



Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros : contribución a la diagnosis y seguimiento de la enfermedad de Parkinson

Autor Carlos Pérez López

ADVERTIMENT La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del repositori institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) i el repositori cooperatiu TDX (<http://www.tdx.cat/>) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual **únicament per a usos privats** emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei UPCommons o TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a UPCommons (*framing*). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del repositorio institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) y el repositorio cooperativo TDR (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=es>) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual **únicamente para usos privados enmarcados** en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio UPCommons. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a UPCommons (*framing*). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the institutional repository UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) and the cooperative repository TDX (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=en>) has been authorized by the titular of the intellectual property rights **only for private uses** placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading nor availability from a site foreign to the UPCommons service. Introducing its content in a window or frame foreign to the UPCommons service is not authorized (*framing*). These rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH**

Departament d'Enginyeria Electrònica

***“MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE FLUCTUACIONES Y SÍNTOMAS
MOTORES MEDIANTE ACELERÓMETROS: CONTRIBUCIÓN A LA DIAGNOSIS Y
SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON”***

Tesis doctoral presentada como requisito parcial para la obtención del título de Doctor por la Universitat Politècnica de Catalunya, dentro del Programa de Doctorado en Ingeniería Electrónica.

Carlos Pérez López

Director: *Joan Cabestany Moncusí
Albert Samà Monsonís*

Julio - 2016



Acta de calificación de tesis doctoral

Curso académico:

Nombre y apellidos

Programa de doctorado

Unidad estructural responsable del programa

Resolución del Tribunal

Reunido el Tribunal designado a tal efecto, el doctorando / la doctoranda expone el tema de la su tesis doctoral titulada _____.

Acabada la lectura y después de dar respuesta a las cuestiones formuladas por los miembros titulares del tribunal, éste otorga la calificación:

NO APTO

APROBADO

NOTABLE

SOBRESALIENTE

(Nombre, apellidos y firma)		(Nombre, apellidos y firma)	
Presidente/a		Secretario/a	
(Nombre, apellidos y firma)	(Nombre, apellidos y firma)	(Nombre, apellidos y firma)	(Nombre, apellidos y firma)
Vocal	Vocal	Vocal	Vocal

_____, _____ de _____ de _____

El resultado del escrutinio de los votos emitidos por los miembros titulares del tribunal, efectuado por la Escuela de Doctorado, a instancia de la Comisión de Doctorado de la UPC, otorga la MENCIÓN CUM LAUDE:

SÍ

NO

(Nombre, apellidos y firma)		(Nombre, apellidos y firma)	
Presidente de la Comisión Permanente de la Escuela de Doctorado		Secretario de la Comisión Permanente de la Escuela de Doctorado	

Barcelona a _____ de _____ de _____

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder that currently does not have any known cure. Although there are treatments that enable patients to have a good quality of life over many years, adverse effects, from taking the medication which appear after several years of treatment, affect them deeply. These adverse effects are manifest by patients with fluctuations presented throughout the day between periods or motor states called ON and OFF. In the OFF periods, PD symptoms such as rigidity, bradykinesia or postural alterations appear, and during the ON periods, patients do not present these symptoms but may suffer, as a side effect from the medication, exaggerated involuntary incapacitating movements called dyskinesia. These fluctuations vary from day to day and can be triggered by a change in diet or daily routine. The knowledge of how these fluctuations evolve during the day and throughout the disease yield valuable information, not only because neurologists could then effectively tailor medication but also patients could also understand their disease and know precisely its evolution. In this regard, their involvement and understanding of the disease and its development are of vital importance in improving the quality of life of the patient and their surroundings.

This thesis is a contribution to the ambulatory monitoring of motor fluctuations and motor symptoms in PD using accelerometers, and aims to design a sensor system that is able to monitor objectively these fluctuations. A device of this kind would be a significant advance in the clinical practice, as it would allow a personalised monitoring and medication adjustment to the individualised needs of patients. In addition, it would open the possibility for further improvements in the treatment and diagnosis of PD, such as the closed loop control for the continuous administration of medication, the use of technological walking aid guides (using cues, both haptic and sound) or continuous monitoring and the generation of automatic reports and alarms.

Based on this overall objective, which arises from a medical problem, a solution is proposed based on a methodological approach from an engineering world. This methodology enables modelling and, in many aspects, automating the necessary steps to develop technological solutions to problems related to health monitoring. In this thesis, two clinical studies are presented. The first one, involving 92 patients, was aimed at generating a database of patients with inertial signals for the development of the

algorithms responsible for monitoring fluctuations in PD. The second study, conducted with 23 patients, aimed to validate some of the algorithms developed within this thesis.

The main contributions of this thesis are within the field of algorithm developments in which, from the generated data bases, a series of classifiers have been developed based on supervised learning techniques that are the “core” of the system. These contributions are divided into four structured algorithms as a single hierarchical classifier. Among these four classifiers, three of them are responsible for the detection of specific motor symptoms, which represent a yield of valuable information by itself in the monitoring and diagnosis of PD. In this dissertation, it is further proposed to combine this information with that provided from the fourth detector, which enables us to obtain a very precise map of the presence of motor fluctuations throughout the day. These algorithms are based on Support Vector Machine (SVM) classifiers and in the extraction of frequency and temporal characteristics. The validation of these detectors provides values of over 90% accuracy in the detection of motor fluctuations and dyskinesia in more than 20 patients studied. Furthermore, the whole process has been designed under the supervision of medical professionals who directed the research so that the information that the group of algorithms provide is useful and effective in routine clinical practice.

Finally, one can say that this whole system is a major advance forward; as currently there does not exist on the market any system with a single sensor with these characteristics that allows neurologists to objectively detect the presence of PD symptoms and, moreover, enables a long-term objective diagnostic method.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que en la actualidad no tiene cura conocida. Aunque existen tratamientos que ofrecen al paciente una buena calidad de vida durante muchos años, los efectos adversos a la medicación, que aparece tras varios años de tratamiento, pueden afectarles gravemente. Estos efectos adversos se manifiestan en fluctuaciones, que los pacientes presentan a lo largo del día, entre los llamados periodos o estados motores ON y OFF. Durante los periodos denominados OFF aparecen los síntomas de la EP como son la rigidez, bradicinesia o alteraciones posturales. Durante los periodos ON los pacientes no presentan estos síntomas, pero pueden padecer, como efecto secundario de la medicación, unos movimientos exagerados e involuntarios muy incapacitantes, llamados discinesias. Estas fluctuaciones varían de un día a otro y pueden desencadenarse por un cambio en la alimentación o en la rutina diaria. El conocimiento de la evolución de estas fluctuaciones tanto a lo largo del día como a lo largo de la enfermedad es una información muy valiosa, no solo para que el neurólogo pueda pautar de forma efectiva la medicación, sino también para que el paciente pueda entender su enfermedad y conocer de forma precisa su evolución. En este sentido, la involucración y comprensión de la enfermedad y de su evolución son de vital importancia en la mejora de la calidad de vida del paciente y su entorno.

La tesis que este documento recoge es una aportación a la monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores en la EP mediante el uso de acelerómetros y tiene como objetivo diseñar un sistema sensor que sea capaz de monitorizar estas fluctuaciones de forma objetiva. Un dispositivo de estas características supondrá un avance notable en la práctica clínica ya que posibilitará un seguimiento personalizado y un ajuste de la medicación a las necesidades individualizadas de los pacientes. Además, abrirá la posibilidad a nuevas mejoras dentro del tratamiento y la diagnosis de la EP, como pueden ser el control en lazo cerrado de la administración de medicación, la utilización de ayudas tecnológicas de guiado al caminar (mediante pistas auditivas o hápticas) o monitorización continua y generación de informes y alarmas automáticos.

Partiendo de este objetivo general, que surge de una problemática médica, se propone una solución a través de un esquema metodológico procedente del mundo de la

ingeniería. Esta metodología permite modelizar y, en muchos aspectos, automatizar los pasos necesarios para desarrollar soluciones tecnológicas a problemáticas de carácter de monitorización médica. En esta tesis se presentan dos estudios clínicos. El primero, con 92 pacientes, tiene como objetivo generar una base de datos de señales inerciales procedente de pacientes con EP para el desarrollo de los algoritmos de monitorización de fluctuaciones en la EP. El segundo estudio, realizado en 23 pacientes, tiene como objetivo la validación de una parte de los algoritmos desarrollados dentro de esta tesis.

Las principales contribuciones de esta tesis han sido en el apartado del desarrollo algorítmico donde, a partir de las bases de datos generadas, se han desarrollado una serie de clasificadores basados en técnicas de aprendizaje supervisado que son el “*corazón*” del sistema. Estas contribuciones se articulan en cuatro algoritmos estructurados en forma de un único clasificador jerárquico. De entre los cuatro clasificadores, tres de ellos se encargan de la detección de síntomas motores que por sí solos representan una información muy valiosa en el seguimiento y diagnóstico de la EP. En esta tesis se propone, además, combinar la información proporcionada junto al cuarto detector, lo cual permite obtener un mapa muy preciso de la aparición de las fluctuaciones motoras a lo largo del día. Estos algoritmos están basados en clasificadores avanzados, concretamente máquinas de soporte vectorial (SVM) y en la extracción de características frecuenciales y temporales. La validación de los detectores aporta valores por encima del 90% de precisión en la detección de las fluctuaciones motoras y de las discinesias en más de 20 pacientes. Además, todo el proceso se ha diseñado bajo la supervisión de profesionales médicos que han dirigido la investigación para que la información que proporciona el grupo de algoritmos sea útil y efectiva en la praxis clínica habitual. Finalmente, se puede afirmar que el sistema completo supone un importante avance ya que en la actualidad no existe en el mercado ningún sistema con un único sensor de estas características que permita a los neurólogos conocer objetivamente la pauta de aparición de síntomas al cabo del día y que, además, permita un método diagnóstico objetivo a largo plazo.

TABLA DE CONTENIDO

1 Introducción	1
1.1 Visión introductoria a la enfermedad de Parkinson	2
1.2 Motivación	8
1.3 Marco de referencia.....	10
1.4 Objetivos.....	13

PARTE I: Estado del arte.

2 La Enfermedad de Parkinson	19
2.1 Introducción a los aspectos neurológicos de la EP.....	20
2.1.1 Los ganglios basales.....	21
2.1.1.1 Organización funcional de los ganglios basales: el circuito motor.....	25
2.1.1.2 Organización funcional de los ganglios basales: los circuitos transversales	28
2.1.2 Fisiopatología de la EP	31
2.1.3 Neurofisiología asociada a la EP y los síntomas motores.	35
2.1.3.1 Movimientos reflejos: rigidez	36
2.1.3.2 Movimientos automáticos: hipocinesia.....	37
2.1.3.3 Movimientos automáticos: temblor	38
2.1.3.4 Movimientos voluntarios: bradicinesia.....	39
2.1.3.5 Congelación de la marcha (Freezing of Gait - FoG)	43
2.2 La práctica clínica en la EP	44
2.2.1 Tratamiento de la EP	44
2.2.1.1 Precursor de la dopamina: L-Dopa.....	45
2.2.1.2 Agonistas dopaminérgicos	48
2.2.1.3 Otras medicaciones.....	49
2.2.1.4 Tratamiento quirúrgico	50
2.2.2 Efectos adversos de la medicación.....	51
2.2.2.1 Discinesias	51
2.2.2.2 Fluctuaciones motoras, los estados ON/OFF	52
2.2.3 Seguimiento y monitorización de la EP en la práctica clínica	54
3 Dispositivos, sensores y métodos en el seguimiento y monitorización de la EP	59
3.1 Reconocimiento de posturas y actividades de la vida diaria	61
3.2 Detección de bradicinesia	65
3.3 Detección de FoG	67
3.4 Detección de discinesias.....	69
3.5 Detección de estados motores	71
3.6 Evaluación puntual de síntomas motores en la EP.....	73

PARTE II: Contribuciones.

4 Metodología.....	79
4.1 Relación entre estados motores y los síntomas.....	84
4.2 Aproximación algorítmica a la detección de estados motores.....	86
5 Diseño y generación de la base de datos principal	89
5.1 Protocolo de la captura de datos	90
5.2 Diseño del estudio clínico	94
5.3 Sujetos del estudio y criterios de elegibilidad y exclusión.....	99
5.4 Instrumentos del estudio	100
5.5 Gold standard	105
5.5.1 Sincronización	106
5.5.2 Etiquetación de los videos	109
5.6 Análisis cuantitativo de la base de datos.	112
5.7 Conclusiones.....	118
6 Algoritmos para el seguimiento y monitorización de la EP	
6.1 Conceptos básicos relacionados con la generación y el desarrollo de algoritmos.....	122
6.1.1 Reconocimiento de patrones	123
6.1.2 Máquinas de vectores de soporte	127
6.1.3 Evaluación de algoritmos.....	132
6.2 Algoritmo de detección de bradicinesia.....	134
6.2.1 Resultados.....	142
6.2.1.1 Ajuste por paciente.....	142
6.2.1.2 Validación	143
6.3 Algoritmo de detección de congelación de la marcha (FoG).....	145
6.3.1 Algoritmo de Moore-Bächlin para la detección de FoG	145
6.3.2 Contextualización del FoG.....	147
6.3.3 Resultados.....	150
6.3.3.1 Ajuste por paciente.....	150
6.3.3.2 Validación	151
6.4 Algoritmo de detección de discinesias	153
6.4.1 Análisis a nivel de ventana.....	155
6.4.2 Análisis a nivel de minuto	159
6.4.3 Resultados.....	161
6.5 Estados ON y OFF	164
6.5.1 Ajuste automático de los umbrales de bradicinesia.....	165
6.5.2 Árbol de decisión para la detección de estados motores	169
6.5.3 Experimentos.....	172
6.5.4 Resultados.....	174

6.6	Discusión y conclusiones.....	176
7	Hardware del dispositivo para el seguimiento y monitorización de la EP	181
7.1	Especificaciones del diseño hardware	182
7.1.1	Estrategia de implementación <i>on-line</i> de los algoritmos de monitorización de síntomas de Parkinson.....	183
7.1.2	Especificaciones de usabilidad.....	188
7.1.3	Recopilatorio de requerimientos físicos y funcionales.	197
7.2	Diseño hardware del sensor.	200
7.3	Firmware del dispositivo para el seguimiento y monitorización de la EP.....	206
7.4	Validación técnica.....	211
7.4.1	Validación de los Algoritmos <i>on-line</i> vs <i>off-line</i>	211
7.4.2	Estudio de consumo.....	219
7.5	Conclusiones	222

PARTE III: Conclusiones

8	Conclusiones y trabajo futuro	227
8.1	Discusión y conclusiones.....	228
8.1.1	Conclusiones acerca de la metodología y la generación de la base de datos necesaria para el desarrollo de los algoritmos.	229
8.1.2	Conclusiones acerca del diseño de los algoritmos necesarios para la detección de estados motores.....	230
8.1.3	Conclusiones acerca del encapsulado de los algoritmos y diseño físico del <i>PD-logger</i>	232
8.2	Trabajo futuro	234
8.2.1	Trabajo futuro relacionado con las bases de datos generadas y estudios clínicos.....	234
8.2.2	Trabajo futuro relacionado con el bloque algorítmico.....	237
8.2.3	Trabajo futuro relacionado con el soporte físico del sensor.	239
8.3	Publicaciones.....	240
9	Referencias.....	243

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Estadios de la EP según la escala Hoehn and Yahr	58
Tabla 2: Recopilatorio de los trabajos presentados en la detección de bradicinesia.....	67
Tabla 3: Recopilatorio de los trabajos presentados en la detección de FoG.....	69
Tabla 4: Recopilatorio de los trabajos presentados en detección de discinesias.....	71
Tabla 5: Recopilatorio de los trabajos presentados la detección de estados motores	72
Tabla 6: Relación de síntomas a etiquetar en la base de datos.	111
Tabla 7: Datos sociodemográficos.....	112
Tabla 8: Resumen cuantificado de los síntomas registrados en la BD.....	113
Tabla 9: Resumen de síntomas registrados por estado motor en la DB	113
Tabla 10: Resultados del algoritmo analizado en 27 pacientes	143
Tabla 11: Resultados del algoritmo analizado en 7 pacientes.....	144
Tabla 12: Sensibilidad del algoritmo de detección de FoG.....	151
Tabla 13: Especificidad del algoritmo de detección de FoG	151
Tabla 14: Tabla de sensibilidad y especificidad en función de los episodios.	152
Tabla 15: Resultados de la evaluación de discinesia.....	161
Tabla 16: Total de minutos etiquetados.....	163
Tabla 17: Resultados de la evaluación de discinesia.....	163
Tabla 18: Resultados de la evaluación del algoritmo de ON/OFF.....	175
Tabla 19: Bloques de cálculo implementados,.....	186
Tabla 20: Listado de cuestiones planteadas en el QUEST.....	189
Tabla 21: Listado de cuestiones planteadas en el SUS.....	190
Tabla 22: Listado errores por ventana	213
Tabla 23: Listado errores para el algoritmo de bradicinesia.	215
Tabla 24: Listado errores para el algoritmo de discinesia.	216
Tabla 25: Estimación de la autonomía en función de la capacidad de la batería	221

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: James Parkinson junto a la primera página de “An Essay on the shaking palsy”	3
Figura 2. Imagen de un paciente de MoMoPa portando los sensores inerciales.....	10
Figura 3. Imagen promocional del proyecto HELP	11
Figura 4: Imagen donde se marcan las partes del encéfalo.....	21
Figura 5: Fisiología y núcleos que forman los ganglios basales.....	22
Figura 6: Esquema de la distribución y alcance de las vías dopaminérgicas.....	24
Figura 7: Esquema del circuito motor clásico, circuito directo y circuito indirecto.....	26
Figura 8: Esquema de los circuitos transversales.....	30
Figura 9: Dibujo que representa el temblor en las manos.....	38
Figura 10: Diagrama de bloques del proceso cerebral de movimiento.....	42
Figura 11: Tarro de carbidopa-levodopa de la farmacéutica Global©.....	47
Figura 12: Bomba de infusión gástrica de AbbVie©.....	47
Figura 13: Imagen de bomba de infusión de apomorfina de CANE Medical Technology©.....	48
Figura 14: Imagen de un DBS de la compañía Boston Scientific©.....	50
Figura 15: Relación entre las fluctuaciones motoras y la respuesta del paciente	53
Figura 16: Esquema de la metodología utilizada en esta tesis.....	80
Figura 17. Estructura definida para los algoritmos de detección de síntomas	88
Figura 18: Esquema de la sesión experimental mostrando la secuencia cronológica	98
Figura 19: Imagen del software para el registro de actividad de y síntomas.....	103
Figura 20: Aplicación de software para la sincronización de la señal.....	104
Figura 21: Imagen del sensor inercial	105
Figura 22: Resultado de prueba de sincronismo entre el sensor y un servidor NTP.....	107
Figura 23: Distribución por sexo y edad de los pacientes en la base de datos.....	113
Figura 24: Distribución por el índice del test Hoehn & Yahr.....	114
Figura 25: Distribución por el índice de la UPDRS parte III.....	115
Figura 26: Relación de pacientes con un síntoma concreto.....	116
Figura 27: Distribución de los pacientes en función del índice de FoG-Q.....	117
Figura 28: Distribución de los pacientes en función del índice de discinesias.....	118
Figura 29: Esquema de la aplicación de las técnicas de aprendizaje supervisado	125
Figura 30: Ejemplo de dos clases no separables en \mathfrak{R}^2	127
Figura 31: Hiperplano que separa las dos clases	128
Figura 32: Hiperplano que separa las dos clases.....	129
Figura 33: Esquema del algoritmo de detección de bradicinesia	135
Figura 34: Identificación de las fases del caminar	137
Figura 35: Graficas del peso en función del número de pasos.....	140
Figura 36: Señal de un paciente sin discinesias y la de un paciente con discinesias.....	154
Figura 37: Distribución de frecuencias del paciente 44 con el umbral calculado.....	166
Figura 38: Distribución de frecuencias del paciente 34 con el umbral calculado.....	167

Figura 39: Distribución de frecuencias del paciente 25 con el umbral calculado.....	168
Figura 40: Ejemplo de diario de paciente comparado con la salida del algoritmo.....	174
Figura 41 :Esquema temporal de la adquisición de datos.....	185
Figuras 42 y 43: Distribución de las respuestas en las preguntas 2 y 3 del SUS.	190
Figura 44 : Distribución de las respuestas en la pregunta 4 del SUS.....	191
Figura 45: Distribución de las respuestas en las pregunta 7 del SUS.....	192
Figura 46 y 47: Distribución de las respuestas en las preguntas 8 y 10 del SUS.....	192
Figura 48: Distribución de las respuestas en las pregunta 9 del SUS.....	193
Figura 49 y 50: Distribución de las respuestas en las preguntas 1 y 2 del QUEST.....	194
Figura 51: Distribución de las respuestas en las pregunta 3 del QUEST.	195
Figura 52 : Distribución de las respuestas en las pregunta 5 del QUEST.	195
Figura 53: Distribución de las respuestas en las pregunta 4 del QUEST.	196
Figura 54: Distribución de las respuestas en las pregunta 6 del QUEST	196
Figura 55: Distribución de las respuestas en las pregunta 7 del QUEST.	197
Figura 56: Imagen de la caja utilizada (modelo S-261707).....	201
Figura 57: Imagen de la PCB recomendada para la caja de New age enclosures.....	201
Figura 58: Imagen de la caja modelo S-261707 de New age enclosures	203
Figura 59: Fotografías de la PCB del <i>PD-logger</i>	206
Figura 60: Esquema de bloques de la organización por prioridades del firmware.....	207
Figura 61: Esquema de la interrelación entre máquinas de estado y periféricos.....	210
Figura 62: Tramo de señal de un paciente caminando	212
Figura 63: Grafica con la salida de los algoritmos <i>on-line</i> y <i>off-line</i>	212
Figura 64: Graficas con la salida de los algoritmos <i>on-line</i> y <i>off-line</i>	214
Figura 65: Graficas con la salida de los algoritmos <i>on-line</i> y <i>off-line</i>	215
Figura 66: Captura de pantalla con la señal temporal de ejecución de los algoritmos.....	216
Figura 67: Captura de pantalla del programa CubeMx	217
Figura 68: Grafica con el tiempo de ejecución de los bloques principales del sistema.	218
Figura 69: Imagen del multímetro de mesa Agilent 34405A.	220
Figura 70: Grafica del consumo del <i>PD-logger</i> durante 19 min.	221

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo desorden neurodegenerativo crónico en prevalencia por detrás del Alzheimer. Los tratamientos actuales, basados en la reposición de dopamina, tratan de paliar los síntomas, pero en la actualidad la EP no tiene cura conocida. Aunque estas medicaciones ofrecen una buena calidad de vida al paciente durante muchos años, aparecen efectos adversos tras el transcurrir de los años de tratamiento. Estos efectos adversos se manifiestan en fluctuaciones, que los pacientes presentan a lo largo del día, entre los llamados periodos o estados motores ON y OFF. Durante los periodos denominados OFF aparecen los síntomas más incapacitantes de la EP como son la rigidez, bradicinesia o alteraciones posturales. Durante los periodos ON los pacientes no presentan estos síntomas, pero pueden padecer, como efecto secundario de la medicación, las llamadas discinesias. El término discinesia se aplica a cualquier movimiento involuntario de naturaleza coreica, como un baile repetitivo, o adoptando posturas distónicas o de retorcimiento que suelen afectar a tronco, extremidades, cuello y cabeza. Estas fluctuaciones varían de un día a otro y pueden desencadenarse por un cambio en la alimentación o en la rutina diaria. El conocimiento de la evolución de estas fluctuaciones tanto a lo largo del día como a lo largo de la enfermedad es una información muy valiosa, no solo para que el neurólogo pueda pautar de forma efectiva la medicación, sino también para que el paciente pueda entender su enfermedad y conocer de forma precisa su evolución. En este sentido, la involucración y comprensión de la enfermedad y de su evolución son de vital importancia en la mejora de la calidad de vida del paciente y su entorno.

Esta disertación trata de ser una aportación a la monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores en la EP mediante el uso de acelerómetros y tiene como objetivo práctico diseñar un sistema sensor que sea capaz de monitorizar estas fluctuaciones de forma objetiva. Un dispositivo de estas características supondrá un avance notable en la práctica clínica ya que posibilitará un seguimiento personalizado y un ajuste de la medicación a las necesidades individualizadas de los pacientes. Además, abrirá la posibilidad a nuevas mejoras dentro del tratamiento y la diagnosis de la EP.

La presente tesis se centra en el uso de la tecnología para monitorizar la enfermedad de Parkinson con fines terapéuticos, y se ha dividido en tres grandes partes que aúnan los bloques conceptuales que la componen. El apartado de introducción recoge una visión preliminar de la EP, las motivaciones de esta tesis, el marco de trabajo y finalmente los objetivos. La parte I se centra en presentar el estado del arte tanto de la vertiente más médica como de la técnica. Por ultimo en la parte II se presentan cada una de las contribuciones que se han realizado.

1.1 Visión introductoria a la enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo¹ crónico que conduce irremediabilmente, al cabo de los años, a una incapacidad total. Aunque frecuentemente es clasificada como un trastorno del movimiento, la EP también presenta alteraciones en la función cognitiva, en la expresión de las emociones y en las funciones autónomas. La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo por su frecuencia, siendo el primero la enfermedad de Alzheimer. Desde un punto de vista clínico, en la EP hay cuatro síntomas cardinales, es decir, síntomas de la enfermedad que dan lugar a su diagnóstico:

¹ Tipo de enfermedades que agrupa a un género de desórdenes cognitivos, tales como, enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, y esclerosis múltiple. Estos trastornos se deben a un aumento anormal en los procesos de muerte celular en el cerebro.

- **Temblo en reposo:** Es un tipo de movimiento de agitación. El temblor, a menudo, es más notorio en las manos y los brazos, pero puede afectar a cualquier parte del cuerpo, incluso la cabeza o las cuerdas vocales.
- **Rigidez:** Tensión muscular involuntaria o aumento del tono muscular exagerados que interfieren en la actividad normal de los músculos.
- **Bradicinesia:** La bradicinesia es la lentitud en el movimiento y agrupa tres términos: acinesia, bradicinesia e hipocinesia que significan literalmente ausencia, enlentecimiento y disminución progresiva de movimientos.
- **Alteración postural:** Una persona con alteración postural puede tener una posición encorvada, con la cabeza inclinada y los hombros caídos. Pueden desarrollar una inclinación hacia delante o hacia atrás, y sufrir caídas que causan lesiones.

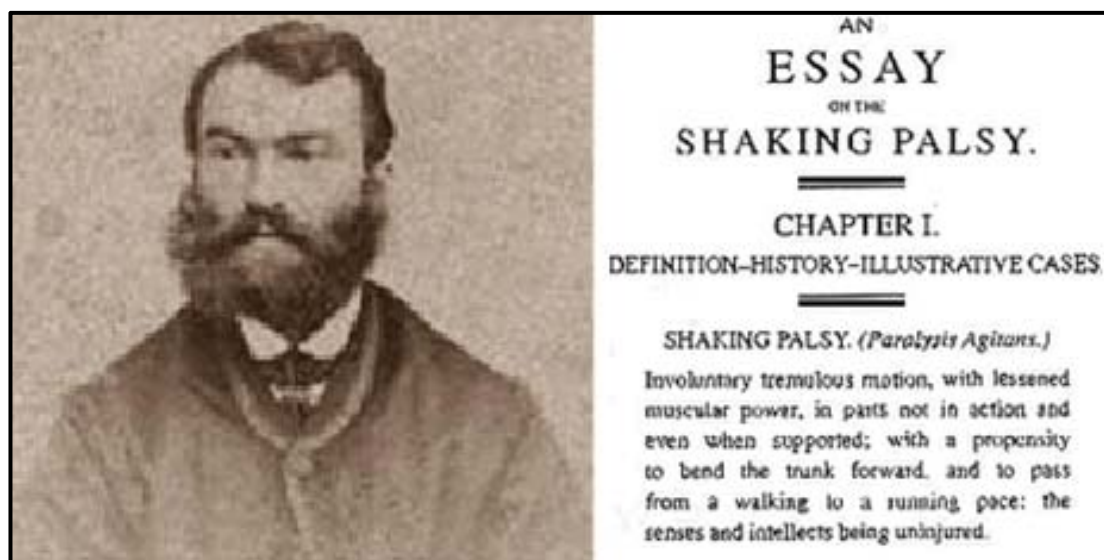


Figura 1: Imagen de James Parkinson junto a la primera página de su libro “An Essay on the shaking palsy”

Además, la postura flexionada y la congelación de la marcha (“Freezing of Gait” - FoG) están incluidas entre los elementos clásicos parkinsonianos en la EP. El termino congelación se refiere a periodos transitorios en los cuales se interrumpe la actividad

voluntaria que está realizando el paciente. Cuando estos bloqueos se manifiestan durante la marcha y la imposibilitan se denomina FoG. Durante estos episodios el paciente siente los pies pegados al suelo y no es capaz de levantarlos, provocando un movimiento vacilante con movimientos de las piernas generados por los intentos fallidos de levantar los pies del suelo. La aparición del FoG está muy ligado al entorno del paciente y puede aparecer cuando se realizan giros, o al pasar a través de lugares estrechos, tales como una puerta.

La primera descripción manuscrita de la EP se encuentra en el Ayurveda, que es reconocido como el sistema médico más antiguo del mundo (s. VI a.c.). El nombre ayurdérico de la EP es Kampavata (Kampa= Temblor; Vata = responsable del movimiento). En el Caraka Samhita, uno de los textos que conforman este tratado, ya se recoge su sintomatología clásica [1].

A pesar de la existencia de referencias muy anteriores a 1817 sobre la EP, la enfermedad tomó relevancia al ser descrita por primera vez, de acuerdo a los estándares de la medicina moderna, en 1817 por el médico británico James Parkinson en su libro *“An Essay on the shaking palsy”* [2]. Tal y como indica el título, el nombre con el que se *“bautizó”* la enfermedad fue *“parálisis agitante”*. En este libro, J. Parkinson describe sistemáticamente, a partir de la observación continuada, la sintomatología que se presenta en seis pacientes. En la introducción de su libro se describe la enfermedad de la siguiente forma:

“The disease is of long duration: to connect, therefore, the symptoms which occur in its later stages with those which mark its commencement, requires a continuance of observation of the same case, or at least a correct history of its symptoms, even for several years.

.... the writer has had the opportunities of availing himself, and has hence been led particularly to observe several other cases in which the disease existed in different stages of its progress.”

“La enfermedad es de larga duración y para conectar los síntomas que se producen en sus últimas etapas con los que marcan su comienzo, se exige una continuidad en la observación del mismo caso, o al menos una correcta historia de sus síntomas, incluso de varios años.

... el escritor ha tenido la oportunidad de hacerlo él mismo, y por lo tanto se ha dedicado sobre todo a observar varios casos en los que existía la enfermedad en diferentes etapas de progresión.”

El nombre con el que se denomina actualmente la parálisis agitante se lo debemos al neurólogo francés Jean Martin Charcot² que en 1877, y según le manifestó a Souques³ [3], acuñó el epónimo de EP para referirse a la parálisis agitante, en primer lugar como tributo a J.Parkinson y en segundo término por compasión hacia los pacientes, ya que en aquellos años esta denominación estaba asociada a una enfermedad mortal de largo recorrido y además con una evolución muy dolorosa.

Además de “rebautizar” la EP, Charcot la catalogó dentro de las neurosis sin lesión estructural causal. Además, describió el temblor como síntoma cardinal que, al inicio de la enfermedad, se limita solo a un miembro y poco a poco se torna generalizado. En sus trabajos, Charcot asocia también la aparente debilidad muscular⁴, síntoma común en los primeros diagnósticos de la EP, a la rigidez que prevalece en los músculos y, además, identifica en los pacientes alteraciones posturales características [4]. Posteriormente, Trétiakoff [5], en 1919, descubrió evidencias de una variedad de lesiones degenerativas asociadas a la EP, además destacó la reducción del número de células pigmentadas en la sustancia negra y relacionó estos cambios con las anomalías del tono muscular que presentaban los pacientes [6].

El tratamiento racional de la EP comienza en 1957 gracias al descubrimiento de la dopamina como un neurotransmisor putativo por parte de Carlsson et al. en Lund (Suecia), hallazgo que le valió el premio nobel de medicina en el año 2000. Además, 3 años después, Ehringer y Hornykiewicz hallaron una correlación de niveles bajos de dopamina en el núcleo estriado en pacientes con EP [7–10].

² Jean-Martin Charcot, (1825 - 1893), neurólogo francés, profesor de anatomía patológica, titular de la primera cátedra de neurología del mundo en una escuela de neurología en la Salpêtrière . Fundador junto a Guillaume Duchenne de la neurología moderna y uno de los más reconocidos médicos franceses.

³ Alexandre-Achille Souques (1860 - 1944) fue un neurólogo francés que realizó una extensa investigación de la enfermedad de Parkinson.

⁴ En los primeros diagnósticos de la parálisis agitante (así lo describe J. Parkinson) algunos de los síntomas que hoy en día asociamos a la bradicinesia (ausencia, enlentecimiento o disminución de movimientos) y a la rigidez se asociaba a una debilidad muscular.

La levodopa, también conocido como L-dopa, es el precursor metabólico de la dopamina (es, por lo tanto, el componente necesario para la producción de dopamina) y genera su producción en el cerebro. Una de las características principales de la L-dopa, en contraste con la dopamina, es que puede atravesar la barrera hematoencefálica⁵. Los efectos producidos por la administración intravenosa de elevadas dosis de L-dopa en pacientes con EP fueron espectaculares y, por primera vez, una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central tenía su correlato anatomopatológico y bioquímico⁶ y, además, la terapia de reposición con el neurotransmisor en déficit parecía revertir por completo la sintomatología y producir la curación de la enfermedad de forma temporal [6]. Sin embargo, los problemas prácticos que planteaba la terapia con levodopa eran importantes debido a que la intolerancia era frecuente, se requerían dosis muy elevadas y la duración del efecto era breve.

En 1965 W. Birkmayer ensayó con un fármaco denominado benserazida, desarrollado originalmente por P.H la Roche como remedio contra la ansiedad y la hipertonia⁷. En un principio Birkmayer trató de realizar una experimentación clínica para comprobar la efectividad del fármaco en pacientes de corea de Huntington⁸. El resultado del ensayo demostró que estos pacientes presentaban un empeoramiento de su situación. Debido a que habitualmente los fármacos que empeoran la corea benefician a pacientes con EP y viceversa, Birkmayer inició un estudio sobre la benserazida en enfermos de EP, del cual resultó que la administración conjunta con L-dopa prolongaba la duración del efecto de la levodopa y aumentaba enormemente su potencia. Posteriormente, se demostró que la carbidopa [11] tenía el mismo efecto. Actualmente estas sustancias son la base para el tratamiento de la enfermedad [6]. A pesar del notable avance que suponen estos medicamentos en la calidad de vida de los enfermos, cabe señalar que se trata de un tratamiento sintomatológico que no detiene la progresión de la enfermedad.

⁵ Es la barrera la formada por el conjunto de meninges, vasos sanguíneos y el líquido cefalorraquídeo que tiene la función fisiológica de impedir que las sustancias de la circulación sanguínea puedan pasar al líquido cefalorraquídeo.

⁶ Por primera vez en una enfermedad neurodegenerativa se conseguía relacionar las causas físicas de la sintomatología dentro del cerebro con los procesos bioquímicos asociados.

⁷ Tono muscular exagerado. Clínicamente se percibe como una sensación de resistencia aumentada al movilizar pasivamente, un segmento de la extremidad de un paciente en decúbito y relajado.

⁸ Trastorno neurodegenerativo hereditario cuyo síntoma más evidente es la corea, que consiste en movimientos espasmódicos rápidos y súbitos de los brazos, las piernas, la cara y otras partes del cuerpo

En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias que incluyen, entre otras, la introducción de agonistas dopaminérgicos de diferente naturaleza o formulaciones de levodopa de liberación lenta que han mejorado sustancialmente la efectividad y duración del tratamiento de la EP. Además, sobre la base del concepto de neuroprotección, la búsqueda de soluciones se está ampliando a fármacos capaces de ralentizar o detener la progresión de la muerte celular en el cerebro.

A pesar del avance que ha sufrido el tratamiento de esta enfermedad en los últimos años gracias a la levodopa, el tratamiento presenta complicaciones graves. Durante los primeros años de tratamiento, los pacientes responden en forma estable y no presentan síntomas motores durante prácticamente todo el día. Sin embargo, después de varios años se reduce la duración del efecto de la medicación y los pacientes fluctúan a lo largo del día entre los llamados periodos o estados motores ON y OFF⁹. Durante los periodos denominados ON, los pacientes tienen el control de sus movimientos y no suelen presentar los síntomas más incapacitantes de la EP. Durante los periodos OFF reaparecen los síntomas de la EP. Además, el paciente tiende a presentar, con el tiempo y como efecto secundario, discinesias en los periodos en que la medicación hace efecto, o sea en los periodos ON. El término discinesia inducida por levodopa, se refiere a unos movimientos exagerados e involuntarios que ocurren, generalmente, después de un tratamiento prolongado con levodopa. El término discinesia se aplica a cualquier movimiento involuntario de naturaleza coreica, como un baile repetitivo, o adoptando posturas distónicas o de retorcimiento que suelen afectar a tronco, extremidades, cuello y cabeza.

Cuando el paciente empieza a fluctuar de forma ostensible, aumentar la dosis no produce mayor beneficio; en cambio puede redistribuirse la dosis para acercar las tomas evitando así los periodos OFF. En el momento que estas fluctuaciones se tornan incontrolables la única opción es cambiar el modo de administración o buscar terapias alternativas. En los primeros estadios de la enfermedad, cuando las fluctuaciones motoras son controlables, la levodopa se administra en forma de pastillas. Cuando la respuesta del paciente a las pastillas empeora, al cabo de años de ingesta oral, se suele

⁹ En la fase moderada o grave de la enfermedad se pueden dar hasta 3 o 4 cambios al día

pasar a administrar la medicación por medio de bombas de infusión. Esta administración continua presenta menos oscilaciones del medicamento en sangre minimizando así el efecto de las fluctuaciones motoras. Si la reacción a la medicación es muy adversa existen otras opciones terapéuticas como es la estimulación cerebral profunda (DBS). Pero estas terapias se encuentran poco desarrolladas en la actualidad y presentan riesgos considerables y, además, debido precisamente a estos riesgos asociados, solo está indicada para un grupo reducido de pacientes.

1.2 Motivación

La EP es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se manifiesta por un amplio espectro de síntomas motores y no motores. Esto supone que la diagnosis basada en la apreciación del paciente o incluso en sus anotaciones es muchas veces ineficiente y subjetiva. Cuando se tiene una visión general de la enfermedad, y de la forma de tratarla en la actualidad, se observa que los profesionales clínicos tienen un déficit de herramientas que les permitan evaluar de forma objetiva la evolución del estado motor del paciente a lo largo del día en sus actividades de la vida diaria. El conocimiento en detalle de la aparición y severidad de las fluctuaciones motoras es fundamental para la correcta dosificación de la medicación o incluso, para imponer un cambio terapéutico. Este conocimiento se obtiene actualmente mediante la consulta directa al paciente, la realización de cuestionarios estándares o pidiendo al paciente que rellene diarios con la evolución de los síntomas a lo largo de unos días. Por lo tanto, la información de la que dispone el neurólogo es, por un lado, sesgada ya que, mediante los cuestionarios estándar, se obtiene una información precisa pero puntual, y por otro, es inexacta ya que el paciente muchas veces no es capaz de reconocer, identificar o recordar sus propios síntomas. La investigación propuesta tiene como objetivo **diseñar un sistema sensor que sea capaz de detectar y contabilizar de forma objetiva los síntomas motores de la EP**. Este sistema, basado en información procedente de un sensor inercial, debe ser capaz de evaluar y contextualizar la información inercial en tiempo real y almacenarla de forma eficiente en una memoria interna de forma permanente.

La idea subyacente es la **creación de un sistema que pueda sustituir los diarios de paciente**, que son un sistema de monitorización completamente subjetivo, a modo de lo que sería un Holter cardiaco. Un dispositivo que permita la monitorización continua de los síntomas motores en los pacientes de EP **supondrá un avance notable en la práctica clínica y tendrá un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en el seguimiento y diagnóstico de la EP**. Abrirá, además, la **posibilidad de un seguimiento más personalizado y de un mejor ajuste de medicación a las necesidades individualizadas**. Además, la consecución de un sistema de estas características abrirá un mundo de posibilidades dentro del tratamiento y la diagnosis de la EP, como puede ser el **control en lazo cerrado de la administración de medicación, la utilización de métodos de ayuda automáticos (mediante actuaciones auditivas, hápticas o visuales) o monitorización continua y generación de informes automáticos**.

La mejora de la calidad de vida se puede alcanzar desde varias vertientes con la ayuda de un dispositivo como el descrito. La primera y más obvia es ayudando a mejorar la detección objetiva y temprana de síntomas motores en las fases de la enfermedad en las cuales se reduce el efecto de la medicación y surgen estas complicaciones. Este conocimiento permitirá actuar antes y de forma más eficiente mediante terapias farmacológicas o de otros tipos, permitiendo una mejor respuesta y aceptación por parte del paciente. Otro beneficio de las medidas objetivas proporcionadas por el dispositivo portable residirá en el diagnóstico de la evolución de la EP, ya que un mejor conocimiento de la enfermedad y su evolución conlleva un mejor tratamiento.

Otro campo que se verá beneficiado por una herramienta de estas características es el de la investigación clínica o epidemiológica. Estos estudios suelen ser caros y laboriosos por lo que a menudo la restricción de los recursos limita el rigor metodológico. Los estudios basados en trastornos del movimiento son especialmente complicados, en primer lugar, por la falta de marcadores que establezcan un diagnóstico inequívoco y, en segundo lugar, por la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos. **Un dispositivo de monitorización continua de síntomas motores permitirá, por un lado, uniformizar y objetivar estos criterios, y por otro abaratar enormemente el coste por usuario en este tipo de estudios de la EP**.

A partir de este momento, y a lo largo del texto, al sensor de monitorización continúa de los síntomas y estados motores en pacientes de EP, que se ha desarrollado en esta tesis, se le denominará *PD-logger*.

1.3 Marco de referencia

Esta tesis se enmarca dentro de las líneas principales de investigación y desarrollo del Centro de Estudios Tecnológicos para la Atención de la Dependencia y la Vida Autónoma (CETpD) de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). El CETpD es un centro tecnológico de investigación multidisciplinar que trabaja en constante colaboración con centros médicos de España y Europa. Algunos centros colaboradores son la Fondazione Santa Lucia (Roma, Italia), el Hospital de Maccabi (Tel Aviv, Israel) y la Clínica Teknon (Barcelona, Catalunya, España). Cabe mencionar también la estrecha colaboración con la Fundació Sant Antoni Abat (Vilanova i la Geltrú, Catalunya, España). Actualmente el centro colabora en diversos proyectos de ámbito nacional y europeo.



Figura 2. Imagen de un paciente de MoMoPa portando los sensores inerciales.

Una de las líneas prioritarias de investigación dentro del centro es el estudio de la EP con la clara intención de contribuir a mejorar, no solo el tratamiento de la enfermedad, sino también la calidad de vida de los enfermos. Esta línea de trabajo se inició en 2008 cuando, aprovechando los conocimientos y desarrollos propios de los que ya disponía el centro, se puso en marcha un proyecto llamado “Monitorización de la movilidad de enfermos de Parkinson con fines terapéuticos” (*MoMoPa*). Este proyecto utilizaba sistemas inerciales con el propósito de detectar estados ON y OFF. Este proyecto empezó en 2009 y acabó a mediados del 2011.

También en 2009 y hasta 2013 el CETpD fue partner tecnológico en el proyecto “Home-based Empowered Living for Parkinson’s Disease (*HELP*)”, premio al mejor proyecto europeo en 2013 de Ambient Assisted Living. En este proyecto se implementó un sistema inalámbrico de infusión de apomorfina y una primera versión de un sistema de monitorización de estados motores que ofrecía a los profesionales clínicos información útil para tomar una decisión de cambiar la dosis de infusión. Aunque los resultados de los proyectos fueron esperanzadores, dejaron patente el largo camino que quedaba por recorrer hasta poder desarrollar un sistema útil y usable. La experiencia en estos proyectos aportó un conocimiento profundo de la enfermedad y de las diferentes problemáticas asociadas a este tipo de sistemas.



Figura 3. Imagen promocional con parte de los elementos desarrollados en el proyecto *HELP*

A raíz de toda esta experiencia acumulada, en 2011 se inició un proyecto financiado por la Unión Europea y coordinado desde el CETpD llamado “Personal Health Device for the Remote and Autonomous Management of Parkinson’s Disease (*REMPARK*)”. En este proyecto se proponía crear la base de datos ambulatoria con pacientes de EP más grande del mundo hasta el momento y el desarrollo de un sistema integral de soporte a los enfermos de la EP centrado en la detección automática de síntomas. Además, en 2012 se inició el proyecto *MoMoPa2*, que es la continuación de los trabajos ya iniciados en 2009. Los trabajos incluidos en la presente tesis se han desarrollado a caballo entre estas dos últimas iniciativas.

La propuesta formulada y abordada por el CETpD ha sido, desde un principio, la utilización de sensores inerciales para monitorizar las actividades de la vida diaria y detectar síntomas asociados a la EP. La decisión de la utilización de sistemas inerciales se basa en que, actualmente, son los únicos sensores disponibles en el mercado que presentan las siguientes características:

- Por su tamaño pueden llevarse fácilmente (pueden ser “vestidos”, que sería la traducción del concepto “wearable” en inglés) sin interferir en las actividades de la vida diaria del paciente.
- Por su bajo consumo pueden alimentarse a través de batería y además realizar monitorizaciones largas (como mínimo 24 horas) de las actividades del paciente.
- Proporcionan información precisa relativa al movimiento humano y, en consecuencia, de los síntomas motores.

Las primeras pruebas con sensores inerciales en pacientes con EP, que se desarrollaron en el CETpD, se realizaron con diversos sensores distribuidos por el cuerpo y demostraron la posibilidad de detectar determinados síntomas motores desde diversas partes del cuerpo. Obviamente, algunos síntomas se detectaban mejor desde algunas zonas específicas del cuerpo, pero se constató que los movimientos derivados de los síntomas de interés se reflejan en mayor o menor medida en el tronco. Desde el punto de vista de usabilidad se comprobó que la **utilización de un único sensor en la cintura facilita enormemente su uso por parte del usuario y disminuye drásticamente la complejidad de posicionamiento y anclaje del sistema**. En base a esta experiencia la decisión de utilizar un único sensor en la cintura, que además sea cómodo, es primordial para el diseño de un sistema que el usuario pueda usar en su vida

diaria y además pueda ser ampliamente aceptado por el paciente. En un sistema como el propuesto esta especificación adquiere además suma importancia, ya que los pacientes de EP presentan problemas motores que les pueden imposibilitar el uso de sistemas complejos o difíciles de anclar y posicionar en el cuerpo.

En el marco del proyecto *MoMoPa* se centraron los objetivos en desarrollar algoritmos basados únicamente en la información de un único sensor posicionado en la cintura. Al final del proyecto se desarrolló una primera versión de algoritmos capaces de medir fluctuaciones motoras, pero la validación y desarrollo se realizó en un número reducido de pacientes con el consiguiente riesgo de una generalización deficiente. Por otro lado, en estas pruebas se constató que algunos de los síntomas que se presentan en la EP no se pueden medir de forma fiable en laboratorio (ambientes controlados), ya que se perturba la aparición y severidad en comparación con su aparición natural en las actividades de la vida diaria. Debido a la restricción del uso de un único sensor en la cintura y de la imposibilidad de realizar las experiencias en laboratorio, se detectó la necesidad de realizar un estudio con un diseño diferente, del cual se pudieran desarrollar algoritmos nuevos más eficientes y con una capacidad de generalización mayor en base a los que ya se habían diseñado. Además, este estudio debía servir también como validación de los algoritmos y, por lo tanto, el número de pacientes incluidos debía ser muy superior al que se había manejado hasta entonces. Es en ese punto donde arranca esta tesis que se basa en la experiencia inicial del proyecto *MoMoPa* conjuntamente con el conocimiento de unas necesidades técnicas muy concretas que el sistema final debe cumplir para ser útil y usable.

1.4 Objetivos

El objetivo principal de esta propuesta de tesis es contribuir a mejorar la calidad de vida de los enfermos de EP ofreciendo a los profesionales médicos una medida objetiva y precisa de la evolución diaria de la sintomatología motora del paciente a través de un único dispositivo fácilmente portable. Partiendo de este objetivo general, que surge de una problemática médica, se propone una solución a través de un esquema metodológico procedente del mundo de la ingeniería. Esta metodología, que se presenta

en detalle en el capítulo 4, propone una serie de pasos que guían el camino hacia la consecución del objetivo principal. De forma muy resumida esta metodología propone, como primer paso, la generación de una serie de algoritmos, basados en técnicas de aprendizaje automático, capaces de monitorizar los síntomas motores en la EP a través de la generación de una base de datos representativa con pacientes de EP. A partir de estos algoritmos, se desarrollaría el hardware y el firmware que compondrían el *PD-logger* propiamente dicho. Las tareas que se desprenden de esta metodología se pueden estructurar en tres bloques. El primer bloque es la definición de una metodología de experimentación que permita desarrollar algoritmos. Se trata concretamente de aproximar los conceptos de la recogida y creación de bases de datos, que se usan en el contexto de la ingeniería, al mundo médico.

El desarrollo de algoritmos es el segundo de los bloques de esta tesis. Como se presentará en el apartado de estado del arte, la mayoría de investigadores de este campo optan por utilizar múltiples sensores y sistemas muy complejos que imposibilitan la futura utilización de un sistema final en la vida diaria del usuario. En este sentido, en el ámbito de esta tesis, se emplea un único sensor ubicado en la cintura del paciente. Además, es muy importante que los algoritmos estén incrustados dentro de un dispositivo de bajo consumo, ya que es la única forma que el *PD-logger* tenga una duración de batería y un uso razonables con respecto a las especificaciones de usabilidad y manejo.

El desarrollo del hardware y el software que lo controla (firmware) es el tercer bloque. El *PD-logger* debe ser capaz de soportar el procesamiento de los algoritmos y controlar los diversos periféricos necesarios, todo ello cumpliendo las especificaciones de manejo y usabilidad. El diseño del firmware, que no solo procesa la información proveniente de los sensores primarios, sino que a la vez controla las comunicaciones entre los diferentes elementos del sensor de forma eficiente, es otro de los grandes hitos que se presentan en esta propuesta de tesis.

