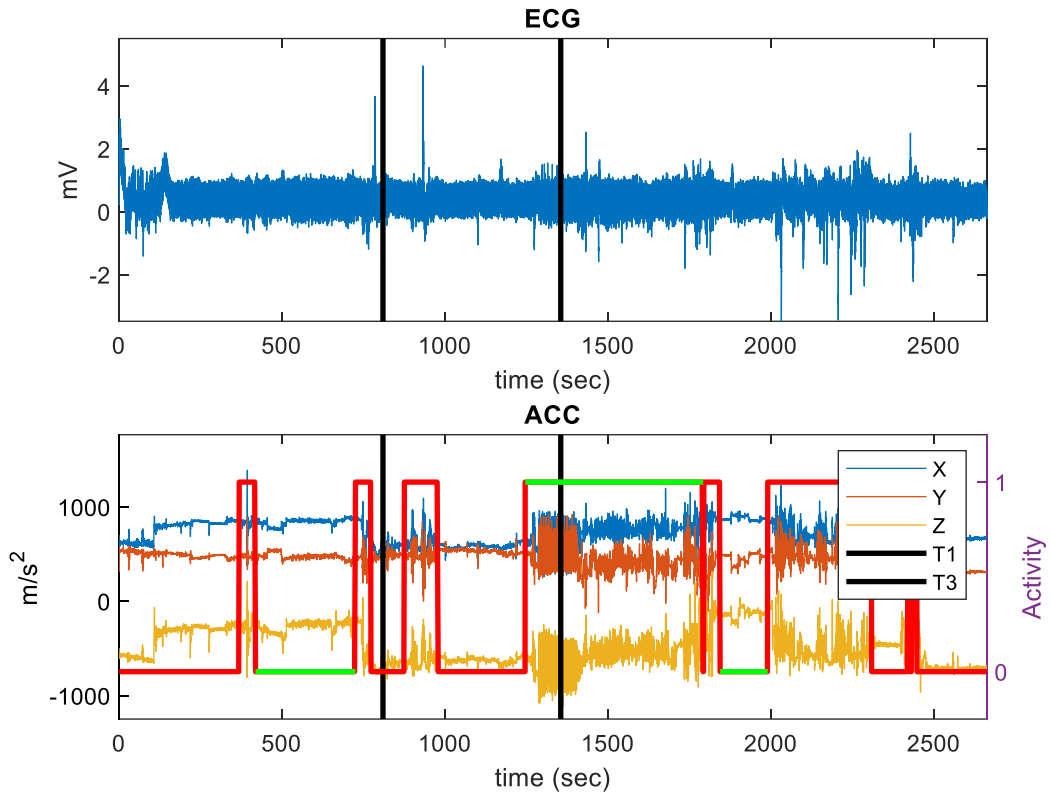


Fig. 4. Combinando la información de los marcadores de tiempo y los intervalos de alta y baja actividad, tendríamos la segmentación (en verde) que se muestra en la figura. No obstante, al aplicar las protecciones establecidas en los criterios, se descarta la señal debido al desfase de más de 5 minutos entre los marcadores de tiempo y los períodos seleccionados.

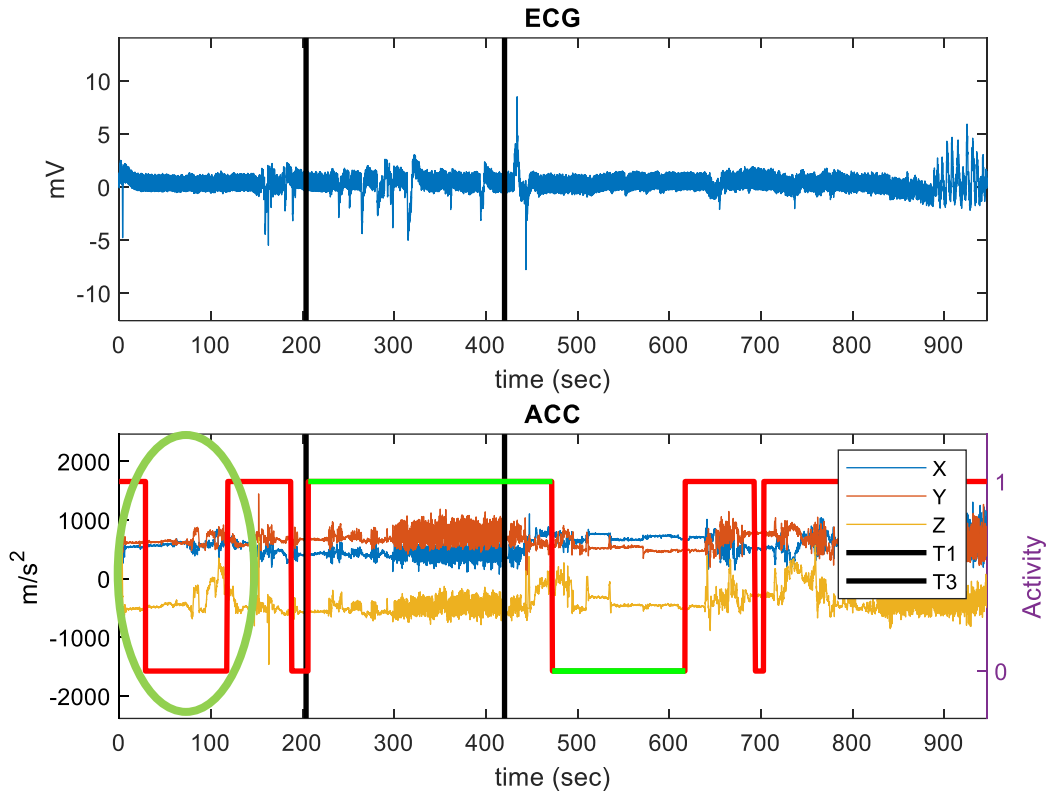


Fig. 5. En este caso el segmento que debería corresponder al período basal (elipse verde) tiene una duración de menos de dos minutos, por lo que no se tendrá en cuenta dicho segmento para el análisis de la HRV.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de señal descartada por su mala calidad, y otro ejemplo de una señal descartada porque no hay señales fisiológicas para el registro entero.

Después de realizar la segmentación, y habiendo comentado los problemas que pueden aparecer durante la adquisición de las señales, se descartaron del estudio las siguientes señales:

- 32 señales fueron descartadas porque no tenían marcadores de tiempo, porque no había registro del ECG (o se perdía la señal del ECG y ACC) o porque la diferencia entre los marcadores de tiempo y los intervalos de actividad seleccionados era mayor de 5 minutos.
- 13 segmentos basales y 17 segmentos de recuperación fueron descartados porque tenían menos de 2 minutos de duración.

Por tanto, finalmente se tienen 188 segmentos basales, 201 segmentos de test y 184 segmentos de recuperación sobre los que realizar el estudio de la HRV.

2.3. Tratamiento de las señales ECG

A continuación, se realiza el preprocesado, la detección de latidos, y la corrección de incidencias tanto para los segmentos basales, segmentos de 2 MW test, como para los segmentos de recuperación.

2.3.1. Preprocesado

Para la eliminación de la línea de base se utiliza un filtro Butterworth paso alto con frecuencia de corte 0.5 Hz [27]. Luego las señales se muestrean con una interpolación spline cúbica a 1000 Hz para aumentar la resolución cerca de los puntos fiduciales [43]. Esto es fundamental para atenuar el efecto que la baja frecuencia de muestreo del ECG (125 Hz), propia de dispositivos wearable, tiene en los índices de HRV, en particular, en la HF.

En la siguiente gráfica se puede observar un claro ejemplo de señal antes y después de eliminar la línea de base:

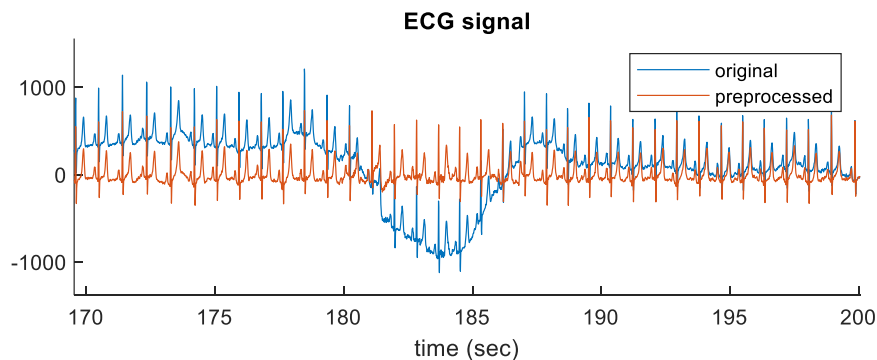


Fig. 6. Señal de ECG original (azul) y sin línea de base (roja).

