

Medición de la variabilidad del ritmo cardíaco, la impedancia de la piel y el electroencefalograma para la cuantificación del dolor

C. Carbonell^{1,2,3}, C. González^{1,2,3}, E.W. Jensen³, M. Vallverdú^{1,2}

¹ Depto. ESII, Escuela de Ingeniería de Barcelona Este (EEBE-UPC)

² Center for Biomedical Engineering Research (CREB-UPC), CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona España

³Quantum Medical S.L., Mataró, España.

Resumen

En la actualidad, la monitorización del dolor es un tema muy investigado. La preocupación del paciente en todas las áreas de la salud siempre es la misma, ¿me dolerá? El dolor es una sensación completamente subjetiva y versátil y justamente es por eso que no está completamente resuelto. De modo que en la presente investigación se ha llevado a cabo el registro de diversas señales fisiológicas de 26 voluntarios sanos del sexo masculino para poder realizar un estudio de cuál de estas variables optimizaría la monitorización del dolor en las personas. Los parámetros registrados son el ritmo cardíaco, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la impedancia de la piel y la señal electroencefalográfica. Se concluye que tanto el protocolo establecido como el estímulo doloroso elegido han permitido observar variaciones en los parámetros analizados.

1. Introducción

El dolor es una de las afectaciones más comunes y debilitantes de las personas que no sólo afecta al individuo que lo sufre, sino también a los de su alrededor. La experiencia del dolor ha sido muy investigada a nivel de la biología molecular de las vías nociceptivas y también a nivel de los aspectos psicosociales que influyen en la experiencia del dolor. Aunque estos estudios han dado lugar a significativos avances en el manejo del dolor y la calidad de vida de los pacientes afectados, la evaluación y el tratamiento de dicho fenómeno siguen sin ser óptimos.

En España, el 10,5% de habitantes con edades de 16 o superiores sufrieron dolor en las últimas cuatro semanas antes de que se les realizara la encuesta. El 24% considera que este fenómeno dificulta la realización de las actividades cotidianas. Y entre el 50 y 90% han sufrido dolor, aunque hayan recibido tratamiento paliativo [1][2].

El fenómeno del dolor en la actualidad tiene una difícil detección a nivel cuantitativo. Se evalúa mediante un sistema de puntuación usado por los pacientes y tiene una serie de limitaciones como la subjetividad y la inexactitud. La solución para el presente problema sería diseñar un monitor que fuera capaz de indicar la intensidad de dolor a través de la medición del estrés para poder mejorar y evaluar los tratamientos de este fenómeno [3].

Diversos grupos de investigación han constatado que el ritmo cardíaco, la variabilidad de la frecuencia cardíaca [4] y la impedancia de la piel [5] son tres parámetros

claramente modificados ante estímulos dolorosos. Además, el cerebro controla el sistema nervioso autónomo, por lo que la señal electroencefalográfica es también un posible indicador del dolor.

El objetivo principal de la presente investigación es la caracterización de señales fisiológicas para tratar de identificar cuáles son capaces de cuantificar el dolor de forma objetiva.

Para ello se ha elaborado un protocolo para la adquisición de señales fisiológicas de sujetos sometidos a estímulos dolorosos y dichas señales se han procesado y tratado estadísticamente para discernir cuáles podrían ser utilizadas para el diagnóstico objetivo del dolor.

1.1. El ritmo cardíaco y la variabilidad de la frecuencia cardíaca

El sistema nervioso autónomo estimula los aparatos y sistemas orgánicos periféricos como la frecuencia cardíaca. En el mercado existen monitores basados en las señales electrocardiográficas diseñados para medir el dolor, como por ejemplo el ANI (Analgesia Nociception Index) (Metrodoloris Medical Systems, Francia) basado en el procesamiento del electrocardiograma a tiempo real.