Desde el objetivo principal y los diversos bloques que se han presentado, se pueden definir una serie de objetivos concretos que se listan a continuación:

- Diseñar una metodología efectiva y científicamente válida que permita realizar el desarrollo de algoritmos para la monitorización de síntomas y fluctuaciones motoras de la enfermedad de Parkinson.
- Generar una amplia base de datos que pueda utilizarse para la extracción de conocimiento necesario en la implementación de los anteriormente referidos algoritmos. Para ello se ha de diseñar y realizar la experimentación para la recolección de datos de forma que se cumplan los criterios éticos, médicos, científicos y tecnológicos de acuerdo con la metodología que se establezca.
- Diseñar los algoritmos necesarios para la detección de estados motores y que, además, cumplan una serie de requerimientos de procesado y memoria muy estrictos. Estos algoritmos estarán basados en el conocimiento y características contenidos en la base de datos desarrollada.
- Diseñar un hardware capaz de soportar la ejecución en tiempo real de los algoritmos desarrollados y que, además, cumpla las especificaciones de duración de batería, comunicaciones, almacenamiento y usabilidad requeridos.
- Encapsular y validar los algoritmos desarrollados. El diseño de los algoritmos proporciona una serie de detectores cuya implementación no es la adecuada para su ejecución en la plataforma hardware final. Es por este motivo que se hace necesario la adaptación y rediseño de los algoritmos. Esta nueva versión, que se ejecuta en el microprocesador del dispositivo, debe proporcionar los mismos resultados (o con un error admisible) que la versión original.
- Diseñar el firmware del sistema que debe de ser capaz de controlar todos los dispositivos y periféricos de forma eficiente. y, además, integrar correctamente la ejecución *on-line* de los algoritmos diseñados, en su versión encapsulada.

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

PARTE I: Estado del arte

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

2 LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El intento de resolver una problemática médica conlleva que se debe trabajar con parámetros del mundo de la medicina. El autor de esta tesis, y el equipo del CETpD, se han dedicado durante años al estudio y caracterización de los síntomas motores en la EP. Este trabajo ha supuesto un largo camino de estudio y comprensión de la sintomatología y fisiopatología de la enfermedad. Este capítulo pretende dar una visión del camino recorrido. Para el lector de perfil no médico algunos puntos serán más didácticos y comprensibles mientras que otros serán más complejos y difíciles de seguir; pero todo lo presentado en este capítulo ha sido de notable importancia en la evolución del trabajo que se presenta ya que ha sido la base de la toma de decisiones que lo han dirigido. De esta forma las secciones dedicadas a la descripción de los ganglios basales (2.1.1) y la fisiopatología de la enfermedad (2.1.2) son los más difíciles de seguir si no se tiene una formación en el ámbito médico, mientras que los dedicados a la práctica clínica y a la descripción de los síntomas (2.1.3 y 2.2) son más comprensibles para lectores sin formación médica. El autor ha realizado el esfuerzo de segregar las dos partes de forma que sean dos unidades con entidad propia y que no sea necesario leer las dos partes para entenderlas. Para aquellos lectores que no tengan interés en un conocimiento más profundo de la enfermedad pero que les interese tener una visión más genérica de la visión clínica y del trabajo que aquí se presenta, se recomienda que se dirijan directamente al apartado 2.1.3 saltando la parte más relacionada con el campo de la neurología.

2.1 Introducción a los aspectos neurológicos de la EP.

La EP es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta en múltiples aspectos. Los especialistas clínicos subdividen los síntomas que van apareciendo en el transcurso de la enfermedad en dos grandes grupos: síntomas motores y síntomas no motores. Los síntomas motores son aquellos relacionados con el movimiento y son el objeto de estudio. Aunque no sea el foco de esta tesis, los síntomas no motores son una parte importante y muy incapacitante de esta patología ya que los enfermos de la EP pueden presentar, entre otras, apatía, dolor, dificultades sexuales, incontinencia, problemas de adicciones y control del impulso, demencia y desordenes del sueño.

Comprender mínimamente como se manifiestan los síntomas que se van a estudiar y los mecanismos y lesiones que los originan resulta imprescindible para poder abordar el diseño y la problemática que presenta el desarrollo de sistemas tecnológicos asociados con la EP. Es por ello que en este apartado se explica, de forma sencilla, una visión simplificada sobre los mecanismos del cerebro implicados y como aparentemente son perturbados a causa de los daños cerebrales que infringe la EP. En consecuencia, este capítulo se subdividirá en diferentes apartados de acuerdo a cada uno de los grupos sintomatológicos que presenta la EP. De esta forma, se dispondrá de una visión completa de toda la sintomatología motora descrita en la literatura y, en consecuencia, de una base sólida que resulta necesaria para abordar y entender el trabajo que se ha desarrollado en esta tesis.

Aunque se han descrito diversos tipos de lesiones asociadas a la EP en diferentes partes del cerebro, parece que la parte más afectada, y la que provoca la mayor parte de la sintomatología motora, son los ganglios basales. Es por este motivo que en este capítulo se ofrece una visión simplificada de los mismos abordando los aspectos básicos esenciales para entender los siguientes apartados de este trabajo.

2.1.1 Los ganglios basales

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos de sustancia gris¹⁰ que se encuentran en la región ventral del diencefalo (región 2 de la Figura 4), alrededor del tálamo (región 6 de la Figura 5) e hipotálamo.

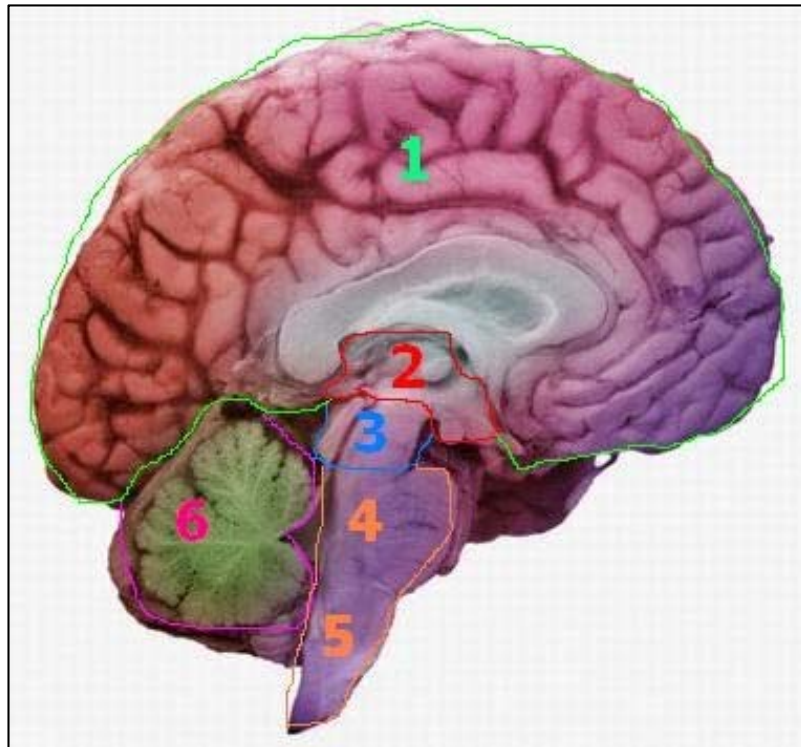


Figura 4: Imagen donde se marcan las partes del encéfalo. El procencéfalo está compuesto por el telencéfalo (1) y el diencefalo (2), el mesencéfalo (3) y el rombencéfalo (protuberancia (4) y bulbo raquídeo (5) y el cerebelo (6)

El tálamo es la estructura neuronal más voluminosa de esta zona del diencefalo. Se trata de una estructura que está conformada por 80 núcleos neuronales agrupados en territorios. El tálamo se encarga de recibir los estímulos sensoriales que llegan al cerebro, con excepción del olfato. Los estímulos dirigidos a la corteza cerebral se filtran en el tálamo, donde se decide si siguen o terminan su camino; esto último ocurre cuando

¹⁰ La sustancia gris (o materia gris) corresponde a zonas del sistema nervioso central de color grisáceo integradas principalmente por somas neuronales y dendritas carentes de mielina junto con células gliales (Neuroglia).

se considera que son triviales. Si hay una disfunción en el tálamo, afecta a recepción de la mayoría de los estímulos sensoriales que llegan a la corteza.

En la Figura 5 se puede apreciar una figura donde se distinguen los diferentes núcleos que componen los llamados ganglios basales. El llamado cuerpo estriado, del que se hablara en profundidad en las siguientes secciones, está formado por el núcleo caudado y el putamen (regiones 1a y 1b de la Figura 5 respectivamente). Además se pueden distinguir el globo pálido externo (GPe) (2), el globo pálido interno (GPi) (3), Núcleo subtalámico¹¹ (NST) (4) y la sustancia negra (5) que está subdividida a su vez en pars reticulata (SNr) (la más externa) y pars compacta (SNc) (la más interna).

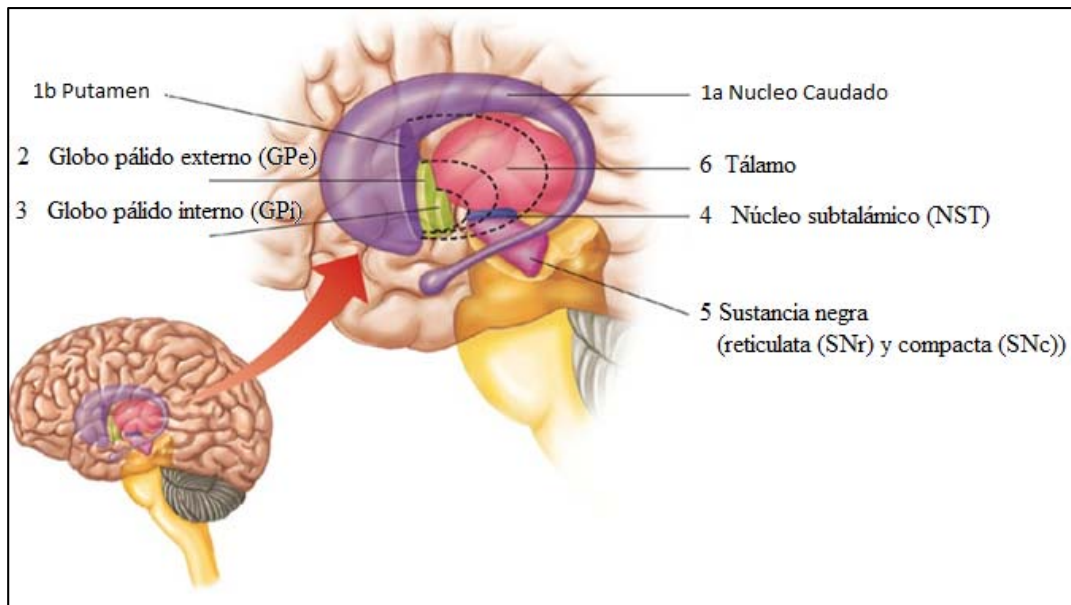


Figura 5: Fisiología y núcleos que forman los ganglios basales.

En 1986 Alexander, Stric y DeLong, postularon una teoría sobre la organización anatomofuncional de los ganglios basados basada en la existencia de cinco circuitos [12] que tienen origen en diferentes áreas de la corteza cerebral, que hacen sinapsis en territorios específicos de cada uno de los núcleos de los ganglios basales y, finalmente, vuelven a la zona de la corteza de origen [6,12,13].

¹¹ Forma parte del sistema motor extrapiramidal y se le atribuye un papel fundamental en la EP. En experiencias con monos, mediante el modelo experimental de la EP, la acinesia, rigidez y temblor desaparecen totalmente cuando se lesiona, demostrando las posibilidades funcionales de éste núcleo.

En la actualidad, con el auge de las nuevas técnicas de exploración cerebral, estos circuitos y la organización funcional de los ganglios basales están siendo constantemente revisados y se les atribuyen cada vez más funciones dentro de la compleja funcionalidad del cerebro, como pueden ser funciones ejecutivas, de aprendizaje, en la formación de ritmos internos o la consolidación de la memoria en secuencias motoras.

De todas formas, la “simplificación” que supone la separación en diversos circuitos de la funcionalidad de los ganglios basales ofrece una buena herramienta para tratar de entender cómo intervienen los ganglios basales en el movimiento humano y poder relacionarlo con la EP. En esta simplificación los circuitos se comportan como circuitos eléctricos, recogiendo el impulso de la “orden” de movimiento de la corteza cerebral, haciendo pasar este estímulo por las diversas estructuras que componen los ganglios basales y generando y modulando una serie de impulsos en otras partes del cerebro (algunas en las zonas bajas del cerebro y otras sobre otras zonas de la propia corteza) que son las que acaban generando el impulso en la medula espinal que acaba moviendo los músculos. Estos circuitos tienen una estructura altamente compleja de retroalimentaciones y, a día de hoy, se desconoce su funcionamiento completo. En este capítulo se presenta una visión simplificada de las teorías básicas sobre la funcionalidad de los ganglios basales asociadas al movimiento y a la fisiopatología de la EP con el fin de poder entender mínimamente el origen y la afectación que esta enfermedad tiene en el paciente.

Dentro de estas teorías hay un mecanismo fisiológico que es imprescindible en la comprensión de los síntomas de la EP, el metabolismo de la dopamina y las vías dopaminérgicas. La dopamina es uno de los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central y está relacionado con la regulación de diversas funciones motoras, neuroendocrinas, motivacionales, afectivas, así como con el consumo de drogas altamente adictivas como la cocaína, las anfetaminas y otros psicoestimulantes. Se han identificado dos familias de neuroreceptores de dopamina, las denominadas D1 y D2. La familia D1 está relacionada con un efecto activador y la D2 está relacionada con un efecto inhibitorio.

Los receptores dopaminérgicos están distribuidos en diversas áreas del Sistema Nervioso Central y, dependiendo de la familia, se les asocia con diversos trastornos

como la EP, la Esquizofrenia, la Epilepsia, el Trastorno Hiperactivo de Déficit de Atención o la tendencia hacia la drogodependencia. La acción de la dopamina en el cerebro está en pleno proceso de estudio y, aunque se conoce que afecta en una multitud de tareas que realiza el cerebro, se desconoce exactamente de qué forma actúa y como afecta en cada uno de los procesos en los que se involucra. Las vías dopaminérgicas son rutas de neuronas que transmiten dopamina de una región del cerebro a otra. El sistema dopaminérgico se divide en 4 vías que se pueden observar en la

Figura 6:

- **Vía tuberoinfundibular:** Se origina en el hipotálamo y proyecta¹² al lóbulo intermedio de la hipófisis. Participa en la regulación neuroendocrina¹³.
- **Vías mesolímbica y mesocortical:** Se originan en el área tegmental ventral¹⁴ y proyectan fibras hacia estructuras del cerebro anterior como por ejemplo la corteza cerebral. Principalmente este sistema se ha relacionado con las funciones cognitivas, con la adicción a drogas psicoactivas y con la motivación.
- **Vía nigroestriada:** Envía proyecciones desde la sustancia negra hacia el cuerpo estriado y está relacionado con las funciones motoras en los ganglios basales y núcleos subcorticales.

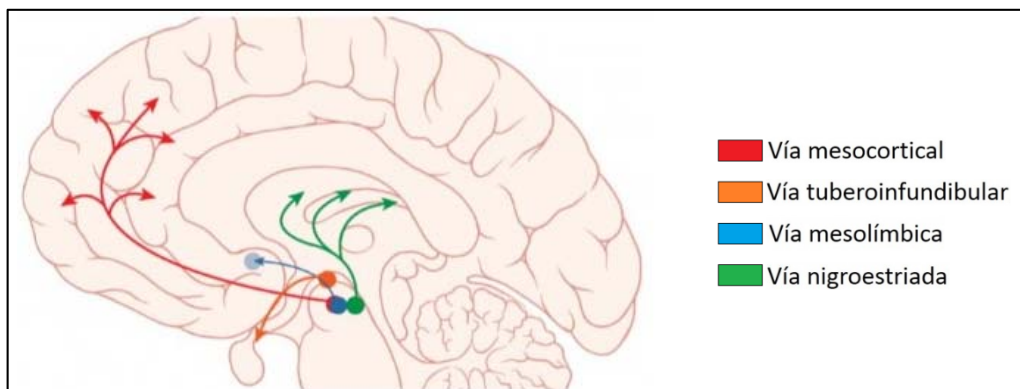


Figura 6: Esquema de la distribución y alcance de las vías dopaminérgicas.

¹² Se refiere al transporte de una sustancia o impulso eléctrico desde un punto a otro, en este caso dopamina.

¹³ El hipotálamo es una región nuclear del cerebro que forma parte del diencefalo (Figura 4), y se sitúa por debajo del tálamo (Figura 5). Regula la liberación de hormonas de la hipófisis, mantiene la temperatura corporal, y organiza conductas, como la alimentación, ingesta de líquidos, apareamiento y agresión. Es el regulador central de las funciones viscerales autónomas y endocrinas.

¹⁴ Es un grupo de neuronas localizadas cerca del mesencéfalo (Figura 4). Se encuentra ampliamente implicado en el sistema de recompensa natural del cerebro, el mismo que actúa en numerosas adicciones.

2.1.1.1 Organización funcional de los ganglios basales: el circuito motor

De entre los cinco circuitos en que se divide, en la visión clásica, las distintas funcionalidades de los ganglios basales, el circuito motor es el más relevante en la fisiología del movimiento y, por lo tanto, en la fisiopatología de los trastornos motores de la EP. Destacar que, el termino **aferencia**, se refiere a una formación anatómica que transmite un impulso energético desde una parte del organismo a otra **que respecto de ella es considerada central**, por el contrario, una **eferencia** se refiere a formación anatómica que transmite un impulso energético desde una parte del organismo a otra que **con respecto a ella es considerada periférica**. La formulación del circuito motor se basa en dos premisas que definen el punto de partida para la comprensión de la relación entre los ganglios basales y el movimiento humano:

- La primera premisa consiste en asumir que el cuerpo estriado es la puerta de entrada al circuito motor de los impulsos procedentes de la corteza cerebral mediante aferencias glutamatérgicas corticales moduladas por las proyecciones dopaminérgicas. Esta descripción se refiere básicamente a que en el cuerpo estriado se reciben los estímulos provenientes de la corteza cerebral, que suponen la orden de alto nivel para la iniciación de un movimiento, empleando ácido glutámico que es el principal neurotransmisor aminoácido excitador. Además, estas aferencias están reguladas por las proyecciones dopaminérgicas a través de la vía nigroestriada.
- La segunda premisa se refiere a la identificación del GPi y la SNr (Figura 5) como los núcleos de salida del circuito y sus proyecciones (las salidas del circuito) alcanzan la corteza cerebral y los núcleos troncoencefálicos¹⁵.

Los conceptos de puerta de entrada única en el cuerpo estriado (primera premisa) y de inervación¹⁶ dopaminérgica (segunda premisa) han sido, en la visión clásica, dos elementos fundamentales en la interpretación fisiológica del circuito y su participación

¹⁵ El Tronco Encefálico es una estructura filogenéticamente antigua y está bajo el mando del sistema nervioso suprasegmentario (cerebro + cerebelo).

¹⁶ Acción del sistema nervioso en las funciones de los demás órganos del cuerpo del animal.

en el control motor normal y patológico, de donde deriva su relevancia en la fisiopatología de la EP [6]. Una definición neurológica importante para entender lo que se presenta de aquí en adelante es el de aferencia/eferencia.

Una vez que se han definido los puntos de entrada y salida de los impulsos en el circuito motor, se puede proceder a presentar las conexiones internas que definen la funcionalidad de los mismos. Albin, Penney y Young propusieron el modelo clásico del circuito motor (izquierda), subdividiéndolo en circuito motor "directo" e "indirecto" [14] (Figura 7, centro y derecha).

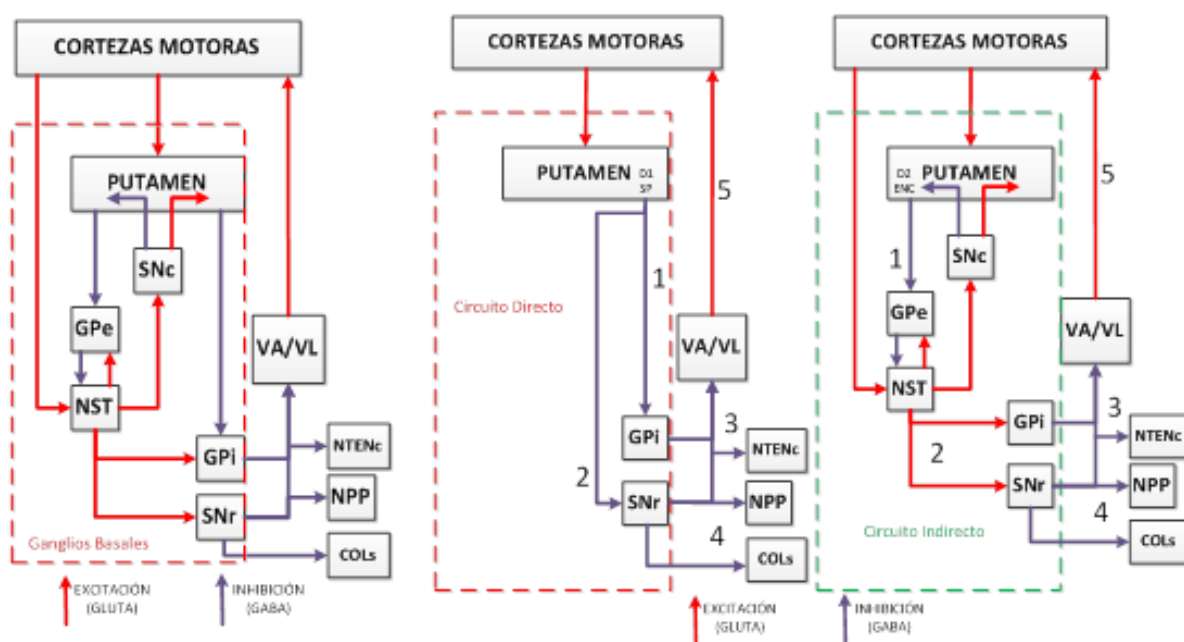


Figura 7: A la izquierda el esquema del circuito motor clásico, en el centro la subdivisión del circuito directo y a la derecha la del circuito indirecto.¹⁷

El circuito directo (Figura 7 centro) es monosináptico (el circuito tiene un único camino para el impulso) y está formado por neuronas que emplean ácido gamma amino butírico (GABA) como neurotransmisor, son por tanto inhibitoras, y expresan (se

¹⁷ Abreviaturas:

SNc	Substancia negra Compacta
SNr	Substancia negra Parte Reticulada
GPe	Globo Pálido Externo
GPI	Globo Pálido Interno
NST	Núcleo Subtálmico
VA/VL	Núcleos Ventrales Lateral y Anterior
NTENc	Núcleos troncoencefálicos
COLs	Colículo superior
NPP	Núcleo pedunculopontino

denomina de esta forma cuando los neurotransmisores provocan la generación de ciertas sustancias) receptores dopaminérgicos de la familia D1. El circuito directo proyecta sobre la región sensitivo-motora del GPi (marcadas como 1 en la Figura 7 centro) y SNr (marcada como 2 en la Figura 7 centro).

El circuito indirecto (Figura 7 derecha) es polisináptico (el circuito presenta múltiples caminos para el impulso), se inicia en las neuronas inhibitoras (GABA) del cuerpo estriado (concretamente del putamen), que expresan receptores dopaminérgicos de la familia D2. El circuito indirecto proyecta al GPe inhibiéndolo (eferencia marcada como 1 en la Figura 7 derecha), este envía eferencias inhibitoras (GABA) al NST que a su vez proyecta eferencias excitadoras (ácido glutámico) (marcadas como 2 en la Figura 7 derecha) al GPi y la SNr.

El núcleo ventral anterior (VA) es una parte del tálamo que recibe entradas neuronales (entre otras) de los ganglios basales. Las fibras eferentes de este núcleo pasan a la corteza premotora para la iniciación y la planificación del movimiento. El VA ayuda en la realización del movimiento proporcionando retroalimentación hacia los ganglios basales.

El núcleo ventral lateral VL es también parte del tálamo y recibe entradas neuronales (entre otras) de los ganglios basales, en este caso de la sustancia negra y GPe. También cuenta con las aportaciones del cerebelo. Las fibras eferentes de este núcleo se envían a la corteza motora primaria y premotora. Su función es ayudar a la coordinación y planificación del movimiento, aunque también juega un papel en el aprendizaje del movimiento. Las eferencias que se proyectan a los núcleos VA y VL desde el GPi y la SNr son inhibitoras (GABA). Estas eferencias acaban proyectándose hacia la corteza cerebral y a los núcleos troncoencefálicos (NTENC) (marcadas como 3 en la Figura 7 centro y derecha).

El colículo superior (COLs) es una estructura en láminas que está relacionada, entre otras, con la función motora. El núcleo pedúnculo pontino (NPP) participa en la iniciación y mantenimiento del movimiento. Las eferencias talamocorticales ejercen de conexión directa entre el tálamo y la corteza cerebral. Los estímulos dirigidos a la corteza cerebral desde el hipotálamo se filtran en el tálamo, donde se decide si siguen o terminan su camino; esto último ocurre cuando se considera que son triviales.

La SNr proyecta hacia el COLs y el NPP mientras que el GPi lo hace únicamente sobre el NPP (marcadas como 4 en la Figura 7 centro y derecha). Las eferencias excitadoras (glutamatérgicas) talamocorticales, que son aquellas que se realizan a través de los núcleos ventrales anterior y lateral, proyectan sobre las áreas sensitivo-motoras de la corteza y cierran el circuito del movimiento (marcado como 5 en la Figura 7 centro y derecha). Desde los núcleos troncoencefálicos se envían proyecciones descendentes a la médula espinal que es la salida final de los impulsos nerviosos hacia los músculos [6].

2.1.1.2 Organización funcional de los ganglios basales: los circuitos transversales

Numerosos trabajos anatómicos y fisiológicos han permitido conocer otras vías anatómicas con relevancia en la fisiología y la fisiopatología del control motor y han modificado el concepto clásico de circuito motor. Esta nueva visión modifica varios aspectos que se implementan en el modelo clásico.

En esta nueva visión del circuito motor se introducen circuitos “transversales” que se consideran establecidos entre los núcleos de los ganglios basales o desde el tálamo y, a la vez, permiten cierta autorregulación de la actividad neuronal de estos núcleos y sobre el GPi antes de proyectarse de nuevo hacia la corteza motora. Es de especial importancia, sobre todo en el estudio de la EP, la inervación¹⁸ dopaminérgica extraestriatal (fuera del cuerpo estriado) como agente modulador de todo el sistema.

Este esquema recuerda, salvando las distancias, al modelo de control clásico de procesos con retroalimentación, utilizados en ingeniería en los métodos aplicados para el control de motores o procesos. La orden de hacer un movimiento proviene de las cortezas cerebrales, los ganglios basales actúan de control (iniciando, modulando y finalizándolo) de este movimiento, los impulsos que son la retroalimentación, procedentes de la médula, se recogen a través de los cuerpos involucrados en el tálamo

¹⁸ Acción del sistema nervioso en las funciones de los demás órganos del cuerpo del animal. (RAE)

que “cierran” el control a través de las conexiones talamocorticales. Además, en este control se involucran otras realimentaciones relacionadas con los sentidos que también son controlados por las cortezas sensitivo-motoras. En la nueva visión de los circuitos motores, se han descrito dos circuitos transversales además de los que ya se han descrito en la visión clásica:

- 1) Circuito GPe-NST-GPi (marcado como 1, en rojo, en la Figura 8): La existencia de aferencias inhibitoras (GABA) desde el GPe al GPi [15] y excitadoras (GLUTA) desde el NST al GPe traza un triángulo entre estos tres núcleos, que a través de proyecciones inhibitoras y excitadoras permite mantener un cierto autocontrol de la actividad de los tres núcleos [16,17]. Así, el GPe y el NST intercambian proyecciones con acción antagónica y mantienen un equilibrio relativo en su actividad, a la vez que el GPi está modulado por la acción opuesta del NST y el GPe, lo cual permite la estabilidad de su actividad a través de la modulación conjunta de las dos estructuras, cuya actividad a su vez está mutuamente regulada [18].
- 2) Circuito GPi-CM/Pf –PUTAMEN: El núcleo centromediano parafascicular¹⁹ del tálamo (CM/Pf) recibe aferencias desde el GPi (marcados como 2 en la Figura 8), que a su vez proyectan al cuerpo estriado (putamen) y al NST desde donde se envían aferencias al GPi con carácter funcional opuesto (marcados como 3 en la Figura 8). Así se establece un sistema de regulación desde el tálamo (CM/Pf) sobre el GPi, a través de la doble acción de la vía directa (PUTAMEN-GPi) y de la vía indirecta (PUTAMEN-GPe) [19]. Algunos estudios [20,21] apuntan a una participación relevante de este circuito en la fisiopatología de la EP. Para entender este circuito no se debe olvidar el papel relevante del tálamo en la “recepción” de los estímulos provenientes de la medula espinal y el papel de estos estímulos como las respuestas de “realimentación” del movimiento a través de los sentidos.

¹⁹ Parte del tálamo que recibe entradas neuronales (entre otras) de los ganglios basales.

Aunque no se definen como “transversales”, la existencia de conexiones recíprocas del NPP con todos los núcleos de los ganglios basales [22] y, de modo relevante, con el NST y el GPi se establece así otro sistema de regulación de los núcleos del sistema motor. Además, se sugiere un papel relevante de este núcleo en signos del estado parkinsoniano como la postura y la marcha, a través de sus proyecciones a la médula espinal.

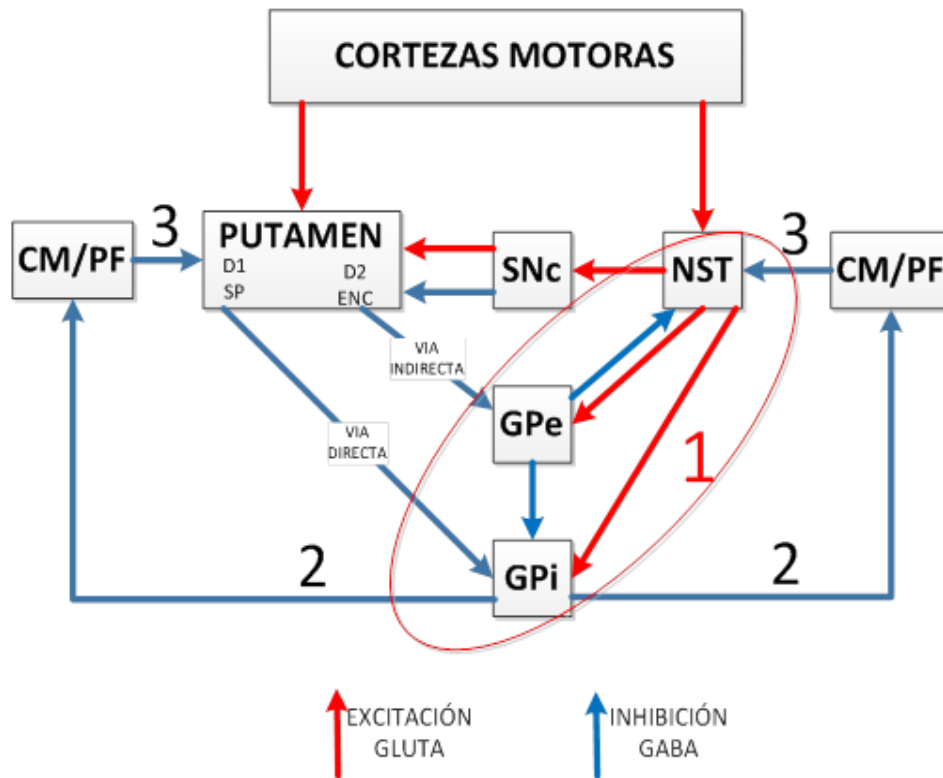


Figura 8: Esquema de los circuitos transversales.²⁰

Existe inervación dopaminérgica directa desde la SNc al NST [23], por lo que el NST está directamente modulado por la acción dopaminérgica en analogía con el cuerpo estriado. La existencia de receptores dopaminérgicos en el NST es bien

²⁰ Abreviaturas:

SNc	Substancia negra Compacta
GPe	Globo Pálido Externo
GPi	Globo Pálido Interno
NST	Núcleo Subtálmico
CM/PF	Núcleo centromediano parafascicular del tálamo
COLs	Colículo superior

conocida, así como el cambio en la actividad neuronal del NST detectado por registro neurofisiológico tras el tratamiento con agonistas dopaminérgicos aplicado de forma local [24], de forma que se demuestra que la regulación dopaminérgica no queda limitada al cuerpo estriado dentro de los ganglios basales. Por último, debe destacarse que ambos segmentos del globo pálido reciben inervación dopaminérgica directa desde la SNc [25] y la manipulación directa de la transmisión dopaminérgica sobre estos núcleos conlleva cambios en su actividad e incluso en la del cuerpo estriado [26]. Aunque el papel fisiológico y fisiopatológico de esta acción dopaminérgica no se conoce en profundidad, de diversos estudios post-mortem en pacientes con EP, y en trabajos con monos, se detecta una pérdida significativa de inervación dopaminérgica directa desde la SNc al NST y al GPi/GPE [23,25], lo cual indica una participación relevante en la fisiopatología de la EP.

2.1.2 Fisiopatología de la EP

La fisiopatología es el estudio de los diversos procesos, ya sean físicos o químicos, asociados a las enfermedades en los seres vivos. En este apartado se va a tratar de ofrecer una visión muy simplificada de los procesos que están perturbados en la EP dentro de las partes del cerebro (básicamente los ganglios basales) que ejercen el control sobre el movimiento humano y que se han presentado en el apartado anterior.

La proyección dopaminérgica nigroestriatal (es decir las vías dopaminérgicas que alcanzan la sustancia negra estriada (SNr)) modula, con signo contrario, las dos poblaciones estriatales que se sitúan en el origen del circuito directo e indirecto [27,28]. Estudios realizados por Levy R y Herrero [27,29] han demostrado que la acción dopaminérgica sobre la población neuronal origen del circuito indirecto es inhibitoria y, a la vez, es excitadora sobre la población estriatal origen del circuito directo. En el estado normal la activación de la vía corticoestriatal (en la Figura 7 en el circuito directo es la conexión que une la corteza motora con el putamen) produce, a partir del circuito directo, una inhibición (GABA) de las neuronas del GPi y la SNr que a su vez desinhiben sus núcleos talámicos diana (es decir, los núcleos del tálamo a los que están conectadas sus eferencias), facilitando la proyección talámica a las áreas motoras

precentrales. El efecto neto de esta secuencia es una retroalimentación positiva de los movimientos iniciados en el córtex, siendo un circuito ejecutor o potenciador de movimiento [6].

En las neuronas GABA-encefalinérgicas (ENC) del circuito indirecto, la estimulación corticoestriatal (en la Figura 7 en el circuito indirecto, se observa como la conexión que une la corteza motora con el putamen) produce una inhibición del GPe que a su vez desinhibe el NST (marcadas como 1 en la Figura 7 circuito indirecto). Este, a su vez, excita el GPi y la SNr que aumenta sus eferencias, inhibiendo sus dianas talámicas (VA/VL) y troncoencefálicas (NTENC) (marcadas como 2 y 3 en la Figura 7 circuito indirecto) quedando así disminuidas las proyecciones excitadoras talamocorticales (marcadas como 5 en la Figura 7 circuito indirecto). El efecto neto de esta secuencia es una retroalimentación negativa de los movimientos, que podría ser funcionalmente interpretado como una inhibición de las contracciones musculares inadecuadas al movimiento que se realiza o como una señal de detención del movimiento. Por tanto, es el equilibrio entre los dos circuitos lo que permite la perfecta ejecución de un determinado movimiento [13].

Varios trabajos han demostraron que la realización de una tarea motora se asocia en el GPi [30–32] con un aumento de la frecuencia de descarga neuronal habiendo iniciado la activación muscular y que esta es mayor en los movimientos secuenciales, con lo que se produce un aumento fásico antes del final del movimiento. Parece así que el GPi no participa en la iniciación del movimiento, sino en la inhibición de la actividad muscular inadecuada que facilita la realización del movimiento planificado, o que actúa como una especie de pista interna de finalización de un movimiento en una secuencia motora. En conclusión, la participación del complejo estriopálido (sustancia negra estriada y globos pálidos) en el control motor, podría entenderse desde una doble perspectiva [18]:

- Facilitación puntual y fásica de ciertos patrones motores mediante la inhibición de la actividad neuronal en el GPi-SNr que se ejercería por la vía directa.
- Aumento de la actividad neuronal durante la realización de secuencias motoras proporcionando las señales temporales de fin e inicio y facilitando la concatenación de varias secuencias o inhibiendo la realización de movimientos inadecuados. Este proceso es particularmente importante durante la realización

de movimientos aprendidos y automatizados y estaría mediado por el circuito indirecto.

En el estado parkinsoniano, la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la SNc disminuye la inhibición que la vía nigroestriatal ejerce sobre las neuronas gabaencefalinérgicas (ENC), aumentando su actividad que sobre-inhibe al GPe. De este modo, disminuye la inhibición sobre el NST que aumenta su actividad y, por tanto, hiper-excita al GPi y la SNr que quedan hiperactivos. Por otra parte, la pérdida dopaminérgica actúa en sentido opuesto sobre las neuronas estriatales GABA-SP-DIN de la vía directa, en las que se disminuye la excitación ejercida por la vía nigroestriatal. Esto produce un descenso de la inhibición gabaérgica que estas neuronas ejercen sobre el GPi y la SNr y, en consecuencia, un aumento de su actividad, que se sumaría al obtenido por la vía indirecta.

El aumento de la actividad neuronal en el GPi y la SNr originan un exceso de inhibición sobre sus dianas talámicas y troncoencefálicas, disminuyendo la excitación talamocortical. Esta falta de excitación de las áreas motoras corticales está relacionada con la hipocinesia²¹ de la EP. Nótese que la hipocinesia es un síntoma cardinal de la EP y se desarrolla extensamente en el apartado 2.1.3.2. Por tanto, la hiperactividad del NST y sus núcleos de proyección (GPi y SNr), se consideran los hechos fundamentales del estado parkinsoniano [21,22]

Como se abordará en profundidad en la explicación clínica de la enfermedad (apartado 2.2) existen algunos trastornos del movimiento que aparecen en los pacientes como efecto colateral de las medicaciones antiparkinsonianas. De estos trastornos el más ampliamente estudiado y descrito es la discinesia²². La discinesia coreica son movimientos espasmódicos rápidos y súbitos de los brazos, las piernas, la cara y otras partes del cuerpo. Este tipo de discinesias se producen como consecuencia de una inactivación funcional o de una lesión en el NST que conduce a una disminución en la actividad del GPi. Se ha propuesto que las discinesias inducidas por la medicación

²¹ Cuando el déficit de movimiento no es completo o es leve. Si la hipocinesia es muy intensa se habla de acinesia.

²² Se trata de movimientos involuntarios de naturaleza coreica, como un baile repetitivo o adoptando posturas distónicas o de retorcimiento.

antiparkinsoniana comparten un mecanismo fisiopatológico común [33], resultando como consecuencia de un aumento en la actividad de la vía GPe-NST y un descenso de la actividad del GPi, que conduce a un descenso de la inhibición sobre los núcleos talámicos y troncoencefálicos que aumentan su excitación sobre la corteza. En resumen, el modelo fisiopatológico clásico sostiene que en el estado parkinsoniano el déficit dopaminérgico conduce a un aumento en la actividad inhibitoria eferente del GPi/SNr. Por el contrario, la discinesia se caracteriza por una disminución de las descargas neuronales en el GPi.

Diversos estudios con pacientes de EP han permitido conocer cómo se estructura, desde un punto de vista cualitativo, la actividad cerebral en el estado parkinsoniano y los cambios asociados a la reposición dopaminérgica a través de drogas. Se ha demostrado que existe un predominio de una actividad oscilatoria en la actividad eléctrica cerebral en el estado parkinsoniano [34]. Estos datos sugieren que la organización fisiológica de los ganglios basales no se sustenta únicamente en un modelo cuantitativo (hipoactividad/hiperactividad neuronal) como sugiere la visión clásica del circuito motor, ya que el modo en que la actividad neuronal se sincroniza podría tener un papel determinante. Los circuitos transversales podrían, en ausencia de control dopaminérgico, perder su capacidad reguladora-compensadora y conducir a que la actividad neuronal se sincronice de modo aberrante en el NST y en los núcleos de salida de los ganglios basales y de este modo llevar a la aparición de algunos de los signos cardinales de la EP. Así, por ejemplo, el temblor parkinsoniano se entendería como una situación de hipersincronía²³ entre los diferentes núcleos de los ganglios basales que oscilan en fase para producir la actividad rítmica a 4-6 Hz. Del mismo modo, las discinesias inducidas por la medicación antiparkinsoniana podrían explicarse como estados de hipersincronía a frecuencias de entre 5 y 10 Hz.

Los avances anatómicos y fisiológicos en el conocimiento y la organización de los ganglios basales y su participación en el movimiento permiten entender mejor la base fisiopatológica de los síntomas y signos de la EP. De todas formas, la complejidad del

²³ Aumento de la amplitud de un trazado electroencefalográfico sin que se modifique la frecuencia.

funcionamiento e interacciones entre los diferentes núcleos se están empezando a comprender actualmente. Los muchos aspectos de la semiología²⁴ del estado parkinsoniano que no se alcanzan todavía a explicar todavía podrán entenderse progresivamente, a medida que exista una mejor definición de la participación de estas estructuras en el control motor y en otras funciones también alteradas en la EP.

2.1.3 Neurofisiología asociada a la EP y los síntomas motores.

La característica principal de la EP es la pérdida de neuronas en la sustancia negra que provoca la reducción de la capacidad de producir dopamina del cerebro. La dopamina es un neurotransmisor esencial en la bioquímica general del cerebro pero afecta especialmente a la funcionalidad de los ganglios basales²⁵ que tienen un papel fundamental en el control del movimiento. La visión que se ha ofrecido en los apartados anteriores de este capítulo proporciona un contexto para entender la fisiología del parkinsonismo y de los movimientos involuntarios. Así se puede afirmar que los movimientos patológicos de origen involuntario (como pueden ser las discinesias o el temblor) se deben a diversos funcionamientos anómalos de los circuitos funcionales que se configuran en los ganglios basales. Además, la disminución de la capacidad de producir dopamina en el estriado tiene como consecuencia, entre otras, una pérdida de las pautas normales de funcionamiento del GPi²⁶ durante el movimiento voluntario, produciendo un exceso de inhibición en los generadores de los patrones motores y que se manifiesta finalmente como una “ralentización” del movimiento.

Las alteraciones relacionadas con el déficit dopaminérgico también provocan, por ejemplo, la desinhibición de los patrones motores originando contracciones simultáneas de grupos musculares generando posturas distónicas, que son trastornos del movimiento en la que contracciones musculares sostenidas causan torceduras y movimientos

²⁴ Estudio de los signos de las enfermedades (RAE)

²⁵ Los ganglios basales son un conjunto de núcleos de sustancia gris que se encuentran en la región ventral del diencefalo, alrededor del tálamo e hipotálamo.

²⁶ Globo Pálido interno, núcleo de sustancia gris que forma parte de los ganglios basales. Los ganglios basales son una parte del cerebro que se ve afectada por la EP y provoca principalmente los trastornos del movimiento.

repetitivos involuntarios que se traducen en posturas anormales [35]. La sintomatología asociada la EP es muy amplia y compleja, en este apartado se tratarán los principales síntomas motores asociados a la EP desde un punto de vista neurofisiológico.

2.1.3.1 Movimientos reflejos: rigidez

Los movimientos reflejos son aquellos generados de forma involuntaria, en respuesta a un estímulo. En la EP existen alteraciones de numerosos movimientos reflejos [36,37], pero el máximo exponente clínico de esta alteración es la rigidez. La rigidez es un movimiento reflejo que provoca la tensión involuntaria de algunos músculos. La rigidez se caracteriza clínicamente por una resistencia aumentada y sostenida durante el desplazamiento pasivo de una articulación. La resistencia no es proporcional a la velocidad del estiramiento muscular, sino que guarda una mayor relación con el grado o la longitud del estiramiento. La rigidez parkinsoniana suele acompañarse del fenómeno de la rueda dentada, caracterizado por aumentos rápidos y disminuciones regulares en la resistencia ofrecida por el músculo en su elongación pasiva [36–39]. Los pacientes con rigidez suelen mostrar dificultades para la relajación muscular completa como consecuencia de la exageración de los reflejos tónicos de estiramiento.

La presencia de actividad motora involuntaria se puede poner de manifiesto en experimentos de tiempo de reacción en los que se le pide al paciente que relaje el músculo después de una contracción sostenida. En los pacientes con rigidez se observa un retraso significativo en el “tiempo de relajación”. En este sentido, Grasso et al. reporta que se presentan un número excesivo de salvas²⁷ de actividad en la pruebas electromiográficas (EMG), después de la contracción muscular voluntaria, que se correlacionaron con el grado de rigidez evaluada clínicamente [40].

La fisiopatología de la rigidez no se conoce con exactitud. La cantidad y la variedad de anormalidades asociadas, y que están fuera del ámbito de esta tesis, indican el

²⁷ Serie de impulsos eléctricos nerviosos que posibilitan el movimiento muscular.

carácter multifactorial de la fisiopatología de la rigidez en la EP. Probablemente por ello, los estudios neurofisiológicos no han logrado encontrar una prueba útil y de aceptación universal para la aplicación clínica en la evaluación de la rigidez y la mayoría de investigadores efectúan una valoración semicuantitativa y subjetiva a partir de la exploración clínica [7].

2.1.3.2 Movimientos automáticos: hipocinesia

Los movimientos automáticos son aquellos generados de forma involuntaria y que no precisan de ningún estímulo externo ni ninguna aferencia sensitiva para su inicio o ejecución. Existen muchos tipos de movimientos de este tipo, desde los más simples, como es el parpadeo, hasta los altamente complejos, como la marcha donde, aunque el origen es voluntario, la ejecución está muy automatizada. En la EP se encuentra una disminución del número, frecuencia y la amplitud de los movimientos automáticos, que se denomina hipocinesia.

Muchos movimientos automáticos, como la marcha, el parpadeo, el braceo al caminar, las gesticulaciones faciales y de los brazos, la masticación o la deglución se encuentran alterados en la EP, pero, entre ellos, el movimiento automático más estudiado en relación con la hipocinesia es el parpadeo. Actualmente está ampliamente aceptado por los expertos que el parpadeo espontáneo está originado por un generador de patrones centrales, a modo de un reloj en un microprocesador y es bien conocida la disminución de la frecuencia del parpadeo en la EP [41–43]. La administración de fármacos dopaminérgicos ejerce la acción contraria [43]. Fisiopatológicamente, la alteración de los movimientos automáticos se podría explicar por la desregulación de generadores de patrones centrales o marcapasos.

Las alteraciones del control de los movimientos automáticos y reflejos en la EP pueden estar mediadas, por la influencia de la actividad anormal de los ganglios basales sobre estructuras del tronco cerebral [44–46]. El déficit dopaminérgico en la EP posiblemente ejerza su acción sobre estos marcapasos a través del aumento secundario de la actividad inhibitoria (GABA) del GPi y la pars reticulada de la sustancia negra. Estos a su vez podrían actuar con un efecto inhibitorio en estructuras relacionadas con la

generación de las actividades rítmicas en el sistema nervioso central como el NPP o el tálamo. Esta alteración en la generación de patrones provocaría la disminución del número, frecuencia y la amplitud de los movimientos automáticos que son característicos de la hipocinesia.

2.1.3.3 Movimientos automáticos: temblor

Probablemente el síntoma más conocido y reconocible de la EP es el temblor en reposo. La aparición de este síntoma es variable entre los pacientes y durante el curso de la enfermedad. Los temblores son unilaterales, se caracterizan por una frecuencia de 4 a 6 Hz y casi siempre son prominentes en la parte distal de una extremidad. El temblor de reposo en pacientes con EP también puede presentarse en los labios, el mentón, la mandíbula y piernas, pero, a diferencia del temblor esencial, rara vez involucra el cuello / cabeza o la voz. Tal y como indica su nombre el temblor en reposo se produce cuando el paciente no se mueve y desaparece cuando el paciente realiza movimientos voluntarios.

Estudios clínicos-patológicos han demostrado que los pacientes con EP y con temblor prominente presentan una degeneración en las neuronas de un subgrupo del cerebro medio (A8), mientras que esta zona está sana en pacientes con EP sin temblor. El circuito neuronal implicado en el temblor de reposo no se conoce con exactitud. La presencia de este síntoma en enfermedades como la EP y otras relacionadas con los ganglios basales sugiere una relación fisiopatológica con el déficit dopaminérgico nigroestriado, aunque curiosamente las lesiones selectivas de la vía nigroestriada de los animales no provocan ese temblor en reposo. Para provocar temblor de características iguales al temblor



Figura 9: Dibujo que representa el síntoma más conocido en la EP, el temblor en las manos.

parkinsoniano de forma experimental en monos, es necesario bloquear dos sistemas dopaminérgicos: el nigroestriado y el cerebelotalámico [47–49]. Todo parece apuntar a que el temblor parkinsoniano es generado por un reloj o marcapasos central, que anteriormente se ha denominado generador de patrones centrales, con una participación nula o muy escasa de los arcos reflejos periféricos.

En resumen, el déficit dopaminérgico nigroestriado provoca hiperexcitabilidad del NST y del GPi, con un aumento, probablemente fásico, de la actividad eferente inhibitoria palidotalámica y generación de patrones anómalos de descarga con aparición de actividades oscilatorias a distintas frecuencias. Esta disfunción induciría un cambio también del patrón de descarga de diversos núcleos talámicos que actuarían como un reloj o un marcapasos. Estas descargas activarían la corteza motora y está a su vez las motoneuronas espinales dando lugar al temblor.

2.1.3.4 Movimientos voluntarios: bradicinesia

La bradicinesia es un síntoma caracterizado por la lentitud de movimiento y es la característica clínica más relevante de la EP, siendo además el sello distintivo de los trastornos de los ganglios basales. Este síntoma comprende las dificultades con la planificación, iniciación y ejecución de movimientos y con la realización de tareas secuenciales y simultáneas [50]. La manifestación inicial es, a menudo, la lentitud en la ejecución de las actividades de la vida diaria, un aumento del tiempo de reacción y movimiento lento [51,52]. Aunque la fisiopatología de la bradicinesia no ha sido bien delimitada está claro que es el síntoma cardinal de la EP que tiene una correlación mayor con el grado de deficiencia de dopamina [53]. Esta afirmación se apoya en que la tomografía por emisión de positrones en pacientes con EP ha demostrado que la disminución de la captación de F-fluorodopa²⁸ en el cuerpo estriado y núcleo caudado, y

²⁸ La captación de F-fluorodopa en la tomografía por emisión de positrones parece reflejar, entre otras cosas, el número de terminales nerviosos en “funcionamiento” en los cuerpos a estudio.

por lo tanto el número de terminales nerviosos en funcionamiento, es proporcional al grado de bradicinesia [54,55].