2.3.2. Detección de latidos

Para el estudio de la HRV suele utilizarse la detección del complejo QRS, ya que la onda P, al tener una amplitud baja, es más difícil de detectar que la onda R. En este trabajo se utiliza un detector del complejo QRS basado en Wavelet. Antes de realizar la detección, se procede a la eliminación del ruido de alta frecuencia mediante un filtro Butterworth paso bajo a 30 Hz. Muchas veces la identificación correcta de complejos QRS está comprometida por ondas T prominentes. Por ejemplo, en la Fig. 7. 2.1. se muestra la identificación errónea de los complejos QRS. Por eso, antes de aplicar el detector, se utiliza un filtro paso alto de 15 Hz para eliminar la mayoría de la potencia relacionada con la onda T. Sin embargo, este filtro se utiliza solo para la detección del complejo QRS. Finalmente, la posición de las ondas R se realiza sobre la señal sin la línea de base y previamente interpolada a 1000 Hz, como ya se ha comentado. Los intervalos RR se calculan como el tiempo que hay entre una onda R y la siguiente.

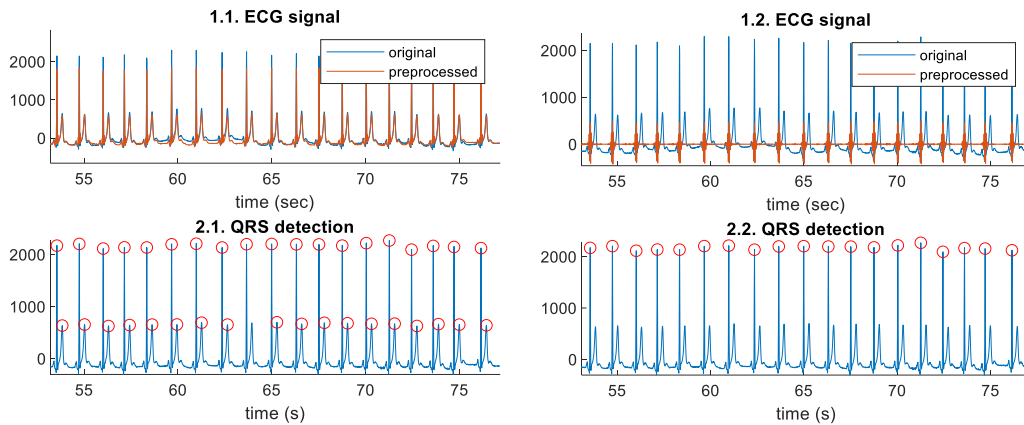


Fig. 7. 1.1. Señal original (azul) y señal filtrada [0.5-30 Hz] (roja). 1.2. Señal original (azul) y señal filtrada [15-30 Hz] (roja). 2.1. Detecciones de los latidos marcados con círculos rojos sobre la señal de ECG sin línea de base. Se están detectando las ondas T de los latidos como si fueran ondas R, con lo que se obtiene una detección incorrecta. 2.2. Detecciones de los latidos marcados con círculos rojos sobre la señal de ECG sin línea de base. Ya no se detectan las ondas T.

2.3.3. Corrección de incidencias

La presencia de falsas detecciones y latidos no detectados puede afectar el análisis de series de intervalos RR ya que introducen una variación no fisiológica. La presencia de latidos ectópicos, que se produce antes de tiempo, en combinación con la pausa compensatoria posterior, también puede dar lugar a intervalos RR no normales. Por ello, en primer lugar, se detectan las incidencias o intervalos RR no normales utilizando un umbral variante en el tiempo basado en las variaciones de ritmo cardíaco de latidos anteriores [44]. Para cada etapa, si se detectan como anómalos más del 50% de los latidos o hay un hueco de más de 2 segundos entre latidos considerados normales, la serie de intervalos RR se elimina del estudio, ya que los índices de HRV se verían muy afectados. En este punto del estudio 9 segmentos basales, 21 segmentos de recuperación, y 29 segmentos de 2 MW test fueron eliminados por este motivo.

Para el análisis de los índices temporales de la HRV, se corrige la posición de los latidos identificado como incidencias [44]. A continuación, en la Fig. 8 se muestra un ejemplo de corrección de un latido ectópico. Podemos ver claramente el latido ectópico, un pico en el HR instantáneo (no corregido) debido a este latido, y unos intervalos RR más cortos de lo normal, también debidos a la detección del latido ectópico. En la última gráfica se utilizan los intervalos NN para el cálculo del HR instantáneo, por lo que el latido ectópico ha sido corregido y ya no se ve reflejado en el HR:

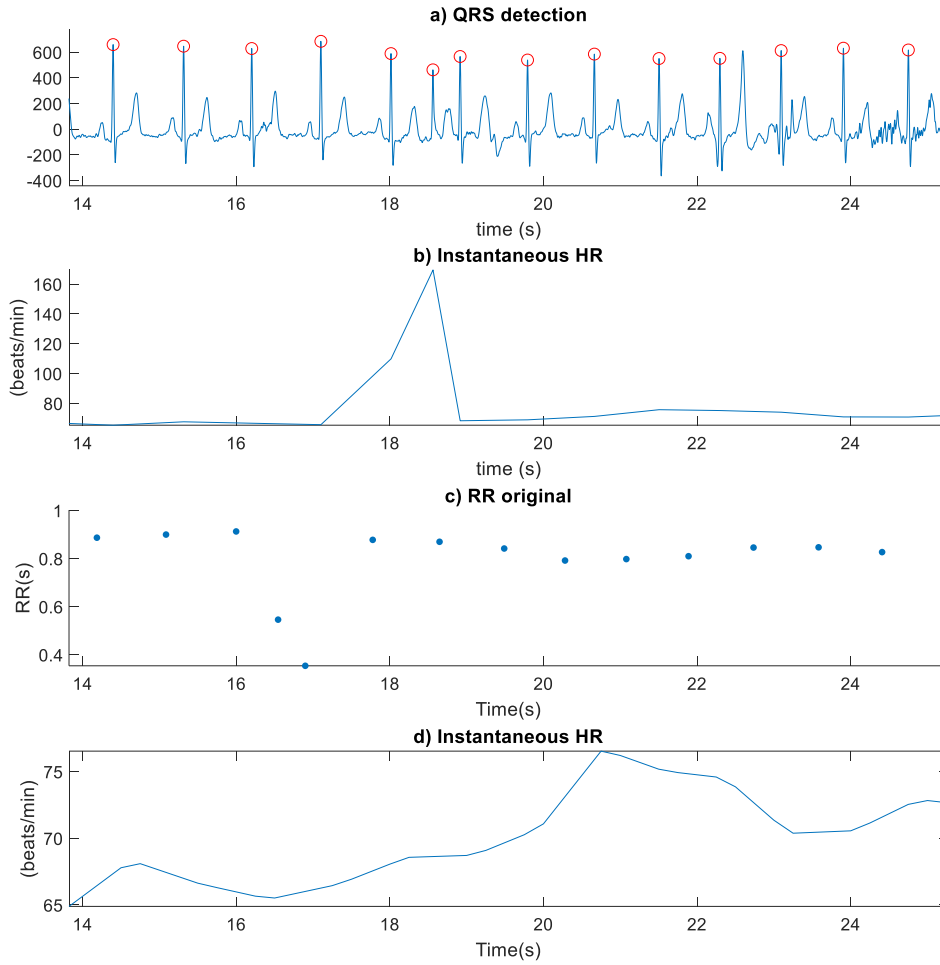


Fig. 8. a) Detecciones de los latidos marcados con círculos rojos sobre la señal de ECG. Puede verse la detección de un latido ectópico entre los segundos 18-19. b) HR instantáneo sacado a partir de la señal anterior, es decir, sacado a partir de los intervalos RR sin corregir. Por ello se ve un pico en el cálculo del HR alrededor del período de tiempo en el que se detecta el latido ectópico. c) Intervalos RR calculados a partir de la detección de los latidos, sin corregir. Por esto se observan dos intervalos RR con menor duración de lo normal. d) Representación del HR instantáneo a partir de los intervalos RR normales, es decir, se ha corregido la detección del latido ectópico.

2.4. Parámetros frecuenciales y temporales de HRV

Una vez detectados los latidos e identificados aquellos latidos anómalos, para obtener los índices frecuenciales, se utiliza el modelo IPFM tiempo-variante para estimar la modulación del ANS, $m(t)$, en el nodo SA [45], que tiene en cuenta la posible presencia de latidos ectópicos [47] y las posibles variaciones en el ritmo cardíaco medio [45]:

$$m(t) = \frac{d_{HR}(t) - d_{HRM}(t)}{d_{HRM}(t)} \quad (2),$$

donde $d_{HR}(t)$ es el ritmo cardíaco instantáneo y $d_{HRM}(t)$ se obtiene filtrando $d_{HR}(t)$ con un filtro paso-bajo. La señal moduladora $m(t)$ está normalizada y permite comparar medidas de HRV con diferentes niveles medios de HR.

Finalmente, $m(t)$ se muestra a 4 Hz y se obtiene su PSD. En este estudio, la PSD se estima utilizando el periodograma de Welch, un método de estimación espectral clásico o no paramétrico derivado del método de Bartlett. El periodograma de Welch divide la señal en un número determinado de segmentos que se solapan. A continuación, se calcula la PSD de cada segmento utilizando la transformada de Fourier y se realiza un promediado de todos los segmentos [46]. En este caso se utiliza una ventana de 120 segundos, con un paso de 60 segundos entre ventanas.