1.2. Impedancia de la piel

El cuerpo experimenta una serie de cambios cuando es sometido al dolor, uno de ellos es la sudoración emocional que se activa a través de los nervios simpáticos de la piel. Los cambios de la impedancia se pueden medir a través de sensores superficiales. Actualmente solo hay un monitor en el mercado basado en la impedancia de la piel, el SCA (Skin Conductance Algesimeter) (Medstorm, Noruega), que mide los cambios de la impedancia de la piel y los asocia al dolor.

1.3. Electroencefalograma (EEG)

El cerebro es el principal mando de actuación del cuerpo, y por lo tanto encontrar un sistema de dolor basado en la señal EEG no sólo significaría cuantificar el dolor, sino que también se podrían predecir algunas respuestas fisiológicas ante este fenómeno.

Los siguientes índices se utilizan durante anestesia y sirven para asegurar que el paciente no sienta dolor durante la cirugía, reducir la estancia en la unidad de postoperatorio, disminuir los posibles efectos adversos de la anestesia y adecuar la dosis de analgesia. Su principio reside en la transmisión del estímulo nociceptivo a través de la médula espinal ya que la transmisión de un estímulo hasta el encéfalo se ve reflejado en la señal EEG registrada. Durante anestesia general, con una analgesia adecuada, un estímulo nociceptivo no es transmitido hasta el encéfalo.

- Índice CVI (Composite Variability Index) empleado en el monitor (Covidien, Estados Unidos). Se obtiene mediante el EEG frontal a partir de cuatro electrodos.
- Índice qNOX, empleado en el monitor CONOX (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania) también es obtenido a partir del EEG frontal. Se consigue a partir de un modelo lineal generalizado cuadrático que usa seis ratios frecuenciales como entrada. Éste índice ha sido usado para el presente estudio.

1.4. Evaluación del dolor mediante escalas

Los siguientes métodos se basan en la evaluación del dolor mediante escalas:

- Índice RSS, se basa en estados de sedación del paciente a través de distintos niveles subjetivos.
- Índice OAAS (Observer Assessment of Alertness and Sedation Scale), consiste en observar el estado de alerta y/o sedación.
- La EVA (Escala Visual Analógica) es una línea horizontal donde se encuentran valores del 0 al 10 que representan niveles de dolor.

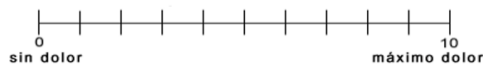


Figura 1. Escala Visual Analógica (EVA)

1.5. Otros métodos

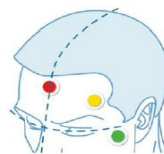
Los siguientes monitores utilizan variables fisiológicas para la medición del dolor:

- Índice NSRI (Noxious Stimulation Response Index), se basa en la combinación de fármacos hipnóticos y opioides.
- Índice PPI (Pain Pupillary Index), mide y graba la pupila para evaluar la analgesia del paciente.
- Índice SPI (Surgical Pleth Index), implementado en monitores hemodinámicos, basado en la pletismografía de pulso y la fotopletiemografía.
- Índice NFRT (Nociceptive Flexion Reflex Threshold), usa un estimulador y un equipo para registrar y analizar señales EMG.

Para la presente investigación se utilizará el monitor CONOX para el registro de las señales electroencefalográficas (índice qNOX). Un prototipo específicamente diseñado para que realice mediciones de impedancia de la piel de forma continua. Un monitor qCO (Quantum Medical, Mataró, España) que registra el

electrocardiograma y la impedancia torácica. Finalmente, la escala EVA para que el voluntario evalúe el dolor durante los estímulos dolorosos aplicados.

CONOX



qCO

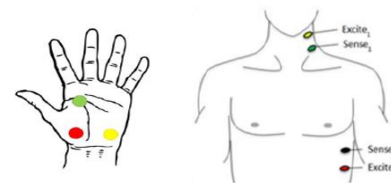


Figura 2. Colocación de los electrodos para la adquisición de las señales

2. Metodología

2.1. Definición del protocolo

El estudio tiene una duración aproximada de 15 minutos. Se aplica el estímulo doloroso en tres ocasiones con una duración máxima de 1 minuto por estímulo. Se alternan con períodos de reposo de 3 minutos cada uno. Durante los estímulos los voluntarios evaluarán el dolor mediante la EVA tres veces por estímulo. Las mujeres serán descartadas del estudio debido a la mayor probabilidad de sufrir el Fenómeno de Raynaud, una respuesta vascular exagerada a bajas temperaturas o al estrés emocional [6].