La actividad motora que realizamos en la vida diaria es una secuencia de movimientos distintos que tienen diferentes grados de automatización y que utilizan programas motores más o menos complejos. Se entiende por programa motor el conjunto de algoritmos²⁹ que establecen, en un acto motor, la secuencia de activación de los distintos músculos implicados y las relaciones entre ellos. En la EP se encuentran ralentizados los movimientos simples y complejos. Esta lentitud se observa tanto en un aumento del tiempo de inicio como en la lentitud en la ejecución del movimiento [56–59].

Los movimientos voluntarios complejos ofrecen numerosas dificultades técnicas a la hora del estudio electrofisiológico. Éste es el motivo de que la mayor parte de los estudios se realicen con modelos de movimiento simples rápidos o balísticos³⁰ de una sola articulación, como flexionar el codo o la muñeca. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con EP tienen especial dificultad para realizar un movimiento rápido o balístico y que, además, les costaba más tiempo llevarlo a cabo [60–62]. A esta alteración se añade un “escalonamiento”³¹ del movimiento que se incrementa al prescindir del control visual. Esta “ralentización” y escalonamiento de los movimientos balísticos en la EP no se debe a una alteración en el patrón de contracción de músculos agonistas y antagonistas. Los registros electromiográficos demuestran que se conserva la relación agonista-antagonista, pero se observa claramente una disminución en la amplitud en la primera salva del músculo agonista con respecto a individuos sanos. Esta escasa “energización” de la primera salva del músculo agonista provoca un desplazamiento hipométrico³² que se debe corregir con salvas de actividad

²⁹ En neurología denominan algoritmos a los cálculos que deben hacer, utilizando la información que se recibe de los sentidos, las partes del cerebro implicadas en planificar y ejecutar, en este caso, un movimiento.

³⁰ Los movimientos balísticos se realizan en menos de medio segundo pero requieren de: aprendizaje previo, nivel de conciencia activo y perfeccionamiento mediante la práctica. Un ejemplo claro podría ser cuando algo está cayendo al suelo y sin pensarlo, lo cogemos. No es un reflejo porque requiere la coordinación de numerosas áreas motoras.

³¹ Se habla de escalonamiento cuando un movimiento que en situación normal se realizaría con un único movimiento seguido se realiza en diversos movimientos más cortos.

³² Producción de movimientos de amplitud disminuida

acesorias. El patrón se repite hasta la consecución de la amplitud requerida [63] con un ritmo de alrededor de 10 Hz como si se tratará de un temblor cinético.

El origen de esta alteración no se puede buscar en los mecanismos automáticos (rigidez) y no está causada por la hipocinesia ya que los movimientos balísticos son movimientos que se realizan de forma pre-programada, a circuito abierto, y sin necesidad de servo-asistencia de las aferencias musculares o cutáneas [36]. Tampoco parece deberse a trastornos en la excitabilidad basal de la corteza motora. Parece que la selección del programa motor es correcta, ya que el reclutamiento espacial de los músculos implicados en el movimiento es correcto, así como su secuencia. Por otra parte, no existen anomalías a nivel de programa que relaciona la amplitud del movimiento y la cantidad de contracción de los músculos implicados. Los pacientes con EP son capaces de graduar la amplitud del movimiento mediante la modificación de la magnitud de las salvas de los músculos, de acuerdo con la amplitud y la velocidad que quieren imprimirle al movimiento. A pesar de todo, el movimiento siempre es hipométrico debido a que la primera salva está insuficientemente “energizada”.

Las teorías que se manejan actualmente al respecto plantean que la planificación motora es inadecuada, no por una mala selección del programa motor, sino por una cuantificación inadecuada del programa. Se entiende por ello que los parámetros que se deben introducir en el programa para conseguir un objetivo son inadecuados para alcanzar este fin [46]. La causa podría obedecer a trastornos en la percepción tempo-espacial del ambiente y/o a anomalías intrínsecas del proceso de cuantificación. Así en el esquema que se presenta en la Figura 10, donde se presenta una aproximación del diagrama cerebral implicado en el movimiento, las anomalías relacionadas con la bradicinesia se producirían en el bloque de la percepción tempo-espacial perturbando la retroalimentación proveniente de los sentidos o, dentro del mismo circuito de realimentación, en el bloque de la cuantificación de los programas motores. En términos del mundo de la ingeniería, estarían alterados, o bien la interpretación que realiza el cerebro de las señales provenientes de los sensores (sentidos) o bien parte del controlador donde se aplica la retroalimentación proveniente de estos.

En la EP, además, los movimientos complejos secuenciales o simultáneos se encuentran ralentizados y disminuidos en amplitud. Un movimiento complejo está constituido por una serie de movimientos que se realizan de forma secuencial o

simultánea. Un movimiento complejo puede ser fruto de un solo programa o ser producido por el ensamblaje de varios programas motores. La dependencia de las aferencias sensitivas y los mecanismos reflejos que servo-asisten el movimiento durante su ejecución es menor cuanto más automatizado sea el movimiento, lo cual reduce también el número de programas utilizados, aunque estos sean más complejos. Cuanto más automático es un movimiento complejo, mayor es el número de movimientos que pueden realizarse de forma simultánea, ya la dependencia sensorial es menor (no es necesaria la servo-asistencia/retroalimentación) y esto permite relajar la atención o dirigirla hacia otras tareas.

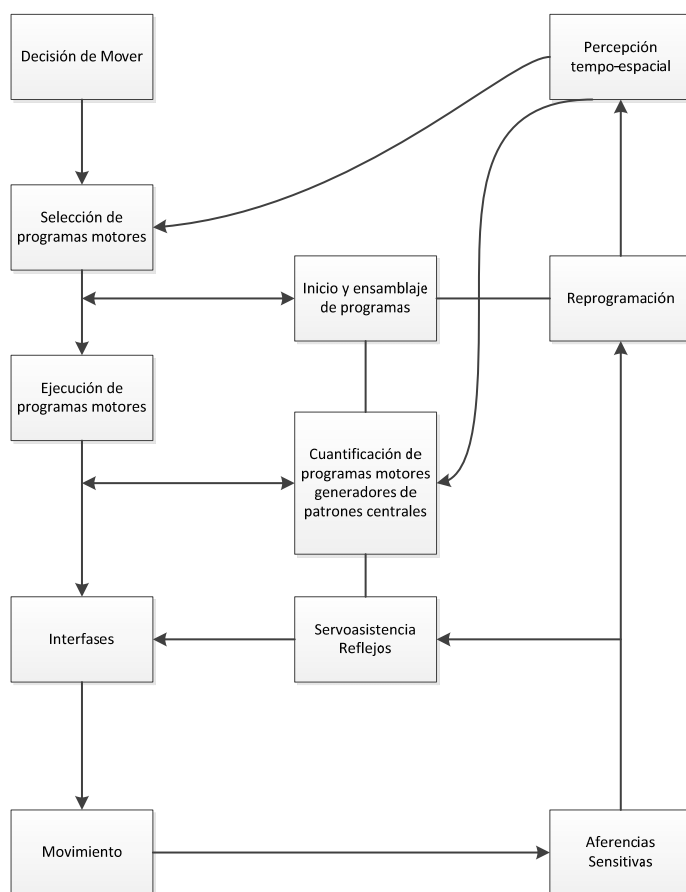


Figura 10: Esquema en forma de diagrama de bloques del proceso cerebral de movimiento en una aproximación desde la perspectiva de la ingeniería.

En la EP, al presentar disfuncionalidades los bloques de percepción tempo-espacial y en la cuantificación de los programas motores (Figura 10), se producen desajustes del movimiento requiriendo la atención sensorial para corregirlos, provocando una

ralentización del movimiento que se une a la disminución en la amplitud [64–66]. Así, el aumento en el tiempo de ejecución de estos movimientos se debe a una alteración específica de cada uno de los movimientos simples que componen el movimiento, que se añade al aumento del intervalo entre dos movimientos secuenciales ejecutados por programas motores diferentes. En términos fisiológicos se podría decir que en la EP existe una “ralentización” en el inicio, en la ejecución de programas motores y también en el ensamblaje de los movimientos de una secuencia [64]. Estos hechos provocan que el movimiento, al ser hipométrico, se deba corregir constantemente, lo cual a su vez implica que deja de ser automático y aumenta su dependencia de las aferencias sensitivas y de la atención.

Desde un punto de vista clínico la bradicinesia puede hacerse evidente antes que cualquier otro síntoma mediante un examen neurológico formal. La evaluación de la bradicinesia usualmente incluye la realización de ejercicios rápidos y repetitivos, alternando por ejemplo movimientos de la mano (pronar-supinar) y golpes con el tacón. Se debe observar no sólo la lentitud de los movimientos sino también el decremento de la amplitud.

2.1.3.5 Congelación de la marcha (Freezing of Gait - FoG)

El FoG es una forma de acinesia (pérdida de movimiento) asociado con la marcha y es uno de los síntomas más incapacitantes de EP [67]. Aunque el FoG es un síntoma cardinal de la EP, no se produce de forma universal [68]. Basado en las respuestas de 6.620 pacientes a un cuestionario enviado a 12.000 miembros de la Asociación Alemana de Parkinson, el 47% de los pacientes informaron que lo presentaban. El FoG, por definición, afecta a las piernas al caminar, pero los brazos y los párpados también pueden presentar episodios de congelación [69].

El FoG es causa directa de caídas en enfermos con EP. Los pacientes sienten que tienen “los pies pegados en el suelo”, perdiendo el equilibrio con frecuencia, pues su instinto les ordena caminar pero sus pies no reaccionan [68,70]. Estos episodios de congelación suelen durar menos de 10 segundos, aunque en ocasiones, pueden llegar a

más de 30. El FoG es uno de los síntomas en pacientes con la EP avanzada [71], sin embargo, es posible que también se manifieste en episodios tempranos de la EP.

El FoG es uno más de los síntomas de la EP que no están completamente explicados desde los conceptos de circuitos motores que se barajan en la actualidad. Existen varias hipótesis que intentan explicar el FoG, como el congelamiento derivado de la incapacidad de generar una amplitud normal en la longitud del paso, asimetría de la marcha, como evento único, o problemas en el control motor. Algunos estudios apuntan a que descoordinación y asimetría de la marcha pudieran estar asociadas al FoG [72].

El FoG presenta características distintas de las que ocasionan otros síntomas parkinsonianos, no se ha conseguido correlacionar claramente la frecuencia de los episodios de FoG con los síntomas motores de la EP, tales como rigidez y bradicinesia, pero sí que parece presentar una correlación inversamente proporcional a la presencia del temblor [67,73]. Estos hechos ponen de manifiesto las complicaciones para la determinación de la fisiopatología del FoG, siendo necesarias más investigaciones para el esclarecimiento de este trastorno.

2.2 La práctica clínica en la EP

En las secciones anteriores se ha presentado una visión descriptiva a nivel estructural y funcional de las lesiones y anomalías que provoca la EP. En el presente apartado se desarrollará, de forma escueta, una visión de la práctica clínica y la común praxis médica actual en relación con la EP.

2.2.1 Tratamiento de la EP

A día de hoy no existe un medicamento que detenga la evolución de la EP. El tratamiento fundamental consiste en administrar sustancias o realizar maniobras que aumenten la concentración de dopamina en el sistema nigroestriado. Actualmente la

reposición de la dopamina por medio del uso de su precursor, la L-Dopa, o de sustancias que aumentan la actividad de ese neurotransmisor al estimular a los receptores dopaminérgicos (como por ejemplo ropinirol, pramipexol o bromocriptina entre otras), son el principal tratamiento. Existen otros medicamentos que actúan inhibiendo las enzimas que destruyen la dopamina como la catecol- O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa tipo B (MAOB). Ningún medicamento ha demostrado tener un efecto neuroprotector, aunque los estudios por medio de imágenes cerebrales demuestran que los agonistas dopaminérgicos como el ropinirol y el pramipexol disminuyen la pérdida de neuronas dopaminérgicas y el uso de rasagilina (MAOB) desde el inicio del tratamiento retrasa la progresión de la enfermedad [74].

2.2.1.1 Precursor de la dopamina: L-Dopa

El uso de la combinación carbidopa/ levodopa desde hace ya cerca de 40 años aumentó significativamente la vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Este medicamento sigue siendo el tratamiento más utilizado aunque, con el fin de mejorar la respuesta o poder tratar a enfermos con efectos adversos, en los últimos años han ido apareciendo nuevos medicamentos que pueden complementarla o incluso sustituirla en algunos casos.

La levodopa es el precursor metabólico de la dopamina (es, por lo tanto, el componente necesario para la producción de dopamina) y estimula su producción en el cerebro. La dopamina no se puede utilizar directamente como medicación debido a que no puede atravesar la barrera hematoencefálica³³. Por el contrario, una de las características principales de la levodopa es que puede atravesar esta barrera. El uso de la levodopa en conjunción con carbidopa prolonga la duración del efecto de la levodopa y aumenta enormemente su potencia. La acción farmacológica de la dopamina en los ganglios basales es altamente compleja. El resultado neto de la acción farmacológica

³³ Es la barrera la formada por el conjunto de meninges, vasos sanguíneos y el líquido cefalorraquídeo que tiene la función fisiológica de impedir que las sustancias de la circulación sanguínea puedan pasar al líquido cefalorraquídeo.

deriva del efecto neuromodulador de la dopamina. El resultado de la acción de la dopamina es diferente en función de los receptores a los que se une. Tal y como se ha desarrollado en el apartado 2.1.1.1, la unión a los receptores D2 suprime la actividad neuronal, mientras que la unión a los receptores D1 facilita la actividad neuronal.

La carbidopa/ levodopa es beneficiosa durante las primeras etapas de la enfermedad y con un efecto persistente a largo plazo. La recuperación en la movilidad y la actividad física constante tienen una influencia positiva en la integridad del Sistema Nervioso Central y la neuroplasticidad. Así, durante los primeros años de tratamiento, los pacientes responden en forma estable y se encuentran bien durante prácticamente todo el día. Sin embargo, a lo largo de los años, y debido a la evolución de la patología, la medicación pierde eficiencia y a menudo condiciona efectos adversos como las discinesias. Esto implica que, después de varios años y debido a que el efecto de la medicación se reduce, el estado motor del paciente fluctúa a lo largo del día³⁴. Estas fluctuaciones motoras consisten en que durante los períodos llamados ON, los pacientes se sienten “suelos”, tienen el control de sus movimientos y no suelen presentar los síntomas más incapacitantes de la EP. Durante los períodos OFF reaparecen los síntomas de la EP. Además, el paciente tiende a presentar, con el tiempo y como efecto secundario, discinesias en los periodos en que la medicación hace efecto, o sea en los periodos ON. Aumentar la dosis en el momento que el paciente empieza a fluctuar de forma ostensible no produce mayor beneficio; en cambio puede redistribuirse la dosis y acercarse la toma para evitar los periodos OFF. Esto implica para el paciente ingerir un mayor número de tomas de menor cantidad al cabo del día.

³⁴ En la fase moderada o grave de la enfermedad se pueden dar hasta 3 o 4 cambios al día

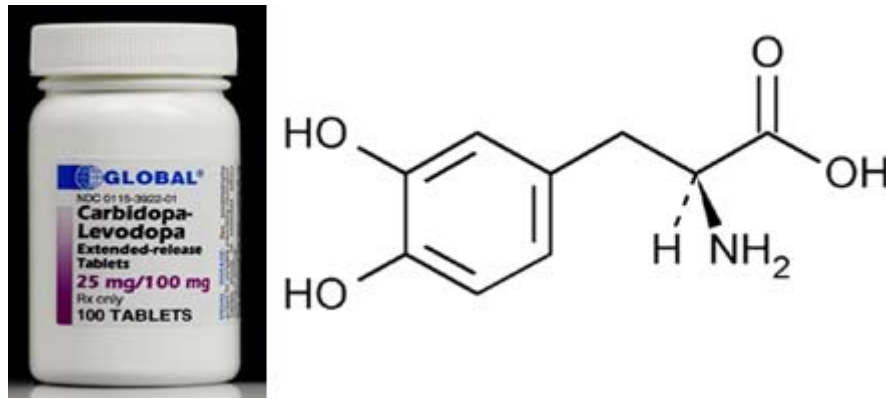


Figura 11: Imagen de un tarro de capsulas de carbidopa-levodopa de la farmacéutica Global© a la izquierda y estructura química de la levodopa a la derecha.

Existen dos formas de administrar la levodopa, en forma de pastillas y en forma de gel intestinal mediante una bomba de infusión gástrica a través de una sonda. En los primeros estadios de la enfermedad la levodopa se receta en forma de pastillas. La ingesta oral provoca muchas oscilaciones en la concentración de dopamina en sangre y, además, la absorción del medicamento es muy dependiente de la ingesta de alimentos (vaciado gástrico) y de la actividad física pero, debido a que por lo general el paciente presenta buena respuesta a la medicación, es considerado el mejor método (y el más cómodo para el paciente) en las etapas tempranas.



Figura 12: A la derecha imagen de una sonda gástrica fijada al intestino. A la izquierda imagen de una bomba de infusión gástrica de AbbVie©.

Cuando la respuesta del paciente a las pastillas empeora, al cabo de años de ingesta oral, se suele pasar a la administración en forma de gel intestinal. El gel intestinal básicamente tiene los mismos componentes que las pastillas de levodopa y es administrado de forma continua mediante una bomba a través de una sonda gástrica

(Figura 12). Esta administración presenta menos oscilaciones del medicamento en sangre minimizando así el efecto de las fluctuaciones motoras.

2.2.1.2 Agonistas dopaminérgicos

La Academia Americana de Neurología estableció que los agonistas dopaminérgicos ropinirol y pramipexol pueden utilizarse como alternativa en el tratamiento inicial o como tratamiento adicional a la L-Dopa para disminuir las complicaciones motoras a largo plazo [75]. Este tratamiento es especialmente deseable para los pacientes más jóvenes con enfermedad leve en quienes se busca retrasar lo más posible el uso, finalmente inevitable, de la L-Dopa.



Figura 13: Imagen de bomba de infusión de apomorfina de CANE Medical Technology©.

Los agonistas dopaminérgicos actúan en forma directa sobre los receptores dopaminérgicos de la neurona postsináptica del cuerpo estriado, sin necesidad de ser almacenados por las neuronas de la vía nigroestriada. Aunque el control de los síntomas es mejor con L-Dopa, el ropinirol y el pramipexol disminuyen el riesgo de desarrollar discinesia, distonía y fluctuaciones en la actividad motora. Sin embargo, se asocian a una serie de efectos secundarios como edema, somnolencia, estreñimiento, mareo, alucinaciones y náusea, que muchas veces ocasionan el abandono del tratamiento [74].

Existe otra opción basada en un agonista dopaminérgico derivado del cornezuelo de centeno que es la apomorfina. La apomorfina, al contrario que la levodopa, actúa de

forma muy rápida en el organismo. Sin embargo, tiene como principal inconveniente que se debe administrar por vía subcutánea ya sea mediante jeringuilla o mediante bomba de infusión (Figura 13). El uso de la apomorfina en España está ligado sobre todo a pacientes con mala respuesta o intolerancia a la levodopa, ya sea porque presentan sensibilidad o porque la han desarrollado cuando llevaban años de tratamiento con levodopa.

2.2.1.3 Otras medicaciones

Los inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B (MAOB) se utilizan para aumentar la concentración de dopamina en la sinapsis al impedir la acción de la monoamino oxidasa (MAO). La función de la MAO es destruir la dopamina y otros neurotransmisores una vez que han sido recapturados en la neurona presináptica. Esta familia de medicamentos se pueden utilizar desde el inicio del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, aunque se recomiendan para etapas más avanzadas y en los casos en que el tratamiento con L-Dopa dé lugar a fluctuaciones importantes [74].

La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) es la encargada del metabolismo de las catecolaminas en la hendidura sináptica, La combinación de la carbidopa/levodopa con inhibidores de esta enzima, por ejemplo, la entacapona, está indicada cuando existen fluctuaciones motoras debido al efecto ON/OFF de la L-Dopa. Sin embargo, el beneficio sobre ellas y sobre la discinesia puede no ser suficiente, y en cambio pueden presentarse mayores efectos secundarios, incluidos náuseas y diarrea [74].

La acetilcolina es un neurotransmisor que en el cerebro mantiene una cierta situación de equilibrio con la dopamina. En la EP esta situación se rompe provocando síntomas que se asocian con el exceso de este neurotransmisor. Los anticolinérgicos son sustancias antagonistas de la acetilcolina y pueden resultar de cierta utilidad para el control de algunos síntomas en la EP, pero producen efectos secundarios graves como confusión mental, alteraciones de la memoria, inquietud y alucinaciones. Su uso está contraindicado en pacientes seniles, sobre todo en aquéllos con demencia. Los anticolinérgicos pueden ser el tratamiento inicial en pacientes cuya única manifestación

sea temblor o rigidez incipiente y también pueden combinarse con los medicamentos ya descritos [74].

2.2.1.4 Tratamiento quirúrgico

En general, existen dos tipos de cirugías para los pacientes con EP

- **Procedimientos lesionales:** Estas cirugías consisten en la introducción de un electrodo que quema el núcleo o las fibras en el cerebro que son los blancos para mejorar los síntomas. Dentro de las cirugías se distinguen por ejemplo: la talamotomía (lesión de partes concretas del tálamo), la palidotomía (lesión del globo pálido interno) o la subtalamotomía (lesión del núcleo subtalámico) [74].
- **Estimulación cerebral profunda (Deep Brain Stimulation DBS):** Está basada en el mismo principio que los marcapasos cardiacos y consiste en la implantación de electrodos en dianas cerebrales que permiten la estimulación eléctrica a través de un dispositivo que puede estar controlado por el propio paciente. El DBS es un tratamiento efectivo para los pacientes con síntomas refractarios a medicamentos. Existen tres centros diana, el NST, el GPi y el tálamo. El tálamo se utiliza para mejorar el temblor, el GPi para pacientes con discinesias y el NST se utiliza en pacientes sensibles a la levodopa pero las mejoras son contralaterales y no aporta mejoría en la deambulación [35].



Figura 14: A la derecha imagen de un DBS de la compañía Boston Scientific©. A la izquierda imagen radiográfica del cráneo de un paciente con los electrodos del DBS implantados en el GPi de la universidad de Brown.

2.2.2 Efectos adversos de la medicación

El tratamiento racional de la EP comienza en 1957 gracias al descubrimiento de la dopamina. Los efectos de la administración de levodopa a pacientes con EP son espectaculares y por primera vez en la historia una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central tiene su correlato anatomopatológico y bioquímico, y además la terapia de reposición revierte por completo la sintomatología. Pero esta medicación produce efectos secundarios que con el tiempo se tornan incapacitantes, traumáticos y estigmatizantes para los pacientes, además la efectividad y el tiempo de duración de su efecto se reducen conforme avanza el tiempo de administración. En las siguientes secciones se analizan los efectos colaterales de la medicación y las “soluciones” que se aplican actualmente en la práctica médica.

2.2.2.1 Discinesias

En enfermos con EP la discinesia inducida por levodopa se refiere a unos movimientos exagerados e involuntarios que ocurren, generalmente, después de un tratamiento prolongado con levodopa. El término discinesia se aplica a cualquier movimiento involuntario de naturaleza coreica, como un baile repetitivo, o adoptando posturas distónicas o de retorcimiento que suelen afectar a tronco, extremidades, cuello y cabeza. Los tipos más comunes de discinesia inducida por levodopa son corea y distonía, que a menudo coexisten. La corea consiste en movimientos espasmódicos rápidos y súbitos de los brazos, las piernas, la cara y otras partes del cuerpo, mientras que la distonía son trastornos del movimiento en la que contracciones musculares sostenidas causan torceduras y movimientos repetitivos involuntarios que se traducen en posturas anormales.

La aparición de discinesia está estrechamente relacionada con los niveles plasmáticos de levodopa. La mayor discinesia inducida por levodopa se produce cuando los efectos antiparkinsonianos de la levodopa son máximos. Los efectos por “pico de dosis” se presentan en forma tanto de corea como de distonía y tanto al principio como al final del periodo de dosificación.

Un tipo de distonia común en la EP es la “distonía temprana por la mañana” (del inglés *early morning distony*), ésta se puede presentar generalmente como una postura distónica del pie por la noche o a primera hora de la mañana, es decir, en un estado sin medicación durante un período OFF. Esta distonía es muy dolorosa y también puede presentarse en forma de calambres en las piernas. Se distingue de la distonía de dosis máxima porque se alivia mediante la adición o el aumento de la dosis de fármacos antiparkinsonianos.

Existen amplias variaciones individuales en la naturaleza, gravedad y patrón topográfico de la discinesia inducida por levodopa. Durante el tratamiento temprano con levodopa, la discinesia de dosis máxima puede ser apreciable sólo durante el máximo efecto de la levodopa. Pero cuando el tratamiento se prolonga en el tiempo, la fase discinética se puede ampliar a la totalidad del periodo ON. El umbral de dosis de levodopa para la aparición de la discinesia disminuye mientras avanza la enfermedad. En última instancia, los pacientes pueden presentar discinesias incluso en niveles de dosis en las que el paciente está en un estado OFF. Además, muchos pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan discinesia en una parte del cuerpo mientras que otra parte sigue siendo parkinsoniana, en estos casos el tratamiento es muy difícil.

2.2.2.2 Fluctuaciones motoras, los estados ON/OFF

Los estados ON/OFF son un punto fundamental dentro de esta tesis y por ello requieren una sección aparte. Los pacientes de EP, por regla general, ven reducidos los síntomas fruto de la toma de medicación en los primeros años de tratamiento. Sin embargo, conforme avanza la enfermedad y los años de tratamiento, el efecto de la medicación se reduce y fluctúa apareciendo, además, las discinesias. Este efecto provoca que el paciente vaya alternando, a lo largo del día, sucesivos estados motores que generalmente están asociados a las tomas de la medicación, aunque no necesariamente. Por regla general, los estados OFF se asocian a una disminución del nivel de dopamina en sangre (final de dosis) que provoca un retroceso en el estado general del paciente. En cambio, el estado ON se asocia a una mejora en el estado general del paciente gracias a la estimulación de producción de la dopamina. Nótese que en el estado “ON” aparecen

las discinesias coreicas, que pueden llegar a ser más incapacitantes incluso que los síntomas cardinales de la EP. En algunos pacientes estas fluctuaciones pueden presentarse bastantes veces al día. En la Figura 15 se puede ver una representación esquemática de estas fluctuaciones.

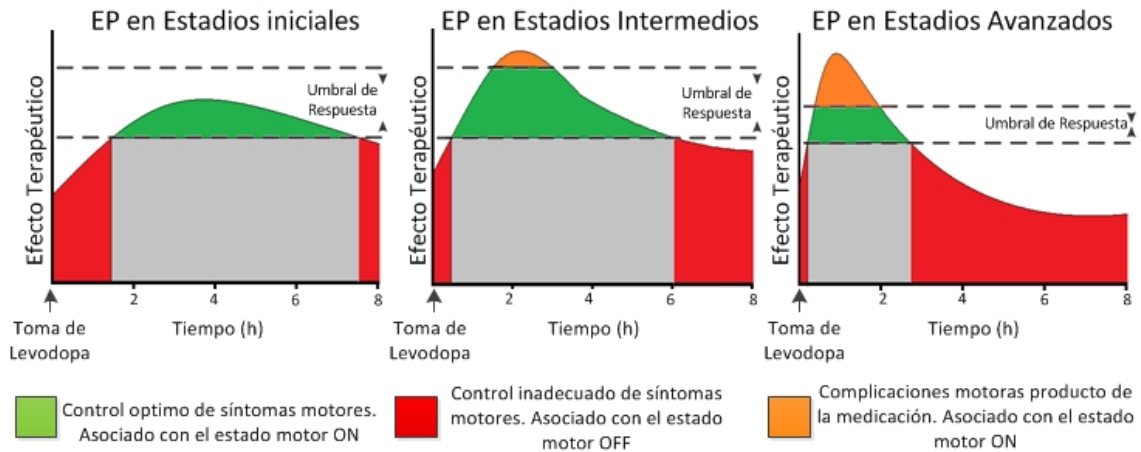


Figura 15: Representación esquemática de la relación entre las fluctuaciones motoras y la respuesta del paciente a la medicación en función del estadio de la enfermedad

En la práctica clínica, el conocimiento de la evolución de estos estados motores a lo largo del día es fundamental para entender la evolución de la enfermedad y la efectividad de la medicación. El conocimiento de estos cambios y de la respuesta del enfermo a la medicación, controlando la aparición de las discinesias, permite al neurólogo ajustar de forma óptima las dosis de los diversos medicamentos, pero, sobre todo, ajustar la piedra angular del tratamiento que es la L-dopa.

Actualmente la única herramienta que tienen los clínicos para poder medir estas fluctuaciones motoras es consultar a los pacientes o hacerles rellenar un diario en el cual van apuntando de forma periódica y frecuente su estado motor. Esta metodología es muy poco fiable ya que el paciente en muchas ocasiones no es capaz de distinguir entre los estados, los confunde con su estado anímico o directamente se olvida de apuntarlos [76]. Además, en muchos casos los síntomas no motores asociados a la EP en su estadio más avanzado provoca que el uso de diarios y las preguntas al enfermo sean inútiles. Estas evidencias tienen como resultado que esta información, que por otro lado sería fundamental en el conocimiento de la evolución de la enfermedad y en el ajuste de la medicación, no sea tenida en cuenta hoy en día en la práctica clínica. La única forma que actualmente tienen los neurólogos de obtener esta información de forma fiable es el

ingreso del paciente en un hospital y obtener esta información mediante un proceso de observación. Esta metodología se emplea en contadas ocasiones debido, no solo al alto coste que supone, sino también al trastorno que supone para el paciente.

Disponer de esta información de forma fiable y en condiciones ambulatorias sería de una utilidad fundamental para los neurólogos ya que podrían ajustar la medicación en cada caso sin depender de la percepción subjetiva del paciente. Además, esta información introduciría una herramienta que sería de inestimable ayuda en la valoración diagnóstica de la EP. La detección temprana de discinesias y de las fluctuaciones motoras no solo mejoraría la eficacia de los ajustes o de la forma de administración de la medicación, sino que además mejoraría ostensiblemente la calidad de vida del paciente.

2.2.3 Seguimiento y monitorización de la EP en la práctica clínica

La EP se diagnostica bajo criterios clínicos dado que actualmente no existe una prueba objetiva definitiva que permita diagnosticarla. Históricamente, se ha considerado como criterio estándar para la diagnosis de la EP la confirmación post-mortem (a través de autopsia) de la existencia de cuerpos de Lewy en el cerebro [77]. En la práctica clínica, el diagnóstico se basa generalmente en la presencia de una combinación de los síntomas motores cardinales asociados a algunos síntomas de exclusión y a la respuesta positiva al tratamiento con levodopa [78]. Aunque el diagnóstico de la EP puede resultar evidente cuando se presenta de la forma más clásica, la diferenciación de otras formas de parkinsonismo puede ser un reto en las etapas tempranas de la enfermedad cuando los síntomas y signos característicos se superponen con los criterios diagnósticos de otras patologías [79].

Uno de los criterios diagnósticos más extendido es el que ha desarrollado la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank y el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), sin embargo, la fiabilidad y la validez del mismos no ha sido establecido claramente [80,81]. Por ejemplo, en un estudio, que incluyó a 100 pacientes y en el que se les sometió a una biopsia después de ser diagnosticados

clínicamente utilizando estos criterios, se demostró que solo el 76% de los pacientes cumplían con los criterios patológicos. Además cuando estos criterios se aplicaron retroactivamente³⁵ la precisión mejoró al 82% [82]. Este dato es importante para comprender el alto grado de subjetividad (tanto por parte del profesional que evalúa como del paciente que le explica al profesional sus síntomas) al que está sometida la diagnosis clínica en relación con la EP. Es decir, un 12% de los diagnósticos pueden ser erróneos simplemente cambiando la percepción del profesional. Además, este estudio pone de manifiesto el alto porcentaje de pacientes “sobre-diagnosticados” asociados a la EP. Cabe destacar que a este porcentaje habría que unirlo a los pacientes que realmente tienen EP y que no están diagnosticados o su diagnóstico no es correcto debido a otras patologías secundarias. Este número da una idea de la cantidad de enfermos que, o bien están mal medicados, o están recibiendo medicación que no corresponde a su patología. Es, por lo tanto, muy importante ofrecer el mayor número de fuentes de información de la mayor calidad posible para que los profesionales clínicos puedan emitir diagnosis acertadas. Otro estudio que evaluó a 800 pacientes (DATATOP trial) sugirió que los especialistas en trastornos de movimiento son los más hábiles en el diagnóstico [83]. Esta sugerencia es muy importante para avalar el trabajo que se desarrolla dentro de esta tesis porque ratifica que una buena forma de evaluar los síntomas de la EP es el análisis del movimiento patológico.

Con el fin de evaluar el avance de la enfermedad, el deterioro motor y la discapacidad en pacientes con EP, se utiliza en la actualidad un gran número de escalas, pero la validez y fiabilidad de la mayoría de estas no ha sido plenamente evaluada [84,85]. La escala de Hoehn y Yahr (Tabla 1) se utiliza comúnmente para comparar grupos de pacientes y ofrecer una evaluación aproximada de progresión de la enfermedad. Esta escala va desde la etapa 0 (no hay signos de enfermedad) a la etapa 5 (en silla de ruedas o en la cama). Aunque la escala de Hoehn y Yahr es probablemente una de las más extendidas, resulta complicado, en una patología tan compleja como la EP, categorizar a los pacientes con suficiente precisión. Es por ello que, para obtener una mejor precisión en la categorización, se utiliza la escala de calificación de la

³⁵ Se aplicaron los mismos criterios que en vida, pero con el conocimiento de la diagnosis mediante biopsia.

enfermedad de Parkinson Unificado (UPDRS), la cual evalúa la discapacidad y el deterioro desde distintos aspectos de la enfermedad [84,86].

La EP presenta una patología con unas peculiaridades que se encuentra en pocas enfermedades. Las fluctuaciones de los estados motores a lo largo del día, unido a la gran variedad de síntomas asociados, sean motores o no, y los que se añaden como efecto de la medicación hacen que sea altamente complejo la valoración del estado de los pacientes de forma precisa y objetiva. La primera cuestión que hace difícil la valoración por parte de los profesionales clínicos es la alta dependencia que tienen algunos síntomas con el entorno del paciente. Es habitual que un paciente, que en sus actividades de la vida diaria presenta FoG o bradicinesia, cuando va a la visita con su neurólogo se encuentra mejor llegando a no presentar estos síntomas durante el reconocimiento. Algunos profesionales llegan a reducir la dosis de medicación antiparkinsoniana con la intención de inducir un estado de OFF en el paciente y así poderlo valorar. Aun y así, el estado OFF inducido no es el natural que presenta el paciente mientras realiza las actividades de la vida diaria. La última opción, en casos muy complejos, es ingresar al paciente durante unos días y que personal clínico evalúe, diversas veces al día, la evolución de los síntomas motores con la intención de conocer de forma precisa el estadio de la enfermedad y la respuesta a la medicación. Aunque esta técnica es, posiblemente, la que ofrezca más precisión, tampoco es un fiel reflejo de las fluctuaciones que presenta el paciente en su día a día; además, es una técnica invasiva y muy estresante para el paciente, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad donde se presentan asociados síntomas no motores como la demencia.

A pesar de las técnicas descritas, en la práctica clínica habitual la inmensa mayoría de profesionales opta por consultar al paciente (mediante cuestionario o diario) cómo evolucionan las fluctuaciones a lo largo del día y cómo define su estado en ese momento. A partir de esta información, y de su experiencia, el neurólogo realiza una aproximación del estado del paciente y de la eficacia de la medicación. Esta metodología presenta diversos problemas, el primero es que en las etapas tempranas de la enfermedad, el paciente no “conoce” como pueden ser de intensos los síntomas en estadios más avanzados y por ello su relato de las fluctuaciones puede no ser demasiado fidedigno. En estadios más avanzados la presencia de síntomas no motores como incontinencia o apatía o incluso demencia puede llevar al paciente a no compartir con su

médico algunos síntomas por vergüenza o incluso por olvido. Otra problemática asociada es que el paciente llega a relacionar los estados motores con estados de ánimo y llegan a confundir episodios depresivos o de apatía con estados OFF. A toda esta problemática hay que añadir el alto grado de subjetividad de las exploraciones médicas que se realizan en consulta. El ejemplo más claro es la valoración de la rigidez o la bradicinesia, donde el profesional flexiona una articulación del paciente o lo observa caminar y emite una valoración (en el caso de la UPDRS se basa en una escala del 0 al 4). Como ejemplo ilustrativo cabe comentar que es una práctica habitual la realización de reuniones entre los neurólogos que van a realizar estudios multicéntricos con el fin de poner en común los criterios diagnósticos que van a utilizar en el estudio. En estas reuniones se pone de manifiesto la diversidad de criterios y técnicas de evaluación de la EP, además no solo es dependiente del neurólogo sino del carácter del país donde se realiza o del tipo de paciente. Toda esta problemática asociada hace de la diagnosis de los síntomas de la EP una tarea altamente compleja y dependiente, por una parte, del conocimiento por parte del profesional clínico del historial y carácter del enfermo y, por otra, de la experiencia y buen criterio propios.

La realidad de la práctica clínica, hoy en día, es que las pautas del tratamiento de la EP son muy dependientes de la evaluación que realiza el neurólogo del estado del paciente, además, esta evaluación no se basa en ninguna escala estandarizada sino en su apreciación. Por ejemplo, en los protocolos de actuación para el tratamiento de la EP del gobierno federal de Méjico [87] la cuestión que más se repite, y que es fundamental para el cambio o ajuste de medicación es “¿control adecuado?”. Esta cuestión es totalmente subjetiva y se basa en la apreciación del profesional clínico y, en gran medida, en la explicación de la sintomatología por parte del paciente. Jankovic [83] afirma que los especialistas en trastornos del movimiento son los más hábiles en la diagnosis de la EP, pero existe el problema de que el estado motor y la sintomatología asociada son muy dependientes del entorno. Es decir, que cuando un paciente sale de su entorno y rutinas habituales varía el comportamiento de las fluctuaciones motoras. Si a esto le añadimos que muchas veces los pacientes no reconocen sus propios síntomas motores y confunden los estados ON y OFF con otros síntomas no motores, el resultado es que una valoración ajustada a la realidad es, a veces, imposible. Esto tiene como resultado una baja eficacia de la medicación o de la administración de la misma, ocasionando largos periodos de sufrimiento y ansiedad al paciente que no se darían si se

dispusiera de las herramientas adecuadas en el establecimiento de la pauta terapéutica. **Un sistema de monitorización de los estados ON/OFF del paciente, mientras realiza sus actividades de la vida diaria, permitirá planificar las tomas de la medicación de forma óptima y, además, ofrecerá la posibilidad de ajustarlas (incluso cambiando la medicación o la forma de administrarla) de forma automática en función de la progresión de la enfermedad.**

El escenario de uso más probable para este sistema consistiría en que el equipo clínico facilitase un *PD-logger* al paciente días antes de la visita con su neurólogo. El paciente debería portar el dispositivo durante 7 días (periodo de monitorización), que resulta un tiempo clínicamente relevante para detectar patrones de aparición sintomatológica diaria. Pasado este tiempo, el paciente retornaría el *PD-logger* al equipo clínico, que extraería y procesaría los datos generando un informe que se facilitaría al neurólogo previamente a la visita del paciente. Estos datos podrían ser utilizados por los profesionales clínicos para tener un cuadro sintomatológico completo y objetivo del paciente sobre el cual basar las decisiones clínicas.






EVOLUCIÓN DE LA EP		
Estadio 1		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Señales y síntomas en un lado del cuerpo (unilaterales) ➤ Presencia de temblor en un miembro ➤ Cambios leves en postura, locomoción y expresión facial
Estadio 2		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Señales y síntomas en los dos lados del cuerpo (bilaterales) ➤ Disfunción mínima ➤ Dificultad en la postura y la marcha
Estadio 3		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lentitud significativa de los movimientos corporales ➤ Disfunción del equilibrio de la marcha o en ortoestatismo ➤ Disfunción generalizada moderadamente grave
Estadio 4		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Puede andar por una distancia limitada ➤ Rigidez y Bradicinesia muy acusados ➤ El temblor puede llegar a ser menor
Estadio 5		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estado catatónico ➤ Invalidez completa ➤ Incapaz de sostenerse de pie ni caminar

Tabla 1: Estadios de la EP según la escala Hoehn and Yahr presentada de forma gráfica y simplificada.

3 DISPOSITIVOS, SENSORES Y MÉTODOS EN EL SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN DE LA EP

En la actualidad los investigadores tienen a su disposición una gran variedad de métodos y sensores para estudiar y analizar la actividad física y, en general, el movimiento humano. Algunos ejemplos son las cámaras de video [88], fotografías [89] o electrogoniómetros [90]. Uno de los principales inconvenientes de los sistemas mencionados es que o bien son invasivos, como en el caso de las cámaras, o bien son incómodos y pesados como en el caso de los electrogoniómetros. Ello se traduce en que estos sensores son muy difíciles de utilizar sin interferir en la vida diaria del usuario [91]. Recientemente, un gran número de investigadores se está decantando por el uso de sensores inerciales basados en tecnología MEM (Micro Electro Mecánica) como sensores primarios en la investigación de sistemas de detección automática de actividad física y movimiento humanos. Los sensores inerciales MEMs constituyen una solución barata, pequeña y no invasiva y, además, debido a su reducido consumo, presentan largas autonomías. El análisis del movimiento humano con sistemas inerciales se basa, en la actualidad, principalmente en la utilización de acelerómetros y, en menor medida, en el uso de giroscopios y magnetómetros [91]. El resto de este capítulo se dedica a

reparar la literatura dedicada a trabajos de investigación que hayan empleado sensores MEM en la detección de posturas, actividades de la vida diaria y sintomatología asociada a la EP con el fin desarrollar un sistema que sea capaz de monitorizar automáticamente las fluctuaciones motoras en los pacientes de EP.

Uno de los grandes dilemas dentro del reconocimiento de posturas y del análisis del movimiento humano con sensores inerciales es donde posicionar o fijar el sensor. Es un tema controvertido puesto que debe existir un compromiso entre la viabilidad de captar y reconocer un síntoma motor o un cierto movimiento y, por otro lado, la incomodidad que le puede ocasionar al usuario llevar un sensor en ciertas posiciones o, simplemente, llevar varios sensores. **En el caso que se plantea en esta tesis, la comodidad y usabilidad del sensor es esencial ya que debe ser un dispositivo que el paciente lleve en sus actividades de la vida diaria durante horas y que, como requisito indispensable, debe ser lo menos intrusivo posible.**

Algunos de los trabajos más interesantes en este sentido son los de Yang et al. y Gjoreski et al. [92,93] donde afirman que la colocación del acelerómetro en la cintura, interesante desde un punto de vista mecánico debido a la cercanía y solidaridad con el centro de masas del cuerpo humano, proporciona una buena ergonomía para el paciente. Además, en la misma línea encontramos una encuesta realizada por el grupo de Mathie et al. [94], donde los voluntarios responden que el lugar más adecuado para portar un sistema inercial de pequeño tamaño es en el lateral de la cintura, por encima de la espina iliaca antero-superior.

En el CETpD se han realizado experiencias con pacientes de Parkinson en el ámbito del proyecto *MoMoPa*. En estas experiencias se ha consultado a los pacientes en relación a este tema, y aunque los resultados no son estadísticamente concluyentes, ya que fueron una docena de pacientes, las respuestas obtenidas coinciden con las preferencias y conclusiones obtenidas en los trabajos anteriormente reportados. En consecuencia, se asume que uno de los principales requerimientos es que el dispositivo a desarrollar sea un único sensor y, además, debe ser llevado en el lateral de la cintura.

Una de las grandes temáticas “olvidadas” en los trabajos que se van a presentar en este capítulo es la usabilidad del dispositivo. Es un aspecto del diseño que los investigadores tienden a omitir pero que en dispositivos de estas características y con

los requerimientos enunciados resulta esencial. No se debe perder de vista, desde el principio del diseño, que el *PD-logger* lo debe llevar un paciente de EP que por regla general tienen edades por encima de los 60 años y que además lo debe llevar continuamente durante las horas de vigilia (entre 8 y 12 horas al día). Estas condiciones, marcadas por la edad del enfermo, el entorno de uso y los síntomas no motores asociados a la EP, imponen que el dispositivo, y su sistema de fijación al cuerpo, deben ser muy cómodos y su utilización muy sencilla. Además, el diseño de los algoritmos debe contemplar una variabilidad considerable en relación con la posición de fijación o la fisiología del paciente. Si cualquiera de estos requisitos no se cumple, el dispositivo acabaría sin ser utilizado por parte del paciente por resultar muy incómodo o mal utilizado por desconocimiento de su uso.

Como se desprende del análisis de los trabajos de investigación que se va a realizar en este capítulo, no existe en la actualidad ningún dispositivo que permita a los profesionales clínicos medir de forma objetiva y continua las fluctuaciones motoras provocadas por la EP. En los siguientes apartados se van a presentar una serie de trabajos que muestran varios detectores de síntomas aislados [95–99] y algún intento de detección del estado motor “vistiendo” literalmente de sensores al paciente [95,100–102]. Estos trabajos, que resultan muy interesantes desde el punto de vista académico, están muy lejos de generar un dispositivo que permita la monitorización continua y ambulatoria durante las actividades de la vida diaria del paciente. Es esta información la que permitiría optimizar la pauta terapéutica con el fin de minimizar las fluctuaciones y detectar lo antes posible la necesidad de cambios en la medicación que reducirían el impacto de las mismas, ya de por sí grande en la EP, en la calidad de vida de los pacientes.

3.1 Reconocimiento de posturas y actividades de la vida diaria

Para poder realizar una monitorización continua y ambulatoria de la vida diaria de los pacientes evaluando los síntomas motores, es necesario realizar una contextualización del movimiento basado en actividades o posturas. La aproximación más natural a esta contextualización es fijarse en cuáles son las técnicas utilizadas por el personal clínico

para reconocer los síntomas. Por regla general la aparición de síntomas concretos se da cuando el paciente realiza actividades específicas, el ejemplo más claro es el temblor que aparece cuando el paciente se encuentra en reposo. Por ejemplo, en los exámenes diagnósticos los profesionales clínicos hacen caminar a los enfermos para valorar la bradicinesia, o les piden que se mantengan quietos de pie para evaluar las discinesias. Así, es “lógico” considerar el análisis de las señales para la detección de la bradicinesia mientras el paciente camina o el análisis para la detección de discinesias mientras el paciente se encuentra en reposo y preferiblemente de pie.

El reconocimiento de posturas en humanos se ha estudiado extensamente en los últimos años [92,103–106]. En esta tesis se dividen estos trabajos en dos tipos dependiendo del análisis que se realiza. En primer lugar, se identifica el análisis de señales estáticas, que consiste en aquellos tratamientos de señal que se realizan cuando el usuario está quieto. Este análisis se realiza habitualmente teniendo un conocimiento previo de la relación entre la posición del elemento sensor primario con respecto al usuario. Diferentes grupos e investigadores como Veltink [107], Baek [108] o Karantonis [109] proponen sistemas basados en el análisis estático para la detección automática de posturas y actividades. Cada uno de ellos utiliza diversas técnicas para realizar esta detección. Veltink por ejemplo, usa la correlación de 3 acelerómetros, posicionados dos en el pecho y el tercero en una pierna, con las diferentes actividades. Además, establece un criterio basado en la media de los valores de los acelerómetros para diferenciar actividades estáticas y dinámicas [107]. Baek por su parte reporta una precisión del 100% en la distinción de actividades estáticas basándose en la medición de la gravedad en un acelerómetro biaxial posicionado en la cintura [108]. Karantonis, por su parte, desarrolla un clasificador en tiempo real con capacidad para distinguir diversas actividades. Gjoreski utiliza un sistema con varios acelerómetros distribuidos por el cuerpo (pecho, cintura, pierna y rodilla) que, utilizando la posición relativa entre los acelerómetros y el campo gravitacional terrestre, presenta una precisión del 99% en el reconocimiento de posturas [93]. La mayoría de estos métodos se basan en medir durante la ausencia de movimiento una referencia externa fija, básicamente el campo gravitacional o el magnético terrestre con el fin de referenciar la posición del sensor o sensores. Este método provoca errores en la detección cuando se utilizan en entornos no controlados además de muchos estados indeterminados cuando se usa un único sensor.

El segundo tipo de análisis de señal para la detección de posturas es el denominado dinámico, que se realiza, a diferencia del estático, cuando hay movimiento. Hay diversos autores que proponen diferentes métodos, dentro de los análisis dinámicos, para la identificación de posturas. La principal ventaja de estos métodos es que permiten identificar la postura actual con un único acelerómetro. Esta tipología se aproxima más a la propuesta presentada en este documento. Najafi [110] y Bidargddi [111] emplean sistemas basados en transformadas discretas wavelets (DWT) que detectan posturas.

El reconocimiento de actividades de la vida diaria es muy interesante para el objetivo de la contextualización dentro del trabajo que se presenta en esta tesis, tal como se ha descrito al inicio de esta sección. Por ejemplo Bao y Intille estudian las actividades de la vida diaria mediante transformadas de Fourier de tiempo reducido (Short-time Fourier transform, STFT) [111] utilizando 5 acelerómetros distribuidos por el cuerpo (brazo, cintura, muñeca, pierna y tobillo) para determinar las actividades de la vida diaria con un 84% de precisión. Ganea et al [112] emplea el alineamiento temporal directo (dynamic time warping, DTW) como complemento al estudio que Najafi presenta en 2002 [110]. El DTW es una técnica que se emplea para cuantificar la semejanza de dos formas de onda sin importar la duración de las mismas. Ganea trabaja con señales inerciales procedentes del tronco consiguiendo especificidades que oscilan entre un 74-96% y sensibilidades de un 30-69% dependiendo de la selección de plantillas de señales a comparar y dependiendo de si el estudio se realiza en condiciones controladas.

Las Máquinas de Soporte Vectorial (Support Vectorial Machine SVM)³⁶ son ampliamente utilizadas para resolver problemas de clasificación y reconocimiento de actividades y posturas con un buen rendimiento. Además, las SVM se pueden implementar *on-line* con un coste computacional y de memoria mínimo en comparación con otros algoritmos de clasificación [113,114]. Por ejemplo, Fleury et al. utilizan las SVM para la clasificación de actividades de la vida diaria mediante un acelerómetro y un magnetómetro ubicados en el cuerpo del usuario utilizando “smart-sensors”

³⁶ Son un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado desarrollados por Vladimir Vapnik y su equipo en los laboratorios AT&T. Estos métodos están propiamente relacionados con problemas de clasificación y regresión. Intuitivamente, una SVM es un modelo que representa a los puntos de muestra en el espacio, separando las clases por un espacio lo más amplio posible. Cuando las nuevas muestras se ponen en correspondencia con dicho modelo, en función de su proximidad pueden ser clasificadas a una u otra clase. Una buena separación entre las clases permitirá una clasificación correcta.

distribuidos en su entorno para contextualizar. Fleury obtiene una media de precisión del 75,9% utilizando un entreno con un kernel polinomial-homogéneo y de un 86.2% con un kernel RBF [115].