Se computa la potencia en distintas bandas de frecuencia [27, 47]:

- Banda de baja frecuencia (LF). Se encuentra entre 0.04 y 0.15 Hz. La potencia en LF (P_{LF}) refleja la actividad simpática y parasimpática.
- Banda de alta frecuencia (HF). Se encuentra entre 0.15 y 0.4 Hz. Se denomina también componente RSA (arritmia sinusal respiratoria). La potencia en HF (P_{HF}) refleja la actividad parasimpática y las variaciones del ritmo cardíaco relacionadas con el ciclo respiratorio.
- Banda de alta frecuencia extendida (HFex). Se encuentra entre 0.15 y la media de la frecuencia cardíaca dividida entre 2. La potencia en HFex (P_{HF}^{ex}) tiene en cuenta la actividad parasimpática cuando la frecuencia respiratoria es muy próxima o mayor que 0.4 Hz (24 respiraciones por minuto).

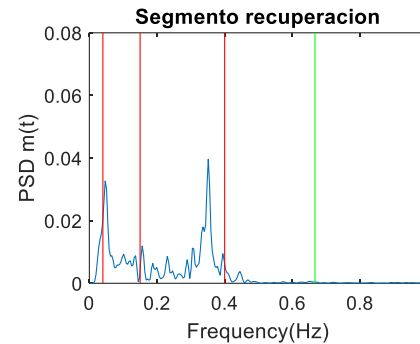


Fig. 9. PSD del segmento de recuperación de uno de los pacientes. Las tres líneas rojas a 0.04, 0.15 y 0.4 Hz representan las bandas VLF, LF y HF. La línea verde marca el final de la banda HF extendida. El pico en 0.35 Hz puede deberse a la respiración.

Además, se computó la potencia en la banda de muy baja frecuencia (P_{VLF}) sobre el espectro de $d_{HRM}(t)$, que puede interpretarse como cambios en el ritmo cardíaco medio, sobre todo, en las condiciones en las que no podemos garantizar la estacionariedad de la señal durante un largo periodo de tiempo.

Las componentes de alta frecuencia se ven afectadas sobre todo por la actividad del sistema parasimpático, mientras que las bajas frecuencias tienen una dependencia mucho más compleja afectada tanto por el sistema simpático como parasimpático [8, 17]. Por eso, los índices P_{HF} y P_{HF}^{ex} normalmente son considerados para representar la actividad parasimpática. Mientras que los siguientes índices se utilizan como marcadores simpáticos:

$$P_{LFn} = \frac{P_{LF}}{(P_{LF} + P_{HF})} \quad (3)$$

$$P_{LF/HF} = \frac{P_{LF}}{P_{HF}} \quad (4)$$

$$P_{LFn}^{ex} = \frac{P_{LF}}{(P_{LF} + P_{HF}^{ex})} \quad (5)$$

$$P_{LF/HF}^{ex} = \frac{P_{LF}}{P_{HF}^{ex}} \quad (6)$$

Los parámetros temporales de HRV que se han estudiado, y que se obtienen a partir de la serie de intervalos NN, son [27, 47]:

- SDNN: Desviación estándar de los intervalos NN. Tanto la actividad simpática como parasimpática contribuyen al SDNN.
- RMSSD: Raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias sucesivas entre latidos normales. Está correlacionada con la potencia en la banda de HF. Suele asociarse a la actividad del sistema parasimpático.
- pNN50: Porcentaje de intervalos NN sucesivos que difieren entre sí en más de 50 ms. También se asocia a la actividad del sistema parasimpático.

2.5. Parámetros de la señal respiratoria derivada del ECG

Para completar el estudio de la HRV se obtienen parámetros relacionados con la respiración. En nuestro estudio no se ha grabado la señal respiratoria, pero existen métodos que permiten derivar la respiración a partir del ECG, que se denomina EDR (ECG-derived respiration). La respiración modula la HRV a través de la RSA [28, 29], y esta depende tanto de la frecuencia como de la amplitud de la respiración, por lo que variaciones en la respiración pueden confundir la interpretación de la HRV como marcador del ANS.

En este estudio se ha obtenido la señal EDR utilizando la técnica de rango de pendientes (SR, del inglés slope range) [48]. Esta técnica se centra en las variaciones de las pendientes del complejo QRS relacionadas con la respiración. En primer lugar, se estiman las pendientes QRS a partir de la primera derivada de cada complejo QRS. A continuación, el SR se define como la pendiente máxima menos la pendiente mínima [49].

A partir de las señales EDR se han obtenido los siguientes parámetros:

- Desviación estándar (σ_R). Cambios en la amplitud de la señal respiratoria permiten conocer cambios del volumen tidal que pueden alterar la interpretación de la HRV [29].
- Ancho de banda (B_R). Se calcula como el ancho de banda alrededor del máximo absoluto que contiene el 50% de la potencia total de la PSD de la señal EDR. Este parámetro permite determinar si la señal respiratoria es monocomponente.
- P_{LF}^R : Se trata de la potencia en la banda LF de la señal respiratoria.
- P_{HF}^{exR} : Se trata de la potencia en la banda HF extendida de la señal respiratoria.

- P_{LFn}^{exR} : Se trata de la potencia en la banda LF normalizada de la señal respiratoria, se calcula como $P_{LFn}^{exR} = \frac{P_{LF}^R}{(P_{LF}^R + P_{HF}^{exR})}$, y nos ayudará a estudiar la respiración para determinar los efectos que provoca en la HRV.

3. Análisis estadístico

Finalmente, después de descartar todas aquellas señales con una mala calidad o que no cumplieran los criterios de segmentación, y a partir de las puntuaciones EDSS y FSS que había disponibles, se tienen, para el estudio de las correlaciones del grado de discapacidad:

- 92 segmentos basales.
- 87 segmentos 2MWT.
- 82 segmentos de reposo.

En cuanto al estudio de las correlaciones del nivel de fatiga se dispone de:

- 151 segmentos basales.
- 143 segmentos 2MWT.
- 137 segmentos de reposo.

Se realiza el análisis de correlación entre los valores del FSS y del EDSS, y cada índice de la HRV estimado en los períodos basal, 2 MW test y de recuperación. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson en un conjunto que mezcla datos de todas las visitas clínicas disponibles (esto incrementa el número de datos, pero considera varias muestras del mismo paciente como si fueran medidas independientes).

También se realiza el cálculo de la diferencia entre los valores de los parámetros extraídos de los segmentos de 2MWT y recuperación con respecto a los valores en los segmentos basales, así como la diferencia normalizada, que denominaremos δ y δ_n respectivamente.

Para el caso de la comparación de los parámetros entre los segmentos del 2MWT y los segmentos basales, las deltas se han calculado del siguiente modo:

$$\delta^{2MWT} = I^{2MWT} - I^b \quad (7)$$

$$\delta_n^{2MWT} = \frac{I^{2MWT} - I^b}{I^b} \quad (8)$$

Para el caso de la comparación entre el segmento de recuperación y el basal, se realiza el siguiente cálculo para cada uno de los parámetros estudiados:

$$\delta^r = I^r - I^b \quad (9)$$

$$\delta_n^r = \frac{I^r - I^b}{I^b} \quad (10)$$

Donde I^{2MWT} , I^b y I^r son cualquiera de los índices de HRV en 2MWT, basal y reposo, respectivamente.

4. Resultados

Se realiza el estudio de correlación entre todos los parámetros fisiológicos extraídos de los segmentos de las señales de ECG, y las puntuaciones del EDSS y del FSS de cada paciente.

4.1. Grado de discapacidad

Los resultados (Tabla 1) muestran que el grado de discapacidad está relacionado con cambios en los biomarcadores de ANS solo durante 2MWT. En concreto, vemos que existen correlaciones positivas significativas entre las puntuaciones del EDSS y medidas que reflejan la actividad parasimpática tanto temporales (RMSSD, pNN50) como frecuenciales (P_{HF} , P_{HF}^{ex}). Eso está relacionado con la disminución de HRM en pacientes con mayor grado de discapacidad, aunque la correlación no es significativa. Menor HRM está relacionado con un aumento en la variabilidad total. Los índices temporales (SDNN) muestran esta tendencia, aunque no sea significativa. Por otro lado, de los índices frecuenciales, aparte de P_{HF} , solo P_{LF} y no P_{VLF} muestran esta tendencia de aumento. A la vista del aumento de P_{LFn}^{exR} , hipotetizamos que este aumento de P_{LF} se debe al cambio en el patrón respiratorio. El resto de los parámetros no muestran una asociación significativa. A continuación, se puede ver la representación de los parámetros más relevantes en la Fig. 10.