Figura 3. Definición del protocolo

El estímulo doloroso escogido fue introducir la mano en un cubo con hielo y agua a una temperatura entre 3 y 6°C. Los motivos por los cuales se eligió fueron los siguientes; se puede realizar en una sala ordinaria, material simple, el voluntario tiene la capacidad de elegir el momento de finalizar el estímulo doloroso y éste no genera ningún riesgo en la salud del voluntario.

2.2. Procesado de señales

Seguidamente se detalla el procesado aplicado a cada una de las señales estudiadas.

Para el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco se ha aplicado un filtrado de la serie RR para reducir el ruido del movimiento y los latidos ectópicos. Seguidamente, se elige una ventana móvil latido a latido que contiene 5 latidos. Se compara el siguiente RR, si su valor se encuentra dentro del 13% de la media de los 5 latidos, si está dentro del rango se mantiene mientras que, si no lo está, es sustituido por el valor medio de los 5 latidos anteriores. A continuación, se aplica una interpolación lineal a la señal RR a 2Hz y se obtiene una señal temporal RR(t). Se elimina la componente continua y se aplica la Transformada Rápida de Fourier a la señal RR temporal. Finalmente, se ha estimado la densidad espectral de potencia usando una ventana Hamming.

Para estudiar la impedancia de la piel se ha usado una frecuencia de muestreo de 1024Hz. En primer lugar, se ha aplicado un filtro Butterworth de orden 6. A continuación, se han calculado los valores máximos y mínimos de la impedancia para obtener el rango. Se aplica una ventana móvil de longitud 3 muestras con solape de dos y se resta la media de las tres muestras al valor actual. Se analizará visualmente la impedancia de la piel a partir de la media, la ocurrencia de picos en ventanas de 10 segundos y la varianza.

Al EEG se le ha aplicado un filtro paso banda tipo Notch para eliminar las interferencias de red eléctrica y un filtro paso-bajo para evitar el *aliasing*. Se realiza un espectrograma para representar la energía del contenido frecuencial y se graficará la frecuencia con una potencia acumulada del 50% (frecuencia media) y del 95% (frecuencia de borde espectral), ya que son los parámetros estándares de las señales EEG. Para finalizar, se han calculado los valores máximos del índice qNOX en cada etapa del estudio.

2.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico ha sido aplicado únicamente al estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco. Las demás variables han sido estudiadas sólo a nivel cualitativo. Se han estudiado los siguientes parámetros: ritmo cardíaco (HR), ritmo cardíaco máximo (Max HR), porcentaje de aumento del ritmo cardíaco (% Δ HR), las variaciones del tiempo inter-latido (RR) en un corto plazo (RMSSD), desviación estándar de los RR sucesivos (SDSD), porcentaje de RR que difiere más de 50ms (pNN50), la potencia en los rangos de alta frecuencia (HF) y la potencia en las altas frecuencias en unidades normalizada por la potencia total de la señal (nHF).

- Aplicación del test de normalidad de *Lilliefors* a todos los parámetros definidos y según los valores obtenidos se aplicará la prueba de *Wilcoxon* o la prueba del *t-test* 30 segundos antes vs. 30 segundos después de empezar el estímulo doloroso.
- Aplicación de la probabilidad de predicción (Pk), un tipo de correlación no paramétrica conocida como medida de asociación. Se aplica entre cada parámetro de la variabilidad del ritmo cardíaco y los valores de la EVA. Si el valor de Pk es 0,5 implica que el resultado de la predicción es totalmente aleatorio, por lo tanto, imposible de predecir el valor de una variable conociendo la otra. Mientras que, como más cerca de 1 sea el valor de Pk más alta será la probabilidad de predicción.
- Mediante el entorno SPSS Statistics 24, se ha calculado para cada parámetro: media, varianza, desviación estándar (desv), valores máximos (max), valores mínimos (min), asimetría y curtosis antes y durante el estímulo.