Una de las actividades que más interés tienen dentro del contexto de esta tesis es la marcha o el acto de caminar del paciente. Como se ha expuesto anteriormente, uno de los síntomas cardinales de la EP y que además mejor se correlaciona con el déficit de dopamina, y por lo tanto con los estados motores, es la bradicinesia/hipocinesia. En el ámbito clínico, una de las pruebas diagnósticas clásicas es hacer que el paciente camine para analizar aspectos como la fluidez, la lateralidad, la asimetría o el braceo y así poder realizar la cuantificación de la bradicinesia/hipocinesia. Es por ello que resulta de especial importancia la detección automática del caminar. Caminar es una actividad que se puede caracterizar a través de la frecuencia, y en consecuencia la respuesta frecuencial de las señales inerciales se estudia a través de la STFT usando ventanas temporales ajustadas a la duración de la actividad a detectar. En cuanto a las frecuencias de interés hay diversidad de opiniones al respecto, por ejemplo Moore [116] determina que los armónicos más representativos del caminar humano, obtenidos por un acelerómetro posicionado en el tobillo, aparecen en el rango de frecuencias de entre 0.5 y 3Hz. En cambio Najafi [110], define que las frecuencias representativas de la marcha humana se presentan entre 0.6 y 5Hz, portando el sensor inercial en el pecho. Por último se puede citar a Barralon et al. [117], que definen las frecuencias características del caminar, desde la misma posición que Najafi (pecho), entre 0.6 y 2.5 Hz.

La aproximación que se plantea en este apartado sobre la contextualización de actividades y/o posturas para aplicar un detector de síntoma concreto, permite la evaluación de los síntomas en el momento adecuado y solo mientras el paciente está realizando las actividades de interés. De esta forma se mejora la respuesta en especificidad de los algoritmos y además permite reducir el coste computacional total, subdividiendo soluciones algorítmicas muy complejas, por lo que representa una generalización dicotómica, en detectores más pequeños combinados.

3.2 Detección de bradicinesia

En la literatura, se pueden encontrar varios trabajos que tratan de detectar bradicinesia por medio de sensores de movimiento [97,101,118,119], y la mayoría de ellos usan acelerómetros [101,118,119]. En cambio, donde no existe consenso entre los autores es en la ubicación de los sensores, que es variada y abarca las extremidades [101,118], la muñeca [119], los dedos [97] o la cintura [101]. Además, entre las características internas de los propios sensores, las frecuencias de muestreo que se utilizan son diversas y van desde 32 Hz [118] hasta 250 Hz [97].

En cuanto al procesamiento de señales, cada estudio tiene un enfoque diferente, por ejemplo Dunnewold [118] utiliza una combinación de filtros paso-banda con el fin de extraer dos señales con un rango de frecuencias de 0 a 1 Hz y de 1 a 3.5 Hz. Las medidas objetivas de la bradicinesia en este estudio muestran una relación prácticamente nula con la puntuación de la UPDRS. Por su parte, Pastorino en 2011 [101] utiliza una estrategia de ventanas solapadas al 50% con una duración de 5 segundos y con un módulo clasificador que tiene como entrada las características extraídas por ventana. De acuerdo a este estudio, las características que funcionan mejor son el rango y el valor cuadrático medio (RMS) y el mejor clasificador son las SVM. La precisión media obtenida en la evaluación de la bradicinesia es del 68% evaluada en 6 pacientes.

Shyamal Patel et al. [95], utilizan un clasificador basado también en SVMs para estimar la severidad de la bradicinesia. Las señales procedentes del acelerómetro se filtran con un filtro paso-banda de 1 a 3Hz. Se evalúan cinco tipos de funciones diferentes, el rango de la amplitud por eje, el RMS, dos características basadas en correlaciones cruzadas, dos características frecuenciales y la entropía de la señal. Con una longitud de ventana de 5 segundos, el estudio obtiene errores inferiores al 5% en la determinación de la bradicinesia durante los ejercicios motores de la UPDRS, calificados con un valor escalar del 0 al 4.

Kim, Ji-Won, et al [97] utilizan la RMS de la velocidad angular y la RMS del desplazamiento angular de la señal de un giróscopo para representar la ralentización y la reducción de la amplitud del dedo mientras el paciente realizaba pulsaciones con el

dedo. Estas características muestran una correlación del 75% con la puntuación de la UPDRS relacionada con el TAP test³⁷ y que evalúa la bradicinesia. Otro trabajo que sigue la misma filosofía es el que ha publicado en 2015 Houde Dai et al. [120] donde monitorizando el movimiento del dedo índice en una prueba similar al TAP test presenta correlaciones de hasta 0.83 contra la puntuación de los ítems de bradicinesia de la UPDRS en nueve pacientes con EP.

Salarian, Arash, et al. [119] tratan de cuantificar la bradicinesia con una estrategia de dos etapas, primero se identifican los periodos de movimiento y entonces se calculan los parámetros relacionados con el mismo. En este estudio se calculan características relacionadas con la bradicinesia para una serie de ventanas fijas (45, 30, 15, 10 y 5 minutos) utilizando giróscopos como elementos sensores primarios. Se utiliza un filtro IIR de grado ocho con una frecuencia de corte de 3,5 Hz para eliminar los efectos del temblor y se aplica el criterio de movimiento para señales superiores a 5 grados por segundo. La señal se caracteriza mediante tres funciones: RMS, porcentaje de tiempo dentro de una ventana en el que la extremidad superior se está moviendo y el rango de los ángulos. Los resultados muestran una alta correlación entre la UPDRS y estas características.

Los trabajos que presentan un punto de vista más cercano al planteado en esta tesis son aquellos que se centran en el análisis automático de la bradicinesia desde la perspectiva del movimiento natural del paciente [95,101,118,119]. Todos los trabajos considerados en relación con la bradicinesia utilizan ventanas de señal de duraciones variables (desde 1 segundo hasta 45 minutos). Cabe destacar además, que el punto común en todos ellos es que utilizan un enfoque de “*machine learning*” para determinar la presencia de bradicinesia, aunque algunos utilizan máquinas de soporte vectorial (SVM) [95,101] y otros, en lugar de usar técnicas de aprendizaje supervisado, evalúan características mediante test estadísticos [97,118,119]. Cabe destacar que todos los trabajos que evalúan el movimiento natural del paciente utilizan diferentes sensores

³⁷ Esta prueba está incluida dentro de la UPDRS y consiste en pedir al paciente que golpee el dedo índice contra el pulgar de cada mano tan rápidamente como pueda e intentando separar el máximo posible los dos dedos. El especialista evalúa la velocidad y la elongación del movimiento en las dos manos valorándolas con una puntuación del 0 al 4.

posicionados en diferentes partes cuerpo del paciente. En la Tabla 2 se puede ver un resumen de los trabajos presentados en este apartado.

Trabajo	Sensor Primario	Localización del sensor	Numero sensores	Técnica de Análisis	Evaluación
Dunnewold (1998) [118]	Acelerómetros	Extremidades	4	Combinación de filtros paso-banda	Sin relación con la puntuación UPDRS
Pastorino (2011) [101]	Acelerómetros	Extremidades y cintura	5	Características temporales con clasificador SVM	Precisión del 68% evaluada en 6 pacientes.
Salarian (2007) [119]	Giróscopos	Muñecas	2	Características temporales	74% de correlación con la puntuación de la UPDRS
Kim (2011) [97]	Giróscopo	Dedos	1	RMS de la velocidad angular y del desplazamiento angular.	75% de correlación con la puntuación de la UPDRS (mismo ejercicio TAP test)
Houde (2015) [120]	Giróscopo y Acelerómetro	Dedos	1	Características temporales de velocidad y desplazamiento y características temporales de acelerómetro.	Correlaciones de hasta 81% con la puntuación de los ítems de bradicinesia de la UPDRS
Patel (2009) [95]	Acelerómetros	Manos, pies, tronco	9	Características temporales y frecuenciales con clasificador SVM	Errores inferiores al 5% durante ejercicios prefijados.

Tabla 2: Recopilatorio de los trabajos presentados en la detección de bradicinesia

3.3 Detección de FoG

Uno de los síntomas más estudiados desde el punto de vista de una detección automática es el FoG. Este síntoma motor es uno de los más incapacitantes y además es muy difícil de evaluar por parte de los profesionales clínicos. Es por ello que desde el año 1992 el Doctor Nir Giladi, (Tel Aviv Sourasky Medical Center y Sackler School of Medicine de la Universidad de Tel Aviv), empieza, a partir de cuestionarios, a estudiarlo con detalle [121]. Giladi es, a día de hoy, uno de los investigadores de más renombre dentro de este campo y ha participado en algunos de los estudios clínicos más importantes sobre la detección automática del FoG [122].

En 2008, Moore et al. publica su trabajo de detección de FoG a través de acelerómetros posicionados en el tobillo del paciente. En su estudio, Moore detecta una banda de frecuencias asociada al movimiento cuando el usuario padece un episodio de

FoG [116]. Asimismo, define un índice de congelación basado en la relación entre el cuadrado de la potencia espectral de aquellas frecuencias asociadas al FoG, entre 3 y 8 Hz, respecto al cuadrado de la potencia espectral de la banda de frecuencias correspondiente al acto de caminar, entre 0.5 y 3Hz. La ventana temporal que utiliza es de 6 segundos, y la cantidad de falsos positivos dentro de situaciones controladas es muy alta (20%). Sin embargo, si se introduce un umbral personalizado para cada paciente, los falsos positivos se rebajaban al 10% y la precisión pasa de un 78% al 89%.

En 2010, en el marco del proyecto Dynamic Analysis of Physiological Networks (DAPHNET) liderado por Bächlin [123], el Instituto Federal Suizo de Tecnología de Zurich (ETH Zurich) junto con diversas instituciones universitarias y médicas de Israel encabezadas por el grupo del Dr. Nir Giladi, desarrolla un algoritmo *on-line* capaz de detectar e identificar FoG adaptando las directrices frecuenciales de Moore [122,124,125]. El grupo de Bächlin introduce el índice de potencia, que es la suma de potencia espectral de los armónicos de las bandas frecuenciales asociadas a caminar y al FoG (0.5-3Hz y 3-8 Hz). El índice de potencia permite conocer si la persona se está moviendo al superar este índice un umbral determinado y permite reducir además, los falsos positivos que presentaba el algoritmo de Moore en situaciones donde el paciente permanece quieto. El grupo de Bächlin además, implementa el algoritmo *on-line* reduciendo el tamaño de ventana con respecto a Moore (de 6 a 4 segundos). Los resultados de este proyecto son relevantes ya que se captan 237 episodios de FoG en 10 pacientes. Los resultados, obtenidos con las señales de un acelerómetro posicionado en la rodilla, son de un 73.2% de sensibilidad y un 81,6% de especificidad utilizando un umbral genérico para todos los pacientes. Cuando se particulariza el umbral por paciente, los resultados mejoran hasta un 88,6% de sensibilidad y un 92,4% de especificidad. Otro trabajo interesante es el de Niazmand et al. [126] en 2011 donde a través del análisis de bandas frecuenciales de 5 sensores posicionados en las piernas y cintura del paciente, reporta una sensibilidad de 88% y una especificidad del 85% en seis pacientes en situaciones controladas. Por ultimo destacar el trabajo de Zabaleta et al. [127] en 2008 donde, trabajando con 6 puntos de medida en las piernas, cada uno con giróscopos y acelerómetros, reporta precisiones de hasta un 82% en situaciones controladas.

En resumen, en el ámbito de la detección del FoG parece claro que una buena vía es el uso del índice de congelación propuesto por Moore. Algunos de los trabajos más recientes tratan de utilizar este índice en conjunción con nuevas características que ayudan a mejorar la especificidad de la detección [122]. Un ejemplo es Weinberg [128] que utiliza clasificadores basados en árboles de decisión y características más “directas” de la señal como son la media, desviación estándar, varianza, entropía o la energía de la señal. Por contra, Bächlin [122] utiliza hasta 22 características de la señal, entre otras RMS, entropía, coeficiente de asimetría o energía y utiliza diferentes clasificadores como CART’s, Random forest, bayes, k-NN y redes neuronales. En la Tabla 3 se puede ver un resumen de los trabajos que se describen en este apartado.

Trabajo	Sensor Primario	Localización del sensor	Numero sensores	Técnica de Análisis	Evaluación
Moore (2008) [116]	Acelerómetros	Tobillos, rodillas y cinturas (comparación)	4	Bandas frecuenciales	Precisión hasta 89% en situaciones controladas
Bächlin y Giladi (2010) [122]	Giróscopos	Tobillos	2	Bandas frecuenciales	88% Sensibilidad y 92% de especificidad en situaciones controladas
Niazmand (2011) [126]	Acelerómetros	Piernas y cintura	5	Bandas frecuenciales	88% Sensibilidad y 85% de especificidad situaciones controladas
Zabaleta (2008) [127]	Acelerómetros y Giróscopos	Piernas	6	Bandas frecuenciales	Precisión hasta 82% en situaciones controladas

Tabla 3: Recopilatorio de los trabajos presentados en la detección de FoG.

3.4 Detección de discinesias

Las discinesias coreicas por pico de dosis se presentan como efecto del uso continuado de la medicación dopaminérgica asociada a la EP y están relacionadas con las fluctuaciones motoras que presentan algunos pacientes. Es por este motivo que el registro automático de este desorden motor es de gran interés y ha sido ampliamente estudiado mediante sensores de movimiento. Uno de los sensores primarios más utilizado en estos trabajos sobre la detección automática de la discinesia es el acelerómetro, aunque algunos estudios utilizan también otros sensores inerciales como

giróscopos y magnetómetros [129,130]. La discinesia puede presentarse tanto en las extremidades como en el tronco y la cabeza. Es por este motivo que los diversos estudios realizados hasta el momento han optado por posicionar sensores en diferentes partes de la anatomía como el tronco, hombro o extremidades [96,99,131,132].

Uno de los métodos de análisis de señal más comúnmente utilizado en la detección de la discinesia es el basado en análisis frecuencial. Varios estudios demuestran que el espectro de potencia correspondiente a la banda de 1 a 3 Hz de la señal del acelerómetro aumenta si aparece una discinesia [96,99]. En cambio existen otros estudios que utilizan la potencia espectral de la banda hasta los 8 Hz como indicadora de la discinesia [131]. Como se detalla en el trabajo de Manson et al. [99] del Hospital de Queen Square (London), el problema de analizar el espectro de potencia de una banda fija de frecuencias es que se aumenta el riesgo de la aparición de falsos positivos (y por lo tanto un descenso de la especificidad), ya que otras actividades también pueden aumentar la potencia en dicha banda. El ejemplo más claro se encuentra en actividades tan comunes como caminar o subir y bajar escaleras donde se aprecia un aumento significativo de la potencia espectral de todas las bandas por debajo de 20Hz. Es por ello que, por ejemplo, en el estudio realizado por Manson se omiten las señales obtenidas durante la marcha [99].

En otro estudio llevado a cabo por la Universidad de Nijmegen en Holanda [96], la potencia espectral de la llamada banda de discinesia se combina con otras características no frecuenciales y que demuestran ser útiles en la detección. Algunas de estas características pueden ser meramente estadísticas como la media, la desviación estándar o temporales como la derivada de la aceleración con respecto al tiempo o la amplitud en el movimiento de las extremidades [96,129,130,132,133].

En la detección de discinesias mediante sensores inerciales encontramos multitud de topologías de sistemas y de número de sensores, desde un sensor en la espalda como el propuesto por Manson [99] hasta 15 seguidores de movimiento magnéticos repartidos por todo el cuerpo como los que utilizan Ghassemi, Gour y Chelaru [129,130,133]. Entre estos “extremos” encontramos sistemas diversos, por ejemplo con 6 y 8 acelerómetros en piernas, brazos y tronco [96,131,134]. En cuanto a las técnicas algorítmicas utilizadas no hay tanta variedad, algunos investigadores utilizan el análisis frecuencial [99,131], otros la extracción de características de la señal [96,134] y por

último el grupo de Ghassemi, Goru y Chelaru [129,130,133] que utilizan parámetros relacionados con el movimiento pero que están muy relacionados con la forma de medición y la topología de su sistema. En la Tabla 4 se puede encontrar un resumen de los trabajos que se describen en este apartado.

Trabajo	Sensor Primario	Localización del sensor	Numero sensores	Técnica de Análisis	Evaluación
Gour y Ghassemi (2007) [129,130]	Magnetómetros	Extremidades y tronco	5	Análisis estadístico de ventanas	Patrones de Movimiento, no aplica
Keijsers (2003) [96]	Acelerómetros	Extremidades y tronco	5	Bandas frecuenciales	82% de precisión
Hoff (2001)[131]	Acelerómetros	Extremidades y tronco	5	Bandas frecuenciales	Patrones de Movimiento, no aplica
Tsipouras (2012)[134]	Acelerómetros	Extremidades y tronco	5	Bandas frecuenciales y análisis estadístico de ventanas	93% de precisión
Manson (2010) [99]	Acelerómetros	Espalda	2	Bandas frecuenciales	Correlaciones del 95% en escalas estándar en ejercicios controlados
Chelaru (2010) [133]	Acelerómetros	Extremidades y tronco	5	Bandas frecuenciales y análisis estadístico de ventanas	100% de precisión (ejercicios controlados)

Tabla 4: Recopilatorio de los trabajos presentados en detección de discinesias

3.5 Detección de estados motores

Las investigaciones desarrolladas para conseguir la detección automática, por medio de sensores inerciales, de las fluctuaciones motoras en la EP se basan principalmente en la caracterización de la sintomatología asociada a los diferentes estados. El primer trabajo al respecto fue publicado en el 2004 por Hoff et al. del Centro médico de la Universidad de Leiden [135]. Este estudio trata de determinar los estados motores de 15 pacientes a través de la caracterización de la hipocinesia, bradicinesia y el temblor. En este estudio se utilizan dos acelerómetros triaxiales situados en las muñecas y un clasificador lineal. Los síntomas se tratan de caracterizar a través de tres parámetros en ventanas de 30 minutos, tiempo inmóvil, aceleración y tiempo con temblor. Los resultados obtenidos son de un 70% de especificidad (tasa de precisión en la detección de ON) y un 70% de sensibilidad (tasa de precisión en la detección OFF).

En la Escuela Politécnica de Lausanne (EPFL) se realizó en 2006 un estudio con 13 pacientes utilizando 7 giróscopos y 2 acelerómetros distribuidos entre antebrazos, espinillas y tronco. En este estudio se evalúan 15 parámetros que tratan de caracterizar la presencia de temblor, bradicinesia, transiciones posturales, postura del cuerpo y parámetros de la marcha para determinar el estado motor. Los resultados obtenidos muestran una especificidad del 90% y una sensibilidad del 76% [100].

En 2010 Cancela et al. publicó un trabajo basado en un sistema de monitorización y control de los síntomas motores con múltiples sensores distribuidos por el cuerpo desarrollado en el proyecto PERFORM [102]. En este trabajo se evalúan un conjunto de algoritmos de clasificación y obtienen una precisión del 70 al 86% en la detección de la severidad de la bradicinesia. Para este estudio se utiliza una base de datos de 20 pacientes realizando diversas actividades de la vida diaria. Pastorino et al. publican en 2011 una versión del algoritmo de Cancela aplicado a una base de datos de 24 pacientes en sus casas, durante una semana y realizando actividades sin restricciones y sin guion [101]. Los resultados presentan una precisión de $74,4 \pm 14,9\%$. Sin embargo, en ambos casos, el sistema está compuesto por un conjunto de 5 sensores y una unidad de almacenamiento central de datos llevada en una pequeña mochila, haciendo el sistema inviable como monitor continuo de las actividades de la vida diaria. En la Tabla 5 se puede ver un resumen de los trabajos que se describen en este apartado.

Trabajos	Sensor Primario	Localización del sensor	Numero sensores	Técnica de Análisis	Evaluación
Hoff (2004) [135]	Acelerómetros	Muñecas	2	Análisis estadístico de ventanas	70% Especificidad y 70% de Sensibilidad
Salarian (2006) [100]	Acelerómetros y giróscopos	Extremidades y tronco	5	Análisis estadístico de ventanas	90% Especificidad y 76% de Sensibilidad
Cancela y Pastorino (2011) [101,102]	Acelerómetros	Extremidades y tronco	5	Bandas frecuenciales y análisis estadístico de ventanas	74,4% de precisión

Tabla 5: *Recopilatorio de los trabajos presentados la detección de estados motores*

3.6 Evaluación puntual de síntomas motores en la EP

Hasta el momento en este apartado se han presentado métodos y algoritmos relacionados con la monitorización continua del movimiento, pero existe otra línea de investigación, muy extendida, referida a la automatización de la evaluación puntual de los síntomas motores en la EP. Dicho en otras palabras, la automatización de las diferentes escalas que utilizan los profesionales clínicos para la evaluación de la EP. Aunque se aparta de la línea conceptual planteada en esta propuesta, debido a la cercanía de los objetivos y métodos, es interesante dedicar un apartado a analizarlos. Estos métodos se basan comúnmente en la monitorización de ejercicios concretos y prefijados y a su evaluación automática proporcionando una medida objetiva. Estos métodos tratan de sustituir a los actuales cuestionarios, como la UPDRS, aportando una componente objetiva de la que estos carecen. Un ejemplo es el trabajo de los investigadores de la Escuela de Medicina de Harvard que, para estimar el valor de UPDRS, utilizan 9 acelerómetros en diferentes partes del cuerpo como las manos, los pies y los talones [95]. Estos métodos, que tienen la desventaja de requerir que el paciente realice ejercicios específicos, no serían aplicables en un sistema de monitorización ambulatoria realizando las actividades de la vida diaria.

Siguiendo esta línea de trabajo se encuentran algunos productos comerciales que se basan en la realización de ejercicios específicos para realizar una valoración del estado del paciente de EP. Por ejemplo, el dispositivo Kinesia©, desarrollado por la empresa estadounidense Great Lakes Technology©, se compone de un acelerómetro triaxial y un giróscopo que mide el movimiento del dedo del paciente. Este dispositivo es capaz de proporcionar medidas que se correlacionan con algunas partes de la UPDRS [136]. Esta misma empresa tiene en el mercado otro dispositivo, el Kinesia 360, compuesto por 2 sensores que detecta la aparición de algunos síntomas motores como la discinesia o el temblor, pero que no ofrece información acerca de bradicinesia de la marcha o estados motores. Otro dispositivo de estas características es el denominado Objective Movement Disorder Measurement 2.0 de la Kinetics Foundation© que se trata de un sistema basado en el estudio de la pulsación sobre el teclado del ordenador y una aplicación móvil de autoadministración de cuestionarios estándar como el Timed-up-and-Go.

Por último, cabe destacar el único dispositivo que hay en el mercado que podría utilizarse en ambientes ambulatorios, es el Kinetigraph© de la empresa australiana Globalkinetics Corporation©. Este dispositivo ha sido validado mediante un estudio realizado en la Universidad de Melbourne. El estudio intenta validar el funcionamiento de una serie de algoritmos estadísticos promediando las medidas obtenidas de un acelerómetro en la muñeca durante 10 días. Este sistema se basa en separar dos estados que ellos llaman bradiquinético y discinético pero que en ningún momento se explicita en que se basan (sería deseable una aproximación a alguna escala mínimamente validada) ni qué relación tienen con los síntomas que intentan detectar. Además, el estudio, realizado sobre 34 pacientes, no tiene ningún *gold standard* para evaluar la monitorización continua durante los diez días. Parece que los resultados reportados se basan en la correlación de su medida contra la UPDRS, pero tampoco ofrecen detalles al respecto. Desde el CETpD se cree que la metodología utilizada en este estudio es poco apropiada para el análisis de los datos asociados a la EP. La gran variabilidad sintomatológica con la que se presenta la EP y la gran dependencia del entorno y del estado del paciente hace que el método científico para validar el sistema y los resultados obtenidos a raíz del mismo no sean muy fiables. Además, la falta de concreción en la definición de los estados motores y la sintomatología asociada, unido a la vaga definición de la metodología de validación de este sistema, hace sospechar de la utilidad del mismo como monitor de estados motores en entornos ambulatorios para enfermos de EP.

PARTE II: Contribuciones

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

En la segunda parte de esta tesis se van a presentar las contribuciones que se han realizado en el ámbito del seguimiento y la monitorización de la EP. Una de las principales ha sido el desarrollo de una metodología específica para la resolución de una problemática que se ha planteado desde el ámbito clínico mediante la utilización de métodos del mundo de la ingeniería. Uno de los retos que se ha afrontado ha sido la adaptación del estudio clínico a las necesidades del desarrollo de la algoritmia mediante los preceptos del aprendizaje automático supervisado. La segunda de las principales contribuciones que se presenta en esta parte es el relativo al desarrollo algorítmico, donde se describen los algoritmos de detección para cada uno de los síntomas de interés. La problemática asociada a esta parte ha sido, posiblemente, la más compleja y extensa de las que se presentan en esta tesis. Esto es debido a que no solo nos enfrentamos a la detección de una serie de síntomas que actualmente solo se evalúan de forma subjetiva, sino que, además, la detección se debe realizar en entornos no controlados. Esto supone que a la gran problemática de la falta de un *gold standard* objetivo se le une la dificultad de contextualizar las acciones que está realizando el paciente de forma precisa, ya que si esta clasificación falla el impacto sobre la medida final puede ser dramática.

De forma más detallada, se han desarrollado cuatro grupos de algoritmos que en la práctica han supuesto cada uno un desarrollo por separado, cada cual con sus restricciones en cuanto a la contextualización y sus particularidades en la detección y definición del *gold standard*. Cabe destacar, además, que todo este trabajo se ha desarrollado con la que es, hasta el momento de escribir estas líneas, la mayor base de datos conocida de estas características con más de 90 pacientes de 4 países y, además, con unas restricciones técnicas severas que venían impuestas por la **necesidad de implementar el resultado de este bloque en un sistema en tiempo real y de bajo consumo**.

Por último, en esta parte se presenta la integración de los algoritmos desarrollados en un hardware específicamente diseñado para soportar el procesado *on-line* de los algoritmos. Este hardware permite, además, almacenar la salida de los algoritmos y enviarla de forma eficiente cumpliendo con las especificaciones de usabilidad y duración de batería. Además, en el diseño del hardware se ha tenido en cuenta la opinión de los pacientes y sus requerimientos de usabilidad. Finalmente, en esta parte se presentan los resultados en términos de validación matemática de los algoritmos implementados *on-line* y de autonomía del sistema final.

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

4 METODOLOGÍA

En este apartado se presenta la metodología general que se ha aplicado en el desarrollo de esta tesis. En general, una metodología hace referencia al conjunto de procedimientos utilizados para alcanzar un objetivo. Como se ha apuntado en los apartados anteriores, el objetivo principal de esta propuesta es desarrollar un dispositivo para el seguimiento y monitorización de los síntomas motores asociados a la EP. Partiendo de este objetivo general, que surge de una problemática médica, se propone una solución a través de un esquema metodológico procedente del mundo de la ingeniería. Esta metodología se considera una contribución en sí misma dado que permite modelizar y, en cierto modo, automatizar los pasos necesarios para contribuir al desarrollo de soluciones tecnológicas a problemáticas de carácter médico. En el campo de la medicina, por regla general, se utiliza el estudio clínico con finalidades de validación o como constatación de hipótesis. En cambio, en el campo de la ingeniería es habitual que el concepto de captura de datos, en condiciones concretas forzadas, no tiene por qué implicar directamente unas hipótesis, ya que las hipótesis surgen del estudio y el trabajo con estos datos, siendo la captura de los datos un proceso descriptivo que tiene como finalidad exclusivamente obtener información objetiva del propio proceso. Es aquí donde la concepción de estudio clínico por parte de los médicos y de la generación de bases de datos desde el ámbito de la ingeniería han tenido sus mayores diferencias. Por un lado, el cuerpo médico está poco habituado a no disponer de hipótesis directas que demostrar o validar, ya que simplemente se van a utilizar técnicas y métodos que han sido ampliamente validados en describir síntomas que están plenamente aceptados. Por otro lado, el equipo técnico está abocado a conseguir un grupo de señales representativas del movimiento de los pacientes en estados dicotómicos (ON y OFF) que estén

correctamente etiquetados. Es exactamente en este punto de fricción donde surge la necesidad de especificar muy claramente en cada momento que criterio debe prevalecer y procurar hacer compatible el estudio con el objetivo principal, generar una base de datos de calidad mediante herramientas clínicas y bajo un estricto criterio diagnóstico médico.

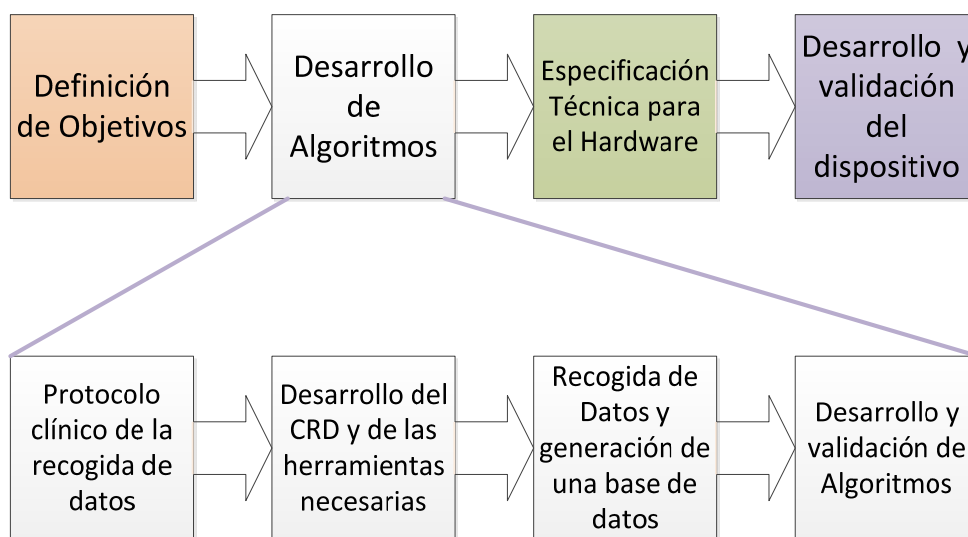


Figura 16: Esquema de la metodología utilizada en esta tesis.

La metodología presentada en este capítulo se puede resumir mediante el esquema presentado en la Figura 16. Para poder desarrollar más claramente la descripción se ha procedido a dividirla en fases que, realizadas de forma sucesiva (metodología en forma de cascada) permiten alcanzar progresivamente los objetivos marcados en esta tesis. La primera fase de definición de los objetivos ha sido especialmente compleja debido a que se han tenido que manejar y coordinar los conceptos y preceptos médicos con los técnicos. En esta fase se seleccionan los síntomas de interés, que son aquellos que los profesionales médicos pueden medir de forma objetiva, además se definen bajo qué condiciones y qué métodos se utilizan actualmente para medirlos, y por último se describe la relación de estos síntomas con las fluctuaciones motoras, que es un parámetro subjetivo. A partir de estas premisas se marca el camino técnico para el desarrollo de algoritmos capaces de detectar estos síntomas, su contextualización y por último se modela la relación de estos con las fluctuaciones o estados motores.

La fase de desarrollo de algoritmos es la más extensa y compleja en las que se ha dividido la metodología. Para ofrecer al lector una visión más clara del desarrollo metodológico, se ha optado por subdividirla en bloques que describen a su vez una metodología específica que tiene como objetivo el diseño del bloque algorítmico. Esta se ha dispuesto teniendo en cuenta que los algoritmos que se emplearán se basan en técnicas de aprendizaje supervisado, de forma que el conocimiento o la capacidad de detección dependen, en buena medida, de la cantidad y de la calidad de los datos contenidos en una base de datos, la cual debe construirse como parte de la metodología. Los algoritmos de aprendizaje supervisado forman parte del campo del aprendizaje automático (o *machine learning*), que pretende solventar la limitación que tienen las aplicaciones de enfrentarse a problemas para los que no han sido programadas. Las técnicas de aprendizaje automático tratan de dotar a las aplicaciones de la capacidad de afrontar problemas para los que no han sido específicamente programadas (o sea, afrontar situaciones nuevas) basándose en la experiencia acumulada. El aprendizaje supervisado se basa en la utilización de ejemplos previamente etiquetados para cumplir las metas del aprendizaje, estas pueden ser bien tareas de clasificación o bien de regresión. Para ello, los métodos de aprendizaje supervisado disponen de una fase de entrenamiento del algoritmo en la cual se emplean los ejemplos mencionados. Estos ejemplos incluyen la etiqueta supervisada, la cual puede ser el valor sobre el que realizar la regresión o bien la clase correspondiente respecto la cual se debe realizar la clasificación. El aprendizaje se produce mediante el contraste entre ejemplos. En la fase de entrenamiento, el objetivo del aprendizaje supervisado es aprender y establecer reglas que permiten, dado un ejemplo, establecer su valor de regresión o la clase asociada. Una vez el algoritmo ha sido entrenado, las reglas resultantes se utilizan para poder determinar la etiqueta de nuevos elementos.

El uso de algoritmos de aprendizaje supervisado tiene fuertes restricciones sobre la fase de desarrollo de algoritmos. En primer lugar, resulta necesario diseñar un estudio clínico que permita la recogida de datos de los grupos de interés (síntomas de la EP) y que, además, sean representativos estadísticamente. La representatividad de los datos permitirá que los algoritmos puedan generalizar correctamente durante el proceso de extracción de conocimiento y aprendizaje, de forma que detecten correctamente los síntomas cuando sean utilizados con nuevos pacientes.

La generación de los Cuadernos de Recogida de Datos³⁸(CRD) y el desarrollo de las herramientas que se utilizarán en la recogida de datos es un bloque que, por el contrario de lo que pueda parecer, resulta complejo en un estudio clínico como el que se pretende. En el mundo de la ingeniería la generación de una base de datos suele ser un proceso repetible y con pocas variaciones entre medidas. En cambio, en el mundo médico, cuando el estudio se realiza con humanos, las condiciones y condicionantes clínicos son enormemente cambiantes. Por ejemplo, un paciente puede no estar en OFF cuando los investigadores van a su casa la mañana de la experimentación, o puede no llegar a ON cuando se toma la medicación. El CRD debe recoger de forma clara y precisa la forma de proceder de los investigadores en las situaciones más probables que se pueden encontrar, protocolarizando la actuación en función de situaciones más probables y/o críticas. Además, debido a que este es un estudio que se realizó en diferentes países, se debe tener en cuenta las diferencias culturales o incluso ambientales. Por ejemplo, en Irlanda en invierno resulta complicado pedirle a un paciente que salga a la calle a dar un paseo. Esto hace que el proceso de generación del CRD sea complejo y se deba probar con casos reales antes que se pueda generar una versión estable.

Esta base de datos se ha generado dentro de un proyecto europeo del séptimo programa marco denominado “*Personal Health Device for the Remote and Autonomous Management of Parkinson’s Disease*” (REMPARK) [137]. Este proyecto proponía el desarrollo de un sistema integral de soporte a los enfermos de la EP centrado en la detección automática de síntomas. Dentro de este proyecto, y siguiendo la metodología que aquí se presenta, se desarrolló la mayor base de datos, en condiciones ambulatorias, con enfermos de la EP conocida hasta el momento. La recogida de datos para la generación de esta base de datos es el proceso donde más personas se han visto implicadas ya que se ha desarrollado en 4 países con equipos diferentes de investigadores. Además, el equipo técnico, dirigido por el ponente de esta tesis, debió supervisar cada captura realizada, 92 pacientes en total, revisando videos, etiquetas y

³⁸ El sistema más habitual para organizar la recolección de los datos de un ensayo clínico es el cuaderno de recogida de datos o CRD (en inglés Case Record Form o CRF). Dichos CRD son un conjunto de formularios que permiten el registro de toda la información necesaria para poder analizar los resultados de un ensayo clínico. El diseño del CRD es una tarea con mayor importancia de la que a veces se le concede, ya que los resultados de un ensayo clínico dependen de los datos, los datos de mala calidad (incompletos, equivocados o distorsionados) producirán resultados de dudosa credibilidad. La calidad de los datos depende directamente de la calidad del CRD.

señales. Los problemas técnicos durante la captura han sido incontables y, aunque quedan fuera del ámbito de esta tesis, supusieron también un volumen considerable de trabajo añadido a esta fase. En perspectiva, este bloque ha supuesto durante 12 meses, el trabajo casi exclusivo de un equipo de 10 investigadores, con la colaboración de 4 neurólogos y un equipo técnico de 3 personas más el control del coordinador del estudio y la inestimable colaboración de más de 120 pacientes. La tesis que aquí se presenta ha estado relacionada con el proyecto *REMPARK* en cuanto a la definición de la metodología y construcción de la base de datos y a una parte del desarrollo algorítmico desarrollado dentro del proyecto.

El bloque final de esta fase consiste en el desarrollo de los algoritmos de aprendizaje supervisado utilizando la base de datos generada. Este bloque es el que más tiempo ha durado de entre los que en esta tesis se presentan. Durante 18 meses se han desarrollado en paralelo cada uno de los 4 algoritmos que componen el núcleo algorítmico del *PD-logger* y que se describen en profundidad en el capítulo 6.

Una vez finalizada la fase de desarrollo de algoritmos se han de especificar los requerimientos que el dispositivo debe cumplir, no solo desde una perspectiva técnica con el fin de soportar la ejecución en tiempo real de los algoritmos desarrollados, sino también desde el punto de vista de usabilidad y utilización del dispositivo. Desde la vertiente técnica se han de revisar los requisitos de computación, memoria y comunicación de los algoritmos de clasificación obtenidos para poder especificar una parte de los requerimientos del *PD-logger*. Otro grupo de requerimientos técnicos vienen marcados por las restricciones médicas y de usabilidad. Los requerimientos que se especifiquen en esta fase deben permitir que el dispositivo final sea capaz de cumplir los objetivos, tanto médicos como de usabilidad, marcados en esta tesis.

La última fase de esta metodología consiste en el desarrollo y validación técnica del dispositivo final. Una vez generada la especificación técnica se está en disposición de seleccionar los componentes internos del dispositivo, la carga algorítmica que soportará cada elemento del sistema y el diagrama de flujo de cada uno de los programas que compondrá el *PD-logger*. A continuación, se debe proceder al diseño del hardware y el firmware del sistema final. A lo largo de la fase de desarrollo se deben ir realizando las validaciones técnicas necesarias para asegurar no solo la estabilidad y seguridad del sistema, sino que las asunciones que se desprenden de la fase del desarrollo de

algoritmos se mantienen en el sistema final. Esto implica, entre otras necesidades, que se debe asegurar que la implementación de los algoritmos dentro del dispositivo genera la misma salida, que los que se han diseñado en la fase de desarrollo de los algoritmos.

En los siguientes apartados se presenta la aplicación de toda esta metodología. De esta manera, en las secciones 4.1 y 4.2 se presentan los objetivos particulares que se desprenden de la relación entre las asunciones médicas y el desarrollo algorítmico. El resto de objetivos que definen esta fase, se han ido presentado en los capítulos anteriores. El protocolo clínico, los aspectos relevantes asociados al CRD y las herramientas utilizadas en la recogida de datos se presentan en las secciones del 5.1 al 5.5. En cuanto al bloque de la recogida de datos, se muestra un análisis cuantitativo del estudio en la sección 5.6. En el capítulo 6 se detallan en profundidad los cuatro bloques algorítmicos con los correspondientes resultados. En el apartado 7.1 se presentan, por un lado, los requisitos de usabilidad generados a partir de la opinión de los pacientes que participaron en la base de datos y, por otro, se esbozan los requerimientos técnicos derivados de la ejecución de los algoritmos en tiempo real. En el apartado 7.2 y 7.3 se muestran los componentes seleccionados en relación con los requisitos, se presenta el diseño del *PD-logger* y se ofrece una visión general de la estructura del firmware del dispositivo. Por último, en el capítulo 7.4, se detallan los resultados de las principales validaciones realizadas y el estudio de consumo del sistema final.

4.1 Relación entre estados motores y los síntomas.

En este apartado se definen los síntomas objetivo que marcarán no solo el protocolo clínico del estudio, sino también los síntomas que deberá detectar el *PD-logger*. Este apartado parte de la descripción clínica realizada en el capítulo 2 y sienta las bases del funcionamiento del *PD-logger*, definiendo los síntomas que marcan las fluctuaciones motoras y que deberán ser detectados por el sistema, detallando la forma en la cual se pueden medir cada uno de ellos.

Tal y como ha quedado patente en la parte I de esta tesis, en la EP podemos diferenciar diversos síntomas asociados a cada uno de los estados motores del paciente.

Sin embargo, en la práctica clínica no es tan sencillo separar cada uno de los síntomas. Por ejemplo, las alteraciones de la marcha relacionadas con bradicinesia/hipocinesia³⁹ pueden mezclarse con movimientos coreicos o distónicos de origen discinético que complican enormemente la diagnosis. Una de las prácticas clínicas habituales es analizar visualmente como camina el paciente con el fin de evaluar lo que en el ámbito clínico se denomina bradicinesia [7]. Si se revisa la literatura neurológica, se puede apreciar que en la actividad de caminar convergen diversos síntomas con orígenes diferentes dentro de la neurofisiología de la EP. En la marcha se coordinan básicamente dos movimientos de diferente naturaleza, por un lado, movimientos automáticos clásicamente asociados a una sintomatología relacionada con la hipocinesia y, por otro lado, movimientos voluntarios que se asocian a la bradicinesia. No se debe perder de vista que la fisiopatología de la bradicinesia es uno de los síntomas cardinales de la EP y es este síntoma el que tiene una mayor correlación con el grado de deficiencia de dopamina [53] y, por lo tanto, con las fluctuaciones entre estados motores en la EP. En consecuencia, una de las actividades de la vida diaria en las que mejor se refleja la sintomatología asociada a los diferentes estados motores es el caminar y es por este motivo que la bradicinesia se identifica como el síntoma de “referencia” en el dispositivo final.

Tal como se ha descrito anteriormente, la discinesia por pico de dosis es un efecto secundario de la medicación que ofrece una indicación clara del estado motor del paciente. Es por este motivo por lo que detectar la discinesia coreica es de vital importancia en el desarrollo de los algoritmos dentro del trabajo que aquí se presenta. Las discinesias de pico de dosis están asociadas a los estados motores ON y es de especial utilidad para los neurólogos pues son periodos en los que la medicación podría ser corregida.

El FoG es otro síntoma que resulta de especial interés debido a que es uno de los síntomas más incapacitantes de EP [138]. El FoG presenta características distintas de las que ocasionan otros síntomas parkinsonianos, por ejemplo, no se ha conseguido correlacionar claramente la frecuencia de los episodios de FoG con otros síntomas

³⁹ Significan literalmente enlentecimiento y disminución progresiva de movimientos.

motores de la EP, tales como rigidez y bradicinesia [71,73]. El FoG se presenta en multitud de formas en los pacientes de la EP; hay pacientes que presentan FoG en ambos estados motores o tan solo en uno de ellos (bien ON u OFF), incluso hay pacientes que presentan tipos de FoG diferentes en función del estado motor. Aunque en muchos casos no resulte un síntoma especialmente útil para evaluar el estado motor del paciente, sí que lo es para evaluar la evolución de la enfermedad y las dificultades de movilidad del paciente. Por estos motivos es de especial interés la inclusión de esta sintomatología dentro del desarrollo de los algoritmos.

Otro de los síntomas cardinales de la EP que se presenta en la vida diaria es el temblor. Por el contrario de lo que pueda parecer, no es un síntoma incapacitante y, además, parece no estar correlacionado directamente (aunque se ve afectado) con el déficit dopaminérgico. Los temblores son unilaterales y ocurren con una frecuencia de 4 a 6 Hz, y casi siempre son prominentes en la parte distal de una extremidad. Este hecho provoca que sea muy complejo de evaluar mediante sensores inerciales desde la cintura, es por este motivo por lo que se ha descartado el temblor como síntoma de interés dentro del desarrollo de los algoritmos en el ámbito de esta tesis.

4.2 Aproximación algorítmica a la detección de estados motores

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

5 DISEÑO Y GENERACIÓN DE LA BASE DE DATOS PRINCIPAL

Tal y como se ha planteado en el capítulo 4, la metodología basada en aprendizaje supervisado requiere la generación de una base de datos de señales inerciales de pacientes, debidamente etiquetada mediante la observación y diagnóstico de profesionales médicos. El desarrollo de esta base de datos se ejecutó dentro del, previamente mencionado, proyecto *REMPARK* coordinado por UPC. *REMPARK* contó con 11 socios, 4 del ámbito médico y 7 técnicos. Cabe destacar que todas las decisiones aquí presentadas se tomaron bajo el consejo, asesoramiento, consentimiento y evaluación de los expertos de los cuatro centros médicos que participaban en el proyecto. La adaptación del protocolo medico a la metodología descrita ha sido redactada por el doctor en geriatría y salud publica Alejandro Rodríguez Molinero.

La especificación de la recogida de datos y los criterios clínicos deben establecerse a través de un estudio clínico que defina la forma y el contexto de la captura de estos datos, protocolizando la actuación de los investigadores y el criterio de los profesionales que generan el *gold standard*. En el caso que nos ocupa, esta especificación debía aunar un profundo conocimiento clínico de la enfermedad con el conocimiento de los métodos de aprendizaje automático supervisado. Este paso resulta siempre muy complejo cuando en un mismo contexto y ante un problema determinado, deben trabajar profesionales con formación muy diferentes y visiones, a veces, no coincidentes. Cuando se presentan

estas interacciones, se ha de procurar que los diferentes perfiles entiendan e interioricen las problemáticas y objetivos que se planteaban desde el “otro lado”. Además, de esta problemática asociada a la variedad de perfiles de los profesionales que debían definir la ejecución de la captura de datos, se añadía, tal y como se ha presentado en la primera parte de esta tesis, que la EP es una enfermedad que se presenta en formas sintomatológicas muy diversas y esta particularidad debía estar muy presente en este diseño. El otro gran frente a desarrollar residía en cómo generar un *gold standard* válido y que fuese útil para poder desarrollar la algoritmia.

En el apartado 5.1 se procederá a describir los condicionantes y objetivos de la captura de datos y las implicaciones técnico-médicas. En la sección 5.2 se presentan los criterios de elegibilidad de los pacientes que forman la base de datos. En el apartado 5.3 se repasa en profundidad el estudio clínico presentando cada una de las acciones y condicionantes del mismo. A continuación se procede a describir los instrumentos de medida (sección 5.4) y los criterios y herramientas asociadas a la generación del *gold standard* (sección 5.5). Por último, en el apartado 5.6 se realiza un análisis cuantitativo de la base de datos generada.

5.1 Protocolo de la captura de datos

En esta sección se va a presentar la visión clínica que rigió la captura de datos, pero juntamente a los condicionantes que incorpora la metodología presentada en el capítulo 4 sobre cómo hubo que realizar la captura de los datos para que estos pudiesen ser utilizables en la generación de algoritmos. El primer punto a tener en cuenta fue el entorno en el que se iba a desarrollar el estudio clínico; es decir, donde se realizaría la recogida de datos. Como ya se ha expuesto, la sintomatología de la EP es altamente dependiente del entorno y estado de ánimo del paciente, es por ello que el estudio clínico **se desarrolló por completo en casa del paciente, con el fin de acercar el máximo posible las condiciones de la recogida de datos a las de la vida diaria del paciente.**

El segundo punto en consideración fue como asegurar una base de datos representativa de las fluctuaciones motoras del paciente, de forma que se obtuvieran datos representativos de los estados OFF y ON de todos los pacientes, a la vez que se evitara incrementar excesivamente el coste del estudio. Con el fin de mantener este compromiso, se optó por utilizar una técnica usada en el ámbito clínico para tratar de evaluar el estadio de la enfermedad y que se ha descrito en la parte I de esta tesis (apartado 2.2.3). Esta técnica consiste en retirar la medicación con efecto antiparkinsoniano al paciente para forzar un estado OFF profundo, lo cual tiene ciertos pros y contras, además de una implicación ética importante. Por una parte, este método garantiza la captación de datos en los estados OFF y ON forzados farmacológicamente. Esto permite desarrollar algoritmos basados en dos poblaciones de datos dicotómicas y, además, abaratar ostensiblemente el estudio debido a que, como la ocurrencia de los estados motores se controla a “voluntad”, se reducen las horas que los investigadores deben seguir al paciente. El mayor inconveniente de esta técnica es que estos estados motores, forzados de forma farmacológica, pueden no representar convenientemente los estados motores que los pacientes presentan de forma “natural” cuando toman la medicación normalmente. Además, el hecho de retirar la medicación al paciente, forzando síntomas que pueden producir sufrimiento y estrés al paciente, tiene condicionantes éticos que también fueron valorados por los profesionales médicos en la consideración del uso de esta técnica en el proceso de captura de datos.

La evidencia de que los estados motores forzados farmacológicamente pueden no llegar a ser representativos de los que el paciente presenta en condiciones de vida diaria fue un motivo de debate, tanto para los técnicos como para los médicos responsables de la definición del protocolo. Por este motivo, se meditó detenidamente la forma de asegurar que se pudiera modelar y controlar este fenómeno. La solución fue plantear dos fases de experimentación dentro del protocolo de captura de datos, la primera que sirviese como base de datos para el desarrollo y validación de los algoritmos con un planteamiento de estados dicotómicos de la enfermedad (ON y OFF muy diferenciados). Esta fase se grabó en video y se generó el *gold standard* a posteriori, de forma muy precisa, por parte de especialistas en trastornos de movimiento. La segunda fase consistió en el seguimiento del paciente durante un mínimo de 4 horas en su domicilio. En esta fase el *gold standard* se generó a través de la anotación in situ de las observaciones de los investigadores que se desplazaron a casa del paciente mientras este

realizaba las acciones habituales de la vida diaria. Con esta estrategia se consiguió, por un lado, información relativa a los estados motores forzados farmacológicamente, que fueron la base del desarrollo algorítmico; y, por otro lado, información del movimiento y fluctuaciones naturales del paciente sin incrementar en exceso el coste de la captura de datos. La retirada de cualquier tipo de medicación fue prescrita por el neurólogo que trataba al paciente y además, como en cualquier estudio clínico, este fue aprobado por los comités éticos y gubernamentales correspondientes en cada país y hospital.

Una vez que se sentaron las bases generales del protocolo de captura de datos se procedió a especificar qué síntomas fueron relevantes para la generación del *gold standard* y, por lo tanto, de cuales se debía registrar la presencia y severidad de forma continua a lo largo de toda la sesión experimental. Además, se definieron qué pruebas se debían realizar para conseguir una homogenización de los datos y una estandarización del proceso de captura.