EDSS	Basal	2 MWT	Reposo
HRM	-0.05 (p=0.65)	-0.20 (p=0.07)	-0.14 (p=0.20)
SDNN	0.01 (p=0.89)	0.20 (p=0.07)	-0.06 (p=0.59)
RMSSD	-0.02 (p=0.83)	0.31 (p<0.01)	-0.02 (p=0.83)
pNN50	-0.03 (p=0.75)	0.23 (p<0.05)	-0.01 (p=0.92)
P_{VLF}	0.00 (p=0.99)	-0.08 (p=0.49)	-0.07 (p=0.51)
P_{LF}	-0.02 (p=0.87)	0.32 (p<0.01)	-0.13 (p=0.23)
P_{HF}	-0.09 (p=0.40)	0.30 (p<0.01)	-0.07 (p=0.51)
P_{HF}^{ex}	-0.08 (p=0.43)	0.32 (p<0.01)	-0.07 (p=0.51)
P_{LFn}	-0.03 (p=0.79)	-0.15 (p=0.18)	-0.08 (p=0.49)
$P_{LF/HF}$	0.07 (p=0.52)	-0.08 (p=0.46)	-0.12 (p=0.28)
P_{LFn}^{ex}	-0.06 (p=0.54)	-0.09 (p=0.38)	-0.10 (p=0.36)
$P_{LF/HF}^{ex}$	0.07 (p=0.49)	0.00 (p=0.99)	-0.11 (p=0.34)
σ_R	0.05 (p=0.66)	0.10 (p=0.35)	-0.08 (p=0.45)
P_{LFn}^{exR}	-0.11 (p=0.31)	0.21 (p<0.05)	-0.10 (p=0.37)
B_R	0.04 (p=0.71)	-0.09 (p=0.39)	0.00 (p=1.00)

Tabla 1. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y los parámetros fisiológicos en los segmentos basales, 2 MW test y de recuperación.

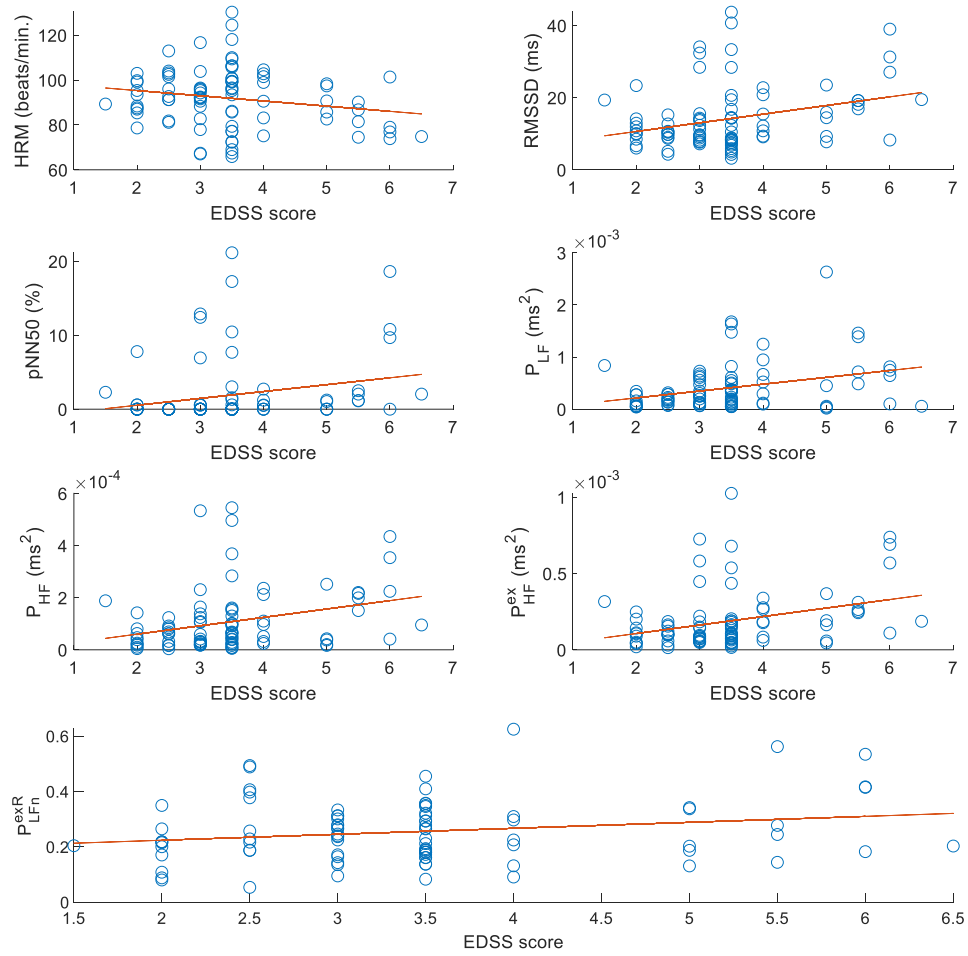


Fig. 10. Correlaciones entre las puntuaciones EDSS y los parámetros del segmento 2 MW test para todos los pacientes. La línea naranja indica la tendencia de la correlación lineal.

4.2. Nivel de fatiga

Los resultados (Tabla 2) muestran que el nivel de fatiga está relacionado solo con cambios en las etapas de 2MWT y recuperación. En 2MWT, se puede apreciar la misma tendencia positiva tanto con FSS, como en las puntuaciones con EDSS, solo para P_{LFn}^{exR} . En cambio, para el segmento de recuperación existen correlaciones negativas en los índices frecuenciales asociados a la actividad simpática, es decir, que parece existir una disminución de la actividad simpática a mayor nivel de fatiga. Sin embargo, debido al efecto mecánico de la respiración en HRV, estos índices pueden estar condicionados por la presencia de componentes respiratorios en LF. Por ejemplo, en la Fig. 11 se puede ver que, para un sujeto con FSS=1, la potencia en LF de HRV (Fig. 11 a) durante la recuperación podría estar relacionada con la presencia de componentes respiratorios (Fig. 11 b). Sin embargo, para un paciente con FSS=7, se puede apreciar que la contribución de la respiración (Fig. 11 d) en la LF de HRV (Fig. 11 c) es mínima ya que el sujeto tiene una tasa respiratoria alrededor de 0.35 Hz. Eso podría explicar la asociación negativa entre FSS y P_{LFn}^{exR} durante el periodo de reposo. Además de presentar una respiración menos estable durante el periodo de reposo, lo que está reflejado en el aumento de B_R , también puede ser indicativo de un nivel de fatiga alto. A continuación, en la Fig. 12, se puede ver la representación de los parámetros más relevantes durante el periodo de reposo.

FSS	Basal	2 MWT	Reposo
HRM	-0.06 (p=0.45)	-0.16 (p=0.06)	-0.07 (p=0.44)
$SDNN$	-0.08 (p=0.31)	-0.02 (p=0.79)	-0.12 (p=0.15)
$RMSSD$	-0.05 (p=0.56)	0.11 (p=0.19)	0.00 (p=0.96)
$pNN50$	-0.02 (p=0.83)	0.08 (p=0.36)	0.03 (p=0.69)
P_{VLF}	0.03 (p=0.70)	-0.01 (p=0.90)	-0.11 (p=0.22)
P_{LF}	-0.08 (p=0.32)	0.11 (p=0.21)	-0.12 (p=0.15)
P_{HF}	0.04 (p=0.67)	0.11 (p=0.20)	-0.09 (p=0.32)
P_{HF}^{ex}	0.04 (p=0.65)	0.15 (p=0.07)	-0.09 (p=0.32)
P_{LFn}	-0.15 (p=0.06)	-0.02 (p=0.82)	-0.21 (p<0.01)
$P_{LF/HF}$	-0.08 (p=0.32)	0.02 (p=0.82)	-0.20 (p<0.05)
P_{LFn}^{ex}	-0.16 (p=0.06)	-0.02 (p=0.85)	-0.22 (p<0.01)
$P_{LF/HF}^{ex}$	-0.08 (p=0.35)	0.02 (p=0.82)	-0.19 (p<0.05)
σ_R	0.08 (p=0.34)	-0.13 (p=0.11)	0.00 (p=0.98)
P_{LFn}^{exR}	-0.07 (p=0.37)	0.21 (p<0.01)	-0.22 (p<0.01)
B_R	0.08 (p=0.35)	0.11 (p=0.19)	0.21 (p<0.01)

Tabla 2. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y los parámetros fisiológicos en los segmentos basales, 2 MW test y de recuperación.

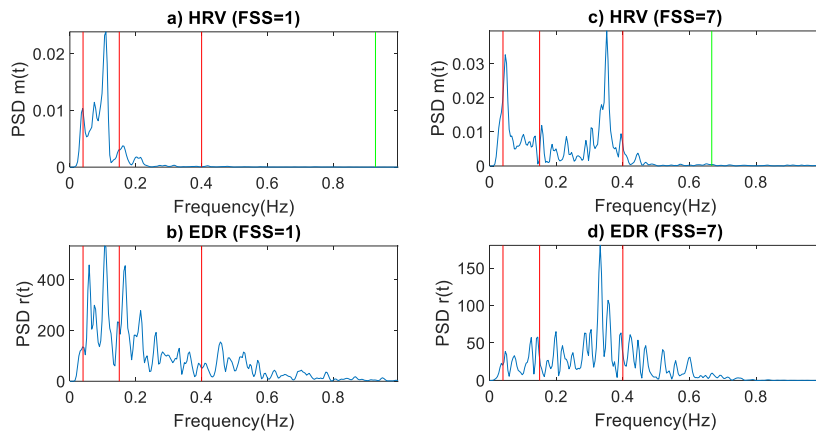


Fig. 11 a) PSD de la HRV para el período de reposo de un paciente con FSS=1. b) PSD de la EDR anterior. c) PSD de la HRV para el segmento de recuperación de un paciente con FSS=7. d) PSD de la EDR anterior.