3. Resultados

Los datos demográficos de los 26 voluntarios que se incluyeron en el estudio se muestran en la Tabla 1.

Datos demográficos de los 26 voluntarios

Sexo (H/M)	26/0
Edad (años) (m \pm DS)	23 \pm 2,3
Altura (cm) (m \pm DS)	182,9 \pm 7,9
Peso (kg) (m \pm DS)	77,4 \pm 10,6

Tabla 1. Datos demográficos voluntarios. m: valor medio; DS: Desviación Standard; H: hombre; M: mujer

3.1. Variabilidad del ritmo cardíaco

Primeramente, se aplica el test de *Lilliefors* a cada variable estudiada. Según el valor de hipótesis nula obtenido (distribución normal o no) se ha aplicado *Wilcoxon* o *t-test*. En todas las variables se obtuvo H=1 de modo que se aplicó la prueba de *Wilcoxon* para comparar el rango medio de dos muestras relacionadas, comparando cada variable 30 segundos antes vs 30 segundos después de empezar el estímulo doloroso.

Se concluyó que existen diferencias significativas entre 30 segundos antes y 30 segundos después de empezar el estímulo.

A continuación, se aplicó la prueba de probabilidad de predicción entre cada parámetro y los valores de la EVA y se obtuvo en todos los casos un valor de Pk=0,5, por lo tanto, es imposible predecir el valor de una variable conociendo la otra.

Mediante el entorno SPSS se compararon los distintos parámetros de la variabilidad del ritmo cardíaco antes y durante los estímulos dolorosos, en todos ellos la media ha disminuido durante los estímulos.

Se calcularon los valores máximos del ritmo cardíaco en cada una de las etapas del estudio clínico y se observó que en 20 de los 26 voluntarios fue máximo en el primer estímulo doloroso.

Se ha graficado la variación del ritmo cardíaco en función del tiempo para ver como aumenta significativamente durante los estímulos. Se han marcado los inicios y fin de estímulo para facilitar la inspección visual de la señal.

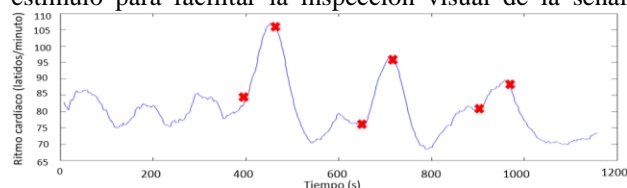


Figura 4. Ritmo cardíaco en función del tiempo

Finalmente, se calculó el porcentaje de aumento del ritmo cardíaco (% Δ HR) en cada estímulo doloroso comparado con el ritmo cardíaco en la línea basal.

Etapas estudio	% Δ HR
Estímulo doloroso 1	19,91%
Estímulo doloroso 2	9,20%
Estímulo doloroso 3	6,24%

Tabla 2. Porcentaje de aumento del ritmo cardíaco

3.2. Impedancia de la piel

Se han realizado tres tipos de estudio:

- La impedancia de la piel a partir de su media para ver los cambios bruscos de impedancia con más claridad y eliminar las variaciones lentas que no son producidas por los estímulos dolorosos. Se marcaron con líneas los inicios y fines de estímulo doloroso.
- Los intervalos de picos cada 10 segundos ya que es otra forma de detectar los estímulos en la señal. Se ha hecho un histograma para poder ver como se produce una gran cantidad de picos.
- La varianza, un estadístico que permite ver en qué instantes la señal varía más respecto a los valores anteriores, como mayor sea la varianza, más significativo ha sido el pico de impedancia.