Con el fin que la base de datos pudiera ser útil en el desarrollo de algoritmos basados en aprendizaje automático, los datos capturados debían estar inequívocamente etiquetados de acuerdo a la presencia de los síntomas y su severidad. En la literatura, que se ha presentado en la primera parte de esta tesis, se han detallado los diversos síntomas asociados a cada uno de los estados motores del paciente. Sin embargo, en la diagnosis que se realiza en la práctica clínica no resulta sencillo separar cada uno de los síntomas que se pueden presentar en la EP. Además, cabe recordar que el *PD-logger* debía detectar los estados motores mientras el paciente está realizando actividades de la vida diaria y, por lo tanto, la diagnosis se debía realizar en esos momentos, complicando aún más la tarea de los especialistas que debían generar el *gold standard*. Esta limitación supuso un gran reto ya que en muchos casos la evaluación del movimiento en la EP incluye técnicas donde se le pide al paciente que ejecute movimientos rápidos y repetitivos, alternando por ejemplo movimientos de la mano (pronar-supinar) y golpes con el tacón. Sin embargo, estos movimientos no se realizan como parte de las actividades de la vida diaria de los pacientes, por lo cual no tenía sentido incluir estas actividades en el protocolo de captura de datos, ni desarrollar algoritmos de detección en base a ese tipo de movimientos.

La definición de las actividades que los pacientes debían realizar como parte del protocolo de captura de datos se definió, en buena parte, en base a los síntomas de

interés. En consecuencia, a continuación, se presenta una pequeña discusión acerca de cada uno de estos síntomas, los cuales han sido definidos en el anterior capítulo, y las actividades necesarias para permitir que se manifiesten de forma clara y poder desarrollar el bloque algorítmico basado en actividades de la vida diaria.

Tal y como ha quedado patente en el apartado 4.2, la bradicinesia es el síntoma que tiene una correlación mayor con el grado de deficiencia de dopamina y, por lo tanto, con la fluctuación de los estados motores en la EP. Además, en el mismo apartado se ha justificado el contexto del análisis. Partiendo de este planteamiento, la actividad de caminar se trató con mucho esmero, forzando un mínimo de tiempo de ejecución de la misma en cada uno de los dos estados motores y, además, se puso un especial cuidado en su etiquetación. Además de la patología “clásica” asociada al caminar, se tuvieron que valorar dos evidencias importantes dentro del diseño de la experimentación; la primera es que, según la experiencia clínica, los enfermos de EP presentan movimientos y caminares más fluidos mientras se encuentran caminando en espacios abiertos que en entornos cerrados. El segundo aspecto reside en que los pacientes que presentan FoG, tienen tendencia a presentar mayor número de episodios y de diferente tipología cuando se mueven por entornos cerrados y familiares que en espacios abiertos, debido a la naturaleza del movimiento y a la proximidad de objetos. Estas dos variantes de la sintomatología forzaron a que la recogida de datos se realizase tanto fuera como dentro de casa para evitar perder una parte importante de movimientos asociados a los estados motores en las actividades de la vida diaria.

El FoG presenta características distintas de las que ocasionan otros síntomas parkinsonianos ya que se presenta de distintas formas respecto al estado motor. Por ejemplo, hay pacientes que presentan FoG en ambos estados motores o en solo uno de ellos (puede ser ON u OFF), incluso hay pacientes que presentan tipos de FoG diferentes en función del estado motor. Es por este motivo por el que se incluyeron pruebas específicas de provocación de FoG en ambos estados. Al interferir flagrantemente en el contexto de análisis de la bradicinesia se puso un especial cuidado en su correcta etiquetación.

La discinesia por pico de dosis es un efecto secundario de la medicación que ofrece una indicación inequívoca del estado motor del paciente. La forma más clara de apreciar la discinesia por pico de dosis es con el paciente de pie o sentado y quieto. Es por ello

que en el estudio clínico se introdujeron periodos donde se pudiese recoger el movimiento discinético del paciente mientras se encontraba en reposo. Estos periodos sirvieron por un lado para capturar el movimiento discinético sin interferencias de otros movimientos y, por el otro, para que los especialistas en trastornos del movimiento pudieran evaluar y etiquetar de forma clara la discinesia. Esta inclusión aseguró que se obtuvieran datos claros de discinesias en caso de producirse.

Desde el punto de vista de los especialistas en movimiento humano se sospechaba que pudieran existir ciertas actividades de la vida diaria que interfirieran en una detección automática de síntomas. Por este motivo, se incluyeron en el protocolo de captura de datos una serie de pruebas donde el paciente realizaba algunas actividades de la vida diaria que pudieran ser susceptibles de generar esta confusión. Algunas de estas actividades son, por ejemplo, limpiarse los dientes, o escribir en el ordenador.

5.2 Diseño del estudio clínico

El estudio clínico se dividió en dos partes, la primera parte comprendía, por un lado, la verificación de los criterios de inclusión y exclusión y, por otro lado, la obtención del estado basal del paciente. Este estado se obtiene mediante la llamada visita basal que consiste, por un lado, en la recopilación de los datos sociodemográficos iniciales del paciente y, por otro, en la realización, por parte del neurólogo del paciente, de un diagnóstico de la enfermedad y los síntomas que lo aquejan habitualmente mediante cuestionarios estandarizados. La segunda fase consistía, principalmente, en la experimentación y captura de datos propiamente dicha. En la visita basal, además, se informaba al paciente que no debía tomar la medicación antiparkinsoniana (prescribiéndole nuevas tomas) al menos 12 horas antes de comenzar la visita experimental o segunda visita.

La segunda fase se dedicó a realizar los procedimientos experimentales, donde se registraron las señales inerciales, las anotaciones de presencia y severidad de los síntomas y otros datos relacionados con la enfermedad utilizando, por un lado, el sensor

inercial y, por otro, los métodos estándar de la práctica clínica. Esta visita comprendía dos tipos de experimentos que sucedían en forma intercalada.

El primer tipo de experimentos consistió en una serie de pruebas en las que se pedía al paciente que realizase ciertas actividades con el objetivo de capturar los síntomas motores. En estas pruebas se utilizaba la grabación de vídeo para que a posteriori un experto capacitado pudiese generar las anotaciones de presencia y severidad de cada síntoma (*gold standard*).

El segundo tipo de experimentos implicó la supervisión de la actividad libre del paciente y el registro, en el mismo momento de la captura de datos, de los síntomas naturales que el paciente pudiese presentar espontáneamente. Esta supervisión tuvo una duración de varias horas, y la actividad y los síntomas los registró electrónicamente (mediante una app para dispositivo móvil desarrollada específicamente) un observador entrenado.

Los dos tipos de experimentos se llevaron a cabo, alternativamente, de acuerdo con el estado motor y los síntomas que el paciente presentaba. Es decir, la captura se iniciaba estando el paciente en fase OFF y se realizaban primero las pruebas controladas específicas para los síntomas OFF. En ese momento se le pedía al paciente que tomase la medicación, y el tiempo restante hasta que el paciente entraba en estado ON se utilizaba para el seguimiento de la actividad libre y natural. Tras este periodo el paciente, que ya se encontraba en estado ON, realizaba los dos tipos de experimentos en el mismo orden. A continuación, se detallan los experimentos controlados que se realizaron a los pacientes:

- Grabaciones de paseos cortos para la confirmación de estado motor y la evaluación de bradicinesia: Para un contraste posterior del estado del motor y la presencia de bradicinesia, se realiza un pequeño video de la marcha del paciente cuando se encuentra claramente en alguno de los estados ON/OFF. En esta prueba se le pide al paciente que camine a la velocidad preferida y siguiendo la trayectoria preferida durante 20/30 segundos.
- Prueba de marcha en el interior: El objetivo de esta prueba es capturar la marcha del paciente al caminar en el interior de su domicilio en el estado correspondiente (tanto OFF como ON). Se debe considerar que la marcha

normal necesita algunos pasos para convertirse en estable. En esta prueba el paciente comienza sentado en una silla en la sala de estar. Entonces se le pide que se ponga en pie y muestre su casa a los investigadores, enseñando cada habitación y explicando para que se utiliza y como es la habitación (igual que si tratara de vender la casa). Después de la visita, el paciente vuelve a la silla en la sala de estar y se sienta de nuevo. Si la prueba dura menos de dos minutos, se debe realizar dos veces. Durante esta prueba, los investigadores graban en video al paciente.

- Test de provocación de FOG: Debido a la corta duración de los episodios de FoG, son difíciles de capturar en tiempo real. El test de FOG es una prueba de provocación que tiene como objetivo capturar varios episodios en un corto período de tiempo. En la prueba de FOG, el paciente camina a través de una puerta, o pasa por un lugar estrecho hasta 10 veces. En la literatura especializada está ampliamente descrito que esta situación, caminar por lugares estrechos, y el hecho de girar aumenta la probabilidad de presentar FoG. La prueba comienza con el paciente sentado en una silla, y termina cuando el paciente está sentado en la misma silla después de las 10 repeticiones. El paciente primero debe ponerse en pie, caminar a través de la puerta (o el espacio estrecho), dar la vuelta y entrar por la puerta de nuevo. El paciente vuelve a la silla y se sienta de nuevo repitiendo este ejercicio 10 veces. Toda la prueba será registrada por una cámara de vídeo.
- Prueba de marcha al aire libre: El objetivo de esta prueba es calcular la velocidad y la longitud media de paso de la marcha del paciente. Para ello, el paciente debe caminar un mínimo de 15 metros en una calle sin pendiente. La prueba comienza con el paciente de pie en la calle y entonces camina hacia adelante una distancia mínima de 15 metros. Uno de los investigadores opera un odómetro para medir la distancia durante la caminata. Un segundo investigador opera un cronómetro para medir el tiempo. Ambos cuentan el número total de pasos.

- Prueba de paseo al aire libre: En esta prueba, el paciente da un paseo libre por el exterior de su domicilio durante unos 10 o 15 minutos.
- Prueba de Falsos positivos de OFF: La prueba comienza con el paciente sentado en una silla en la cocina. Se invita al paciente a ponerse de pie y caminar hasta la habitación principal de la casa, con un vaso lleno de agua en la mano. Cuando el paciente regresa debe volver leyendo un texto dado en voz alta. Una vez que está de nuevo en la cocina debe sentarse. La prueba se registra en video.
- Prueba de Falsos positivos de temblor: En esta prueba, se invita al paciente a realizar las siguientes actividades: cepillarse los dientes, sacudir una botella desodorante, borrar con una goma un texto escrito sobre papel, escribir en el ordenador de los investigadores, limpiar las gafas o los muebles y lavar un vaso de agua. La prueba se registra en video.
- Prueba de discinesias: En el caso de que los pacientes presenten discinesias marcadas de cabeza, tronco o extremidades durante el período de seguimiento, se realizará una prueba específica. La prueba de la discinesia comienza con el paciente sentado en una silla, entonces se pone de pie, y se queda inmóvil durante 1 minuto, después se sienta de nuevo y finalmente permanece en reposo durante otro minuto. La prueba se graba en vídeo.

La sesión experimental se iniciaba por la mañana cuando el paciente estaba en estado motor OFF como resultado de sus fluctuaciones naturales unido a la interrupción de la medicación prescrita en la visita basal. Cuando los investigadores comprobaban que el paciente presentaba un estado motor OFF claro, se le administraba la UPDRS [139], y se procedía a grabar en video como el paciente caminaba durante 20 segundos. Posteriormente se realizaban las pruebas controladas asociadas a la marcha en el interior y al aire libre. Aquellos pacientes que presentasen FOG realizaban la prueba de provocación de FOG. Después se le pedía al paciente que realizara su toma habitual de la medicación. A continuación, se le pedía al paciente que realizara sus actividades habituales hasta que su estado motor cambiase a ON.

Una vez que el paciente presentaba un estado ON claro y nunca antes de 1 hora después de la ingesta de la medicación anti-parkinsoniana, se le administraba de nuevo

la UPDRS [139], además se grababa en video como el paciente caminaba durante 20/30 segundos. Posteriormente se realizaban las pruebas controladas asociadas a la marcha en el interior y al aire libre. Aquellos pacientes que presentasen discinesias marcadas debían realizar, además, la prueba de discinesias. Por último, los pacientes realizaban la prueba de falsos positivos de estado OFF y aquellos pacientes que no presentaban temblor también realizaban la prueba de falsos positivos de temblor. El tiempo restante se utilizaba para controlar los movimientos y síntomas del paciente mientras realizaba sus actividades habituales. Durante este tiempo de monitorización de actividades libres, tanto en estado ON como OFF, se registraron continuamente la totalidad de los movimientos del paciente mediante una app para dispositivo móvil que se desarrolló específicamente.

ESTADO MOTOR OFF							
Pruebas Controladas							Monitorización actividades libres
UPDRS	Grabación confirmación de estado motor	Prueba de marcha en el interior	Test de provocación de FOG	Prueba de marcha al aire libre	Prueba de paseo al aire libre	Toma de Medicación	
ESTADO MOTOR ON							
Pruebas Controladas							Monitorización actividades libres
UPDRS	Grabación confirmación de estado motor	Prueba de marcha en el interior	Prueba de marcha al aire libre	Test de Discinesias	Pruebas de falsos Positivos	Prueba de paseo al aire libre	

Figura 18: Esquema de la sesión experimental mostrando la secuencia cronológica

En la Figura 18 se puede ver la distribución temporal de las diferentes pruebas en función de los estados. El tiempo restante de la sesión experimental que no se utiliza para la realización de las pruebas, se usa para registrar y monitorear la actividad natural del paciente. El paciente elige libremente lo que quiere hacer, cuándo y dónde. Como los pacientes pueden cambiar su actividad habitual debido al proceso de observación, los investigadores animan al paciente a realizar su actividad habitual. Durante este período un investigador acompaña al paciente para registrar los movimientos y actividades utilizando el software específico para dispositivo móvil, comportándose como un acompañante normal, de forma que actúa, habla y se relaciona normalmente con el paciente y las personas que puedan encontrarse, sin dejar de realizar el registro.

5.3 Sujetos del estudio y criterios de elegibilidad y exclusión

En este apartado se van a presentar los criterios de elegibilidad que se fijaron para que los datos de los pacientes admitidos en el estudio pudieran ser útiles y representativos. La definición de los criterios la realizó el grupo de profesionales médicos que trabajaban en el proyecto. El número total de pacientes reclutados fue de 93 y se llevó a cabo un muestreo de conveniencia, estratificado por síntomas, manteniendo unas proporciones mínimas deseadas de pacientes con diferentes síntomas motores:

- Al menos el 50% de la muestra presentó fluctuaciones de su estado motor.
- Bradicinesia como síntoma predominante en el estado OFF.
- Al menos el 25% de la muestra presentó FOG
- Al menos 25% de la muestra presentó discinesias.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson idiopática según criterio del Banco de Cerebros de la Sociedad de Parkinson del Reino Unido (Hughes AJ et al). [140]
2. Enfermedad en fase moderada-grave (Hoehn y Yahr mayor o igual a 2.5) con fluctuaciones motoras con bradicinesia, FoG y / o discinesia [141].
3. Edad entre 50 y 75 años.
4. Dispuesto a participar en el estudio y con ganas de cooperar en todas sus partes, aceptando las normas de funcionamiento y procedimientos previstos por los investigadores.

Además, se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

1. Presencia de otros problemas de salud que dificultan la actividad física: reumatológicos, neuromusculares, respiratorios, problemas cardiacos o dolor significativo.
2. Portar dispositivos electrónicos implantados: marcapasos, desfibrilador automático, etc.
3. Los pacientes que recibían terapia continúa utilizando Duodopa por vía gastrointestinal o apomorfina por vía subcutánea.

4. Los pacientes que recibían terapia de estimulación cerebral profunda.
5. Los pacientes con consumo crónico de drogas psicotrópicas y/o alcohol.
6. Los pacientes que presentaban una enfermedad mental, como la demencia, de acuerdo con criterios clínicos -DSM-IV-TR y MMSE con puntuaciones iguales o menores a 24 o trastornos neuropsiquiátricos. [142]
7. Los pacientes que estuviesen participando en otro ensayo clínico.
8. Los pacientes que no pudieron comprender plenamente los riesgos y beneficios potenciales del estudio y no pudieron dar su consentimiento informado.
9. Los sujetos que no podían o no querían cooperar con los procedimientos del estudio.

5.4 Instrumentos del estudio

Los instrumentos utilizados en un estudio clínico de estas características son múltiples y de diferente carácter. Se ha realizado una separación entre herramientas de medida (cuestionarios) y equipos de medida que se utilizaron en el estudio.

Herramientas de medida:

- Identificación personal: Nombre, dirección, número de teléfono,
- Variables sociodemográficas: Fecha de nacimiento, sexo, nivel educativo, estado civil, convivencia, recursos sociales.
- Diagnóstico de Parkinson según los criterios del Banco de Cerebros de Hughes et al. [140]
- Gravedad de la Enfermedad de Parkinson medido por la escala de Hoehn y Yahr. [141]
- La capacidad Funcional se midió mediante el uso de dos instrumentos diferentes:
 - Actividades instrumentales de la vida diaria medidas por el cuestionario de Lawton Brody [143],
 - Las actividades básicas de la vida diaria, medidas por el índice de la escala de Barthel. [144]
- Capacidad cognitiva medida a través del Examen Mini-mental [142]

- Estado de salud basal medida mediante una lista de enfermedades crónicas y otra de medicamentos actuales.
- La actividad habitual previa a la inclusión en el estudio se recopiló por medio de un cuestionario semi-estructurado.
- Las fluctuaciones Basales ON / OFF (anteriores al estudio) fueron reportadas por el paciente en una entrevista semi-estructurada.
- La fase actual del estado motor (ON/OFF) se estableció mediante el uso de tres instrumentos diferentes:
 - Informe del paciente, donde los pacientes fueron previamente instruidos para reconocer su fase motora e informaron si estaban en ON// OFF cada 60 minutos, o cuando detectaban un cambio.
 - Escala de Evaluación UPDRS [139] el cual fue administrada a los participantes varias veces durante la investigación por un investigador debidamente entrenado.
 - La grabación de vídeo, y posterior análisis por un experto, se utilizó para confirmar la fase motora del paciente y confirmar la presencia de los diversos síntomas.
- El FoG fue medido por tres métodos estándar diferentes:
 - La grabación de vídeo y análisis posterior por un observador capacitado.
 - La observación directa por parte de una persona específicamente entrenada. Para este propósito, el observador registró los episodios FOG en un software específicamente diseñado.
 - Para medir la severidad basal del FoG se utilizó el cuestionario de FoG-Q [145], este instrumento establece la gravedad basal (la semana anterior) de FoG que presentaba el paciente.
- La bradicinesia de los miembros inferiores y superiores se midió por medio de tres métodos diferentes:
 - Durante las pruebas controladas se utilizó la grabación de vídeo y su análisis posterior por un observador capacitado.
 - Durante las pruebas no controladas se utilizó la observación directa por parte de una persona específicamente entrenada. Para este propósito, el observador registró el estado de bradicinesia en un software específicamente diseñado.

- Ítem 24 de la parte III de la UPDRS [139] que fue administrado por un investigador debidamente entrenado antes de iniciar la captura de datos en OFF y en ON.
- La rigidez de las extremidades inferiores y superiores se midió mediante los ítems 9,10 y 11 de la parte III de la UPDRS [139]
- La discinesia del tronco y las extremidades se midió por medio de tres métodos diferentes:
 - Ítems específicos 35, 36 y 37 de la parte IV de la UPDRS [139].
 - La grabación de vídeo y el análisis posterior por un observador capacitado.
 - La observación directa por parte de una persona específicamente entrenada. Para este propósito, el observador registró las discinesias que presentaba el paciente en un software específicamente diseñado.
- Velocidad de la marcha correspondiente a las pruebas de paseo en exteriores se midió calculando la velocidad de la marcha mediante la distancia recorrida en un tiempo dado. El paso y longitud de zancada se calcularon a partir del número de pasos llevados a cabo en una distancia dada. La distancia se calculó mediante un odómetro comercial y el número de pasos se obtuvo mediante la observación directa por dos investigadores entrenados.
- La facilidad de uso de todo el sistema se midió mediante dos métodos diferentes:
 - Escala de Usabilidad del Sistema (SUS) [146]
 - Cuestionario estructurado, considerando sentimientos, experiencias, comodidad y posibilidades de futuro uso / utilidad

Equipo:

- Software para el registro de la actividad y los síntomas. Se trataba de un software de etiquetado que permitía a un observador especializado, generar la etiqueta in situ. Este software fue desarrollado por el equipo del CETpD en una Máquina de Java para Windows 7. Para la ejecución de esta aplicación se utilizó una Tablet con SO Windows 7. Nótese que únicamente se empleó este software durante la captura de datos de actividades no controladas, ya que durante las actividades controladas se utilizó el vídeo como medio para etiquetar a posteriori.



Figura 19: Imagen del software para el registro de actividad de y síntomas.

- Aunque el sensor incorpora un calendario-reloj de tiempo real (RTCC del inglés Real Time Clock Calendar), es necesario sincronizar este reloj y el del resto de equipos con la fecha y hora externas para disponer de una referencia temporal común en todas las fuentes de información (este proceso se presenta en profundidad en el apartado 5.5.1). Esta sincronización se realiza a través de un software que fue desarrollado por el equipo del CETpD. Para la ejecución de esta aplicación se utilizó una Tablet con SO Windows 7.

- El video y el RTCC interno del sensor tienen una resolución de segundos mientras que la señal se recoge con una frecuencia de 200 muestras por segundo. Para disponer de una sincronización más precisa entre estas fuentes (video y sensor) se utiliza un software que fue desarrollado por el equipo del CETpD. Este programa permite la sincronización precisa mediante eventos visuales reconocibles entre las dos fuentes (este proceso se presenta en profundidad en el apartado 5.5.1). Para la ejecución de esta aplicación se utilizó un ordenador de sobremesa con SO Windows 7.

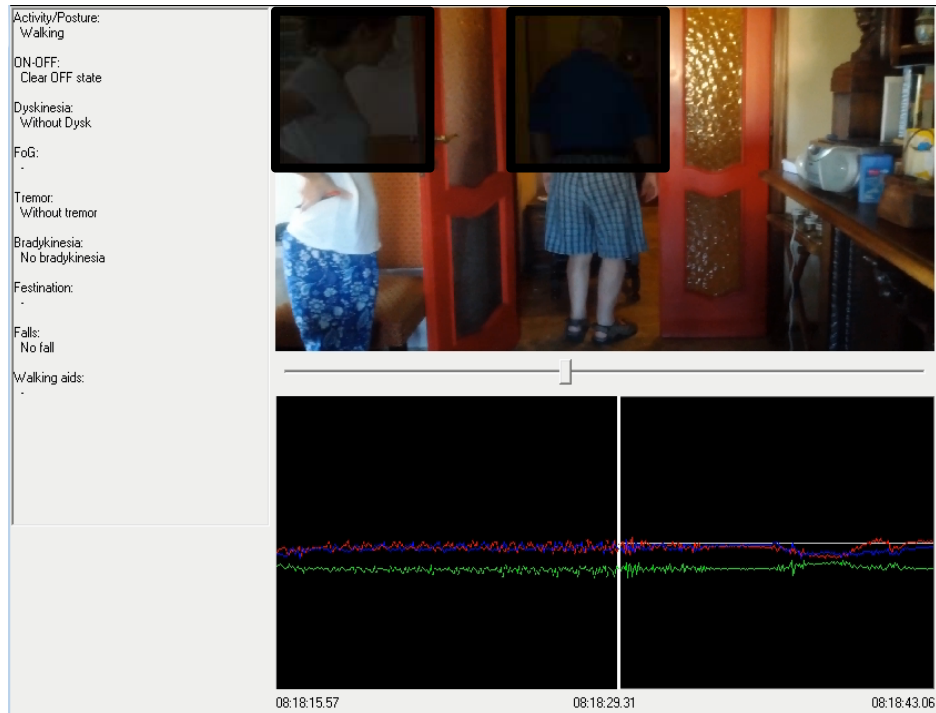


Figura 20: Aplicación de software para la sincronización de la señal

- Sensor inercial: El sensor de cintura es una unidad inercial desarrollada íntegramente por el CETpD. El diseño de este sensor de captura de datos queda fuera del ámbito de esta tesis, pero el responsable del diseño del hardware y firmware del mismo es el autor. El sistema está alimentado mediante una batería de LiPo de 1100mAh y presenta unas dimensiones de 99x53x19mm con un peso de 125g (batería incluida). Además, este sensor incorpora un socket para tarjeta uSD donde se almacenan los datos. El sensor inercial de cintura registra en la tarjeta uSD la información triaxial de 3 sensores inerciales integrados (Giroscopio, magnetómetro y acelerómetro) con una frecuencia de muestreo de 200 muestras por segundo. Este dispositivo presenta una autonomía de 12 horas [147].



Figura 21: Imagen del sensor inercial

- Las capturas de video se realizaron mediante un Smartphone con SO Android, y las medidas de la longitud de zancada en la calle mediante un odómetro.

5.5 Gold standard

El *gold standard* referido al estudio que se presenta es, formalmente, una medida que posee una exactitud ampliamente aceptada y que se utiliza para emitir un diagnóstico. Esta medida provee un estándar contra el cual se pueden comparar otras medidas nuevas y que pretenden proveer información para emitir el mismo diagnóstico. Desde la perspectiva técnica, el *gold standard* provee a las señales obtenidas del sensor de una etiqueta reconocible e inequívoca, que es la que se utiliza cuando se aplican las técnicas de aprendizaje supervisado. Así, en este estudio clínico, el *gold standard* consistió en una serie de etiquetas que, sincronizadas con las señales del sensor, describían los síntomas motores y otros datos de interés relativos al movimiento del paciente como, por ejemplo, si caminaba o no. La parte del *gold standard* que correspondía a las

pruebas controladas lo generaban los especialistas clínicos a través de la visualización de los videos que los investigadores grababan en las visitas experimentales. La otra parte del *gold standard*, la monitorización de actividades libres, se generaba a través de las anotaciones de las observaciones que realizan los investigadores en la app específica. La sincronización temporal de las diferentes fuentes de información (video, sensor y registro del investigador) y la uniformidad de criterio de los observadores son ejemplos de las problemáticas a las que se enfrentó el equipo del CETpD en esta fase y que se presentan en este apartado.

Esta sección se ha dividido en dos apartados, el primero es la solución técnica propuesta para sincronizar las diversas fuentes de la base de datos. El segundo apartado presenta las herramientas que se han utilizado para la etiquetación como los elementos que se han valorado en la etiquetación de cada uno de los ítems desarrollados.

5.5.1 Sincronización.

La base de datos aquí presentada, y que permitió el desarrollo de los algoritmos de monitorización, tenía diversas fuentes de información que se debían sincronizar. Esta sincronización fue necesaria para obtener las etiquetas de las señales de forma que pudiesen aplicarse algoritmos de aprendizaje supervisado. En consecuencia, señales inerciales, videos y etiquetas, que formaban las principales fuentes de información, se sincronizaron entre ellas tal y como se detalla en este apartado.

La primera fuente considerada corresponde al sensor inercial, la segunda fuente de información es el video, el cual se capturó a través de la cámara de un Smartphone. De estos videos se generaron las etiquetas de las señales, tal y como se presentará en el siguiente apartado. Finalmente, la última fuente de información fueron las etiquetas obtenidas desde el dispositivo portátil tipo “tableta” previamente presentado, que se utilizó para realizar las anotaciones de observador directo durante las actividades no controladas (a través de un Software específico y desarrollado por el CETpD).

Tal y como se ha descrito, el sistema presentaba tres “líneas temporales” diferentes (señales inerciales, video y etiquetas de la tableta), donde cada fuente de información

iniciaba y finalizaba la captura en instantes de tiempo distintos y a una frecuencia distinta. Además, las líneas temporales presentaban derivas y comportamientos diferentes que podían provocar errores de sincronismo entre ellas, lo cual hubiera resultado en etiquetas erróneas por estar desplazadas en el tiempo. Para poder evaluar y conocer los errores que se podrían producir bajo condiciones estándar se diseñaron una serie de pruebas que permitían modelar estos errores en las respectivas líneas de tiempo. Estas pruebas consistían en evaluar la lectura de los relojes de los diversos sistemas contra el tiempo de un servidor NTP⁴⁰ y evaluar la diferencia media que se producía en intervalos de tiempo grandes (24 horas). En el cálculo de las derivas de los diversos elementos se tuvieron en cuenta que la lectura del servidor NTP puede sufrir un retardo (o indeterminación) pero que quedaba minimizado cuando se trabajaba con periodos de tiempo tan largos (en comparación con la frecuencia de refresco del servidor NTP que fue de 2 Hz).

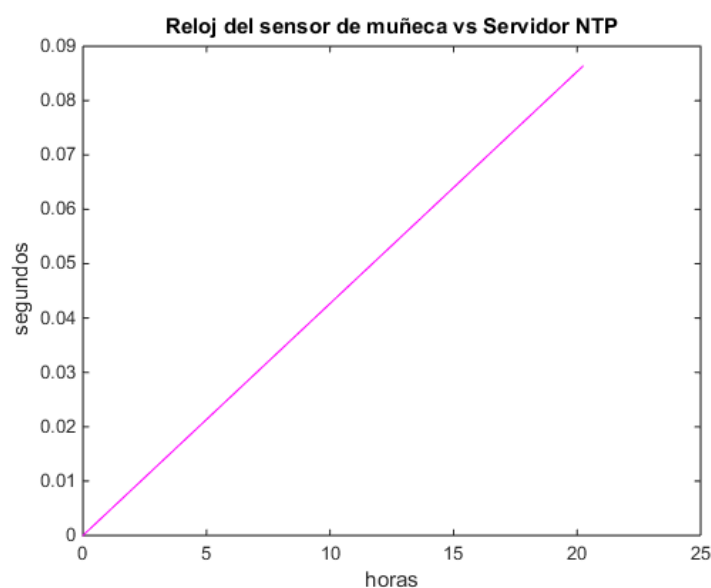


Figura 22: Resultado de prueba de sincronismo entre el RTCC del sensor y un servidor NTP.

Así por ejemplo se detectaron derivas del orden de hasta 3 segundos en 24 horas en los relojes de la tableta utilizada dependiendo de las condiciones ambientales

⁴⁰ Network Time Protocol (NTP): Protocolo utilizado para sincronizar los relojes de los sistemas informáticos a través del enrutamiento de paquetes en redes con latencia variable. Está específicamente diseñado para resistir los efectos de la latencia variable.

(básicamente la temperatura interna). Asimismo, se midieron las derivas que presentaba una unidad de smartphone del mismo modelo que el utilizado en la recogida de datos y se detectaron derivas entorno al segundo en 24h. El último reloj evaluado es el del sensor de la cintura, este reloj presentaba una deriva media en torno a 100ms en 24. En la Figura 22 se puede ver el resultado de una prueba de 20 horas de duración donde la diferencia media entre la deriva del sensor y el tiempo en un servidor NTP es de 85ms en 20 horas, 4,25 ms por hora.

Estos datos muestran que se debía ser muy cuidadoso con la metodología de sincronización que se usó en la generación de la base datos. Por este motivo se desarrollaron dos programas que permitían crear puntos de sincronismo entre las diferentes líneas temporales de los instrumentos. Estos puntos de sincronismo se registraban a través de comunicación, cableada en caso del smartphone y mediante el Bluetooth en caso del sensor, en la tableta en diferentes instantes de la experimentación. La metodología consta de tres puntos de sincronización:

- **Sincronización de la tableta y el smartphone** con la hora de un mismo servidor NTP. Este proceso se llevaba a cabo antes de ir al domicilio del paciente ya que, por regla general, estos no disponían de Wifi y, en muchos casos, debido a la dispersión del estudio, ni siquiera de cobertura 3G.
- **Sincronización del sensor de cintura con la tableta.** Para ello se forzaba a que la puesta en marcha del sensor de cintura se realizase mediante un programa de la tableta, desarrollado en el CETpD. Este programa enviaba la orden de puesta en marcha del sensor a través de Bluetooth junto a un mensaje de sincronización que actualiza la hora del sensor con la del sistema de la tableta. Este proceso se repetía cada vez que se paraba y se ponía en marcha el sensor (un total de 4 veces a lo largo de las 8 horas de sincronización).
- **Sincronización del Smartphone y la tableta.** Para ello se empleaba un programa, desarrollado en el CETpD, que pedía al usuario que conectase el Smartphone a la tableta mediante un cable USB y que generaba un registro de la hora del sistema de la tableta y de la hora del sistema del Smartphone. Este proceso se repetía de forma previa a iniciar un video y de forma posterior a

terminar la captura del mismo (un total de 4 veces a lo largo de las 8 horas de experimentación).

Con este proceso se aseguraba la sincronía de las diferentes fuentes que conformaban la información necesaria para el desarrollo y validación de los algoritmos. El sincronismo temporal entre las señales que se capturaban del sensor y el *gold standard* es muy crítico debido al uso de algoritmos de aprendizaje supervisado y se debían asegurar errores por debajo de la resolución temporal mínima en los sensores inerciales. Con el proceso descrito en este apartado se asegura que los errores de sincronía se mantenían por debajo de esta resolución mínima, resolviendo así una problemática compleja cuando se trabaja con fuentes de información con líneas temporales diferentes.

5.5.2 Etiquetación de los videos

La generación de un *gold standard* basado en la etiquetación de videos y sincronizado con todas las fuentes de información ha sido una de las tareas más costosa en recursos y tiempo en la creación de la base de datos, pero es a su vez la parte más importante en cuanto a su calidad. Disponer de un buen *gold standard* es esencial para poder desarrollar algoritmos de detección precisos y poder extraer conclusiones científicamente válidas.

La etiquetación de los videos capturados de los pacientes la llevaron a cabo expertos clínicos en trastornos del movimiento y con experiencia previa con enfermos de EP. En algunos centros la etiquetación la realizaban fisioterapeutas especialistas en la EP mientras que en otros la realizaban neurólogos. La etiquetación de los videos se realizaba en el laboratorio una vez que se finalizaba la sesión experimental con el paciente. Durante todo este proceso el equipo del CETpD, coordinado por el autor de esta tesis, estuvo supervisando la captura de datos y el proceso de etiquetación además de resolviendo los múltiples problemas técnicos que fueron apareciendo.

Un parámetro fundamental en una base de datos de estas características, que se genera a partir de un estudio multi-céntrico y que además con una estratificación tan dispersa, es mantener unos criterios de evaluación y etiquetación lo más homogéneos

posibles. Como ya se ha planteado en la segunda parte de esta tesis, la diversidad de criterio unido al alto grado de subjetividad de las exploraciones que se llevan a cabo en la consulta impone que se deba cuidar mucho este aspecto en la generación de las etiquetas. Es por este motivo que previamente al inicio de la creación de la base de datos se realizaron algunas sesiones de entrenamiento de los investigadores y profesionales clínicos para imponer unos criterios comunes en todo el estudio. Además, durante todo el proceso de generación de la base de datos se mantuvo un control de calidad del proceso de etiquetación de cada paciente para asegurar un criterio homogéneo llegando, en algunos casos, a cruzar consultas entre especialistas sobre síntomas que levantaban dudas en cuanto al criterio utilizado para etiquetarlos. Cabe destacar y recordar que además de estas etiquetas se le administraba a cada paciente la UPDRS de forma puntual un mínimo de dos veces en cada sesión experimental como instrumento de control y medida estandarizado.

En la Tabla 6 se puede ver las etiquetas que los investigadores debían utilizar para etiquetar los videos y generar el *gold standard*. Se pueden apreciar dos grandes grupos dentro de estas etiquetas, por un lado, las etiquetas de actividad/postura y por otro las etiquetas de síntomas. Las etiquetas relacionadas con la actividad son útiles para el desarrollo y evaluación del grupo de algoritmos de contextualización del movimiento. En esta tabla puede llamar la atención el nivel de detalle con el que se etiquetan algunos síntomas como la discinesia y la falta de concreción de otros, esto es debido a que cada síntoma se evalúa en función de la capacidad del especialista para evaluarlo a través de video y mientras el paciente está realizando actividades de la vida diaria. Como ejemplo, podemos referirnos a la bradicinesia y la dificultad de evaluarla sin realizar ejercicios balísticos simples y repetitivos y el especialista se debe basar únicamente en el análisis del caminar del paciente. En muchos casos, y en este síntoma en concreto, se deben revisar los videos de los diferentes estados motores a la vez para evaluar correctamente la aparición de la bradicinesia ya que en muchos casos la aparición de este síntoma se puede confundir con patologías no asociadas a la EP (por ej. reuma o artritis). Es necesario volver a remarcar que al paciente se le administra la UPRDS varias veces en el transcurso de la sesión experimental de donde se obtiene una valoración más precisa, aunque puntual, de cada síntoma que presenta el paciente.

Actividad/ Postura	Síntomas					
	Estado Motor	Discinesia	FoG	Temblor	Bradicinesia	Festínación
Sentado	Indef.	Indef.	Indef.	Indef.	Indef.	Indef.
De pie	Claro ON	Sin Discinesia	Sin FoG	Sin Temblor	No presente	No presente
Caminando	Claro OFF	Coreica	FoG - Vacilación de Inicio	Pie Izquierdo	Presente	Presente
Subiendo escaleras	Indeter.	Distónica	FoG -Línea recta	Pie Derecho		
Bajando Escaleras		Leve de Cabeza	FoG -Giro	Mano Izquierda		
Ascensor (Subir)		Leve de Pierna derecha	FoG -Lugar estrecho	Mano Derecha		
Ascensor (Bajar)		Leve de Pierna izquierda	FoG - Destino	Tronco		
Caminando con FoG		Leve de brazo derecho				
Portando objeto delicado		Leve de brazo izquierdo				
Portando objeto pesado		Leve de Tronco				
Tumbado		Fuerte de Cabeza				
Saltando		Fuerte de Pierna derecha				
Corriendo		Fuerte de Pierna izquierda				
		Fuerte de brazo derecho				
		Fuerte de brazo izquierdo				
		Fuerte de Tronco				

Tabla 6: Relación de síntomas a etiquetar en la base de datos.

5.6 Análisis cuantitativo de la base de datos.

En el presente apartado se van a exponer una serie de datos que representan un resumen del trabajo realizado durante la adquisición de la base de datos y que dan muestra de la magnitud y calidad del trabajo realizado en esta tarea. La base de datos obtenida contiene dos tipos diferentes de datos:

1. Información clínica de cada paciente participante. En la sección clínica de la base de datos se incluyen grupos de variables relacionadas con los datos sociodemográficos, información relacionada con la diagnosis y evolución de la EP e información relacionada con las co-morbididades que puedan presentar los pacientes.
2. Señales inerciales etiquetadas, videos y observaciones registradas en las tabletas que corresponden a la actividad supervisada de los participantes. Como ya se ha expuesto en el apartado anterior, todas las señales inerciales registradas durante el seguimiento de los pacientes con EP han sido analizadas por los investigadores, que han identificado todas las posturas, las actividades y los síntomas correspondientes a cada segmento de la señal.

La base de datos contiene los datos clínicos de 92 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. De ellos, 56 son varones (60,9%) y 36 son mujeres (39,1%). La edad promedio de los participantes es de 68 años y la desviación estándar (d.e) es de 7,9. En la base de datos, 64 pacientes están casados o viven en pareja (80,5%), 10 son solteros/as o divorciados/as (10,8%) y 8 viudos/as (8,7%) ver Tabla 7.

Datos sociodemográficos	
Edad (media \pm d.e.)	68 \pm 7.9
Mujer	36 (39.1%)
Varón	56 (60.9 %)
Soltero/a	5 (5.4 %)
Casado/Pareja	74(80.5 %)
Viudo/a	8 (8.7 %)
Separado/a	5 (5.4 %)

Tabla 7: Datos sociodemográficos

Tiempo en horas de síntomas registrados en la DB				
	Discinesia	Bradicinesia	FoG	Total
Video	8,10 h	15,78 h	2,45 h	26,33 h
Observador	62,82 h	31,82 h	2,96 h	97,51 h
Total	70,93 h	47,60 h	5,41 h	123,94 h

Tabla 8: Resumen cuantificado de los síntomas registrados en la BD (en número de horas)

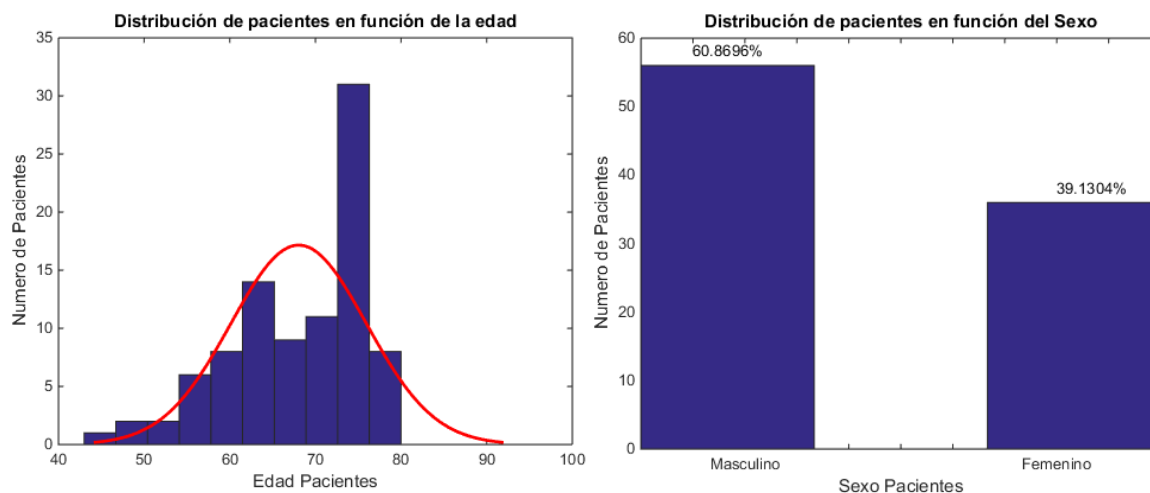


Figura 23: Distribución por sexo y edad de los pacientes en la base de datos

En total, la base de datos contiene 406 horas de señales inerciales. La información sobre el estado motor del participante está disponible para 346 horas de señales inerciales de la base de datos. Se han registrado e identificado un total de 123 horas de síntomas motores (incluyendo bradicinesia, discinesia, FOG y temblor) (Tabla 8). Del total de horas, 26 corresponden a señales inerciales etiquetadas contra un *gold standard* de grabación de vídeo, y el resto corresponden a las señales inerciales que han sido etiquetadas utilizando las anotaciones en tiempo real de un observador entrenado (Tabla 9).

Tiempo en minutos de síntomas por estado motor registrados en la DB										
	ON (minutos)		OFF (minutos)		Intermedio (minutos)	Estado motor no disponible	Total (minutos)			
	Video	Online	Video	Online	Video	Online	Video	Online		
Discinesia	355	2500	28	431	18	712	85	126	486	3769
Bradicinesia	50	122	790	1394	25	308	81	85	947	1909
FoG	21	33	113	76	7	36	6	34	147	178
Total	426	2655	931	1901	50	1056	172	245	1580	5856

Tabla 9: Resumen de síntomas registrados por estado motor en la DB

Resulta interesante analizar la variedad de la tipología de paciente de acuerdo a la sintomatología y al diagnóstico. El primer dato a tener en cuenta es la distribución en función de la puntuación de la escala de Hoehn y Yahr [141], que se utiliza comúnmente para comparar grupos de pacientes y ofrecer una evaluación aproximada de progresión de la enfermedad. Tal y como se ha descrito en el apartado 2.2.3, esta escala va desde la etapa 0 (no hay signos de enfermedad) a la etapa 5 (en silla de ruedas o en la cama). La escala de Hoehn y Yahr es probablemente una de las más extendidas y utilizadas, aunque es una escala muy poco precisa para categorizar una patología tan compleja como la EP. Como se puede observar en la Figura 23 la mayoría de pacientes (73 pacientes, casi un 80%) se encuentra en los estadios 2.5-3, esto es una consecuencia de los criterios de inclusión del estudio ya que se imponía que el paciente presentase fluctuaciones motoras y que pudiese caminar por sí mismo. Tal y como se desprende de los criterios, presentados en la parte I (apartado 2.2.3, Tabla 1), estos corresponderían a los estadios 2,5 a 3. De todas formas, cabe destacar que, debido a la idiosincrasia de la EP, encontramos un número considerable de pacientes (9 pacientes, casi un 10%) que se encuentran en estadio 2 y presentan ya fluctuaciones motoras y, por el otro extremo, se pueden ver algunos pacientes (7 pacientes, un 7.5%) en estadio 4 pero que disponen de suficiente autonomía como para ser incluidos en el estudio. Por último, resulta necesario comentar que no se dispone, por diversos motivos, del índice Hoehn and Yahr digitalizado de 3 pacientes. Estos pacientes se presentan en la figura con un índice 0.

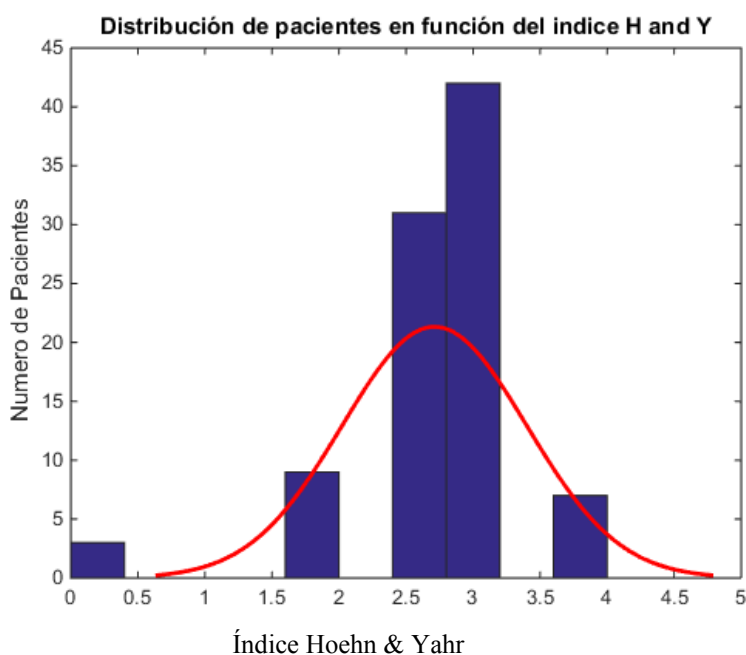


Figura 24: Distribución por el índice del test Hoehn & Yahr

Resulta de gran relevancia para valorar la utilidad de la base de datos realizar un análisis en profundidad de los datos relacionados con cada uno de los síntomas relevantes. Este análisis nos permitirá valorar en profundidad su validez en comparación con la ocurrencia de síntomas en la población de la EP en general; además, dará una idea más clara de la cantidad de datos disponible para el desarrollo de cada uno de los algoritmos. En este sentido, dado que el objetivo principal de esta tesis es desarrollar un sistema capaz de monitorizar los estados motores en la EP, disponer de una muestra representativa de los estados ON y OFF junto a los síntomas que los definen es muy importante. En la Figura 25 podemos ver la distribución de la diferencia de puntuación de la parte motora de la UPDRS (III) (apartado 2.2.3) que presenta cada paciente en los diversos estados. La puntuación de la UPDRS es mayor contra mayor es la presencia de síntomas, es por este motivo que contra mayor es la diferencia entre las puntuaciones de los estados, mayor es el cambio sintomatológico que presenta el paciente entre los dos estados.

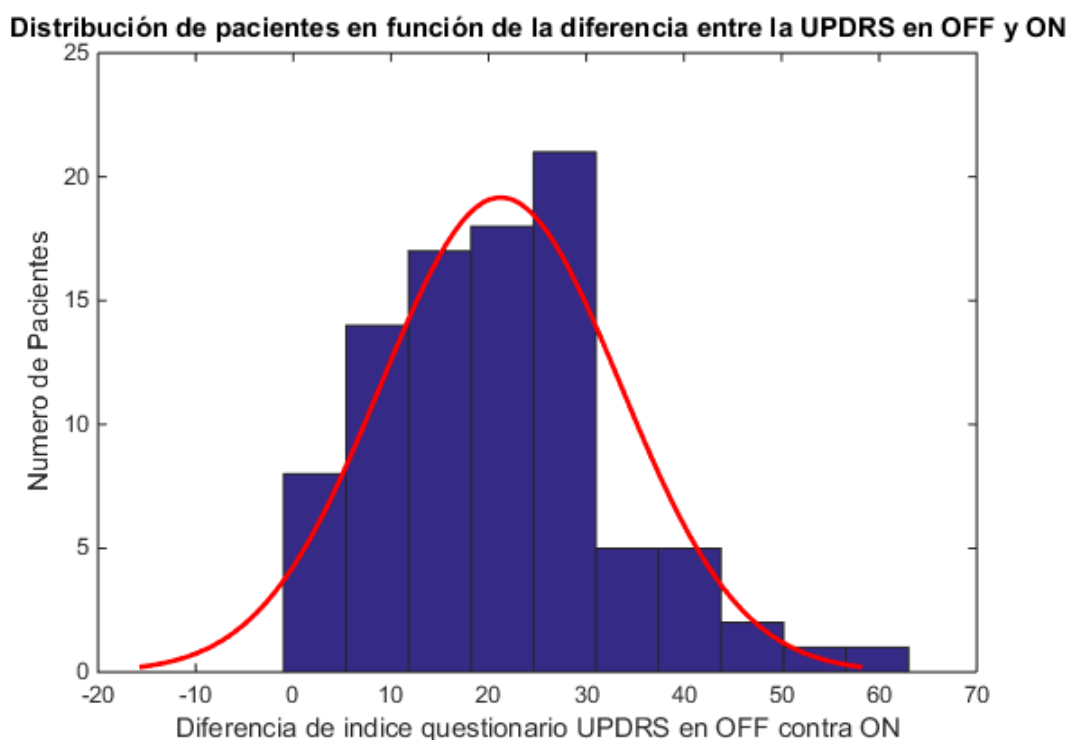


Figura 25: Distribución por el índice de la UPDRS parte III.

En la figura 25 se puede apreciar como dentro de la base de datos hay desde pacientes que presentan cambios casi imperceptibles (pacientes con diferencias menores de 10) en los dos estados hasta cambios enormes (pacientes con diferencias mayores de 30), aunque el grueso de la base de datos presenta unos valores intermedios.

Para poder desarrollar los algoritmos segregados por síntomas es muy interesante comprobar la presencia de los mismos en la base de datos. Esta información se presenta en la Figura 26, donde se muestra el número de pacientes que manifiestan un síntoma concreto. En esta figura se puede apreciar que prácticamente todos los pacientes presentan rigidez (RIGI), bradicinesia (BRADI) y congelación de la marcha (FoG). Además, el 80% de los pacientes presentan temblor (TREM), el 85% alteraciones posturales (POST) y el 70% presentan discinesias (DISC).