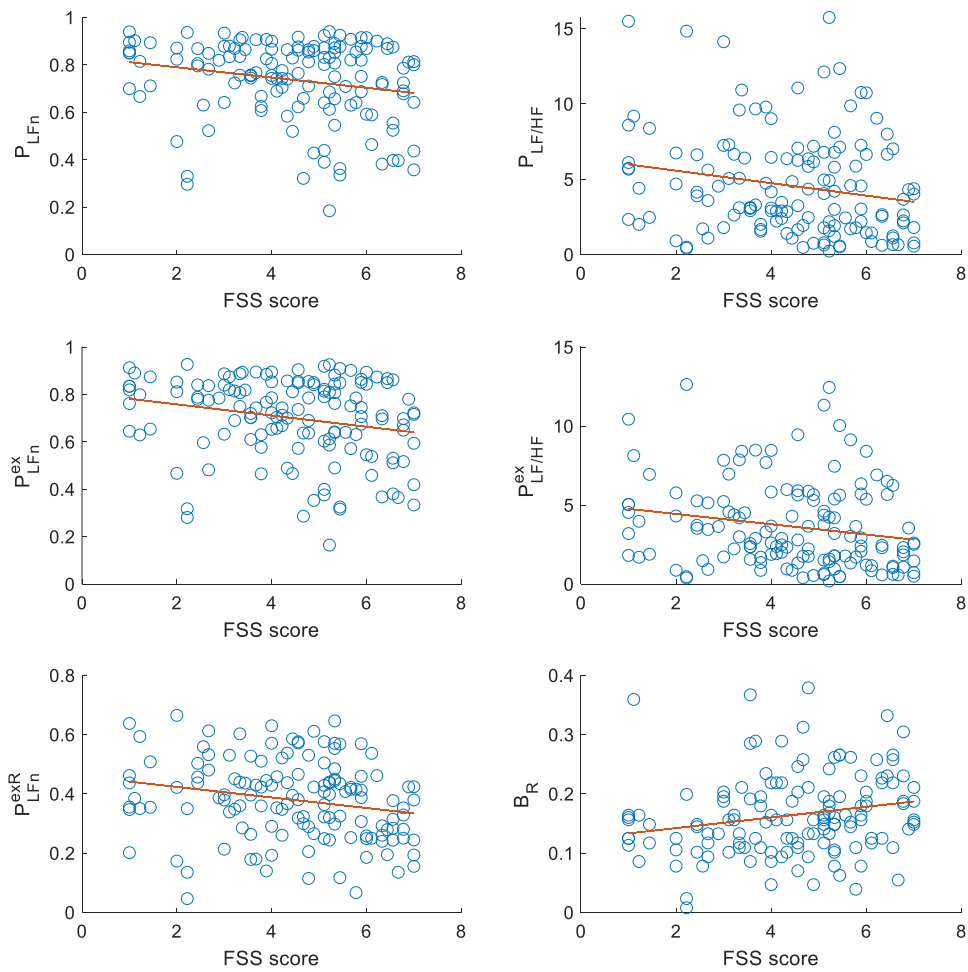


Fig. 12. Correlaciones entre las puntuaciones FSS y los parámetros del segmento de recuperación para todos los pacientes. La línea naranja indica la tendencia de la correlación lineal.

Los estudios de correlación de las tablas 1 y 2 se hicieron también para las correlaciones de Spearman y Kendall, con resultados muy similares en todos los parámetros estudiados.

El estudio de las δ y δ_n se realizó con el objetivo de ver si se mejoraban los resultados. Pero, finalmente, no se han incluido los resultados de las deltas ya que no aportaban información adicional a los resultados que ya se tenían (Anexo III).

5. Discusión

En primer lugar, para la escala de discapacidad EDSS solo se han encontrado correlaciones significativas durante 2MWT. A medida que aumentan los valores del EDSS se encuentran correlaciones significativas positivas para los parámetros temporales RMSSD y pNN50, y para los parámetros frecuenciales P_{HF} y P_{HF}^{ex} , todos ellos reflejan la actividad del sistema parasimpático. Existen estudios en los que se demuestran evidencias de la existencia de índices SDNN y RMSSD basales más elevados asociados a la aparición de recaídas en pacientes con MS [21], recordar que los períodos de recaídas provocan un empeoramiento de los síntomas provocados por la MS. Hay algunos estudios en los que se muestran disminuciones en los parámetros que reflejan la actividad parasimpática para enfermos de MS, [6, 11, 12] pero se trata de estudios que se centran en la comparación de grupos de enfermos con grupos de control. Además, en estos estudios solo se tienen en cuenta registros basales. Relacionado con estos parámetros del 2MWT, tenemos la disminución de HRM a medida que aumentan los valores del EDSS, aunque esta correlación no sea significativa. Esto podría deberse a que a mayores valores del EDSS se tienen más dificultades para andar, por lo que se realiza menor actividad física y, por tanto, esto supone una menor carga para el corazón. Es decir, mayores discapacidades pueden comportar una actividad física realizada con menor intensidad.

En cuanto a la correlación significativa positiva para P_{LF} a medida que aumenta la discapacidad, podría estar relacionada con la forma de respirar que tienen los pacientes al realizar el 2MWT, por ello se estudia P_{LFn}^{exR} . La correlación significativa positiva de P_{LFn}^{exR} , nos podría indicar un cambio en el patrón respiratorio que explicaría el aumento de P_{LF} .

En segundo lugar, para la escala de fatiga FSS tenemos la misma tendencia de P_{LFn}^{exR} en la etapa 2MWT que para el EDSS. Además, se han encontrado pequeñas pero significativas correlaciones entre los valores del FSS y los marcadores simpáticos (P_{LFn} , $P_{LF/HF}$, P_{LFn}^{ex} , $P_{LF/HF}^{ex}$) durante el período de recuperación. Estas correlaciones son negativas, lo que sugiere menores valores de los marcadores simpáticos a medida que aumentan los valores del FSS, esto no coincide con la literatura, ya que, las enfermedades como la MS se caracterizan por tener una hipoactividad parasimpática e hiperactividad simpática, esto queda demostrado en múltiples estudios en los que se comparan los parámetros entre grupos de sujetos enfermos y grupos de control [6, 11, 12]. Cabe destacar que en este trabajo no se comparan grupos de sujetos enfermos y grupos de control, sino que se trabaja con pacientes con MS con distintos grados de FSS y EDSS, por lo que el estudio es distinto.

Una explicación a los resultados obtenidos en el período de recuperación es que la respiración puede alterar la relación que se establece entre la HRV y los marcadores del ANS, debido a la presencia de componentes respiratorios en LF. Al observar la Fig. 11 y estudiar P_{LFn}^{exR} , vemos que existe una correlación significativa negativa a medida que aumentan los valores de fatiga, es decir, que a medida que aumentan los valores del FSS la respiración contribuye en menor medida a la potencia de la banda LF en la HRV. Además, se tiene una respiración menos estable a medida que aumenta el nivel de fatiga, esto puede verse reflejado en el aumento de B_R . Igual que con las anteriores correlaciones, en este caso el hecho de tener puntuaciones de fatiga mayores puede comportar que los pacientes no se esfuercen al máximo al realizar los test y, por tanto, esto se refleja en el período de recuperación.

Los principales problemas o incidencias que se han tenido han sido, primero, conseguir suficientes señales de calidad, de las que se tuvieran también los marcadores de tiempo correspondientes para poder ser segmentadas y analizadas correctamente. A esto se le suma que no se tienen datos de todas las puntuaciones del EDSS, de las 233 visitas siguen faltando datos de 116 pacientes. A causa de esto, para incrementar el número de datos disponibles se han considerado todas las visitas clínicas disponibles para cada paciente como si fueran medidas independientes, esta sería otra limitación del estudio. También cabe destacar la imposibilidad de garantizar que durante los períodos de reposo los pacientes estén en un estado físico y mental relajado y sin hablar, esto puede alterar las medidas de la HRV y, por tanto, los resultados finales.

6. Conclusiones y líneas futuras

La aportación del trabajo se centra en el estudio de pacientes con MS y la correlación que se establece entre las puntuaciones del FSS y del EDSS, y los índices marcadores del ANS, derivados a partir del ECG. Una de las principales novedades es el estudio de distintas etapas (basal, test y recuperación), que se han obtenido segmentando las señales de ECG a partir de datos del ACC y de marcadores temporales que indican el inicio y fin de los test realizados durante las visitas clínicas. Es decir, que no nos centramos solo en períodos de reposo basales, sino que se estudian períodos durante una actividad física y tras esta actividad. Además, se incluye el estudio de la respiración para completar la interpretación de los resultados extraídos de la HRV.

Por ello, en primer lugar, se realiza una segmentación automática en las tres etapas descritas. Debido al desfase de tiempo existente entre los marcadores de tiempo de los test, y las señales de ECG y ACC, se establecen una serie de criterios que permitan segmentar correctamente las señales de ECG, combinando la información del ACC y de los marcadores de tiempo. Esto permite descartar todas aquellas señales en las que no se cumplen los requisitos del protocolo o en las que no se puede garantizar que se estén seleccionando las etapas correctas debido a grandes desfases entre los datos del ACC y los marcadores de tiempo de los test.