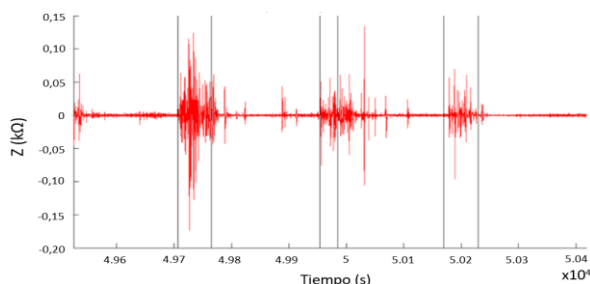


Figura 5. Variación de la impedancia a partir de la media

Finalmente, se ha comparado la variación de la impedancia de la piel con la del ritmo cardíaco visualmente y se ha podido observar como los aumentos en ambas señales coinciden con el inicio de los estímulos dolorosos.

3.3. Electroencefalograma

Para el estudio del índice qNOX se han obtenidos los valores máximos en cada etapa del estudio y en el 50% de los voluntarios éste máximo se localizaba en el momento de los tres estímulos.

A partir de las señales electroencefalográficas se ha hecho el espectrograma para ver si se observaban tres zonas con mayor acumulación de potencia. Finalmente, se ha graficado el SEF50 (frecuencia media) y SEF95 (frecuencia de borde espectral) aunque no se ha observado correlación visual entre voluntarios.

4. Conclusiones

Se puede concluir que el protocolo establecido ha demostrado ser válido para el estudio propuesto en la cuantificación del dolor. Además, el estímulo doloroso elegido ha permitido observar variaciones en los parámetros analizados.

Analizando cada uno de los parámetros propuestos, se observa que la variabilidad del ritmo cardíaco es la señal que ha sido mayormente modificada ante el dolor: HR, Max HR, %ΔHR, en el RMSSD, SDSD, pNN50, HF y HFn tal y como se ha visto en el estudio estadístico mediante el entorno SPSS.

También se ha constatado que la impedancia de la piel es una señal que aporta información útil para la

monitorización del dolor aunque es un parámetro menos específico.

El índice qNOX obtenido a partir de la señal electroencefalográfica es notablemente fiable en la detección del dolor ya que en el 50% de los voluntarios analizados ha aumentado a lo largo de los tres estímulos dolorosos aplicados.

Respecto a la escala EVA, se ha constatado que es un método muy subjetivo para la cuantificación de la intensidad del dolor ya que cada individuo lo percibe de forma distinta. Al calcular la Pk entre los parámetros de la variabilidad del ritmo cardíaco y las valoraciones EVA, se ha observado que es imposible predecir los valores proporcionados por el voluntario con la información procedente de los parámetros extraídos del electrocardiograma.

Finalmente, mencionar que el presente estudio ha sido realizado únicamente a personas del sexo masculino y jóvenes, de modo que, sería conveniente en una siguiente fase ampliar el rango de edad de los sujetos, así como aplicar un estímulo distinto para incluir a las mujeres. De este modo, se podría investigar si los resultados presentados en este estudio son extrapolables a otros grupos de población.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina es una iniciativa de ISCIII y por la empresa Quantum Medical S.L.

Referencias

- [1] Página web de Universidad de los Pacientes. <http://www.universidadpacientes.org/trombosi/info/7.27/> (Consultada: Octubre 2016).
- [2] Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al., Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. Study to understand Prognoses, vol. 24, 1996.
- [3] Página web de American Heart Association, Target Heart Rates – AHA. http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/PhysicalActivity/FitnessBasics/Target-Heart-Rates_UCM_434341_Article.jsp. (Consultada: Diciembre 2016).
- [4] Randich A, Maixner W, “Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 8, no. 3, pp. 343–367, 1984.
- [5] Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* Vol 21, no 6, pp 796-804, 2008.
- [6] Página web de UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-raynaud-phenomenon?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=Clinical+manifestations+and+diagnosis+of+the+Raynaud+phenomenon&search=Clinical+manifestation+s+and+diagno (Consultada: Diciembre 2016).