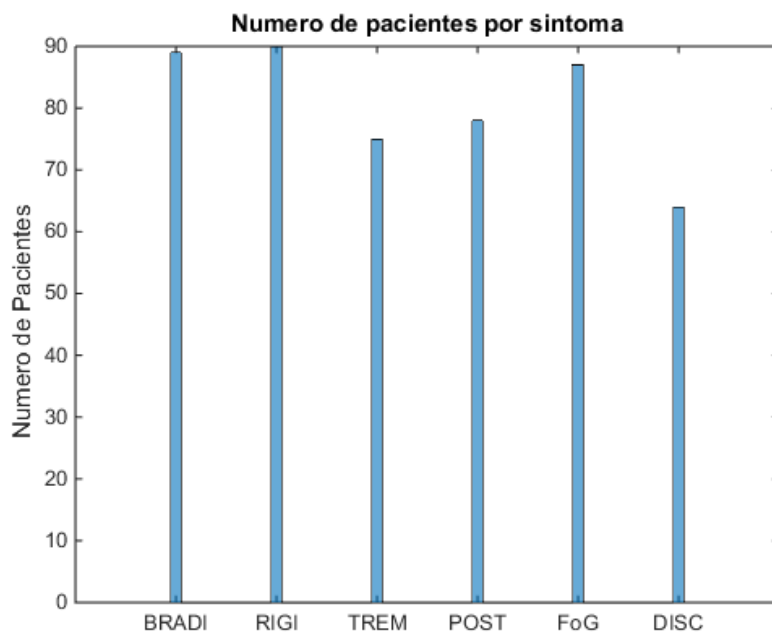


Figura 26: Relación de pacientes con un síntoma concreto.

En lo que a congelación de la marcha se refiere, en la Figura 27 se puede apreciar la distribución de los pacientes en función de la severidad de los episodios en función del cuestionario de evaluación de FoG [145]. En este caso también podemos observar que, aunque se incluyen casos extremos, la mayor parte de pacientes presentan valores intermedios.

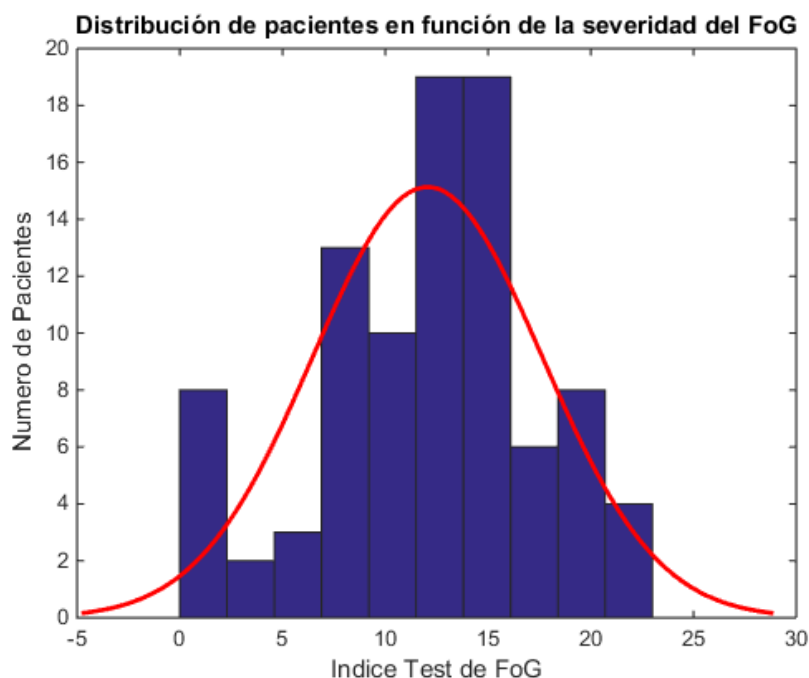


Figura 27: Distribución de los pacientes en función del índice de FoG-Q.

Por último, se comprueba la distribución de pacientes en función de la severidad de la discinesias que presentan. Cabe recordar que la discinesia es un efecto colateral de la medicación y que se presenta después de algunos años de tomarla y por ello es importante verificar (Figura 28) que se dispone de datos suficientemente estratificados de este síntoma. Este efecto adverso de la medicación es esencial para evaluar el estado motor y la evolución de la enfermedad, tal como se ha presentado en el capítulo anterior.

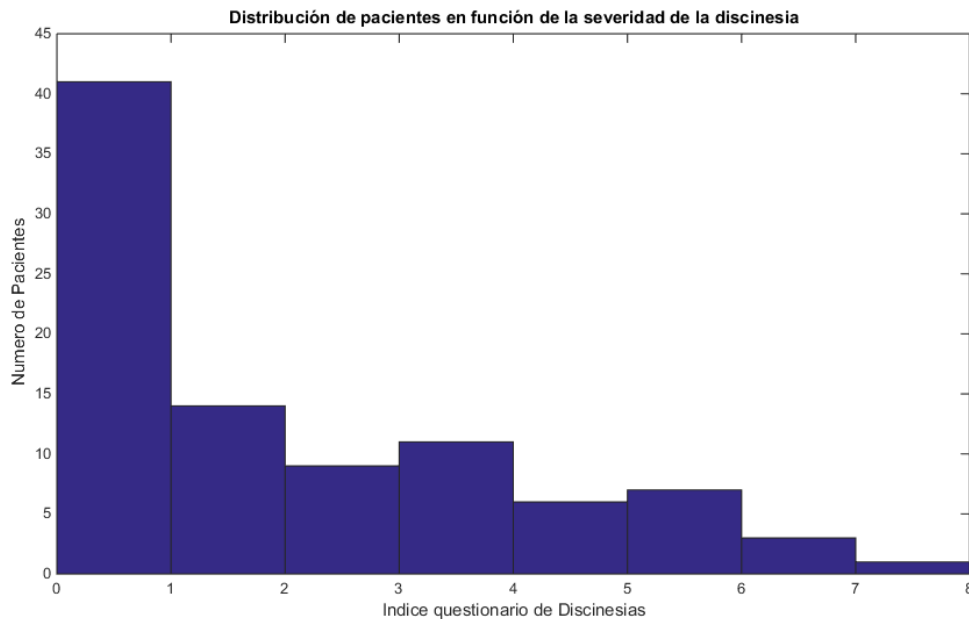


Figura 28: Distribución de los pacientes en función del índice de discinesias.

5.7 Conclusiones

En este capítulo se ha presentado, de forma resumida, el proceso de generación de la base de datos y los datos obtenidos. Esta base de datos supone la base de datos ambulatoria de señales inerciales etiquetadas por profesionales clínicos con pacientes de EP más grande conocida hasta el momento. El objetivo principal de esta tesis es contribuir a mejorar la calidad de vida de los enfermos de EP ofreciendo a los profesionales médicos una medida objetiva y precisa de la evolución diaria de la sintomatología y de los estados motores del paciente. En la consecución de estos objetivos el diseño y la generación de la base de datos, que aquí se han presentado, son de vital importancia. La gran cantidad de recursos y horas de trabajo invertidas en esta tarea desde su diseño hasta el proceso de etiquetación, pasando por la recogida de datos, han sido esenciales para obtener una base de datos de calidad y útil para poder abordar la fase de diseño de algoritmia con garantías.

En este apartado se han presentado el estudio clínico y su diseño, el cual ha permitido obtener una muestra estratificada de cada uno de los síntomas asociados tratando las peculiaridades y particularidades de cada uno. Además, se han dado unas

pinceladas de todas las herramientas tecnológicas que se han desarrollado específicamente para la generación de esta base de datos y que, aunque están fuera del ámbito de esta tesis, han supuesto un gran esfuerzo por parte del personal involucrado. La fase en la que posiblemente se ha puesto el mayor cuidado y celo ha sido en la generación del *gold standard* de los videos de la base de datos, donde los especialistas clínicos y técnicos han revisado cada uno de los videos para etiquetar y verificar que todos los aspectos de la base de datos se cumplieran conforme al protocolo. El resultado, después de más de 1 año de trabajo donde han intervenido 10 investigadores y 4 centros de salud de diferentes países, es una base de datos que presenta de forma precisa y amplia las señales inerciales, videos e instrumentos clínicos estándar relacionados con el cuadro sintomatológico de 92 pacientes, seleccionados con el fin de representar la gran y variada población de enfermos de la EP. Los datos presentados en este capítulo demuestran que la base de datos es suficientemente amplia y está bien estratificada, y por ello permite abordar con garantías los diferentes bloques algorítmicos que se presentan en los siguientes capítulos.

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

6 ALGORITMOS PARA EL SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN DE LA EP

Este capítulo constituye el núcleo central de esta tesis ya que los algoritmos desarrollados son los encargados de implementar las funcionalidades de monitorización y extracción de información útil, a partir de la medida de los sensores y, a partir de ellos, se estructura el diseño del sistema y los componentes accesorios. En este capítulo se presentan los algoritmos individuales de detección de síntomas (bradicinesia, discinesia y FoG), junto a sus resultados de validación en la base de datos y, finalmente, el algoritmo de detección de estados motores. Nótese que la validación de estados motores no es posible realizarla mediante la base de datos de *REMPARK* debido a que únicamente se ha registrado un estado motor de cada paciente y, además, el estado OFF ha sido forzado. Es por este motivo por el que la validación de la detección de estados motores se llevará a cabo mediante una base de datos diferente, generada en el proyecto *MoMoPa2*, que dispone de un periodo de monitorización completamente libre de hasta 3 días, tal como se detalla en el apartado 6.5.3.

Al autor le gustaría destacar que, a diferencia del resto de esta tesis, en los apartados de desarrollo de los algoritmos de Bradicinesia y FoG ha colaborado en la dirección científica y técnica y ha participado activamente en el desarrollo e implementación en

tiempo real de los mismos, pero no ha sido el máximo responsable de estos dos métodos. Es por ello que, respecto los algoritmos de FoG y bradicinesia, se presenta el contenido más importante de los mismos, haciendo especial hincapié en las partes en las que ha trabajado más activamente. La inclusión de estos apartados dentro de esta tesis se hace obligatoria para la comprensión del conjunto del bloque de algoritmos y el diseño del *PD-logger* y es, además, una contribución muy importante en la que el autor de esta tesis, a pesar de no ser el primer autor, ha colaborado de forma determinante.

Para poder entender plenamente este capítulo se han de tener presentes distintos conceptos provenientes del campo del aprendizaje automático o *machine learning* y de la estadística. Es por ello que el autor ha creído conveniente incorporar un primer apartado introductorio, a modo de resumen, con el fin de presentar conceptos previos necesarios para entender los algoritmos que se describen a continuación en este capítulo.

6.1 Conceptos básicos relacionados con la generación y el desarrollo de algoritmos.

Tal y como se ha avanzado en la introducción, este apartado no pretende ser ni un estado del arte ni un manual para el desarrollo de algoritmos, simplemente tiene la función de ofrecer un resumen introductorio de conceptos que ayuden al lector a entender completamente el discurso que se desarrolla en los siguientes apartados de esta tesis. Se van a plantear tres temáticas diferenciadas, el reconocimiento de patrones, las máquinas de vectores de soporte y la evaluación de los algoritmos.

6.1.1 Reconocimiento de patrones

El reconocimiento de patrones es un mecanismo que nuestro cerebro realiza de forma automática y de la que no somos conscientes. Por ejemplo, sabemos si una camisa es nuestra, si un alimento se encuentra en mal estado o la voz de un conocido de forma natural sin esforzarnos en ello. Si se analiza con detenimiento los mecanismos que intervienen en este proceso se entrevé la complejidad de la tarea en sí misma (reconocimiento de la variable física característica, acceso a la memoria y búsqueda comparativa entre los patrones que están en la memoria), pero es cuando se intenta replicar este proceso de forma automática y programática donde se toma consciencia real de lo complejo que resulta.

El reconocimiento de patrones se ha abordado desde principios de los años 70 desde distintas disciplinas como las matemáticas, la estadística, las ciencias computacionales y hasta la psicología [148–153]. Los sistemas de reconocimiento de patrones tienen generalmente tres componentes principales: adquisición y recolección de datos, extracción de características y finalmente un clasificador. La adquisición y recolección de datos se puede realizar mediante la utilización de uno o varios sensores de los cuales se adquiere una medida física en forma de señal temporal, estos pueden ser por ejemplo de temperatura, humedad o, en el caso que nos ocupa, la aceleración asociada al movimiento humano.

El marco subyacente para la construcción de sistemas de reconocimiento de patrones es el del aprendizaje automático, más conocido por *machine learning*. Este campo busca diseñar e implementar máquinas capaces de realizar un aprendizaje de forma automática. Un sistema de aprendizaje automático se puede definir como un conjunto de algoritmos que resuelven problemas tomando decisiones basadas en la experiencia acumulada. El aprendizaje automático se puede dividir en dos grandes grupos en función del proceso de aprendizaje:

1. Aprendizaje supervisado: se caracteriza por realizar el proceso de aprendizaje en forma de entrenamiento controlado por un “supervisor” que proporciona las respuestas correctas de un cierto conjunto de entradas. El supervisor controla la salida y en caso de que ésta no coincida con la deseada, se procede a modificar

el entrenamiento, con el fin de conseguir que la salida obtenida se aproxime a la deseada.

2. Aprendizaje no supervisado: se caracteriza por no disponer de un supervisor que proporciona la salida de ciertas entradas y por representar la salida como un grado de familiaridad o similitud entre la información que se le está presentando a la entrada y las informaciones que se le han mostrado hasta entonces. Está constituido por un conjunto de reglas que tienen la habilidad de aprender asociaciones entre los patrones que ocurren más frecuentemente.

El aprendizaje supervisado se basa en la utilización de los ejemplos proporcionados como entrada para cumplir las metas del aprendizaje. Para ello, la entrada en la fase de entrenamiento del algoritmo la debe formar un conjunto de descripciones en las que se indica el grupo al que corresponden. El aprendizaje se produce mediante el contraste entre ejemplos. En la fase de entrenamiento del aprendizaje supervisado el objetivo es aprender y establecer reglas para poder ubicar más adelante nuevos elementos en alguno de los grupos existentes.

Llegados a este punto, debe considerarse que, dada la naturaleza de nuestro problema de detección de síntomas de la EP y la disponibilidad de una base de datos de señales inerciales donde cada muestra de los sensores ha sido etiquetada por expertos en desordenes del movimiento, las técnicas de aprendizaje supervisado son las más adecuadas para conocer la presencia o ausencia de un síntoma motor dadas una serie de nuevas señales inerciales.

Una revisión exhaustiva de la literatura permite observar que la aplicación de las técnicas de aprendizaje supervisado, en señales captadas por sensores, se suele dividir generalmente en 4 etapas [148,154–163]. La Figura 29 muestra de forma esquematizada estas etapas. En una primera etapa se capturan los datos donde, siguiendo con el símil de reconocimiento de voz, se correspondería con escuchar y captar las ondas acústicas de una voz. En una segunda etapa se realiza un ventaneado de la señal, para nosotros representa el tiempo mínimo que necesitamos escuchar una voz para reconocerla y consiste en la unidad de tiempo en la que realizamos la detección. En la tercera etapa se realizaría la extracción de características donde el cerebro extrae, por ejemplo, el timbre y el tono. Las características son indicadores que representan la señal de una forma que

típicamente nos facilita la detección en cuestión. En la última etapa se realiza la clasificación donde el cerebro, gracias a unos mecanismos de búsqueda en memoria y mediante comparación con patrones que ha observado anteriormente, es capaz de conocer el nombre del “propietario” de esa voz. Es en esta última etapa donde se encuentra la mayor complejidad y donde se utilizan los sistemas de clasificación provenientes del campo del aprendizaje supervisado [148]. En un contexto formal, un clasificador es un elemento capaz de interpretar unas entradas con el fin de obtener una salida. [154]

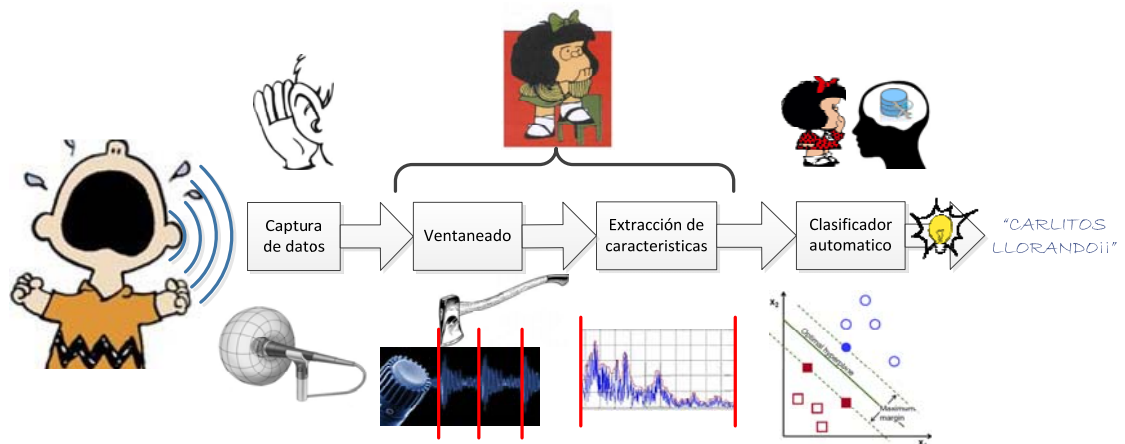


Figura 29: Esquema de la aplicación de las técnicas de aprendizaje supervisado en 4 etapas .

El ventaneado de una señal consiste en “cortar” en partes iguales una señal de las cuales se van a extraer una serie de características. Las restricciones de este proceso son esencialmente dos, la primera es que la ventana resultante debe contener información suficiente, por ejemplo, si se pretende identificar un evento que dure 1 segundo la ventana no puede tener una duración de 1 microsegundo. Por otro lado, el tamaño de la información que contiene la ventana no puede ser muy grande porque se corre el riesgo de perder el evento de interés dentro de una cantidad muy grande de datos, por ejemplo, siguiendo el ejemplo del evento de 1 segundo, tendría poco sentido ventanear en tramos de 24 horas.

Las características de una ventana son un conjunto de valores que representan aspectos concretos de la señal contenida en la ventana. De una ventana se pueden extraer un número enorme de características, desde las más simples como la media o el rango a las más complejas como puedan ser las relacionadas con FFT o transformadas Wavelets. La selección de características adecuadas es un proceso fundamental para el

buen funcionamiento de un clasificador. La extracción de características permite simplificar el número de datos que el clasificador debe tratar, representando la ventana en una serie de valores obtenidos a través de las características que recogen rasgos distintivos de la señal contenida en la ventana bajo análisis. Existen técnicas que permiten realizar una selección de las características más importantes de una ventana para la detección de un determinado patrón pudiendo así reducir el espacio de características, por ej: Analysis of Variance y Principal Component Analysis [164] o ReliefF [165].

Respecto a los clasificadores, que nos permiten asignar un patrón a una clase de un conjunto de clases previamente determinado, existen en la actualidad multitud de ellos [148,150,156,166]. Existen diversas taxonomías para los clasificadores, pero una de las más utilizadas es la que distingue subtipos en función de las técnicas de discriminación:

- Asociación de patrones: Clasifica en función de la similitud del dato observado y del patrón de entrada, un ejemplo es el k-Nearest Neighbour que está basado en la distancia que separa un patrón con una nueva muestra en el espacio de características. El ejemplo clásico son las redes neuronales artificiales y a este grupo pertenecen las máquinas de soporte vectorial (SVM).
- Probabilísticos (también conocidos como Bayesianos): Se basan en el conocimiento de las distribuciones de probabilidad de las características para clasificar.

Las SVM se encuentran en la “élite” de los métodos de clasificación debido a que presentan una serie de ventajas, algunas de ellas son:

- Permiten construir separaciones de decisión no lineales
- Presentan una muy buena capacidad de generalización
- Permiten abordar, de manera general, la resolución de problemas tanto de clasificación como de regresión.
- Son capaces de encontrar un clasificador óptimo sin sufrir de mínimos locales (las SVM solucionan un problema convexo de un único mínimo global), como ocurre con las redes neuronales [167].

6.1.2 Máquinas de vectores de soporte

Las SVM son un tipo de clasificadores de patrones basados en técnicas estadísticas publicadas por el equipo de Vapnik en 1992. Como ya se ha adelantado en el apartado anterior, las SVM están en la “élite” de los métodos de clasificación en la actualidad ya que permiten la construcción de fronteras de decisión flexibles ofreciendo una muy buena capacidad de generalización. La idea general detrás de las SVM se basa en clasificar patrones a través de establecer un hiperplano que separa el espacio de características en dos, en función del lado del hiperplano en el que queda un patrón. El hiperplano se encuentra no sólo minimizando el error empírico o error de clasificación, sino que también minimiza el riesgo estructural. Para ello, se encuentra el hiperplano que maximiza el margen respecto los patrones de las dos clases a clasificar.

Con este fin, las SVM, idealmente, transforman o trasladan el conjunto de entrada, pertenecientes a un cierto espacio dimensional, a otro de una dimensión superior en los que el problema pueda solucionarse linealmente. En la Figura 30 se puede observar un conjunto de datos compuesto por $x_i \in \mathbb{R}^2$ y que tienen etiquetas *Clase 1* y *Clase -1* ($y_i \in \{1, -1\}$) y que no son separables a través de una frontera de separación lineal.

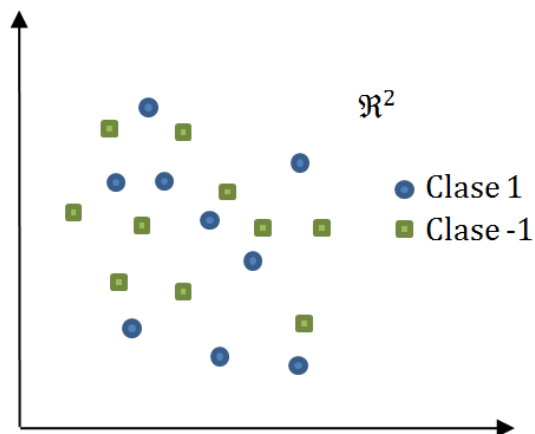


Figura 30: Ejemplo de dos clases no separables en \mathbb{R}^2 .

El mapeo del conjunto de datos a un espacio de características de una dimensión superior se realiza a través de:

$$\mathbf{z}_i = \varphi(\mathbf{x}_i) \quad (1)$$

donde $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^n$, $\mathbf{z}_i \in \mathbb{R}^m$, $\varphi: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$, $n, m \in \mathbb{Z}^+$, $m > n$

En ese espacio de mayor dimensión, que se puede ver en la Figura 31, un plano puede separar las dos clases, siendo el que las SVM encuentran aquél que maximiza el margen m entre las clases. Las SVM trazan este tipo de margen de separación dado que, de acuerdo a la teoría del Aprendizaje Estadístico de Vapnik, optimizan la dimensión Vapnik-Chervonenkis⁴¹.

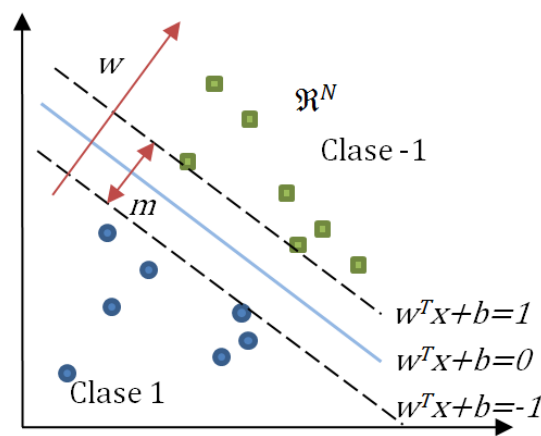


Figura 31: Hiperplano que separa las dos clases .

Considerando que en esta dimensión \mathbb{R}^m superior los datos son linealmente separables, el hiperplano se define como un vector $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^m$ y un escalar $b \in \mathbb{R}$ que cumplen $\mathbf{w} \cdot \varphi(\mathbf{x}_i) + b = 0$ tal que las entradas \mathbf{x}_i satisfacen:

$$y_i(\mathbf{w} \cdot \varphi(\mathbf{x}_i) + b) \geq 1, \forall i \quad (2)$$

⁴¹ También conocida como dimensión VC, es una medida de la capacidad de los algoritmos de clasificación estadística, definida como la cardinalidad del mayor conjunto de puntos que el algoritmo puede separar. En otras palabras, es una medida de la capacidad de generalización del algoritmo.

Finalmente, el vector normal al hiperplano que maximiza el margen respecto las clases se encuentra minimizando la norma de w de acuerdo a la restricción anterior. Sin embargo, no todos los problemas de bi-clasificación admiten una separación lineal como la del ejemplo cuando se traspasan las características a una dimensión superior; es por ello que se introduce la variable ξ_i que permite un cierto nivel de error en la clasificación del patrón i , tal y como se muestra en la Figura 32. A esta variable se le da el nombre de variable de holgura y se introduce en la primera restricción de forma que la ecuación pasa a ser:

$$y_i(w \cdot \varphi(x_i) + b) \geq 1 - \xi_i, \forall i \quad (3)$$

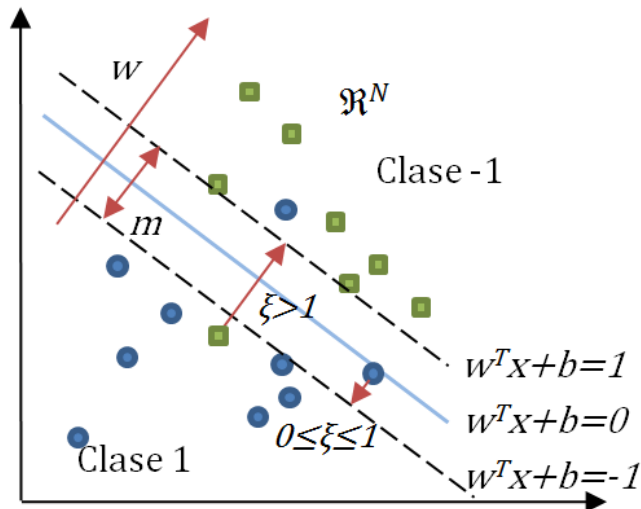


Figura 32: Hiperplano que separa las dos clases permitiendo un cierto nivel de error en la clasificación.

Si una muestra i se encuentra en la región de la otra clase la variable de holgura toma el valor $\xi_i > 1$, mientras que si se posiciona entre los márgenes de las dos clases su valor valdría $-1 \leq \xi_i \leq 1$.

A partir de aquí el hiperplano que mejor realiza esta separación puede definirse como el que minimiza la norma de w (error de generalización) y, además, minimiza el error empírico en el conjunto de datos, de acuerdo al siguiente problema de optimización:

$$\text{minimizar } \left\{ \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=1}^l \xi_i \right\} \quad (4)$$

$$\text{Sujeto a } y_i(\mathbf{w} \cdot \varphi(\mathbf{x}_i) + b) \geq 1 - \xi_i, \forall i$$

$$\xi_i \geq 0, \forall i$$

donde C es el parámetro de regularización y tiene como función balancear entre la maximización del margen y la minimización del error de clasificación.

Cabe destacar que el algoritmo de entrenamiento tiende a minimizar el error de clasificación y esto puede provocar, en el caso que hubiese una población muy alta de muestras de una clase en comparación con la otra, que la frontera de decisión se formase para clasificar las clases de la muestra con más población, menospreciando la clase con menos patrones. Es por este motivo por el que, en caso de disponer de clases desbalanceadas, se deben introducir dos variables de coste C^1 y $C^{-1} \in \mathfrak{R}$ con el objetivo de equilibrar las poblaciones. De esta forma el hiperplano óptimo se encuentra a través de la siguiente ecuación:

$$\text{minimizar } \left\{ \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C^1 \sum_{i=1}^{l^1} \xi_i + C^{-1} \sum_{i=l^1+1}^{l^1+l^{-1}} \xi_i \right\} \quad (5)$$

$$\text{Sujeto a: } y_i(\mathbf{w} \cdot \varphi(\mathbf{x}_i) + b) \geq 1 - \xi_i, \forall i$$

$$\xi_i \geq 0, \forall i$$

$$C^1 = C \cdot \rho_1 \quad \text{y} \quad C^{-1} = C \cdot \rho_{-1}$$

donde l^1 es el número de patrones de la clase 1, l^{-1} es el número de patrones de la clase -1, ρ_{-1} es la proporción de datos de la clase 1 y ρ_1 es la proporción de los datos de la clase -1. Con el fin de ofrecer una solución de la ecuación anterior, se opera para obtenerla en forma de multiplicadores de Lagrange, de forma que resulta:

$$\text{maximizar } W(\alpha) = \sum_{i=1}^l \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^l (\alpha_i \alpha_j y_i y_j \cdot K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)) \quad (6)$$

$$\text{Sujeto a } 0 \leq \alpha_i \leq C^1, \quad \text{si } y_i = 1 \quad i = 1, \dots, l$$

$$0 \leq \alpha_i \leq C^{-1}, \quad \text{si } y_i = -1, \quad i = 1, \dots, l$$

Con el fin que no sea necesario conocer la representación de los vectores de entrada en el espacio de alta dimensionalidad, sino únicamente la expresión que relaciona los vectores de entrada con el producto escalar de los mismos dentro del nuevo espacio, se sustituye el producto escalar $\varphi(\mathbf{x}_i) \cdot \varphi(\mathbf{x}_j)$ por la función kernel $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$. Este “truco” es el que permite realizar el cálculo de forma directa, sin necesidad de “mover” realmente el conjunto de datos de entrada al espacio de mayor dimensión, sino que, mediante el producto interno modificado (la llamada función kernel) aplicado directamente a la entrada, obtenemos el producto escalar desde el espacio de dimensionalidad inferior. De acuerdo con el teorema de Kuhn-Tucker, los puntos del vector de características de entrada \mathbf{x}_i cuyos multiplicadores satisfacen $\alpha_i > 0$ son los llamados vectores de soporte (SV). La clase de un nuevo patrón corresponde al lado del hiperplano en el cual recae, lo cual se obtiene mediante:

$$f(x) = \text{sign}(\mathbf{w} \cdot \varphi(\mathbf{x}_i) + b) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^l \alpha_i y_i \cdot K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) + b\right) \quad (7)$$

Existen multitud de funciones kernel, aunque las más habituales son:

$$\text{Lineal: } K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j$$

$$\text{Polinómico: } K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = (\mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j + 1)^d \quad (8)$$

$$\text{Gaussiano: } K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = e\left(-\frac{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}{2\sigma^2}\right)$$

Estas características hacen de las SVM un clasificador ideal para utilizarlo en sistemas en tiempo real ya que, operando mediante los vectores de soporte y con el vector de entrada se obtiene directamente la salida, requiriendo una baja carga

computacional en comparación a otros clasificadores y presentando una alta capacidad de generalización y unos rendimientos iguales o incluso superiores [113,114].

6.1.3 Evaluación de algoritmos

Una problemática asociada al desarrollo de los algoritmos supervisados es la existencia de hiperparámetros, como la C asociada al problema de minimización de las SVM o la γ que interviene en el kernel RBF. El valor que debe usarse es dependiente del problema, por lo cual deben testarse distintos valores con el fin de encontrar el óptimo. El criterio que se suele seguir para encontrar el valor óptimo consiste en maximizar o minimizar una cierta medida obtenida de los datos. Además, estas medidas permiten conocer el comportamiento esperable de un algoritmo ante una nueva base de datos, además de comparar numéricamente distintos algoritmos.

En el mundo de la ingeniería se utilizan términos asociados a la medida analógica como la precisión o el error medio, pero cuando se tratan problemáticas médicas estos parámetros de evaluación pierden el sentido. En el campo de la epidemiología y los estudios clínicos está ampliamente aceptado el uso de ciertos estadísticos para validar los diagnósticos en pruebas binarias [168]. Así se habla de verdadero positivo (VP) cuando un diagnóstico es correcto y de un falso positivo (FP) cuando se evalúa como enferma una persona sana. Por el contrario, se habla de verdadero negativo (VN) cuando se diagnostica como sana una persona sana y de falso negativo (FN) cuando se evalúa como sana una persona enferma. Debido a que en esta tesis se abordan problemáticas médicas y, más concretamente, la detección automática de síntomas, se pueden utilizar estas premisas para evaluar y comparar el resultado de los distintos algoritmos [169]. Así, cada uno de los datos del conjunto de datos de evaluación, del cual se conoce su etiqueta asociada (*gold standard*), es procesado por el algoritmo, de forma que lo asocia a una de las clases disponibles. Cada uno de estos patrones se considera entonces como uno de estos 4 casos (VP, FP, VN, FN) en función de la clase predicha y la clase real. A partir de esta etiqueta se pueden obtener la sensibilidad y especificidad que son medidas más claras, perfectamente entendibles y muy utilizadas por parte de la comunidad médica. La sensibilidad es la capacidad de un algoritmo de

diagnosticar correctamente casos positivos, mientras que la especificidad es la capacidad del mismo algoritmo de diagnosticar casos sanos.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (9)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (10)$$

La precisión, exactitud o porcentaje de acierto (accuracy en inglés) es la proporción entre verdaderos positivos y negativos (TN y TP) respecto el total de patrones que presenta el algoritmo.

$$\text{Precisión (Accuracy)} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}. \quad (11)$$

El uso de estos parámetros, principalmente sensibilidad y especificidad, está muy extendido en la evaluación de clasificadores, principalmente en los que resuelven problemas de bi-clasificación [110,113,117,125,157,158]. La precisión, a pesar de ser la principal medida utilizada, puede llevar a confusión, ya que puede “ocultar” un mal funcionamiento del clasificador si hay alguna clase cuyo tamaño es mucho menor que la otra. Existen otras medidas que pueden ser interesantes para evaluar las bondades de un clasificador, como son, por ejemplo, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo (VPP y VPN), los cuales indican la probabilidad de acierto de un clasificador para cada una de las clases. Estos se definen como:

$$VPP = \frac{TP}{TP + FP} \quad (12)$$

$$VPN = \frac{TN}{TN + FN} \quad (13)$$

6.2 Algoritmo de detección de bradicinesia

Como ya se ha justificado a lo largo de esta tesis la bradicinesia/hipocinesia del caminar es uno de los síntomas cardinales de la EP y el que tiene una mayor correlación con el nivel de dopamina en sangre (apartado 2.1.3.4), principal causante de las fluctuaciones motoras. Es por este motivo que la bradicinesia es el síntoma de “referencia” para el *PD-logger* y uno de los bloques esenciales dentro del grupo algorítmico.

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

6.2.1 Resultados

Tal y como se ha presentado previamente, el algoritmo de bradicinesia necesita de un ajuste por paciente que es altamente dependiente de los métodos y tiempos de las muestras de la medida. En este apartado se va a presentar, en primer lugar, el proceso que se ha seguido para el ajuste de este umbral en la validación de la base de datos de *REMPARK*, que pretende la correcta detección de la bradicinesia en los pacientes. En segundo lugar, se detallan los resultados de la validación del algoritmo.

6.2.1.1 Ajuste por paciente

El algoritmo de bradicinesia se ajusta a usuario mediante un umbral que distingue los valores promediados a nivel de minuto. Debido al protocolo utilizado en *REMPARK* se puede evaluar de forma fiable la presencia o no de bradicinesia por paciente si se han podido registrar los dos estados en video. Para establecer el umbral se dividen el total de medidas por minuto del paciente en cuestión en dos grupos, uno de entrenamiento para fijar el umbral y otro de validación. En este caso se utilizaron el 20% de patrones de cada clase seleccionados aleatoriamente para el entrenamiento y el resto para evaluación. Para minimizar el efecto de la aleatoriedad en la selección de patrones, y poder ofrecer datos con un elevado nivel de validez, el proceso de selección se repitió 30 veces por paciente.

Para encontrar el umbral se resuelve un problema de minimización de SVM con kernel lineal. Dado que los datos a clasificar son escalares (valor de bradicinesia), el hiperplano división que se encuentra durante el proceso de entrenamiento es también un escalar que consistirá en el valor del umbral. El umbral debe maximizar la precisión teniendo en cuenta el peso de cada clase y el peso de cada muestra w_i . Por este motivo se selecciona un kernel lineal pero con un peso distinto de cada muestra tal y como se describe a continuación:

CONFIDENCIAL

6.2.1.2 Validación

Debido a la estructura del algoritmo propuesto, sobre todo en lo que al ajuste por paciente se refiere, el algoritmo de bradicinesia se ha evaluado usando las señales de las partes grabadas en video de los pacientes que fluctuaron en términos de bradicinesia; es decir, los que tenían al menos una parte de la experimentación con bradicinesia y otra sin bradicinesia. En total los pacientes que cumplían esta condición fueron 27.

Dentro de estos pacientes nos encontramos dos tipologías diferenciadas de pacientes, aquellos que presentaron periodos de bradicinesia y no bradicinesia en un mismo video, de forma que presentaron un cambio en el diagnóstico mientras se encontraban en ON o en OFF, y aquellos que mantuvieron el diagnóstico durante todo el periodo grabado en ON y en OFF. De los 27, 20 entraron en el primer grupo y 7 en el segundo.

En la Tabla 10 se presentan los resultados del algoritmo analizados contra 27 pacientes de la base de datos de *REMPARK* y en la Tabla 11 se presentan los resultados de los 7 pacientes que presentan la sintomatología más diferenciada entre estados.

Método Pesado	Especificidad	Sensibilidad	VPP	VPN	Minutos con presencia de Bradicinesia	Minutos sin presencia de Bradicinesia
Peso Sigmoidal	81%	88%	89%	84%	1173	643
Peso Lineal	79%	85%	88%	80%	1203	646
Peso Uniforme	72%	84%	83%	77%	1224	657

Tabla 10: Resultados del algoritmo analizado en 27 pacientes

Método Pesado	Especificidad	Sensibilidad	VPP	VPN	Minutos con presencia de Bradicinesia	Minutos sin presencia de Bradicinesia
Peso Sigmoidal	97%	100%	96%	100%	87	109
Peso Lineal	97%	100%	96%	100%	87	109
Peso Uniforme	97%	100%	96%	100%	87	109

Tabla 11: Resultados del algoritmo analizado en los 7 pacientes con sintomatologías más diferenciadas entre ON y OFF

En la Tabla 10 se pueden ver la media de los resultados de sensibilidad y especificidad por paciente obtenida para todos los pacientes que presentaron bradicinesia y no bradicinesia en algún momento de los videos independientemente del estado motor. Esto quiere decir que se han incluido los pacientes que menos diferencias sintomatológicas presentan entre estados y por regla general menos severidad presentan en este síntoma en concreto. En la Tabla 11 se presenta el subgrupo que una mayor diferencia sintomatológica presenta entre estados motores y por lo tanto mayor severidad en la bradicinesia. Este hecho queda plasmado en los datos de sensibilidad y especificidad del algoritmo, donde el grupo de 7 pacientes presenta una sensibilidad del 100%. Además, en las tablas se han incluido los valores predictivos positivos y negativos y el número de minutos de un grupo y otro que se han analizado.

Cabe destacar que, debido al cambio de la función de pesado, en los pacientes menos claros se produce un cambio en los minutos analizados debidos a que la frontera de aquellos minutos “dudosos” (con pocos pasos) varía en función del tipo de pesado que se realice del minuto. Además, en la Tabla 10 se puede apreciar como la función que mejor realiza el pesado es la sigmoidal. Por ello, se selecciona este pesado para ser implementado en la detección de bradicinesia.

6.3 Algoritmo de detección de congelación de la marcha (FoG)

El FoG es uno de los síntomas más estudiado desde el punto de vista de la detección automática, ya que es uno de los síntomas más incapacitantes y más difícil de evaluar por parte de los profesionales clínicos. Tal y como ha quedado patente en el apartado de estado del arte, el desarrollo las técnicas de detección en laboratorio están altamente desarrolladas y tienen unos porcentajes de acierto relativamente elevados. El problema al aplicar estos métodos a la monitorización de las actividades de la vida diaria es que se incrementa notoriamente el número de Falsos Positivos (FP), debido a las situaciones y movimientos nuevos a los que los métodos de detección no han sido sometidos con anterioridad, afectando gravemente a la respuesta del algoritmo en términos de especificidad y VPP.

Tal como se hipotetizó y validó en la tesis doctoral de Daniel Rodríguez [154], el contexto en el cual se encuentra el paciente puede ayudar a reducir el número de FP dado que, por ejemplo, es imposible que un paciente sufra un episodio de FoG cuando esta tumbado o sentado. Con este motivo, y con el objetivo de aumentar la especificidad y el VPP de los algoritmos en la vida diaria de los pacientes, se propone trabajar con técnicas muy similares a las que ya están en la literatura, pero aplicando una serie de algoritmos que permitan la contextualización de la acción.

En este apartado se presenta, en primer lugar, el algoritmo que actualmente se emplea en la mayoría de los trabajos para detectar FoG, el algoritmo de Moore. A continuación, se presenta su uso en el *PD-logger* a través de su contextualización.

6.3.1 Algoritmo de Moore-Bächlin para la detección de FoG

En esta sección del trabajo algorítmico se hace una presentación de las formulaciones basadas en las publicaciones de Moore et al. en el campo de la detección de FoG a través de acelerómetros posicionados en el tobillo del paciente y otros estudios que continuaron con su trabajo.

En su estudio de 2008, Moore identifica una banda de frecuencias asociada al movimiento cuando el usuario padece un episodio de FoG, situada entre los 3 y los 8 Hz [116]. Asimismo, define un índice de congelación (*FI*) basado en la relación entre el cuadrado de la potencia espectral de estas frecuencias asociadas al FoG (*freezing band, FB*), respecto al cuadrado de la potencia espectral de la banda de frecuencias correspondiente al acto de caminar, entre 0.5 y 3Hz (*walking band, WB*). En este trabajo, Moore asocia un episodio de FoG con índices de congelación superiores a un umbral que típicamente oscila entre 2 y 5.

En 2013, en el marco del proyecto Dynamic Analysis of Physiological Networks (DAPHNET) liderado por Bächlin [123], el Instituto Federal Suizo de Tecnología de Zurich (ETH Zurich) junto con diversas instituciones universitarias y médicas de Israel, encabezadas por el grupo del Dr. Nir Giladi, desarrollan un algoritmo *on-line* capaz de detectar e identificar FoG adaptando las directrices frecuenciales de Moore [122,124,125]. El grupo de Bächlin introduce el índice de potencia (*PI*), definido como la suma de potencia espectral de los armónicos de las bandas frecuenciales asociadas a caminar (*WB*) y al FoG (*FB*) (0.5-3Hz y 3-8 Hz). El índice de potencia permite conocer si la persona se está moviendo al superar este índice un umbral determinado y permite reducir los falsos positivos que presentaba el algoritmo de Moore en situaciones donde el paciente permanece quieto. De esta manera, debe añadirse una condición al episodio de FoG que consiste en que PI debe superar un segundo umbral. Para el cálculo de estos índices en el caso que se presenta, con recursos limitados y longitudes finitas de ventana, se debe utilizar la Short Time Fourier Transform (STFT) [174] que se define como:

$$X(m, w, k) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} w[n - m]x[n]e^{-i2\pi k\frac{n}{m}} \quad (19)$$

donde k es el armónico por el cual es computada la STFT, m es la longitud de ventana siendo $x[n]$ la señal discreta a transformar y $w[n - m]$ es la función ventana en la cual se evalúan las muestras del acelerómetro. Siguiendo con esta nomenclatura los índices a calcular se definen como:

$$WB = \sum_{k_i=k_1}^{k_2} X(m, w, k_i) + Y(m, w, k_i) + Z(m, w, k_i) \quad (20)$$

$$FB = \sum_{k_i=k_2}^{k_3} X(m, w, k_i) + Y(m, w, k_i) + Z(m, w, k_i) \quad (21)$$

$$FI = \frac{FB^2}{WB^2} \quad PI = WB + FB \quad (22)$$

$$FoG = \begin{cases} \text{positivo,} & \text{si } FI > F_{th} \wedge PI > P_{th} \\ \text{negativo,} & \text{de otra manera} \end{cases} \quad (23)$$

donde k_1 es el número de armónico correspondiente a 0.5Hz y k_2 es el número de armónico correspondiente a 3Hz y k_3 es el número de armónico correspondiente a 8Hz.

El grupo de Bächlin implementa este algoritmo *on-line* utilizando un acelerómetro en la rodilla, con un tamaño de ventana de 4 segundos y obtiene unos resultados, sobre 237 episodios de FoG en 10 pacientes, de un 73.2% de sensibilidad y un 81,6% de especificidad con un umbral genérico y llegando a un 88,6% de sensibilidad y un 92,4% de especificidad con umbrales particularizados.

6.3.2 Contextualización del FoG

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

6.3.3 Resultados

Tal y como se ha presentado en este capítulo el algoritmo de detección de FoG necesita de un ajuste por paciente. Es por este motivo que a continuación se presenta el método utilizado para el ajuste del algoritmo al paciente que se ha utilizado en la base de datos de *REMPARK* para proceder a la validación del algoritmo, y en segundo lugar se presenta la validación.

6.3.3.1 Ajuste por paciente

El algoritmo de FoG se ajusta a usuario mediante dos umbrales que distingue los valores *FI* y *PI* por encima de los cuales un paciente en particular presenta el episodio de FoG. Al igual que para el algoritmo de bradicinesia se utilizaron el 20% de patrones de cada clase (FoG, no FoG) seleccionados aleatoriamente para el entrenamiento y el resto para evaluación. La selección del umbral se llevó a cabo de forma que se maximizará la sensibilidad a partir de una especificidad mínima que, en el caso que nos ocupa, se fijó en un 85%. A partir del vector de entrenamiento se realizó un cálculo de especificidad y sensibilidad en función de los dos umbrales que daban como resultado, para cada paciente, tablas como las presentadas a continuación:

		Umbral de congelación (F_{th})								
		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Umbral de potencia (P_{th})	0	100	99.5	99.6	90.3	83.7	75.1	67.1	57.7	50.5
	0.5	99.4	99.4	91	78.9	71.5	64.1	57.2	48.1	43.3
	1	82.6	80.4	76.9	69	60.1	54.5	47.8	41.5	38.1
	1.5	66.9	63.6	59.3	51.8	45.3	40.2	36	30.7	26.6
	2	50.3	46.7	42.4	35.6	31.4	27.4	25	20.5	18.2
	2.5	40.2	36	32	27.2	22.9	20.3	19.9	18.4	16.8
	3	34.4	29.8	27.2	21.7	18.8	16.5	16.3	16.3	14.6

Tabla 12: Sensibilidad del algoritmo de detección de FoG

		Umbral de congelación (F_{th})								
		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Umbral de potencia (P_{th})	0	0	4.1	14.7	30.2	46.1	56.7	64.5	69.6	72.7
	0.5	28.8	25.1	36.3	57.2	74.7	85.4	90.8	94	95.3
	1	31.9	30.3	42.9	64.6	80.1	90	94.4	96.9	98.9
	1.5	35	37.4	51	70.5	84.5	92.3	95.7	97.4	99.1
	2	39.5	44.5	61.3	75.9	87.7	93.8	96.7	97.8	99.2
	2.5	43.3	50.5	68.8	81.1	90.4	94.9	97.2	98.4	99.5
	3	46.4	56.3	74.5	85.2	92.3	95.8	97.6	98.7	99.6

Tabla 13: Especificidad del algoritmo de detección de FoG

Así en el caso de ejemplo que se presenta en las Tablas 12 y 13 los umbrales seleccionados para F_{Ith} y P_{Ith} serían 2.5 y 0.5 respectivamente.

6.3.3.2 Validación

La validación del algoritmo de FoG se llevó a cabo con todos aquellos pacientes de la base de datos que en algún momento de las grabaciones hubiesen presentado un episodio de FoG. Cabe señalar que la metodología propuesta impone un esquema de análisis por ventana, este hecho unido a que el FoG es un síntoma que, por el contrario, a lo que sucede en bradicinesia y discinesia, tiene una presencia muy corta en el tiempo, se deba tener en cuenta la duración de los episodios dentro del análisis. Durante la

realización del análisis se descubrió, además, que debido a la corta duración de los episodios, la precisión de la etiqueta era un elemento que podía afectar gravemente a los resultados de la evaluación. Esto sucedía debido a que el profesional médico podía etiquetar el episodio segundos antes de iniciarse o incluso algún segundo después de iniciarse el episodio. Este hecho provocó que, específicamente para este algoritmo, se plantease una evaluación por episodio. Esta estrategia plantea que un VP se contabilizará una única vez por episodio y, de la misma manera, tramos de muchas ventanas sin episodios no se contarán como múltiples VN. De esta manera, se evalúa el algoritmo de detección de forma más rigurosa.

Esta evaluación a nivel de episodio se realiza mediante un análisis temporal en el que se comparan los episodios con la salida del algoritmo. Dado que los episodios de FoG ya están, por etiquetación, acotados en el tiempo, el único problema se da en la valoración de los episodios de VN, donde no existe una acotación “natural” del episodio. Con el fin de no tergiversar los datos se ha impuesto la condición que un VN no puede superar los 30 segundos y debe ser superior a dos ventanas (6.4s). El método de evaluación utilizado se puede encontrar, desarrollado en detalle, en [176].

La base de datos contiene 16 pacientes que han presentado algún episodio de FoG durante la ejecución de la parte del protocolo grabada en video. En la Tabla 14, se presentan los resultados de la evaluación del algoritmo de FoG estratificado por la duración del episodio.

Duración mínima	Spec.	Sens.	Pacientes evaluados	VPP	VPN	Media episodios paciente
0	84%	57%	16	55%	88%	14.1
2	84%	57%	15	48%	92%	10.4
4	84%	66%	14	38%	95%	6.6
6	84%	77%	12	33%	97%	4.3
8	84%	80%	10	27%	98%	3.1
10	84%	81%	9	21%	99%	2.2

Tabla 14: *Tabla de sensibilidad y especificidad en función de la duración de los episodios.*

Para la obtención de estos resultados, se ha segregado el análisis por episodio de acuerdo a la duración del mismo y se han apartado del análisis correspondiente todos aquellos episodios que no cumplían la condición de duración mínima. Esto se traduce en que los casos de FN y VN son iguales para todos los casos, ya que sólo cambian los FP y VP. Además, este tratamiento supone que en la primera fila se evalúen todos los episodios de FoG, mientras que la última únicamente evalúa aquellos con duraciones mayores a 10 segundos. En cuanto al comportamiento del algoritmo cabe señalar que, debido a que se busca primar la especificidad por encima de la sensibilidad, presenta una modesta sensibilidad para episodios de corta duración. Este comportamiento se fija mediante el proceso de particularización de umbrales donde se impone una especificidad mínima del 85% que es la que finalmente se refleja en el proceso de evaluación. Esto es un criterio clínico: los profesionales médicos han manifestado que, debido a la naturaleza del sistema y del síntoma, es preferible que el algoritmo se comporte específicamente, es decir, que se tenga la seguridad que cuando dicte un diagnóstico sea real.

6.4 Algoritmo de detección de discinesias

El término discinesia se aplica a cualquier movimiento involuntario de naturaleza coreica, como un baile repetitivo, o adoptando posturas distónicas o de retorcimiento que suelen afectar a tronco, extremidades, cuello y cabeza. Los tipos más comunes de discinesia en enfermos de EP son las inducidas por levodopa que se manifiestan de forma coreica. Como se describe en las secciones anteriores (apartado 1.3), la posición del sensor es una elección fundamental en el diseño de los algoritmos que realizan el procesamiento de la señal asociada con la detección. La Figura 36 muestra las señales del acelerómetro capturadas desde la cintura de un paciente con y sin discinesia mientras está sentado, de pie y caminando.