Una vez segmentadas las señales y eliminadas todas aquellas que no cumplían con los criterios establecidos, se procede al preprocesado de cada una de las señales, la detección de latidos, y la detección y corrección de incidencias. En esta parte se descartan todas las señales de ECG que presentan una mala calidad. A continuación, se procede a la extracción de los parámetros de la HRV y de la señal respiratoria derivada del ECG (EDR). Finalmente, se estudian las correlaciones que se establecen entre los parámetros extraídos de la HRV y EDR, y las puntuaciones de fatiga (FSS) y discapacidad (EDSS).

Los resultados obtenidos de las correlaciones sugieren que la HRV y la respiración pueden ayudar a monitorizar la MS, aportando información objetiva y complementaria a las puntuaciones de fatiga y discapacidad, que son las que se utilizan actualmente en las visitas clínicas.

Las posibles líneas futuras de investigación son las siguientes:

- Analizar la relación que se establece entre las puntuaciones del 6MW test, del que se tienen datos de los metros recorridos por cada paciente, y del T25W, en el que se cronometra a los pacientes andando 25 pasos. De este modo se pueden establecer nuevas correlaciones entre los parámetros del ANS extraídos de cada paciente y estas puntuaciones de test que comportan un esfuerzo físico para el paciente.
- Estudiar dentro de un mismo paciente de la evolución de la enfermedad, a partir de los datos extraídos de cada una de las visitas clínicas que se realizan cada tres meses. Para ello debe disponerse de suficientes visitas para cada paciente.
- Estudiar la HRV cuando los pacientes se encuentran en su casa. Después de la visita clínica se les pide a los pacientes que lleven unos días el dispositivo Faros en casa, incluso mientras duermen, por lo que se tienen registros de ECG de algunos de los pacientes durante los días posteriores a la visita clínica.

7. Bibliografía

- [1] Walton, C., King, R., et al. (2020) Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 26(14): 1816–1821. doi: 10.1177/1352458520970841
- [2] Navarro, X. (2002). Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Revista de Neurología:* 35 (6): 553-562. Doi: <https://doi.org/10.33588/rn.3506.2002013>
- [3] Benarroch, E. E. (1993) The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10): 988-1001, ISSN 0025-6196, [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62272-1).
- [4] Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM-COCEMFE). <https://aedem.org/> [Acceso: 5 abril 2021]
- [5] Protocolo del proyecto RADAR-MS (25/09/2017). <https://www.radar-cns.org/>
- [6] Escorihuela, R.M., Capdevila, Ll., Castro, J.R. et al. (2020). Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Translational Medicine.* <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02184-z>
- [7] Laborde, S., Mosley, E., Thayer, F.J. (2017) Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front. Psychol.* <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
- [8] Evrengül, H., Tanriverdi, H., Dursunoglu, D., et al (2005) Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research.* 63(2–3): 131-139, ISSN 0920-1211, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.02.001>.
- [9] Sessa, F., Anna, V., Messina, G., et al. (2018) Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging.* 10(2): 166-177. DOI: 10.18632/aging.101386
- [10] Tsuji, H., Larson, M. G., Venditti, F.J., et al. (1996) Impact of Reduced Heart Rate Variability on Risk for Cardiac Events. *American Heart Association.* V. 94, Issue 11, 1, 2850-2855. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2850>
- [11] Boneva, R. S., Decker, M. J., et al. (2007) Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: A population-based study. *Autonomic Neuroscience,* 137(1–2): 94-101, ISSN 1566-0702, <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.08.002>
- [12] Studer, V., Rocchi, C., et al. (2017) Heart rate variability is differentially altered in multiple sclerosis: implications for acute, worsening and progressive disability. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical.* 1-11. DOI: 10.1177/205521731770131
- [13] Damla, O., Altug, C., Pinar, K. K., Alper, K., Dilek, I. G., Kadriye, A. (2018) Heart rate variability analysis in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders,* V.24: 64-68, ISSN 2211-0348, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.012>

- [14] Porras Betancourt, M., Núñez Orozco, L., Plascencia Álvarez, N.I., et al. et al. (2007) Esclerosis Múltiple. *Revista Mexicana Neurociencia* 8 (1): 57-66.
- [15] Fernández, V.E. y Guerrero, M. (2015) Esclerosis múltiple. *Elsevier* 11 (77): 4610-4621. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.04.002>
- [16] National Multiple Sclerosis Society. <https://www.nationalmssociety.org/> [Acceso: 5 abril 2021]
- [17] Fundación GAEM (Grupo de Afectados de Esclerosis Múltiple) MS Research. <https://fundaciongaem.org/en/> [Acceso: 17 mayo 2021]
- [18] Fundación Esclerosis Múltiple (fem). <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/> [Acceso: 17 mayo 2021]
- [19] Izquierdo, G., Ruiz-Peña, J.L., (2003) Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Revista de Neurología*. 36(2):145-152. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3602.2002350>
- [20] Tiftikçioğlu, B. I. (2018) Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions. *Archives Neuropsychiatry*. 55(1): 46-48. <https://doi.org/10.29399/npa.23330>
- [21] Reynders, T., Gidron, Y., et al. (2020) Relation between Heart Rate Variability and Disease Course in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 9, 3; doi:10.3390/jcm9010003
- [22] <https://www.visiblebody.com/es/learn/nervous/system-overview> [Acceso: 18 abril 2021]
- [23] Sklerov, M., Dayan, E., Browner, N. (2019) Functional neuroimaging of central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clinical Autonomic Research*. 29: 555-566. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0577-0>
- [24] Benarroch, E. E. (2014) Central Autonomic Network. *Oxford University Press*. Doi: 10.1093/med/9780199920198.003.0001
- [25] Ursino, M. y Magosso, E. (2002) Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 284: 1479-1493, 2003. doi:10.1152/ajpheart.00850.2002
- [26] https://www.girodmedical.es/blog_es/como-interpretar-un-electrocardiograma/ [Acceso: 18 abril 2021]
- [27] Laguna, P. y Sörnmo, L. (2005) *Biomedical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Chapter 8: ECG Signal Processing: Heart Rate Variability. (pages: 567-631).
- [28] Arcentales, A., Giraldo, B.F., et al. (2008) Análisis de coherencia y densidad espectral de potencia entre las señales de flujo respiratorio y la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes en proceso de extubación. *Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*.

- [29] Lázaro, J., Bailón, R., Laguna, P., Gil, E. Influencia de la Tasa Respiratoria en la Magnitud Resultante de las Señales Respiratorias Obtenidas de la Señal PPG. *Departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones*. Universidad de Zaragoza
- [30] Grossman, P., Taylor E.W. (2007) Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol.* 74(2):263-85. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.014
- [31] Fauchier, L., Babuty, D., Cosnay, P., et al. (1997) Heart Rate Variability in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Characteristics and Prognostic Value. *American College of Cardiology.* 30(4):1009-1014. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00265-9
- [32] Ortiz, A., Bradler, K., Moorti, P., et al (2021) Reduced heart rate variability is associated with higher illness burden in bipolar disorder. *Journal of Psychosomatic Research.* V. 145, 110478, ISSN 0022-3999, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110478>
- [33] Carney, R. M., Saunders, R. D., Freedland, K. E., et al. (1995) Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology.* 76(8): 562-564, ISSN 0002-9149, [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80155-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80155-6).
- [34] Stein, P. K., Carney, R. M., Freedland, K. E., et al. (2000) Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research.* 48(4-5): 493-500. ISSN 0022-3999, [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00085-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00085-9).
- [35] Carney R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., et al. (2001) Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. *American Heart Association.* 104(17): 2024-2028. <https://doi.org/10.1161/hc4201.097834>
- [36] Carney, R. M., Freedland, K. E., Stein, P. K., (2000) Change in Heart Rate and Heart Rate Variability During Treatment for Depression in Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine.* 62(5): 639-647
- [37] García Gómez, R.G., López Jaramillo, P.L. y Tomaz, C. (2007) Papel del sistema nervioso autónomo en la relación entre depresión y enfermedad cardiovascular. *Revista de Neurología* 44 (4): 225-253. Doi: <https://doi.org/10.33588/rn.4404.2006328>
- [38] Sgoifo, A., Carnevali, L., Pico, M.A., Amore, M., (2015) Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *The Internal Journal on the Biology of Stress.* 18(3): 343-352. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1045868>
- [39] Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry.* 67(11): 1067-1074, ISSN 0006-3223. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.12.012>
- [40] Castaldo, R., Melillo, P., Bracale, U., et al. (2015) Acute mental stress assessment via short term HRV analysis in healthy adults: A systematic review with meta-analysis. *Biomedical Signal Processing and Control.* 18: 370-377, ISSN 1746-8094, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.02.012>

- [41] Kim, HG., Cheon, EJ., Bai, DS., et al. (2018) Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 15(3):235-245. doi:10.30773/pi.2017.08.17
- [42] Bittium. Cardiac Monitoring. <https://www.bittium.com/medical/cardiology>
[Acceso: 14 junio 2021]
- [43] (1996) *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 93:1043–65. PMID: 8598068
- [44] Mateo, J. y Laguna, P., (2003) Analysis of Heart Rate Variability in the Presence of Ectopic Beats Using the Heart Timing Signal. *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol. 50, n. 3, pp. 334-343.
- [45] R. Bailón, G. Laouini, C. Grao, M. Orini, P. Laguna and O. Meste (2011) The Integral Pulse Frequency Modulation Model With Time-Varying Threshold: Application to Heart Rate Variability Analysis During Exercise Stress Testing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 3, pp. 642-652, doi: 10.1109/TBME.2010.2095011
- [46] Tuffner, F. K., Pierre, J. W. and Kubichek, R. F. (2008) Computationally efficient updating of a weighted Welch periodogram for nonstationary signals. *2008 51st Midwest Symposium on Circuits and Systems*, 2008, pp. 799-802, doi: 10.1109/MWSCAS.2008.4616920.
- [47] Shaffer, F. y Ginsberg, J.P. (2017) An overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. Doi: 10.3389/fpubh.2017.00258
- [48] Kontaxis, S., Lazaro, J., Corino VDA, Sandberg, F., Bailon, R., Laguna, P., Sornmo, L., (2020) ECG-Derived Respiratory Rate in Atrial Fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 67(3):905-914. doi: 10.1109/TBME.2019.2923587. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31226064.
- [49] Lázaro, J., Reljin, N., Bailón, R., Gil, E. et al. (2020) Electrocardiogram Derived Respiration for Tracking Changes in Tidal Volume from a Wearable Armband. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2020:596-599. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175486. PMID: 33018059.

Anexo I

1. Cuestionario FSS

Este cuestionario se basa en responder cual ha sido el estado en el que se han encontrado los pacientes durante la última semana, calificando del 1 al 7 las siguientes afirmaciones [5]:

- 1- Mi motivación es menor cuando estoy fatigado.
- 2- El ejercicio hace que me fatigue.
- 3- Me fatigo fácilmente.
- 4- La fatiga interfiere en mi funcionalidad física.
- 5- La fatiga me causa problemas frecuentes.
- 6- La fatiga me impide tener una funcionalidad física constante.
- 7- La fatiga interfiere en mi desempeño de ciertas obligaciones y responsabilidades.
- 8- La fatiga es uno de los tres síntomas que más me incapacitan.
- 9- La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social.

2. Cuestionario EDSS

Durante la visita clínica los sanitarios asignaban la puntuación del EDSS correspondiente al estado del paciente. Estas puntuaciones se basan en la cuantificación de la afectación de ocho sistemas funcionales (FS): visual, tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebrotvestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros. Siendo las posibles puntuaciones, las siguientes [5]:

- 0.0 - Examen neurológico normal. Grado 0 en todo el FS.
- 1.0 - Sin discapacidad. Signos mínimos en un FS (grado 1).
- 1.5 - Sin discapacidad. Signos mínimos en más de un FS (más de un FS con grado 1).
- 2.0 - Discapacidad mínima en un FS (un FS con grado 2, y el resto en 0 o 1).
- 2.5 - Discapacidad mínima en dos FS (dos FS con grado 2, y el resto con 0 o 1).
- 3.0 - Discapacidad moderada en un FS (un FS con grado 3 y el resto con 0 o 1), o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres o cuatro FS con grado 2, y el resto con 0 o 1).
- 3.5 - Capacidad de andar, pero con una discapacidad moderada en un FS (grado 3) y un o dos FS en grado 2, o dos FS en grado 3 y el resto en 0 o 1, o cinco FS en grado 2 y el resto en 0 o 1.
- 4.0 - Capacidad de andar sin ayuda, autosuficiente, y activo durante unas 12 horas diarias a pesar de tener una discapacidad relativamente severa que consiste en un FS de grado 4 (el resto a 0 o 1), o una combinación de grados menores que exceden los límites de los pasos anteriores. Capacidad de andar sin ayuda o descansar cada 500 metros.
- 4.5 - Capacidad de andar sin ayuda, activo durante la mayor parte del día, capaz de trabajar con normalidad, puede tener algunas limitaciones y requerir una mínima asistencia para llevar a cabo todas sus actividades; se caracteriza por una discapacidad relativamente severa que consiste en un FS de grado 4 (el resto a 0 o 1), o combinaciones de grados menores que

exceden los límites de los pasos anteriores. Capacidad de caminar sin ayuda o descansar cada 300 metros.

- 5.0 - Capacidad de andar sin ayuda ni descanso durante 200 metros. Discapacidad lo suficientemente grave como para perjudicar las actividades diarias completas (como, por ejemplo, trabajar). Consiste en un FS de grado 5 y el resto de 0 o 1, o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del paso 4.0.
- 5.5 - Capacidad de andar sin ayuda ni descanso durante 100 metros. Discapacidad lo suficientemente grave como para excluir las actividades diarias completas. Consiste en un FS de grado 5 y el resto de 0 o 1, o una combinación de grados menores que excedan los del paso 4.0.
- 6.0 - Asistencia intermitente o constante unilateral (bastón, muleta, aparato ortopédico, etc.) para caminar 100 metros con o sin descanso. Consiste en más de dos FS con grado 3 o superior.
- 6.5 - Asistencia constante bilateral (bastones, muletas, aparatos ortopédicos, etc.) para andar 20 metros sin descansar. Consiste en más de dos FS con grado 3 o superior.
- 7.0 - Incapacidad de andar más de 5 metros incluso con ayuda, es decir, actividad restringida a sillas de ruedas. Capacidad de transferirse solos y de estar en la silla de ruedas 12 horas al día. Consiste en combinaciones de más de un FS en grado 4 o superior.
- 7.5 - Incapacidad de dar más de unos pasos, paciente restringido a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para transferirse hasta ésta. No puede manejar la silla todo el día, por lo que pueden requerir sillas de ruedas motorizadas. Equivale a combinaciones de más de un FS con grado 4 o superior.
- 8.0 - Paciente restringido a la cama o silla de ruedas, puede estar fuera de la cama gran parte del día. Conserva muchas funciones de autocuidado y tiene un uso eficaz de los brazos. Equivale a combinaciones de más de dos FS con grado 4 o superior.
- 8.5 - Paciente encamado la mayor parte del día. Tiene cierto uso efectivo de los brazos y conserva algunas funciones de autocuidado. Equivale a combinaciones de más de dos FS con grado 4 o superior.
- 9.0 - Paciente encamado, puede comunicarse y hablar. Equivale a combinaciones en su mayoría de grado 4 o superior.
- 9.5 - Paciente totalmente encamado, incapacidad de comunicación eficaz o de comer/tragar. Equivale a combinaciones con la mayoría de FS en grado 4 o superior.
- 10.0 - Muerte debida a esclerosis múltiple.

Anexo II

Se muestra un ejemplo de señal descartada por su mala calidad, y otro ejemplo de una señal descartada porque no hay señales fisiológicas para el registro entero:

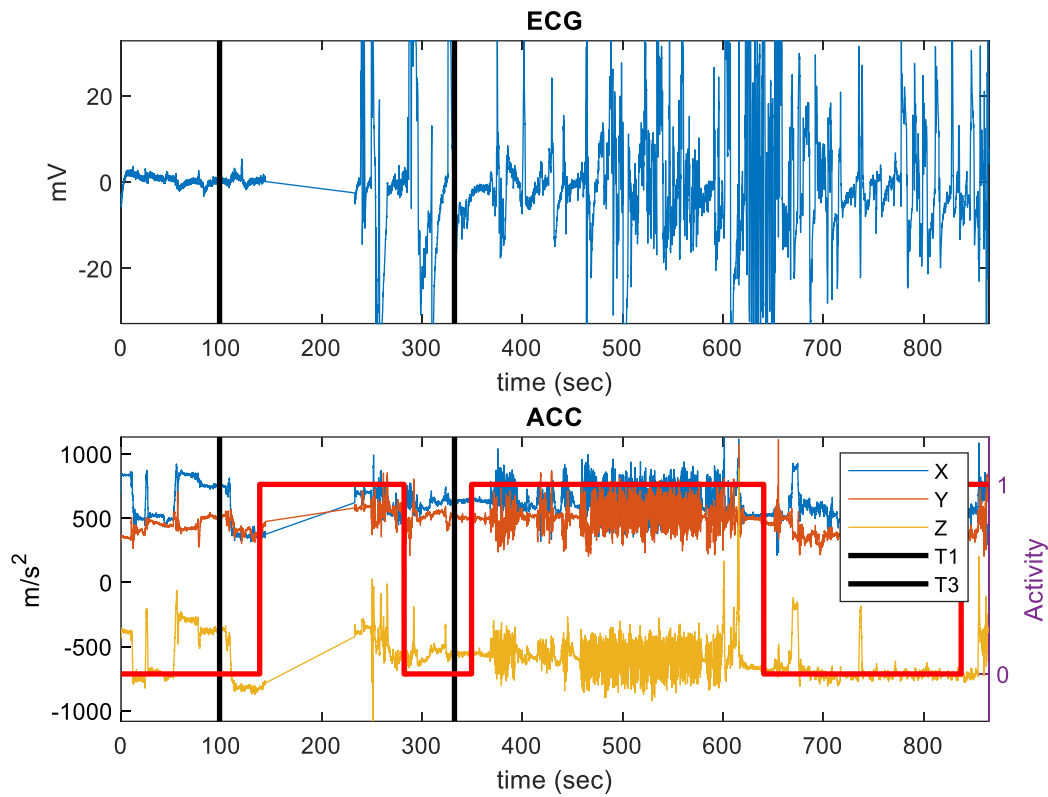


Fig. 13. Si se observa entre los 150 y 250 segundos, se ve una pérdida del registro de las señales de ECG y ACC, a partir del segundo 150 puede verse que, aunque se recupera el registro de ambas señales, la calidad de la señal del ECG es mala.