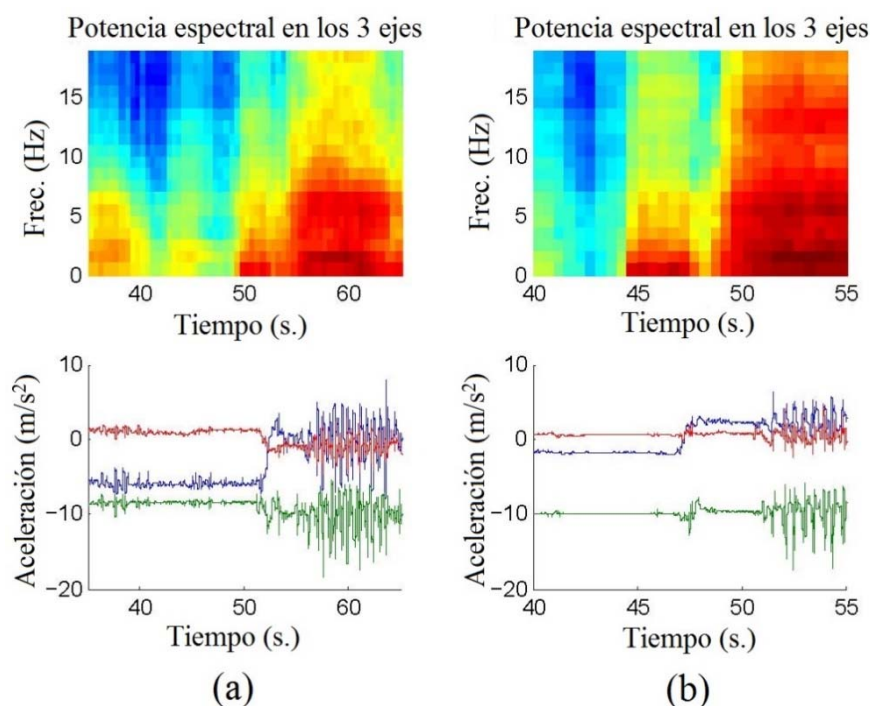


Figura 36: A la derecha (b), la señal de un paciente sin discinesias y a la izquierda (a) la señal de un paciente con discinesias.

En la Figura 36 (graficas (b)) se puede ver la señal de un paciente durante una prueba del protocolo. Al principio de la señal el paciente se encuentra sentado y permanece así durante el período de tiempo desde los 40 a los 47 segundos, después se levanta (47-52) y finalmente camina (52-55). En la misma figura, pero a la izquierda, (graficas (a)) se puede observar la señal de otro paciente con discinesias. Las acciones son iguales que las anteriores, el paciente permanece sentado hasta el segundo 51, se levanta en los segundos 51 a 56 y camina del segundo 56 en adelante. Se puede observar la aparición de armónicos de baja frecuencia y baja amplitud mientras el paciente se encuentra sentado y que son debidos a la discinesia. También se puede ver como estos armónicos se enmascaran cuando el paciente primero se levanta y después camina. De forma genérica, se observa que cuando un paciente no presenta discinesia y está quieto, no hay armónicos relevantes en la señal, mientras que, cuando el paciente presenta discinesias, aparecerán armónicos en las frecuencias más bajas. Sin embargo el espectro de potencia de las frecuencias más bajas no sólo se incrementa durante la discinesia, sino también durante otras actividades, como caminar o subir escaleras, como se describe en [99].

CONFIDENCIAL

6.4.1 Análisis a nivel de ventana

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

6.4.2 Análisis a nivel de minuto

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

6.4.3 Resultados

Al contrario que los algoritmos de bradicinesia y FoG, el de discinesia no tiene ajustes por paciente, esto implica que se puede utilizar el mismo algoritmo con los mismos umbrales para todos los pacientes. Las señales utilizadas para evaluar el algoritmo se han agrupado a nivel de minuto, para que una etiqueta de un tipo concreto de discinesia sea válida se ha de mantener la etiqueta durante al menos durante 30 segundos. Además, para que un minuto sea incluido en el análisis como que no presenta discinesia, no debe presentar en todo el minuto ninguna etiqueta de discinesia. De esta forma, todos aquellos minutos que contengan más de 30 segundos de etiqueta de discinesia deberán ser VP o FN, por el contrario, todos aquellos minutos que no presenten discinesia son considerados, bien VN o FP. Todos aquellos minutos que presenten etiquetas de discinesia por debajo de un 50% de la ventana (o sea menores de 30 segundos) serán considerados como indeterminados. Además, todos aquellos minutos analizados y que cumplan $\frac{w \cdot n_d}{2T} \leq t_c$ serán considerados también como indeterminados debido a que se considera que en la mayor parte de este minuto el paciente ha estado caminando o realizando alguna actividad parecida, tal y como se ha planteado en los apartados anteriores. Estas restricciones reducen significativamente el número de minutos utilizados en el análisis pero garantizan la veracidad de las señales utilizadas para la evaluación del algoritmo.

De los 92 pacientes de la base de datos, 35 presentaron algún tipo de discinesias coreicas. Se han utilizado un total de 3228 minutos de señales etiquetadas, de los cuales 401 (12%) estaban etiquetados con algún tipo de discinesia coreica.

Tipo de discinesia coreica		Número de pacientes con ese tipo de discinesia coreica	Umbral		Peso equivalente por minuto		Detalles del análisis					Minutos no analizados		
Severidad	Parte del cuerpo		t_c	t_p	Espec.	Sens.	VP	VN	FP	FN	Total min.	0 < Etq. Dis. < 30s.	Camin o PT detec.	Minutos de disc. de otro tipo
Todas	Todas	35	0.3	0.06	81%	57%	119	765	179	89	1152	82	1994	0
Leves	+ Tronco	19	0.3	0.25	95%	93%	66	910	48	5	1029	35	1885	279
Fuertes	Todas						7	870	18	0	895			
Fuertes	Tronco	4	0.3	0.53	98%	100%	7	870	18	0	895	5	1940	388

Tabla 15: Resultados de la evaluación de discinesia.

La Tabla 15 ofrece una visión general de los resultados de la evaluación del algoritmo de discinesia, este análisis está basado en una estrategia “leave-one-out”. Además, se presentan los valores óptimos de t_c y t_p para cada tipo de discinesia analizado mediante el procedimiento “leave-one-out”. Los resultados se presentan de acuerdo con la gravedad y la parte del cuerpo donde se presentó la discinesia, de esta forma, el análisis se divide en tres. En el primer sub-análisis (primera fila), se presentan los resultados en la detección de cualquier discinesia coreica en cualquier parte del cuerpo. El segundo sub-análisis muestra los resultados del algoritmo en la detección de cualquier discinesia fuerte en cualquier parte del cuerpo añadiendo las discinesias leves de tronco. Por último, en el tercer sub-análisis, se analiza la respuesta del algoritmo frente a las discinesias fuertes de tronco. En la tercera columna de la Tabla 15, se presenta el promedio de sensibilidad y especificidad entre todos los minutos con respecto a la detección de cada tipo de discinesia. En las columnas contenidas en “Detalles del análisis”, se muestran los valores de VP, VN, FP y FN y se presentan la cantidad de minutos utilizados en el análisis. En la columna de “Minutos no analizados” se muestran los minutos que no han sido tratados del total divididos, por que han sido declarados indeterminados, en tres columnas.

Los resultados presentados en la Tabla 15 muestran que, dependiendo de la severidad y la localización de la discinesia, se consiguen especificidades y sensibilidades superiores a 90% utilizando una estrategia “leave-one-out”. Aunque las discinesias leves que se presentan en las extremidades se detectan con un 95% de especificidad y un 39% de sensibilidad, los tipos más importantes de discinesias alcanzan un 95% de especificidad y un 93% de sensibilidad. Además, cabe destacar que si se analizan las discinesias fuertes de tronco por separado el algoritmo es capaz de detectarlas con un 98% de especificidad y un 100% de sensibilidad.

Se debe tener en cuenta que los diferentes tipos de discinesia analizados en la Tabla 15 se presentan en orden agregado, es decir el primero de los tres tipos incluye al resto (por ejemplo, todas las discinesias de cualquier severidad incluye las débiles de tronco y todas las fuertes), de la misma forma el segundo tipo de discinesia analizado incluye el tercero. Un dato a tener en cuenta en la Tabla 15 es el elevado número de minutos no analizados, esto ocurre debido a la ejecución del protocolo clínico, donde se les pidió a los pacientes que caminaran en la mayoría de actividades grabadas. Sin embargo, en la

vida real el número de estos minutos caminando se reduciría drásticamente, aumentando el tiempo de análisis.

Tipo de discinesia coreica		Minutos etiquetados
Severidad	Parte del cuerpo	
Leves	Tronco	95
Fuerte	Tronco	24
Leves	No-tronco	306
Fuerte	No-tronco	48

Tabla 16: Total de minutos etiquetados.

La Tabla 16 muestra el número de minutos etiquetados de cada tipo de discinesia divididos en severidad (débiles y fuertes) y parte del cuerpo (producidas en el tronco o no). Hay que tener en cuenta que este tipo de discinesias no son exclusivas así que, por ejemplo, se puede encontrar un minuto de señal con presencia de discinesia débil de tronco y, al mismo tiempo, discinesia fuerte en una mano. Por otro lado, debe mencionarse que, en esta suma, las etiquetas de discinesia se consideran a nivel global, incluyendo discinesias etiquetadas mientras los pacientes caminaban y que por lo tanto se han apartado del analisis.

Tipo de discinesia coreica		Número de pacientes con ese tipo de discinesia coreica	Peso equivalente por minuto		Total min.
Severidad	Parte del cuerpo		Espec.	Sens.	
Leves	Tronco	16	95%	78%	953
Fuerte	Tronco	4	95%	100%	895
Leves	No-tronco	32	95%	39%	1110
Fuerte	No-tronco	7	95%	90%	917

Tabla 17: Resultados de la evaluación de discinesia.

Como ya se ha apuntado a lo largo de la explicación de este algoritmo, se espera que el detector presente una perdida de sensibilidad frente a las discinesias coreicas que se produzcan en piernas y brazos. Con el fin de evaluar el rendimiento real del algoritmo frente a varios tipos y niveles de gravedad de las discinesias, se ha realizado el análisis

que se presenta en la Tabla 17. El caso más interesante de los presentados en la Tabla 15 para los objetivos de esta tesis, es el que evalúa conjuntamente las discinesias fuertes de todo el cuerpo conjuntamente con las leves de tronco (fila del medio). Por este motivo se considera que los umbrales óptimos para el uso del algoritmo en cuestión son 0,25 y 0,3 para t_p y t_c respectivamente y son los utilizados en el análisis presentado en la Tabla 17.

Los resultados muestran una gran sensibilidad y especificidad frente a las discinesias etiquetadas como fuertes. También se puede observar que el algoritmo mantiene una alta sensibilidad para las discinesias leves de tronco, mientras que la sensibilidad se desploma para la detección de discinesias leves en las extremidades distales. Cabe resaltar la alta especificidad que muestra el método en ambas tablas, lo que significa que la confianza en la salida del algoritmo es muy alta, es decir, que cuando el algoritmo diagnostique que se ha producido una discinesia es prácticamente seguro que así ha sido.

6.5 Estados ON y OFF

La determinación de los estados motores es un algoritmo muy complejo de abordar debido al alto grado de subjetividad al que está sometida su evaluación en la actualidad. Esto es debido a que, tal y como se describe en profundidad en el apartado 2.2.3, quien define el propio estado es el paciente mediante unas indicaciones de los profesionales clínicos. Esto supone que el paciente, en algunas ocasiones, no es capaz de identificar correctamente los síntomas y, en otras, puede confundirlos con síntomas no motores. Para poder abordar este algoritmo, desde un punto de vista objetivo, se ha acudido a los profesionales y a la literatura médica relativa al problema. De esta forma, tal y como se presenta ampliamente en el apartado 2.2.2.2, la definición más extendida del estado OFF consiste en referir a aquellos periodos en los que se producen niveles dopaminérgicos bajos, siendo la bradicinesia el síntoma que mejor se correlaciona. Además, también se puede utilizar el hecho que la aparición de discinesias coreicas se produce siempre por niveles altos de dopamina o en ocasiones cuando hay cambios en el nivel de dopamina en sangre. Este planteamiento hace que, partiendo de los

algoritmos de síntomas motores que se han presentado hasta ahora, y que detectan síntomas clínicos objetivos, sea posible una aproximación de los estados motores del paciente aplicando un árbol de decisión.

CONFIDENCIAL

6.5.1 Ajuste automático de los umbrales de bradicinesia.

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

6.5.2 Árbol de decisión para la detección de estados motores

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

6.5.3 Experimentos

Debido a las particularidades, que ya se han presentado a lo largo de esta tesis, la base de datos de *REMPARK* ha permitido el trabajo en profundidad de los síntomas motores asociados a la EP. Sin embargo, en lo que respecta a los estados motores conocidos como ON/OFF resulta complicado validarlos directamente mediante esta. Este hecho es debido a que en la base de datos de *REMPARK* únicamente se ha registrado un estado motor de cada paciente y el estado OFF ha sido forzado. Tal y como se ha adelantado en la introducción de este apartado, la validación de este algoritmo se realizó mediante otro estudio clínico dentro del proyecto *MoMoPa2* en el que se involucraron a un total de 33 pacientes diagnosticados de EP idiopática según el criterio de la UK PD Society Brain Bank [79]. Estos datos son apropiados para validar este algoritmo debido a que los datos de los pacientes se recogieron durante varios días mientras los pacientes realizaban sus actividades de la vida diaria sin interferencia por parte de los investigadores. Por lo tanto se captaron las fluctuaciones naturales entre estados ON y OFF que se produjeron en diversos días. El rango de edades de los pacientes que participaron en el estudio osciló entre los 49 y los 82 años, presentando estadios de moderado a grave de la enfermedad (puntuaciones de la escala Hoehn and Yahr igual o superior de 2,5 en estado OFF). Con el objetivo de asegurar la corrección del *gold standard*, basado en diarios, solo aquellos pacientes que eran capaces de reconocer sus síntomas motores, según los profesionales clínicos, eran reclutados. El protocolo experimental fue aprobado por el comité ético correspondiente.

La fase experimental en los primeros 10 pacientes se realizó durante 24h para controlar la seguridad del protocolo y la veracidad de los datos. Una vez realizados estos diez pacientes, y comprobada la seguridad y efectividad del procedimiento, se procedió a alargar la fase de experimentación durante 3 días. El experimento comenzaba el día 1 con el investigador acudiendo a casa del paciente y entregándole un sensor y dándole instrucciones de cómo funcionaba, como debía utilizarlo, cargarlo y como se debía colocar. En esta visita, el investigador realizaba un diagnóstico del paciente mediante la UPDRS (III). Tras las instrucciones, se abandonaba el domicilio de los pacientes para que realizasen las actividades cotidianas habituales. A lo largo de esta fase, se pidió a los pacientes que rellenasen el diario de su estado motor cada 30

minutos. Además, cada dos horas un investigador se ponía en contacto con el paciente y le preguntaba por el estado motor en ese momento, generando un diario alternativo que ayudará a validar el del paciente. El último día de la experimentación (día 1 para los primeros 10 pacientes y día 3 para el resto), por la tarde a última hora el investigador volvía a casa del paciente para recoger el sensor y realizar de nuevo el cuestionario UPDRS (III) y dos cuestionarios de usabilidad [86,146].

Como ya se ha desarrollado ampliamente a lo largo de esta tesis, la problemática que envuelve el diagnóstico basado en diarios de paciente tiene diversas vertientes. La primera, y más obvia, es la dificultad que tiene el paciente en reconocer ciertos síntomas motores. Otra vertiente es la confusión de estados motores con síntomas como son la discinesia o incluso síntomas no-motores (por ejemplo, estados depresivos). Un ejemplo claro es que, habitualmente, los profesionales clínicos suelen explicar al paciente para que rellene el diario que el estado OFF es cuando el paciente se encuentra “mal”, esto provoca, por ejemplo, pacientes que declaren que se encuentran mal (y por lo tanto reportan un estado OFF) porque presentan discinesias o porque se sienten cansados. Además, en muchas ocasiones el paciente olvida rellenar el diario y en otras rellena los huecos varias horas después propiciando errores relacionados con el olvido de la aparición de los síntomas o reportándolos mal en el tiempo. Con el fin de minimizar este efecto y detectar pacientes que puedan reportar erróneamente los síntomas, un investigador se encarga de rellenar un segundo diario llamando al paciente cada 2 horas y, en la fase de análisis de los datos, se comparan los dos en busca de contradicciones. Mediante este criterio, se omitieron del estudio todas aquellas anotaciones en las que existan incoherencias entre el diario del paciente y el del investigador.

Para poder ofrecer una visión más concreta de la problemática asociada cabe destacar que, siguiendo el criterio de los investigadores que estuvieron en contacto con los pacientes, se apartó del análisis a 10 pacientes ya que, por distintos motivos, los diarios reportados carecían de validez. En siete de estos pacientes, cuando finalizó el estudio, los investigadores reportaron que el paciente no era capaz de reconocer los estados motores. Este hecho se ponía de manifiesto cuando el investigador constataba o bien que la anotación del paciente no correspondía con lo que el paciente reportaba por teléfono de forma sistemática, o bien porque el paciente no diferenciaba los síntomas correctamente. Por ejemplo, en algún caso confundían la aparición de discinesias o simplemente cansancio con estados OFF. Otro paciente se apartó del estudio debido a

que presentaba una imposibilidad manifiesta y continua para caminar. Los dos pacientes restantes no entendieron correctamente como utilizar el sensor y resultó imposible sincronizar los datos recogidos por el sensor con los datos de los diarios.

6.5.4 Resultados

Con el fin de minimizar el impacto de los problemas que presenta el *gold standard* para esta validación, se asignó una validez temporal a cada estado motor reportado por los pacientes de 15 minutos antes y después de la hora de anotación. Esto significa que, para una anotación del paciente, por ejemplo, de ON a las 20:00, la etiqueta es válida desde las 19:45 hasta las 20:15 y todos los resultados emitidos por el sensor en ese periodo de tiempo se evaluarán con esa etiqueta

En esta validación se han analizado 222,5 horas de señales inerciales correspondientes a los 23 pacientes que, de los 33 que participaron en el experimento, se consideró como válidos sus diarios tal como se ha descrito en el anterior apartado. En la Figura 40 se puede ver un ejemplo de diario y señal inercial de un paciente.

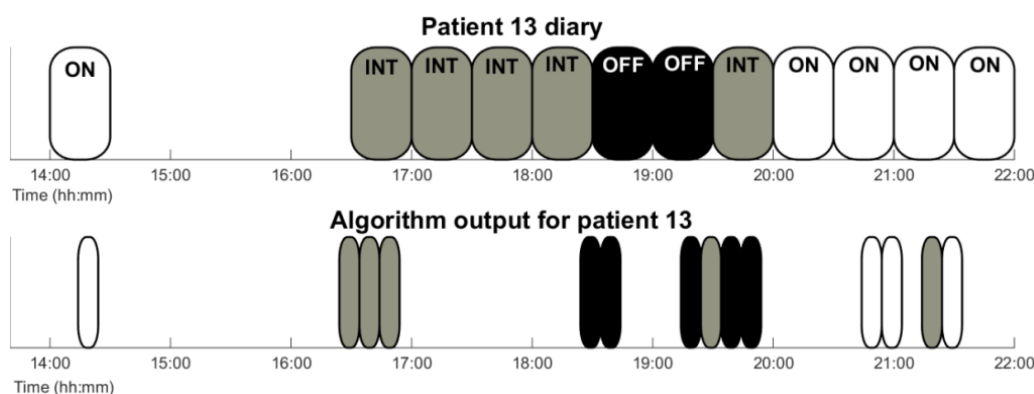


Figura 40: Ejemplo de diario de paciente comparado con la salida del algoritmo.

En el ejemplo que se presenta en la Figura 40 se aprecia como la información del sensor, en la gráfica inferior, es mucho más precisa y representa con una resolución mucho mayor las fluctuaciones motoras del paciente, también se puede ver claramente como las pocas anotaciones del diario de paciente (grafica superior) coinciden con el diagnóstico del sensor.

Paciente	Espec.	Sens.	Salidas validadas	Salidas totales	Anotaciones validadas	Anotaciones totales
1	0,83	0,8	11	19	7	10
2	1	NaN	1	4	1	5
3	1	1	16	29	8	16
4	1	1	7	12	3	6
5	1	1	4	7	4	14
6	1	1	3	8	2	6
7	1	NaN	27	34	13	19
8	1	NaN	2	10	2	6
9	1	0,92	19	38	10	22
10	0,92	NaN	74	102	33	44
11	0,83	1	16	53	9	33
12	1	0,8	13	19	7	9
13	0,73	0,94	31	48	15	30
14	0,94	0,9	60	93	33	52
15	1	0,67	12	23	9	25
16	0,84	1	27	34	14	24
17	0,91	1	27	37	16	25
18	0,95	1	24	42	17	48
19	1	0,67	7	11	5	10
20	0,92	NaN	12	19	10	21
21	0,71	1	8	17	6	48
22	1	1	7	9	4	13
23	1	NaN	2	3	1	3
TOTAL	0.94	0.92	410	671	229	489

Tabla 18: Resultados de la evaluación del algoritmo de ON/OFF.

En la Tabla 18 se muestra la sensibilidad, especificidad, el número de diagnósticos emitidos por el algoritmo (Salidas totales), el número de estas salidas que han sido validadas contra diario (Salidas validadas), el número de anotaciones que se han utilizado en la validación del diario (Anotaciones validadas) y el número de anotaciones validas totales en el diario (Anotaciones totales). En esta tabla se presentan los resultados obtenidos por el algoritmo en 23 pacientes en condiciones ambulatorias en sus casas y sin supervisión. La sensibilidad y especificidad media por paciente es de 92% y 94%, respectivamente. Sin embargo, algunos pacientes (2, 7, 8, 10, 20, 23) presentan un NaN en la columna de la sensibilidad. Este hecho se produce debido a que no se ha encontrado ningún estado OFF detectado por el algoritmo que coincida con alguna anotación provocando que $TP + FN = 0$. Esto es debido a que estos pacientes o bien no presentaron ningún estado OFF durante el experimento o bien no tienen entradas de estado OFF en los diarios. Cabe destacar que los ocho primeros pacientes

realizaron un único día de fase experimental, mientras que el resto realizó 72 horas. Tal y como se explica en el apartado anterior, en total fueron los 10 primeros pacientes los que realizaron la fase experimental de 24 horas, pero 2 de ellos entraron en el grupo de descartados para este análisis.

Los pacientes presentaron un promedio de 7,8 anotaciones por día (4 horas), lo que significa que el diario estaba lejos de ser llenado por completo (aproximadamente 20 anotaciones por día). Sin embargo, hay pacientes que han completado los diarios con un número notable de entradas (por ejemplo, el paciente 14 con 52 o los pacientes 18 y 21 con 48 anotaciones cada uno). Estos casos resultan especialmente útiles para validar la salida de los algoritmos de forma óptima. Por otra parte, en la Tabla 18, se observan algunos casos en los que se han validado un número bajo de etiquetas del diario del paciente. Por ejemplo, en el caso de paciente 22, se han detectado dos problemas: por una parte, el bajo número de entradas (13 en 3 días) y, por otro lado, en OFF el paciente o bien no podía o no quería moverse y, por lo tanto, el algoritmo no fue capaz de proporcionar una decisión. En el caso de paciente 11 el problema está relacionado con la alta tasa de estados intermedios detectados por el sensor. La salida del algoritmo determina un gran número de estados intermedios debido a que el paciente camina brevemente o en tramos muy cortos. Esto hace que el algoritmo no sea capaz de evaluar claramente la marcha (debido a las peculiaridades propias del funcionamiento de los algoritmos, expuestas en secciones precedentes) y, por lo tanto, el estado del motor del paciente.

6.6 Discusión y conclusiones

En este capítulo se han presentado todos los algoritmos, con sus correspondientes datos de validación, que forman el núcleo algorítmico del *PD-logger*. Se han presentado cuatro algoritmos estructurados en forma de un único clasificador jerárquico. Cada uno de los algoritmos básicos (bradicinesia, discinesia y FoG) por separado, presentan por sí solos una información muy valiosa en el seguimiento y diagnóstico de la EP, pero cuando se combina esta información en el detector de estados motores, se obtiene un mapa muy preciso de la aparición de los síntomas motores a lo largo del día.

De estos algoritmos de base, el que tiene una relevancia mayor por su peso dentro de la diagnosis, dado que es el que ofrece una información más precisa, es el de bradicinesia. La mayoría de los trabajos presentados en el estado del arte para la detección de bradicinesia no son comparables con el trabajo que aquí se describe ya que, por ejemplo, Shyamal Patel et al. [95] realiza la detección cuando el paciente está realizando determinados ejercicios de la UPDRS. En esta categoría también se encuentra el estudio de Kim, Ji-Won, et al [97] que evalúa el movimiento del dedo en otro ejercicio concreto como es el TAP test para evaluar la bradicinesia, o el de Salarian et al. [119] que evalúa el movimiento desde la muñeca. El trabajo previo comparable al presentado en esta tesis es el de Pastorino en 2011 [101] que obtiene una precisión media en la evaluación de la bradicinesia del 68% en 6 pacientes, valores menores a los que aquí se presentan (81% de especificidad y 88% sensibilidad) y, además, validado con un número menor de pacientes en comparación con el trabajo presentado en ese apartado (27 contra 6).

El algoritmo de discinesia es también muy importante dentro de este mapa de síntomas motores en la EP. En la comparación de estos resultados contra los obtenidos en trabajos anteriores, se observa que, primero, el resultado obtenidos por Keijsers et al. en la detección de la discinesia coreica en períodos de 1 minuto a través de un único sensor situado en el tronco proporciona un 82% de exactitud [12]. En los resultados presentados en esta tesis se obtiene un 95% de precisión en la discinesia de tronco y cualquier discinesia grave de cualquier parte del cuerpo. Además, los resultados de Keijsers et al. se obtuvieron mediante una estrategia de "leave one-patient-out" con 12 pacientes mientras que el método propuesto en este trabajo ha sido probado en los datos de 92 pacientes siguiendo la misma estrategia. Por su parte Tsipouras et al. [14] reportaron un 93% de precisión, pero utilizando 6 sensores y con señales procedentes de 16 voluntarios. Por último, el estudio de Chelaru et al. [18] proporciona una precisión del 100% en la detección de discinesia pero mediante ejercicios preestablecidos (obligando al paciente a permanecer quieto sin moverse), o sea, no durante las actividades de la vida diaria ni con el paciente moviéndose libremente como el trabajo que aquí se presenta.

Los resultados obtenidos en este trabajo por los algoritmos de bradicinesia y discinesia son, como mínimo, equivalentes a los obtenidos en trabajos anteriores. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las señales utilizadas en este estudio plantean un

reto mucho mayor dado que vienen de un único sensor y pertenecen a una población de 92 pacientes con EP en condiciones ambulatorias. Por lo tanto, los dos algoritmos que aquí se presentan son los únicos que cumplen con los requisitos técnicos y especificaciones para poder usarse en un dispositivo como el que se plantea en esta tesis, con un único sensor posicionado en la cintura mientras el paciente realiza sus actividades de la vida diaria.

El algoritmo de FoG es el que ha presentado sensibilidades más modestas, entorno al 57% para cualquier episodio. El FoG es un síntoma muy variable y que no presenta una correlación clara con los estados motores y, aunque hay casos en que el FoG puede aparecer únicamente en único estado (pudiera ser ON o OFF), se ha considerado que el detector no aportaba, de momento, una información suficientemente fiable y podía llegar a “confundir” la salida del algoritmo ON/OFF. De todas formas, la información de este algoritmo resulta interesante para los neurólogos ya que proporciona una medida aproximada de la frecuencia y severidad de este síntoma de forma ambulatoria. El autor es consciente que una de las líneas de mejora para este trabajo es precisamente esta, aumentar la sensibilidad del detector de FoG.

En lo que respecta a la valoración global del diagnóstico del estado motor del paciente, aunque otros trabajos han tratado este mismo fin, estos o bien se han basado en sistemas con multitud de sensores ubicados en diferentes partes del cuerpo o bien las pruebas se realizaron en entornos controlados (básicamente laboratorio) y con ejercicios específicos [95,101,102,181,182]. De los pocos trabajos que el autor ha podido encontrar en la literatura que reportaran resultados en ambientes ambulatorios y durante las actividades de la vida diaria, es el de Hoff et al. [135] del Centro médico de la Universidad de Leiden pero sus valores de especificidad y sensibilidad fueron menores que los aquí presentados (70% sensibilidad 70% especificidad contra 92% sensibilidad y 94% especificidad). Otros trabajos que tratan la misma problemática son los de Cancela y Pastorino et al. desarrollados en el proyecto PERFORM [101] que reportan una precisión de 86% y 75%, respectivamente, con una base de datos generada con veinte pacientes realizando un conjunto de actividades de la vida diaria. Estas precisiones son también inferiores al 92% reportado en este trabajo. Además, su sistema está compuesto por un conjunto de 5 sensores y una unidad central, en contraste con el dispositivo único utilizado en esta tesis.

La gran limitación del algoritmo de detección de estados motores es que solo puede emitir un diagnóstico cuando el paciente se mueve. Esta limitación, que está implícita en el método de medida primario, puede provocar largos periodos donde el algoritmo no emita información si el paciente no se mueve, situaciones que son comunes cuando el paciente se encuentra en OFF. Sin embargo, se ha comprobado que los pacientes con EP en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad, caminan con una frecuencia por encima de 40 veces por día [183,184] pudiendo así el algoritmo generar un número de detecciones más que suficientes.

El grupo de algoritmos que se presentan en este apartado proporcionan una información muy útil para una mejor supervisión clínica de los pacientes. Además, todo el proceso se ha diseñado bajo la supervisión de profesionales médicos que han dirigido la investigación para que la información que proporciona el grupo de algoritmos sea útil y efectiva en la praxis clínica habitual. En la actualidad no existe en el mercado ningún sistema de estas características que permita a los neurólogos conocer objetivamente la pauta de aparición de síntomas al cabo del día y que además permita un método diagnóstico objetivo a largo plazo.

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

7 HARDWARE DEL DISPOSITIVO PARA EL SEGUIMIENTO Y MONITORIZACIÓN DE LA EP

En los capítulos anteriores se ha presentado el desarrollo de cuatro algoritmos que, estructurados en forma de clasificador jerárquico, son capaces de detectar síntomas motores en la EP. Estos algoritmos, capaces de dibujar un mapa preciso de las fluctuaciones motoras, son el núcleo algorítmico del *PD-logger* que se presenta en esta tesis. Todo y que por sí solos resultan un avance importante en el campo de la detección automática de síntomas, el camino hasta llegar a un dispositivo real capaz de realizar una evaluación *on-line* de estas fluctuaciones requiere aún de una serie de pasos que se han cubierto parcialmente en esta tesis. El primer paso es la especificación del hardware de acuerdo a las restricciones funcionales, de usabilidad y de acuerdo a la estrategia de implementación en tiempo real de los algoritmos. Las siguientes fases corresponden al diseño hardware, de acuerdo a las especificaciones obtenidas, y a la integración de los algoritmos dentro del hardware conjuntamente con todos los bloques de control de los diferentes componentes del sistema. El diseño, desarrollo y validación del firmware y la algoritmia integrada es un elemento fundamental que acaba marcando las características finales del *PD-logger* y que está restringido, por un lado, por las

exigencias de usabilidad y manejo y, por otro, por las constricciones técnicas impuestas por las comunicaciones internas y externas y por los propios requerimientos de la implementación de los algoritmos. Con el objetivo de presentar esta fase final, en este capítulo se van a exponer, en primer lugar, las restricciones técnicas y de usabilidad que presenta el sistema, a continuación, el diseño hardware que se ha realizado y, por último, las pruebas de validación que se han llevado a cabo en el laboratorio. Los siguientes pasos que quedarían para poder llevar este producto a los pacientes, y que quedan fuera de esta tesis, incluyen el marcado CE de dispositivo médico y estudios clínicos en Fase 2 y 3. Estos estudios deberán estar orientados a, por un lado, demostrar la efectividad y mejora en el tratamiento de los pacientes cuando se utiliza este sistema en las diferentes vertientes de la enfermedad donde se puede aplicar, y por otro sentar las bases de la actuación clínica en base a la información proporcionada por el *PD-logger*.

7.1 Especificaciones del diseño hardware

En todo diseño el primer paso es evaluar, cuantificar e identificar todas aquellas restricciones y requerimientos que el sistema debe cumplir. En el caso que aquí se presenta, existen requerimientos funcionales que se desprenden del ámbito de uso del sistema y restricciones físicas que emanan, por un lado, de los requerimientos funcionales de los algoritmos que se deben ejecutar y, por otro lado, de la usabilidad del sistema, que queda fuertemente marcada por las particularidades que presenta el usuario final. En esta sección se van a presentar todos estos requerimientos y restricciones, exponiendo así las especificaciones que debe cumplir el dispositivo final. En primer lugar, se va a proceder a presentar la estrategia seguida para la implementación de los algoritmos, que está muy ligada al apartado de desarrollo de firmware que se presenta en el apartado 7.3, y del cual se desprenden las restricciones físicas de, principalmente, la unidad de procesado del sistema. En segundo lugar, se van a presentar los requerimientos tenidos en cuenta tras el análisis de lo concerniente a usabilidad y que se han identificado gracias a encuestas específicas que se han realizado a usuarios del sistema *REMPARK*. Por último, en este apartado se va a proceder a presentar los

requerimientos funcionales que han surgido del escenario de uso del sensor y a presentar el conjunto de especificaciones, a modo de listado, que debe cumplir el diseño hardware.

7.1.1 Estrategia de implementación *on-line* de los algoritmos de monitorización de síntomas de Parkinson

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

7.1.2 Especificaciones de usabilidad

Otro grupo de requisitos que han marcado esta parte de la tesis han sido los de usabilidad. En este apartado se van a presentar estos requisitos en base a un sistema previo, *REMPARK*, y a la opinión de los usuarios obtenida mediante dos cuestionarios estructurados. Estos criterios obtenidos mediante la opinión de los usuarios permitieron **aproximar el desarrollo a un diseño centrado en usuario**. La estrategia de obtención de requisitos de usabilidad utilizada se basa en ofrecer un sistema que pueda ser parecido al que se pretende obtener y que éste sea evaluado por los usuarios. De esta forma, los desarrolladores tienen datos comparativos y objetivos para trabajar. En el caso que nos ocupa, este estudio se realizó como parte del segundo grupo de experimentos dentro del proyecto *REMPARK*. En estos experimentos, se evaluó el sistema *REMPARK* al completo en un total de 40 pacientes. En esta experiencia, la cual queda fuera del ámbito de esta tesis, se suministró a los pacientes un equipo *REMPARK* que consistía en un móvil, un sensor y un auricular inalámbrico con el objetivo de evaluar la efectividad y el funcionamiento de todo el sistema [137].

Resulta interesante presentar el funcionamiento desde la perspectiva del usuario del sensor utilizado en *REMPARK*, presentado en el apartado 5.4, para poder desarrollar plenamente las conclusiones de esta sección. El sensor tenía unas dimensiones de 77x37x21 cm con un peso con batería de 78gr. El usuario manejaba el sensor a través de un botón deslizante y la interfaz de usuario estaba compuesta por un único LED tricolor. La carga del dispositivo se realizaba a través de un conector de carga estándar. El usuario debía deslizar el botón de puesta en marcha cerca del móvil, esperar a que el

LED parpadease en verde y entonces vestirlo mediante el cinturón de neopreno en la cintura. El sensor avisaba al usuario con un código de colores cuando estaba comunicando con el teléfono móvil, cuando estaba analizando datos y cuando necesitaba recargar las baterías. Además el móvil proporcionaba soporte de interfaz de usuario avisando, mediante alarmas visuales y sonoras, de niveles críticos de batería o pérdidas de conectividad entre el sensor y el propio móvil.

Los pacientes utilizaron el sistema durante 4 días bajo una mínima supervisión por parte de los investigadores y al final del experimento, entre una serie diversa de cuestionarios, rellenaron también sendos cuestionarios sobre la usabilidad y facilidad de uso de todo el sistema. En concreto, dieron su opinión mediante la Escala de Usabilidad del Sistema (SUS) [146] y el cuestionario Quebec de Evaluación de la Satisfacción del Usuario con la Tecnología de asistencia (QUEST) [185]. En el caso del SUS se le plantearon al usuario una serie de suposiciones que el usuario debía valorar indicando si estaba de acuerdo. En el QUEST se le preguntaba al usuario qué tan satisfecho se encontraba con el dispositivo. Los dos formularios tenían una escala numérica del 1 al 5 donde, en el SUS, 1 era “*Totalmente en desacuerdo*” y 5 era “*Totalmente de acuerdo*” y, en el QUEST, 1 correspondía a “*Nada Satisfecho*” y 5 era “*Muy Satisfecho*”. En este experimento los investigadores indicaron a los pacientes que en el cuestionario SUS contestasen pensando en términos del sistema entero, y en cambio el QUEST en términos del sensor. En las Tablas 20 y 21 se pueden ver las preguntas formuladas en cada cuestionario.

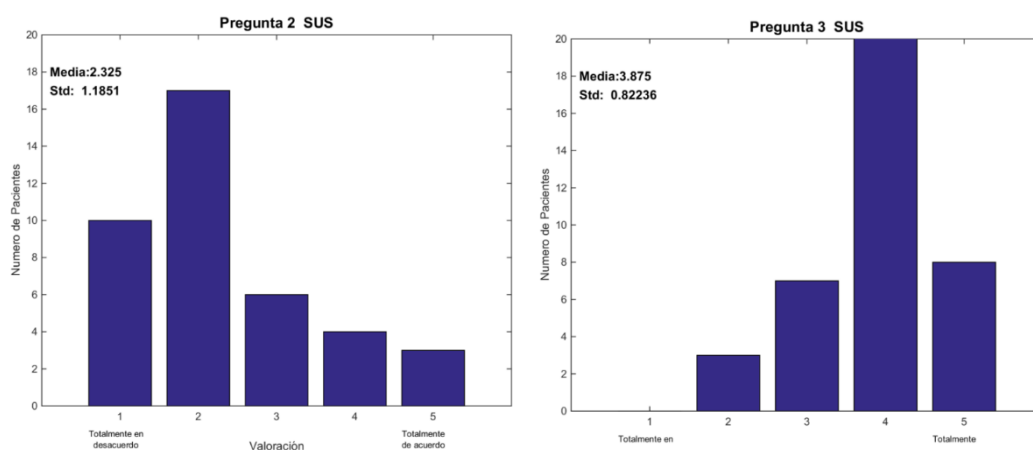
Evaluación de la Satisfacción del Usuario con la Tecnología de asistencia (QUEST)	
1	¿Qué tan satisfecho (contento) está con las dimensiones (talla, ancho, largo) de su aparato?
2	¿Qué tan satisfecho (contento) está con el peso de su aparato?
3	¿Qué tan satisfecho (contento) está con la facilidad para ajustar (graduar, asegurar) las partes de su aparato?
4	¿Qué tan satisfecho (contento) está con la seguridad y la posibilidad de que no le haga daño el aparato?
5	¿Qué tan satisfecho (contento) está con la facilidad para usar (tenerlo puesto) el aparato?
6	¿Qué tan satisfecho (contento) está con la comodidad del aparato?
7	Cuál es su nivel de satisfacción en general con el aparato

Tabla 20: Listado de cuestiones planteadas en el QUEST.

Escala de Usabilidad del Sistema (SUS)	
1	Creo que me gustaría usar este sistema con frecuencia
2	El sistema me pareció innecesariamente complejo
3	El sistema me pareció fácil de usar
4	Creo que voy a necesitar ayuda de un técnico para poder usar el sistema
5	Me pareció que las diversas funciones de este sistema están muy bien integradas
6	Me pareció que el sistema tenía demasiadas inconsistencias
7	Creo que la mayoría de la gente aprendería a usar el sistema rápidamente
8	Encontré el sistema muy engorroso
9	Me sentía seguro usando el sistema (manipulando el sistema)
10	Tuve que aprender muchas cosas antes de manejar bien el sistema

Tabla 21: Listado de cuestiones planteadas en el SUS.

En cuanto al formulario de usabilidad SUS, se evaluaron cada uno de los ítems que lo componen, con el fin de extraer, en forma de restricciones técnicas, la opinión global del usuario. Para el análisis que nos ocupa la pregunta 1 de SUS no resulta de gran relevancia ya que la actuación del sistema *REMPARK* sobre el usuario era completamente diferente a la que se plantea aquí. Las preguntas 2 y 3 son complementarias y se deben analizar conjuntamente. De este modo, en las Figuras 42 y 43 se puede ver la distribución de estas dos respuestas en todos los pacientes.



Figuras 42 y 43: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las preguntas 2 y 3 del SUS.

Se puede observar como las respuestas resultan coherentes en el sentido en el que se plantean, mientras que a la pregunta 2 tiene una media de respuestas de 2,3 la pregunta 3 tiene una media de 3,875. Se puede afirmar que, en cuanto al sistema *REMPARK*, los usuarios valoraban satisfactoriamente la facilidad de uso. Así, partimos de estas indicaciones de uso mínimas para el desarrollo del nuevo sistema, en cualquier caso, sería deseable aumentar la facilidad de uso. La pregunta 4 resulta interesante desde un punto de vista de la complejidad técnica del sistema.

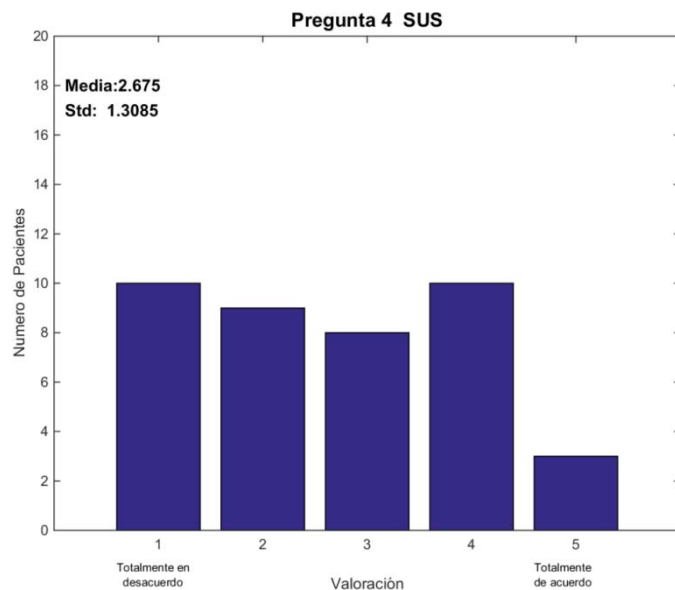


Figura 44 : Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en la pregunta 4 del SUS.

Se puede apreciar en la Figura 44 como la opinión de los pacientes está dividida, y esto nos da una idea de que el sistema se percibía complejo desde un punto de vista técnico para los pacientes. Esta opinión se deriva de la complejidad que supone, para una persona sin formación técnica, entender los procesos de comunicación entre los diferentes componentes del sistema y cómo interactúa entre ellos. En el *PD-logger*, que se presenta en esta tesis, no existe comunicación con ningún otro dispositivo; este hecho debe reducir la impresión que se refleja en esta pregunta. De todas formas, tal y como se ha planteado en los escenarios presentados en la sección 2.2.3, hay que tener en cuenta que otro usuario del sistema, y que no evaluamos en este apartado, es el médico que debe descargar los datos y analizarlos. En este caso se ha planteado un envío de datos simplificado a través de USB, al cual se supone que el neurólogo debe estar habituado y, debido a su formación, no debe representar un hándicap.

Debido a la naturaleza de las preguntas 5 y 6, no se consideran relevantes en este análisis ya que se refieren a la integración de las diferentes partes del sistema. Por el contrario, las preguntas 7, 8 y 10 resultan de gran interés ya que se refieren a la complejidad del sistema y, partiendo de que el sistema testado es más complejo que el que se está presentado en este diseño, supone un buen punto comparativo. En las Figuras 45, 46 y 47 se pueden observar las distribuciones en las respuestas de los pacientes para estos ítems.

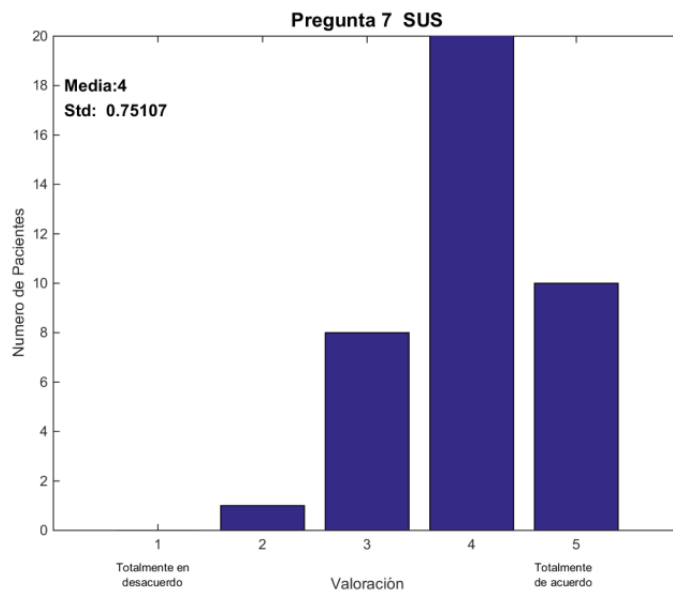


Figura 45: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las pregunta 7 del SUS.

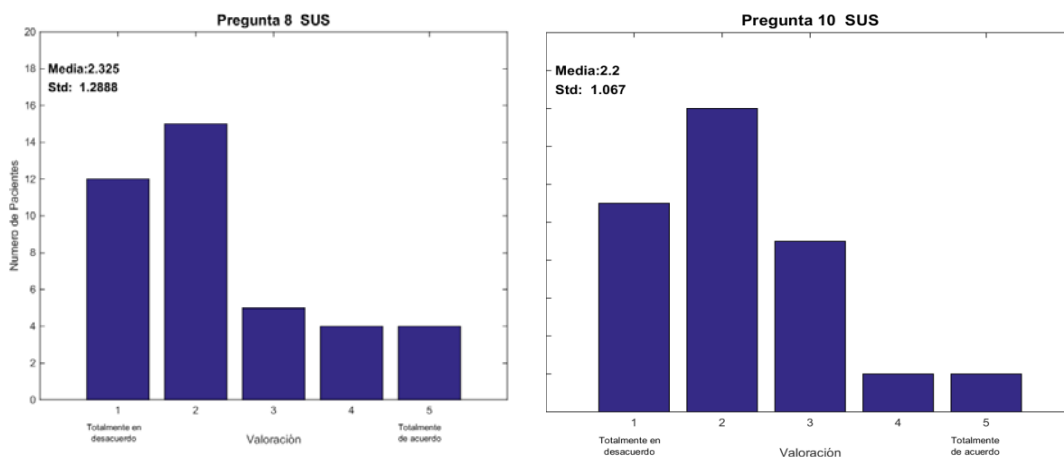


Figura 46 y 47: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las preguntas 8 y 10 del SUS.

Se puede comprobar que las preguntas 7 y 8 son complementarias y como la distribución de las respuestas así lo pone de manifiesto. Parece que la mayoría de pacientes estaban de acuerdo o totalmente de acuerdo en que la mayoría de la gente aprendería a usar el sistema rápidamente y que el sistema no resultaba muy engorroso. Por otro lado, la pregunta sobre si tuvo que aprender muchas cosas antes de usar el sistema obtuvo mayoritariamente una respuesta negativa. Teniendo en cuenta que este cuestionario se aplicó testando un sistema que aunaba el sensor inercial con el teléfono móvil que ejecutaba una aplicación desarrollada específicamente para el proyecto y, además, un auricular inalámbrico, la opinión sobre la sencillez del sistema es muy satisfactoria, lo cual también hace presuponer que el uso de únicamente un sensor manejado de la misma forma tendrá respuestas como mínimo igual de favorables.

Una pregunta muy importante es la 9 que, aunque no sea directamente extrapolable al caso que se está tratando, es muy significativa. A la afirmación de ‘me sentía seguro usando (manipulando) el sistema’, la mayoría de los pacientes (77.5%) aseguraban estar de acuerdo o totalmente de acuerdo.

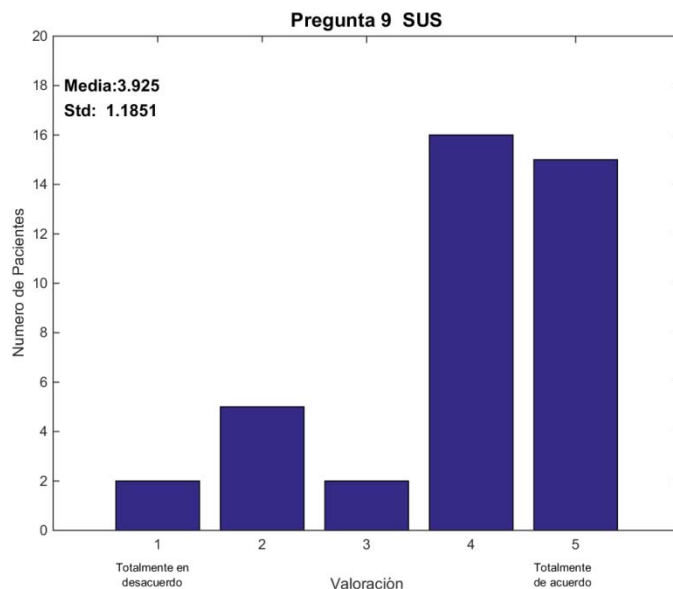


Figura 48: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las pregunta 9 del SUS.

Esta distribución hace pensar que la respuesta del sistema, desde el punto de vista de interfaz de usuario, era buena y no provocaba confusión al usuario. Es por este motivo que se decidió continuar con esta estrategia en el siguiente prototipo del sensor, interfaz de usuario muy simple y con una intervención mínima del usuario. De esta forma se

partió de las especificaciones del sensor utilizado en *REMPARK* como las mínimas admisibles intentando simplificar la exigencia de interacción con el usuario siempre que fuera posible.

En cuanto al cuestionario QUEST, el análisis plantea exigencias que están más relacionadas con la apariencia física del sistema y la comodidad a la hora de llevarlo. Las preguntas 1 y 2, se puede ver la distribución en las Figuras 49 y 50, evalúan tanto las dimensiones como el peso del sensor. En este caso la evaluación de los pacientes fue bastante satisfactoria, aunque como es obvio en cuanto a estos parámetros siempre es deseable reducirlos el máximo posible.