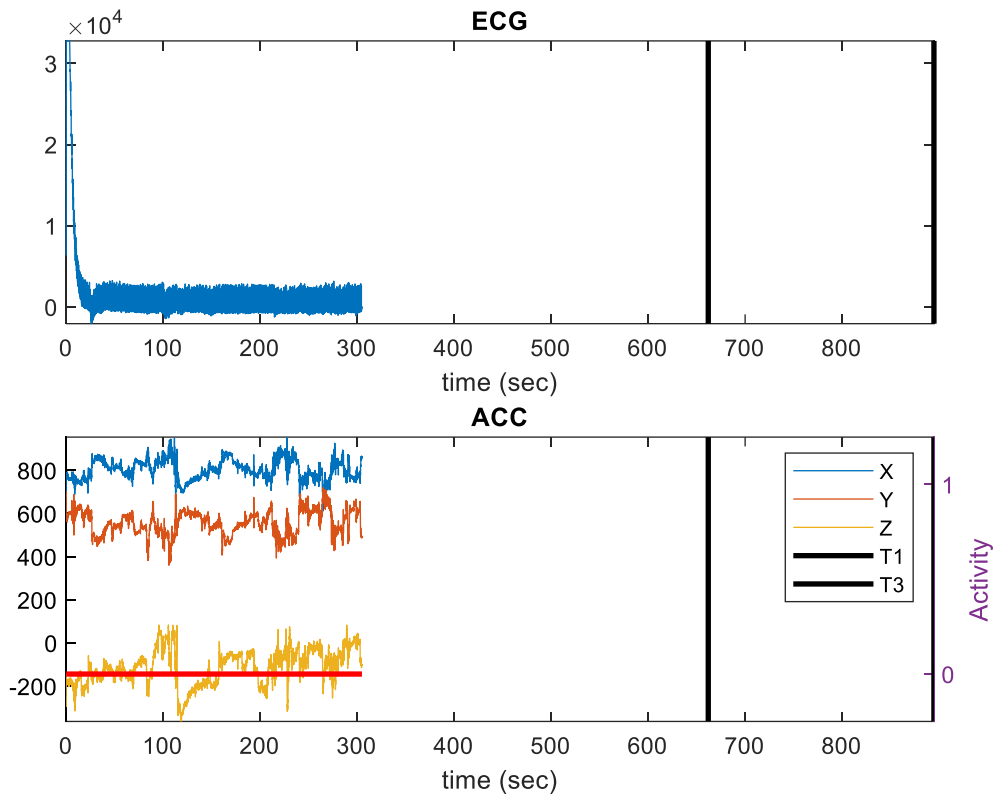


Fig. 14. Pérdida de las señales de ECG y ACC.

Anexo III

Resultado de correlación de las deltas:

FSS	δ^{2MWT}	δ_n^{2MWT}
HRM	-0.14 (p=0.12)	-0.13 (p=0.13)
SDNN	0.02 (p=0.80)	-0.01 (p=0.93)
RMSSD	0.12 (p=0.17)	0.18 (p<0.05)
pNN50	0.05 (p=0.58)	0.14 (p=0.13)
P_{VLF}	-0.11 (p=0.20)	-0.01 (p=0.88)
P_{LF}	0.10 (p=0.26)	0.16 (p=0.07)
P_{HF}	-0.01 (p=0.90)	0.12 (p=0.18)
P_{HF}^{ex}	0.01 (p=0.93)	0.14 (p=0.12)
P_{LFn}	0.09 (p=0.31)	0.10 (p=0.28)
$P_{LF/HF}$	0.08 (p=0.37)	0.10 (p=0.26)
P_{LFn}^{ex}	0.11 (p=0.23)	0.11 (p=0.24)
$P_{LF/HF}^{ex}$	0.07 (p=0.41)	0.11 (p=0.20)

Tabla 3. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del FSS y las deltas calculadas entre los segmentos 2 MW test y basales.

EDSS	δ^{2MWT}	δ_n^{2MWT}
HRM	-0.23 (p=0.04)	-0.20 (p=0.08)
SDNN	0.07 (p=0.55)	0.10 (p=0.39)
RMSSD	0.26 (p=0.02)	0.34 (p<0.01)
pNN50	0.11 (p=0.32)	-0.02 (p=0.89)
P_{VLF}	-0.05 (p=0.64)	-0.16 (p=0.16)
P_{LF}	0.12 (p=0.28)	0.20 (p=0.07)
P_{HF}	0.16 (p=0.14)	0.27 (p<0.01)
P_{HF}^{ex}	0.23 (p=0.04)	0.25 (p<0.05)
P_{LFn}	-0.09 (p=0.42)	-0.04 (p=0.73)
$P_{LF/HF}$	-0.10 (p=0.37)	-0.02 (p=0.85)
P_{LFn}^{ex}	-0.04 (p=0.74)	-0.03 (p=0.77)
$P_{LF/HF}^{ex}$	-0.06 (p=0.59)	-0.02 (p=0.88)

Tabla 4. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y las deltas calculadas entre los segmentos 2 MW test y basales.

FSS	δ^r	δ_n^r
<i>HRM</i>	0.00 (p=0.98)	-0.01 (p=0.91)
<i>SDNN</i>	-0.03 (p=0.72)	-0.02 (p=0.81)
<i>RMSSD</i>	0.11 (p=0.23)	0.08 (p=0.39)
<i>pNN50</i>	0.11 (p=0.22)	0.14 (p=0.13)
<i>P_{VLF}</i>	-0.06 (p=0.53)	0.00 (p=0.99)
<i>P_{LF}</i>	-0.09 (p=0.32)	-0.01 (p=0.95)
<i>P_{HF}</i>	0.10 (p=0.27)	0.03 (p=0.69)
<i>P^{ex}_{HF}</i>	0.10 (p=0.27)	0.05 (p=0.61)
<i>P_{LFn}</i>	-0.09 (p=0.31)	-0.06 (p=0.52)
<i>P_{LF/HF}</i>	-0.11 (p=0.23)	-0.02 (p=0.85)
<i>P^{ex}_{LFn}</i>	-0.09 (p=0.33)	-0.04 (p=0.61)
<i>P^{ex}_{LF/HF}</i>	-0.10 (p=0.27)	-0.02 (p=0.82)

Tabla 5. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del FSS y las deltas calculadas entre los segmentos basales y de recuperación de cada paciente, teniendo en cuenta la primera y la segunda visita clínica.

EDSS	δ^r	δ_n^r
<i>HRM</i>	-0.11 (p=0.33)	-0.10 (p=0.37)
<i>SDNN</i>	-0.08 (p=0.46)	-0.07 (p=0.52)
<i>RMSSD</i>	-0.01 (p=0.93)	-0.05 (p=0.65)
<i>pNN50</i>	0.04 (p=0.75)	-0.02 (p=0.89)
<i>P_{VLF}</i>	-0.07 (p=0.75)	-0.01 (p=0.94)
<i>P_{LF}</i>	-0.13 (p=0.53)	0.02 (p=0.83)
<i>P_{HF}</i>	-0.03 (p=0.25)	0.00 (p=0.99)
<i>P^{ex}_{HF}</i>	-0.03 (p=0.77)	-0.01 (p=0.91)
<i>P_{LFn}</i>	-0.03 (p=0.83)	0.05 (p=0.66)
<i>P_{LF/HF}</i>	-0.17 (p=0.14)	0.04 (p=0.75)
<i>P^{ex}_{LFn}</i>	-0.01 (p=0.90)	0.06 (p=0.61)
<i>P^{ex}_{LF/HF}</i>	-0.16 (p=0.15)	0.04 (p=0.76)

Tabla 6. Correlación de Pearson entre las puntuaciones del EDSS y las deltas calculadas entre los segmentos basales y de recuperación de cada paciente, teniendo en cuenta la primera y la segunda visita clínica.

Acrónimos

- ECG: Elctrocardiograma
- ACC: Acelerómetro.
- MS: Esclerosis múltiple (Multiple Sclerosis)
- ANS: Sistema nervioso autónomo (Autonomic Nervous System)
- HRV: Variabilidad del ritmo cardíaco (Heart Rate Variability)
- CNS: Sistema nervioso central (Central Nervous System)
- SA: Nodo sinoauricular (Sinoatrial node)
- AV: Nodo aurículo-ventricular (Atrioventricular node)
- PSD: Densidad espectral de potencia (Power Spectral Density)
- VLF: Muy baja frecuencia (Very Low Frequency)
- LF: Baja frecuencia (Low Frequency)
- HF: Alta frecuencia (High Frequency)
- RSA: arritmia sinusal respiratoria (Respiratory Sinus Arrhythmia)
- EDR: Respiración derivada del ECG (ECG Derived Respiration)
- FSS: Escala de fatiga (Fatigue Severity Scale)
- EDSS: Escala de discapacidad (Expanded Disability Status Scale)
- 2MWT: Test de 2 minutos andando (2 Minute Walking Test)