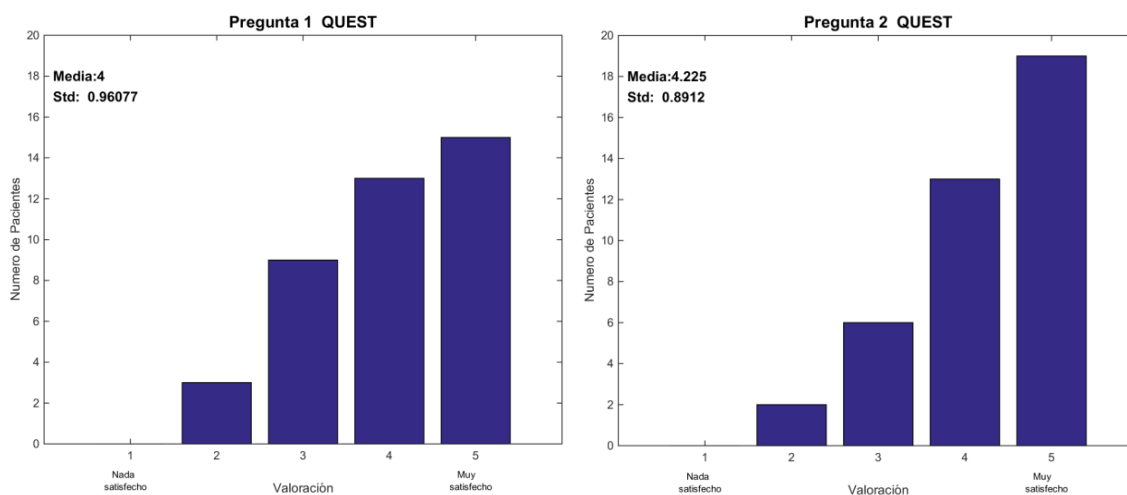


Figura 49 y 50: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las preguntas 1 y 2 del QUEST.

Uno de los grandes hándicaps del diseño del sensor se presenta cuando se analiza la pregunta 3 de este cuestionario. Esta cuestión analiza la facilidad para ajustar el sensor, tal y como se aprecia en la Figura 51, los pacientes no evaluaron muy positivamente este aspecto.

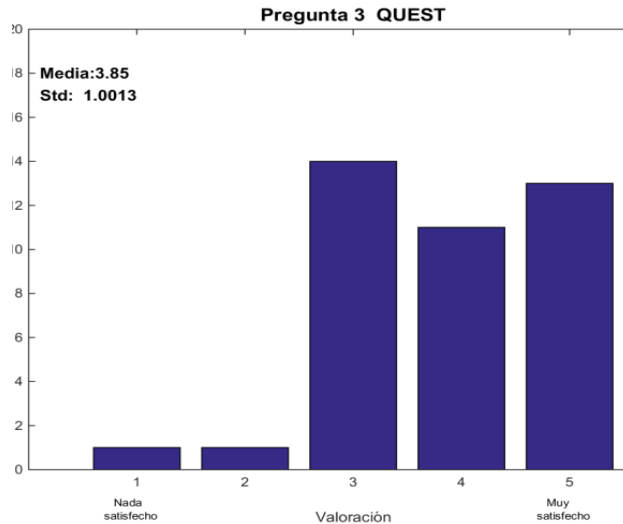


Figura 51: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las pregunta 3 del QUEST.

Este hecho hace que entre los requisitos físicos del sistema adquiriera un peso especial la forma de fijación del sensor. Por lo que muestra esta distribución y por la experiencia y comentarios recogidos por los investigadores sobre este aspecto, el uso de un cinturón de neopreno que se fija con velcro no era del agrado de un número considerable de pacientes que necesitaban ayuda para posicionarlo y ajustarlo. Resulta llamativo también que una vez posicionado, los pacientes reconocían que era cómodo y que no molestaba cuando realizaban sus actividades de la vida diaria. Esto se puede apreciar claramente en las respuesta 5 de este cuestionario y cuya distribución se presenta en la Figura 52.

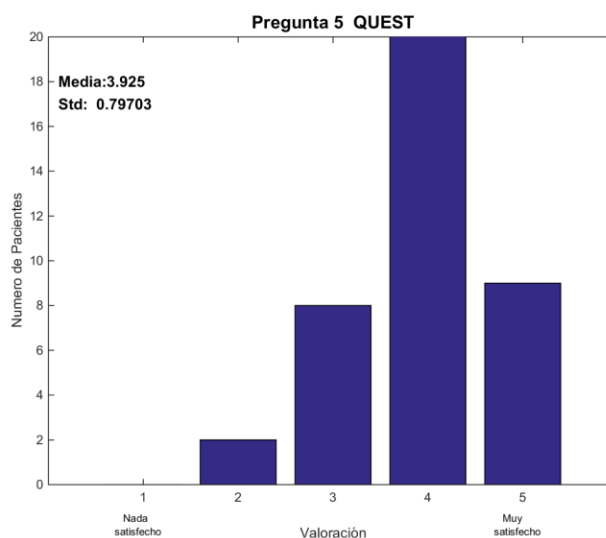


Figura 52 : Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las pregunta 5 del QUEST.

La pregunta 4 trata de evaluar la sensación de seguridad que transmite el sensor. Las respuestas obtenidas, en este caso, están muy relacionadas con la interfaz de usuario y por lo que muestra la distribución, Figura 53, era bastante buena. La distribución de las respuestas confirma lo que ya se apuntaba en el cuestionario SUS sobre mantener como requisito mínimo del diseño una interfaz de usuario parecida a la presentada en el sensor *REMPARK*.

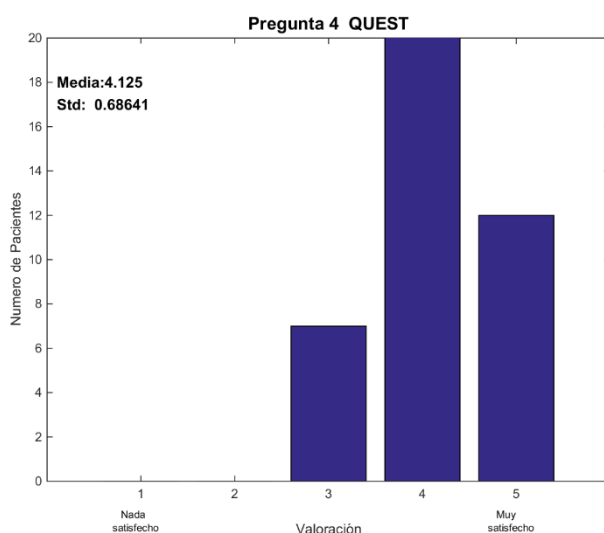


Figura 53: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las pregunta 4 del *QUEST*.

Las dos últimas cuestiones que quedan por evaluar, Figuras 54 y 55, tratan sobre la valoración global que hace el usuario sobre la comodidad y el nivel de satisfacción del sensor.

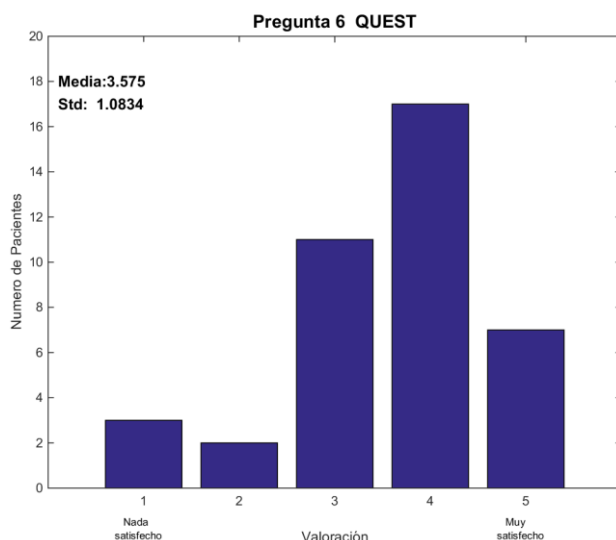


Figura 54: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en las pregunta 6 del *QUEST*.

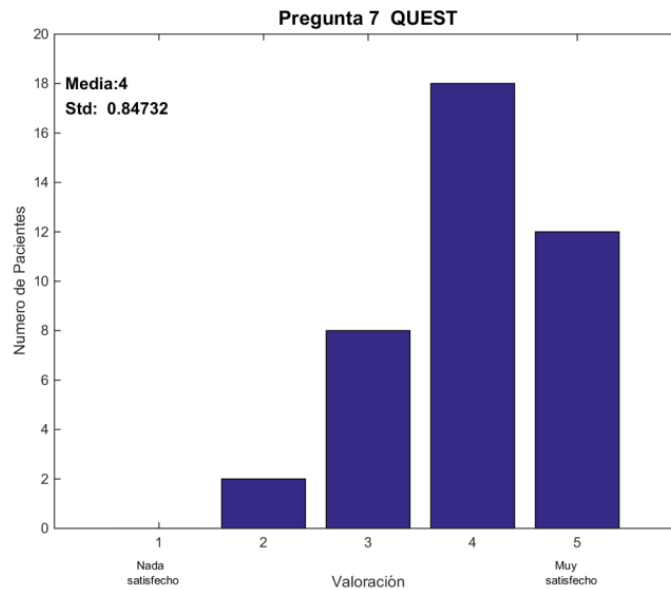


Figura 55: Distribución de las respuestas proporcionadas por los pacientes en la pregunta 7 del QUEST.

En ambos casos, las respuestas son satisfactorias, aunque no en gran medida. Sobre las respuestas a la pregunta 6 parece que los motivos son los que se han expuesto con anterioridad, sobre los problemas que supone en algunos casos la fijación del sensor al cuerpo. En cuanto a la pregunta 7 se ha de tener en cuenta que los “beneficios” del sistema para el usuario no eran claros, ya que la experiencia consistía en una recogida de datos sin una actuación clara y perceptible por el usuario, este hecho se considera que condiciona especialmente la percepción de satisfacción que tiene el paciente.

7.1.3 Recopilatorio de requerimientos físicos y funcionales.

En este apartado se va a proceder a presentar de forma resumida y estructurada todas las especificaciones recopiladas que debe cumplir el sistema final. Para ello se va a considerar el escenario de uso, ya presentado en el apartado 1.2 , relacionándolo con los requisitos funcionales del sistema. Este escenario de uso real se puede dividir en tres etapas:

1. Se establece una visita con los servicios clínicos una semana antes de la visita con el neurólogo. En esta visita se pone en marcha el sensor, se le muestra al paciente cómo funciona y se le entrega.
2. Durante esta semana el paciente porta el sensor ininterrumpidamente durante las horas de vigilia.
3. Durante la visita al neurólogo (o un día antes) el paciente entrega el sensor a los servicios médicos y estos descargan la información para que el neurólogo la tenga accesible durante la visita.

Del análisis de este escenario se fijó que la duración mínima de las baterías debía ser de una semana en funcionamiento continuo. Otro requerimiento fue la necesidad de sincronizar la hora del dispositivo con algún sistema externo, con el fin de que el neurólogo tuviese una referencia horaria fiable de la ocurrencia de síntomas y pudiese pautar correctamente la medicación. Además, se pueden distinguir dos perfiles de usuarios, los servicios médicos y el usuario. El perfil de usuario del paciente no debe interactuar con los datos directamente, por el contrario, el perfil de usuario clínico sí que debe tratarlos. Esto implicaba que se debía prever una forma eficiente, sencilla y rápida de transferencia de datos para que el profesional clínico pudiera descargarlos a una plataforma capaz de presentarlos.

Para realizar un cálculo estimado de la capacidad de memoria interna necesaria para recoger los datos de una semana, hay que tener en cuenta que se generan 512 bytes de información útil por segundo, que corresponde a la información relativa al diagnóstico resultante de la salida de los diversos algoritmos, y además a la información de los algoritmos de contextualización que pueden ser útiles para obtener una estimación de la actividad física del paciente (por ej.: cuantos segundos ha caminado). Este cálculo estimado da como resultado unos 300Mb de información efectiva a la semana. Así, la capacidad mínima que el sistema debía ofrecer era dos veces esta cantidad, unos 600Mb de espacio disponible.

En cuanto a las especificaciones de usabilidad, se partió de la asunción de usar como mucho un botón y un LED, el cual queda escondido dentro del cinturón de neopreno, tal y como se utilizaba en el sensor de *REMPARK*, pero se pretendía simplificar su uso imponiendo que el sistema no tuviese ningún botón que pudiera confundir al paciente. Además, se pretendía reducir al mínimo la interacción necesaria con el paciente,

reduciéndola a colocar el sensor por la mañana y quitárselo por la noche, y sin necesidad de cargarlo. Respecto al sistema *REMPARK* quedaba una característica que el sistema debía cumplir con respecto a la necesidad de avisar al usuario de forma clara cuando se detectase batería baja o se presentase algún problema interno (por ej. memoria interna llena). En el sistema *REMPARK* se realizaba mediante alarmas visuales y acústicas, en este caso se optó por utilizar el LED con este fin, pero se antojaba insuficiente ya que el usuario no iba a estar continuamente comprobando el LED. Por este motivo se añadió un avisador acústico al sistema. Por último, existen dos aspectos que marcaron ostensiblemente la opinión de los usuarios, tal como se ha mostrado en el análisis de usabilidad, que fueron el tamaño del sistema y la facilidad de ajustar el sistema al cuerpo. En el nuevo diseño se debía plantear una reducción del tamaño del sistema y un sistema de fijación más sencillo para el usuario.

Finalmente se puede enumerar en forma de lista las especificaciones del sistema que se desprenden de todo lo visto en este capítulo:

- Duración de baterías mínima de 7 días.
- Sincronización horaria con sistema externo.
- Transmisión de datos de forma eficiente, sencilla y rápida.
- Capacidad de almacenamiento interna mínima de 600Mbytes
- Interfaz de usuario mediante LED tricolor y zumbador.
- Modo de funcionamiento sin botones
- Funcionamiento con pilas.
- Reducción de tamaño respecto al sensor *REMPARK*.
- Sistema de fijación alternativo más simple.
- Memoria de datos mínima de 150kbytes.
- Memoria de programa mínima de 140kbytes.
- Capacidad de cálculo mínima de 105 DMIPS (Dhrystone 2.1).
- Fondo de escala mínimo para el acelerómetro de $\pm 6g$.

7.2 Diseño hardware del sensor.

En esta sección se van a presentar todas las decisiones y selecciones que se han tomado en el diseño hardware del sistema, en base a las especificaciones que se han presentado en el apartado anterior. Estos requerimientos marcan el desarrollo de forma definitiva pero además, se han aplicado restricciones concernientes al coste de los componentes con el fin mantener un criterio de viabilidad del dispositivo final. Una de las primeras restricciones que se abordó fue la alimentación del sistema. En pos de simplificar al máximo el manejo del sensor y la interacción con los usuarios (ya sea paciente o sanitarios), se decidió utilizar pilas. Sin embargo, la selección de pilas debía cumplir a su vez tres restricciones básicas, una capacidad suficiente (por encima de los 1000mAh), un tamaño comedido y que tuviesen un formato estándar. Las seleccionadas fueran las baterías conocidas comúnmente como AAA (LR03(CEI) o 24A (ANSI)) que presentan un tamaño comedido (44,5 mm de longitud y 10,5mm de diámetro) y que presentan capacidades de hasta 1500mA/h, aunque comúnmente se mueven entre los 900 y 1100 mAh.

El apartado de fijación es uno de los detectados como críticos analizando las encuestas y es uno de los primeros que se trataron dentro de este diseño. La imposibilidad de realizar un diseño de caja particularizado debido al alto coste que supondría obligó a buscar cajas disponibles comercialmente que pudiesen cubrir las necesidades de este diseño. La única opción disponible en su momento era una caja fabricada por new ages enclosures© [186]. Esta caja cumplía por un lado las restricciones de tamaño ya que, con unas dimensiones de 66.5x44.5x17.8 mm, era más pequeña, un 12% en volumen, que el sensor de *REMPARK*. Además, disponía de un compartimento para dos pilas AAA y por ultimo ofrecía un nuevo sistema de anclaje al cuerpo que puede ser muy interesante para los usuarios que la solución del cinturón les parecía compleja. Esta solución es una pinza que permite posicionar la caja en el cinturón o la cinturilla de un pantalón. En la Figura 56 se puede ver una representación de la caja y la pinza.

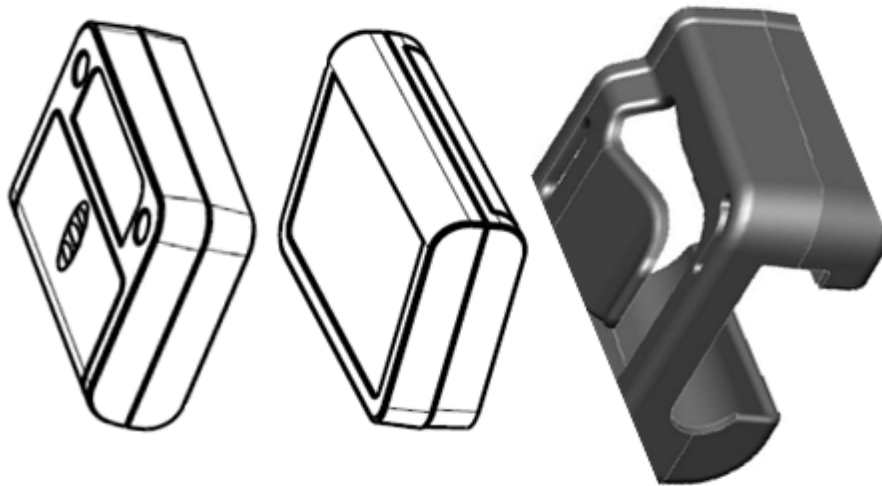


Figura 56: Imagen de la caja utilizada (modelo S-261707) [187]

Este formato de pinza no imposibilita la utilización de la solución de un cinturón específico, como ya se fijaba el sensor *REMPARK*. Una de las dificultades que imponía el uso de esta caja es el reducido tamaño de la PCB que admite y que se puede ver en la Figura 57.

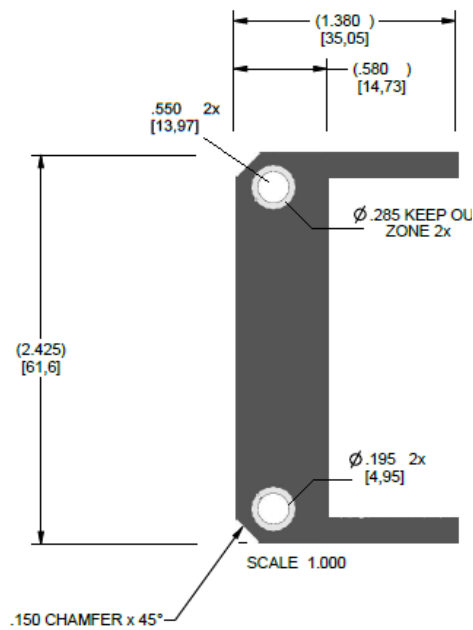


Figura 57: Imagen de la PCB recomendada para la caja modelo S-261707 de New age enclosures [187]

Uno de los requerimientos adicionales que debió afrontar este diseño fue la forma de sincronizar la hora del dispositivo y la de transmitir los datos. La sincronización horaria es fundamental para poder usar la información suministrada por el sistema para pautar la medicación; mientras que la transmisión de los datos capturados debe ser un proceso rápido y seguro. La sincronización horaria se debía realizar únicamente en la primera visita del paciente a los servicios médicos mientras que la descarga de datos se debía llevar a cabo en la visita al neurólogo. En la sincronización de la hora, y dentro del desarrollo, se estudiaron diferentes soluciones, por ejemplo, un módulo GPRS o DCF77 pero debieron descartarse por falta de espacio disponible y por un elevado consumo. Finalmente, se optó por incorporar comunicación Bluetooth para poder realizar esta sincronización mediante un dispositivo externo. Esta comunicación proporcionaba un acceso rápido al dispositivo y, mediante una app de móvil o un programa de ordenador, resulta sencillo poder sincronizar el sistema con la hora actual. Por simplicidad y fiabilidad del diseño se optó por la opción de implementar la comunicación Bluetooth en el *PD-logger* mediante un módulo integrado completo del fabricante Bluegiga© denominado WT12 [188] [188]. Este módulo lleva integrado la pila de Bluetooth 3.0 EDT y se comunica con el microcontrolador mediante un puerto UART.

En una primera propuesta se planteó que la descarga de los datos se realizará también por Bluetooth pero, por un lado la lentitud en la descarga, ya que se trata de mover datos de un paciente recogidos en una semana, y por otro lado los riesgos de seguridad, hicieron que se descartara esta posibilidad. La opción final fue la inclusión de un conector físico USB que permitiese la descarga de los datos de forma segura, rápida y simple. La caja seleccionada dispone de una obertura que queda accesible cuando se sacan las baterías y que es la que se ha usado para poder añadir esta funcionalidad al sensor tal y como se puede apreciar en la Figura 58.

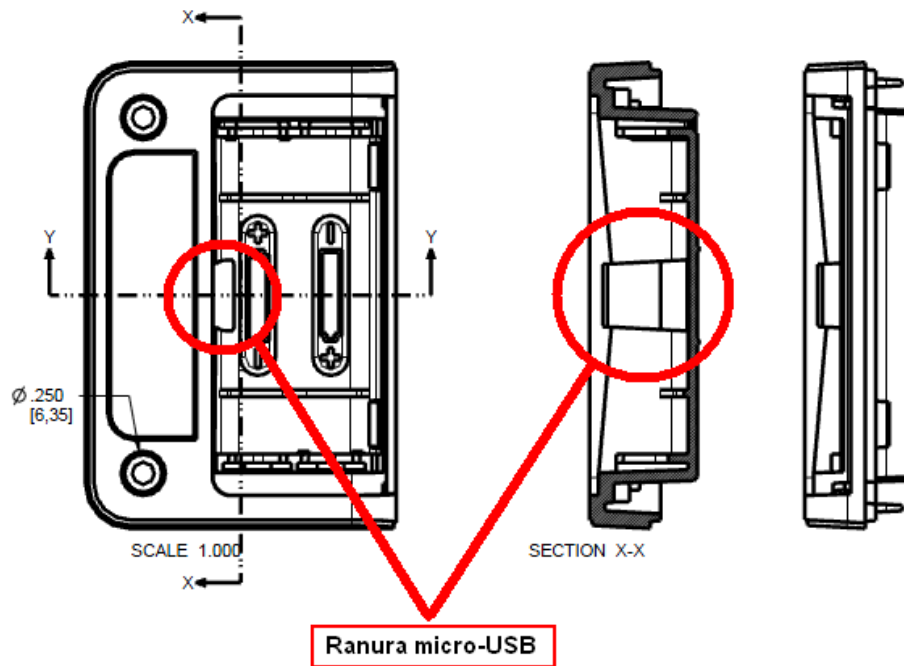


Figura 58: Imagen de la caja modelo S-261707 de New age enclosures [187]

En cuanto a la interfaz de usuario, se partió de la asunción de usar un LED tal y como se utilizaba en el sensor de *REMPARK* pero sin botones y añadiendo un zumbador al sistema que pudiera avisar sonoramente al usuario que había un problema. Con el fin de poder ahorrar energía cuando el sensor no se mueve, se añadió un segundo acelerómetro que sirve para controlar esta funcionalidad y que sirve para poner en modo de bajo consumo al sistema cuando se detecta un tiempo prolongado de inactividad y lo devuelve al modo de análisis cuando detecta que hay un mínimo movimiento. Así el paciente, en condiciones normales, no tendrá que interactuar con el sistema de ninguna forma más que posicionándolo en la cintura o quitándoselo por la noche. Este segundo acelerómetro permite además añadir funcionalidades interesantes para futuros desarrollos del sistema, por ejemplo, el reconocimiento de doble click automático que permitiría reconocer automáticamente algunos patrones de simulación de pulsación que se realicen golpeando con el dedo sobre la caja del sensor o el reconocimiento de posición automática, que permitiría reconocer cuando se deja el sensor en alguna posición concreta.

El sensor primario del sistema es un acelerómetro que debe permitir recoger datos con una frecuencia de muestreo mínima de 40Hz con un fondo de escala de $\pm 6g$

(apartado 7.1.1). El acelerómetro que finalmente se selecciono fue el LIS2DH de STMicroelectronics© [189]. Este acelerómetro cumplía con los requisitos expuestos hasta el momento tanto como sensor primario como de soporte con un coste muy bajo. Además, este acelerómetro posee una memoria interna que permite el almacenamiento de ventanas temporales de 32 medidas. Esta característica permite aplicar esquemas flexibles de atención a las interrupciones de adquisición en el microprocesador y además permite mantener frecuencias de muestreo más estables.

Debido a las particularidades del escenario de uso, el sistema debía incorporar capacidad de almacenamiento suficiente (600Mbytes) para recoger datos durante al menos una semana. Este dato supuso que se debía añadir al *PD-logger* una unidad de almacenamiento dedicada. Después de estudiar diversas opciones, la solución más viable desde un punto de vista económico, de disponibilidad y más óptima desde un punto de vista de desarrollo fue añadir un zócalo que permitiese la incorporación de tarjetas uSD y seleccionar un microprocesador que tuviese incorporado un periférico dedicado para la gestión de tarjetas SDIO. Esta solución permitió el uso de tarjetas de diversos tamaños y además representaba el coste por MB más competitivo que se puede encontrar en el mercado en la actualidad.

El último elemento a destacar en este apartado es el microprocesador. No es objetivo de este documento realizar un estudio del mercado de microprocesadores, pero sí que resulta necesario dar unas pinceladas al respecto para poder entender las decisiones adoptadas con respecto a este elemento concreto. Bajo la máxima del ahorro de energía, la selección del núcleo del micro debía ser lo más ajustado posible a las necesidades computacionales del sistema.

En el momento que se seleccionó el microprocesador para el diseño del *PD-logger*, los núcleos que estaban copando el mercado eran los Cortex basados en la arquitectura ARM de 32 bits. En ese momento las versiones más “pequeñas” de estos micros, las llamadas Cortex-M0 y M3 no disponían de unidad de coma flotante (FPU) que resulta esencial para el propósito del sistema que se estaba diseñando. El primer núcleo dentro de la gama Cortex que disponía de FPU era el llamado M4. Este microprocesador dispone, además de una FPU propia (single precision, IEEE754), extensiones de soporte básicas para el procesado digital de señal de hasta 32bits. Estas extensiones, conjuntamente con la FPU, resultan determinantes en la eficiencia del cálculo de la gran

cantidad de algoritmos que se deben implementar. Los primeros Cortex-M4 que tenían FPU permitían velocidades de reloj de CPU de hasta 168MHz con capacidades computacionales de hasta 210 DMIPS (Dhrystone 2.1). En cuanto a la cantidad de memoria de la que se dispone, en el caso de estos Cortex por regla general presentaban 192Kbytes de RAM y hasta 1Mbyte de ROM. Estas especificaciones eran más que suficientes para los requerimientos que se han presentado en los apartados anteriores, RAM>150kbytes, ROM>140kbytes y capacidad de cálculo> 105 DMIPS (Dhrystone 2.1).

Además de los requerimientos presentados, el esquema del sistema, por su estructura, impuso una serie de requerimientos técnicos específicos para el micro, estos son los periféricos y patillas de los que debía disponer. Así el micro debía disponer de 2 puertos I2C para la comunicación con los acelerómetros, un periférico SDIO para manejar la tarjeta uSD, otro periférico USB para la comunicación con el exterior, un UART libre para el control de Bluetooth, posibilidad de DMA y al menos 10 GPIO direccionables en interrupciones externas para el manejo y control de los componentes del sistema. Todos ellos eran periféricos muy comunes en las gamas de microprocesadores que se valoraron en la elección. Finalmente se optó por incorporar un microprocesador STM32F415RG de STMicroelectronics© [190]. La elección se basó principalmente en las políticas de atención al cliente que ha venido realizando estos últimos años esta compañía. Cabe destacar de ellas la facilidad de acceso tanto a materiales en pequeñas series y muestras como la facilidad en el acceso a las herramientas de desarrollo durante la vida del producto. Esta es una cuestión muy crítica en todos los componentes y que se debe tener en cuenta en los primeros pasos del diseño ya que muchas de estas empresas acaban imponiendo restricciones de tipo MOQ (Minimum order quantity) que obligan a pagar precios desorbitados a intermediarios por series menores de 1000 o 10000 unidades.

Cuando finalmente se decidieron cada uno de los componentes y se diseñó el esquemático, se procedió al diseño de la PCB propiamente dicha. Este diseño se implementó dentro de un trabajo de final de grado en ingeniería electrónica industrial y automática realizado por el ingeniero Juan del Amor y dirigido por el ponente de esta tesis [191]. En este trabajo de final de grado se procedió al diseño de la PCB partiendo de unos componentes seleccionados y un esquema de sistema que ya estaba implementado por el ponente de esta tesis. Dentro del trabajo de final de grado se

incluyeron también el desarrollo de una serie de librerías para el control de calidad (comprobación del funcionamiento de cada uno de los componentes del sistema). En la Figura 59 se puede ver a la izquierda la PCB resultante sin soldar por las dos caras y a la derecha con los componentes soldados.

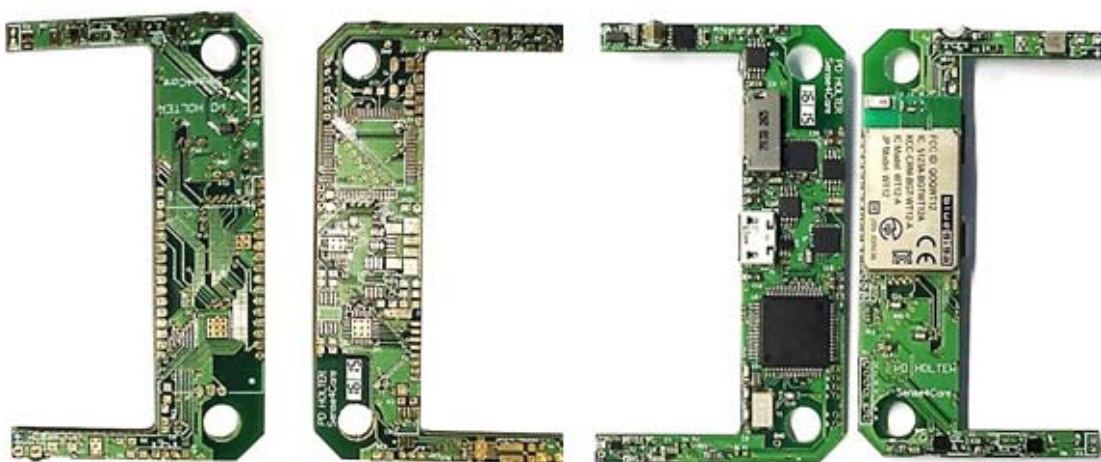


Figura 59: Fotografías de la PCB del PD-logger, a la izquierda sin componentes soldados y a la derecha completamente finalizada.

7.3 Firmware del dispositivo para el seguimiento y monitorización de la EP

La explicación detallada del diseño del firmware no es de excesiva relevancia dentro de las contribuciones realizadas pero, debido a que es un proceso costoso y de una importancia vital en el funcionamiento final del sistema, el autor cree que debe estar incluido aunque sea de forma resumida.

El firmware desarrollado se puede dividir en dos grandes secciones funcionales. En primer lugar, se encuentra el apartado de control físico, donde están los bloques necesarios para el control de los componentes hardware que componen el sistema, y en segundo lugar la sección de algoritmia. Para poder explicar de forma estructurada este apartado, se ha subdividido el firmware en 8 bloques funcionales básicos, 6 de ellos forman parte del apartado de control de sistema (adquisición de datos del acelerómetro, control de la uSD, comunicaciones Bluetooth, interfaz de usuario, control de batería y

control de sistema) y 2 son del apartado de algoritmia (cálculos a nivel de muestra y cálculos a nivel de ventana). En la Figura 60 se pueden ver todos estos bloques (en azul los correspondientes a algoritmia y en verde los de control de sistema) ordenados en función de la prioridad de ejecución. Las prioridades se determinan desde las interrupciones encargadas de llamar a las funciones de rutinas de servicio. De esta manera, los bloques funcionales que están en un mismo nivel tienen el nivel de interrupción con idéntica prioridad y por lo tanto su ejecución solo puede verse interrumpida por interrupciones de nivel superior.

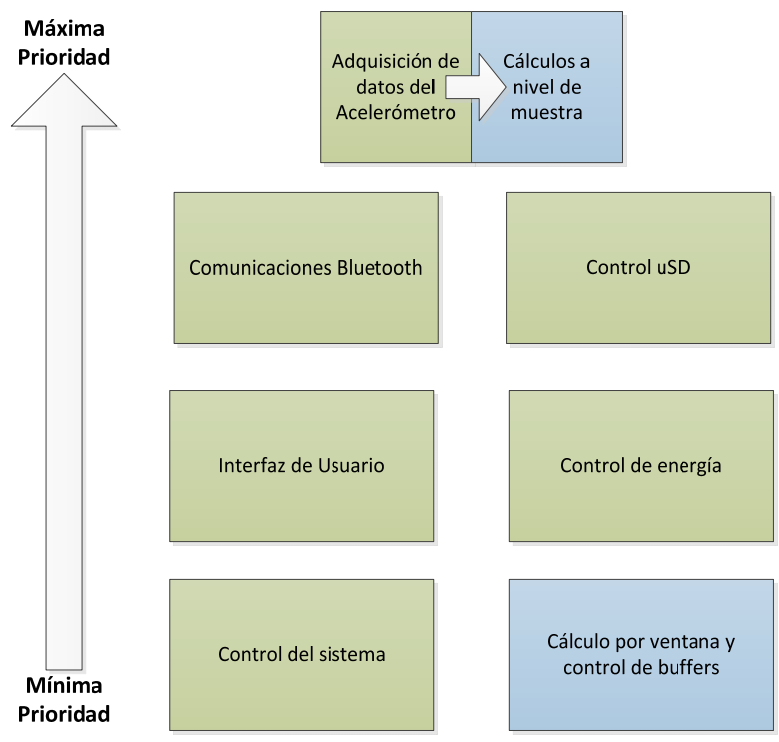


Figura 60: Esquema de bloques de la organización por prioridades del firmware.

En la Figura 60 se puede ver como los bloques funcionales que tienen mayor prioridad en el sistema son la adquisición de datos del acelerómetro y el cálculo a nivel de muestra. El siguiente nivel de prioridad lo forman la comunicación Bluetooth y el control de la tarjeta uSD. Esto es así porque el proceso de escritura contra la tarjeta uSD no se puede interrumpir por procesos que puedan ser muy largos ya que provoca errores que pueden llevar a dejarla inutilizable. Pero este proceso ha de poderse interrumpir cuando llega una muestra nueva ya que la adquisición de datos del

acelerómetro es de alta prioridad para evitar que se pueda producir pérdida de información. El nivel de los cálculos a nivel de muestra viene unido al de la adquisición de datos, en este caso es así porque estos cálculos ocupan poco tiempo de ejecución de manera que pueden implementarse de esta forma. En caso que el sistema no dispusiese de suficientes recursos o el tiempo de ejecución de este bloque resultase muy largo, sería posible rebajar el nivel de prioridad mediante el uso de una interrupción software. En este caso la condición que debe cumplir este bloque es que se ejecute como mínimo un nivel de prioridad por encima del cálculo por ventana. Cabe destacar que, cuando se está ejecutando cualquiera de estos tres procesos, no hay ningún bloque funcional en el sistema que pueda interrumpirlos.

El sistema de comunicaciones por Bluetooth está implementado mediante el módulo WT12 del fabricante Bluegiga© [192]. Este módulo lleva integrado la pila de Bluetooth 3.0 EDT y se comunica con el microcontrolador mediante un puerto UART. El bloque funcional está integrado en el firmware mediante las diferentes interrupciones del puerto correspondiente. Este bloque funcional implementa el código necesario para el reconocimiento de los mensajes que provienen tanto del WT12 como los provenientes del sistema remoto (en este caso un PC). Aunque resulta un sistema de prioridad alta, debido a que la pérdida o corrupción de un carácter en cualquiera de las comunicaciones puede suponer que un mensaje sea descartado, se ha implementado una política de repetición por tiempos de espera en el protocolo de comunicaciones que permite el reenvío de paquetes en estos casos. Por lo tanto, la problemática asociada a la interrupción de este proceso es menor, debido a que las consecuencias en caso de errores están contenidas por el propio protocolo.

El resto de bloques están implementados de forma que admiten ser interrumpidos de forma regular por cualquiera de los otros bloques funcionales sin generar ningún error. Cabe señalar que los bloques funcionales que aquí se presentan funcionan a modo de eventos. Esto es, por ejemplo, en caso del bluetooth, si desde el control de sistema se enciende debido a que se necesita la sincronización horaria, el módulo se activa y se espera a que el sistema remoto se conecte, pero la ejecución del resto del programa continúa. Solo cuando se reciba un mensaje de que el sistema remoto está conectado se interrumpirá el proceso correspondiente (siempre que sea de menor prioridad) y se enviará un mensaje de petición de sincronización. Igualmente, cuando se finalice el

envío, el sistema continuará con la ejecución de los bloques funcionales hasta que se reciba la respuesta del sistema remoto.

El control de energía se encarga de parar el sistema cuando se detecta un nivel bajo de batería y de cambiar a modo de bajo consumo el microprocesador en los periodos de inactividad. Además, se encarga de comprobar regularmente el estado de la batería a través del convertidor analógico-digital. La interfaz de usuario se encarga de controlar los dos elementos informativos de los que dispone el sistema, por un lado, el LED que se controla a través de 3 salidas digitales convencionales y por otro el zumbador que además requiere de un generador PWM para crear el tono correspondiente. Además, este bloque también controla las órdenes que se reciben desde las interrupciones de reconocimiento de eventos del acelerómetro secundario.

Los bloques de cálculos algorítmicos por ventana y control de sistema son los de menor prioridad, pero también los que controlan la ejecución de todos los procesos. Estos procesos se ejecutan exclusivamente en el hilo principal del sistema y están diseñados para atender ordenadamente las peticiones que se reciben de cada uno del resto de procesos en ejecución. Además, en estos procesos están integradas las diferentes medidas de seguridad y control de errores, como son por ejemplo desbordamientos de buffers, tiempos de espera o control de tiempos de ejecución de algunos bloques críticos como el cálculo por muestra.

En cuanto al funcionamiento cuando se conecta el USB, cabe recordar que el sistema parte siempre desde un estado en el que no tiene alimentación ya que se han de extraer las baterías para conectarlo. En ese caso el firmware lo reconoce y activa un modo diferente al que se ha presentado hasta ahora, donde el sistema pasa a ser un lector de tarjetas uSD conectado por USB, permitiendo al sistema conectado a él (en este caso debe ser un PC con windows) acceder a los datos contenidos en la tarjeta de forma estándar.

Desde un punto de vista funcional, el firmware esta implementado mediante una serie de máquinas de estado que están interrelacionadas entre ellas y que se pueden llegar a ejecutar en paralelo mediante la utilización de los canales de DMA y los periféricos de los que dispone el microprocesador. Esto, por ejemplo, se produce cuando se escribe en la tarjeta uSD, donde una vez la tarjeta está configurada, montada y preparada para escribir, los datos a escribir se copian en un buffer de memoria y se

programa al periférico para que los envíe de forma autónoma a la tarjeta y que lance una interrupción cuando haya acabado. Mientras se envía el bloque de datos, el sistema puede seguir con la ejecución de los otros bloques funcionales.

El firmware está manejado por 9 máquinas de estado que se controlan desde el estado general del sistema hasta el punto de ejecución de los algoritmos pasando por cada una de las comunicaciones internas (I2C, UART, SDIO) y externas (BT). En la Figura 61 se puede ver una representación esquemática simplificada de las máquinas más significativas y de la interrelación entre ellas.

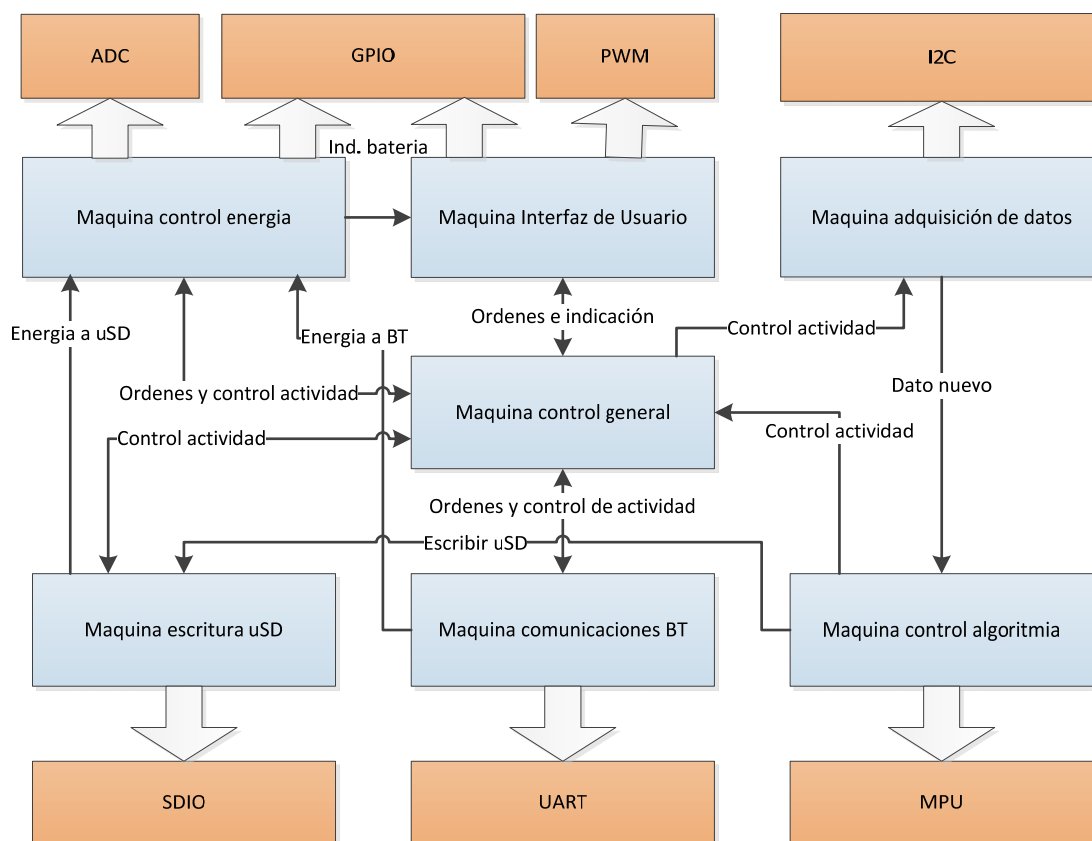


Figura 61: Esquema simplificado de la interrelación entre máquinas de estado y periféricos.

En la Figura 61 se pueden ver en azul los bloques que representan las máquinas de estado y en naranja algunos de los periféricos del microprocesador utilizados. Se puede ver que la mayoría de periféricos están controlados exclusivamente por su máquina de estados. En este esquema se puede ver además la interrelación entre ellas y el sentido de

la comunicación. Por ejemplo, en el caso de la máquina de control de la algoritmia recibe la orden de ejecución desde la máquina de adquisición de datos (bien sea por nueva muestra o nueva ventana). Una vez los cálculos por ventana han finalizado y no hay datos suficientes para escribir en la tarjeta se notifica a la máquina de estados general para que, si el resto de procesos lo permite, pueda pasar a dormir el microcontrolador mediante la máquina de control de energía. Por otro lado, si el buffer de datos está lleno, la máquina de algoritmia lo comunica a la de escritura uSD para que proceda a escribir datos, y esta lo indicará a su vez a la de control general cuando finalice.

7.4 Validación técnica

Una parte del diseño de un sistema de estas características a la cual no se le suele prestar mucha atención es la validación y los test de funcionamiento. Por el contrario, es probablemente la parte más costosa en tiempo y recursos del diseño, si no se realiza de forma ordenada y planificada puede provocar incrementos de coste considerables en el diseño o incluso la no detección de errores que pueden ser fatales en la versión final del sistema. No es objetivo de esta tesis presentar un plan de pruebas completo de producto, pero se van a marcar las líneas principales de este proceso y se van a presentar los primeros pasos.

7.4.1 Validación de los Algoritmos *on-line* vs *off-line*

El objetivo principal del *PD-logger* es la monitorización de las fluctuaciones motoras en la EP y, para ello, se han diseñado una serie de algoritmos que son capaces de monitorizar estas fluctuaciones de forma efectiva. El primer punto a comprobar, dentro de la validación del sistema, es que los algoritmos implementados en el microcontrolador, que son en forma y estructura diferentes, obtienen los mismos resultados que los desarrollados *off-line*. Este punto es fundamental para asegurar que se obtienen los mismos resultados que los presentados en el apartado de algoritmos y para asegurar la validez del diagnóstico emitido por el sistema.

Para poder llevar a cabo esta validación se han desarrollado una serie de librerías que permiten, por un lado cargar un tramo de señal conocida como si se tratase de la lectura del acelerómetro y, por otro, guardar los resultados intermedios de cada una de las etapas de los algoritmos en la uSD. El tramo de señal se va repitiendo en el tiempo pudiendo así emular el funcionamiento continuo del sistema. En la Figura 62 se puede ver el ejemplo de una de las señales utilizadas para realizar esta validación.

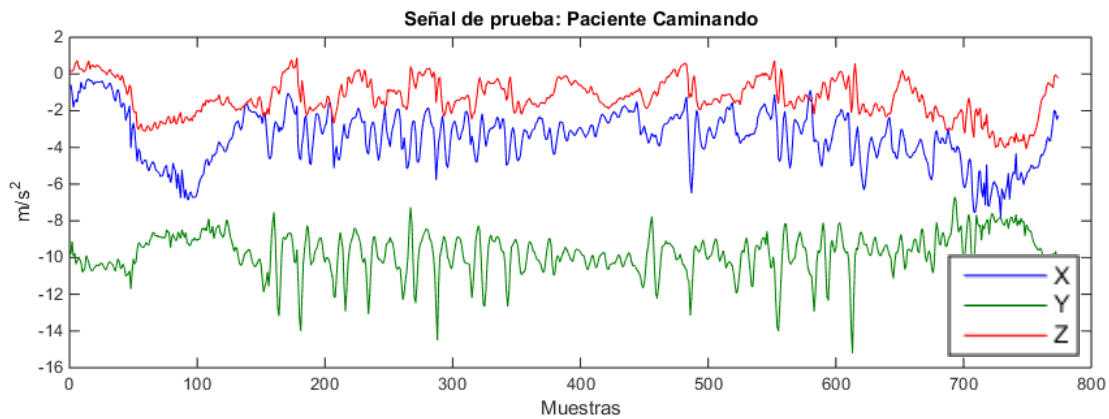


Figura 62: Tramo de señal de un paciente caminando

El primer bloque a validar es el de las características temporales y la SVM. En este caso se aplica la señal presentada en la Figura 62 tanto a los cálculos ejecutados en el microcontrolador como a las funciones desarrolladas *off-line* y se calcula el error que presentan. En la Figura 63 se puede ver un ejemplo del resultado de este proceso con la salida de la SVM.

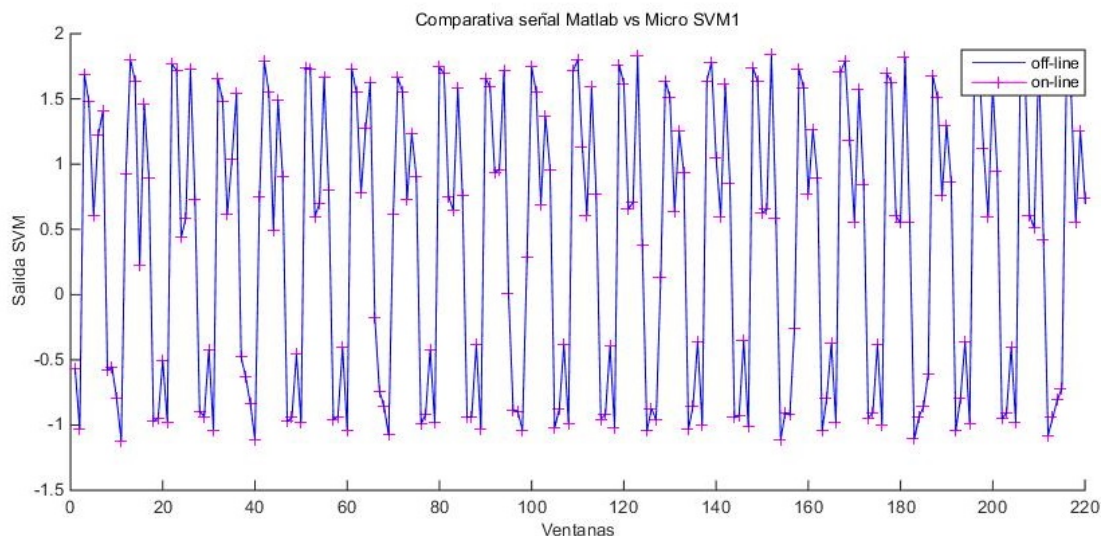


Figura 63: Grafica con la salida de los algoritmos on-line y off-line correspondiente al resultado de la SVM

Los errores son inapreciables a nivel gráfico y se debe proceder a un análisis matemático más preciso para poder evaluar exactamente el error obtenido. Con este fin se obtienen 4 medidas para evaluar el error, estas son el error medio y su desviación estándar, y el tanto por ciento de error en función del rango de la señal y su desviación estándar. En la Tabla 22 se pueden ver los errores medidos en estos parámetros para las características temporales y, en la última fila, para la salida de la SVM. Cabe destacar que los valores que se presentan son por 10^{-5} , y por lo tanto el error tiene una media de error, respecto al rango total de la señal, inferior a 0.0002% con una desviación estándar por debajo de 0.0014% para todas las características temporales. Además, la SVM presenta un error un por debajo del 0.006% del rango de la señal con una desviación estándar de 0.0056%.

Valor	Error medio (*10 ⁻⁵)	Desviación estandar media (*10 ⁻⁵)	Error porcentual respecto al rango de la señal (*10 ⁻⁵)	Desviación estandar respecto al rango de la señal (*10 ⁻⁵)
meanX	-0.003	0.032	-0.164	1.614
meanY	-0.026	0.101	-2.467	9.435
meanZ	-0.001	0.011	-0.042	0.852
std_X	0.000	0.019	0.029	1.235
std_Y	0.003	0.034	0.509	6.380
std_Z	0.001	0.011	0.078	1.163
max_X	0.003	0.032	0.146	1.449
max_Y	-0.031	0.127	-1.084	4.508
max_Z	0.001	0.007	0.234	1.133
min_X	0.005	0.067	0.184	2.435
min_Y	-0.035	0.187	-0.874	4.715
min_Z	-0.011	0.034	-0.495	1.540
rangX	-0.003	0.075	-0.069	1.845
rangY	0.004	0.234	0.087	4.937
rangZ	0.013	0.037	0.529	1.465
CorXY	0.142	1.193	16.740	140.823
CorXZ	0.013	0.145	1.468	16.440
CorYZ	0.165	0.755	18.873	86.618
SVM1	1.150	1.058	60.769	55.937

Tabla 22: Listado errores por ventana para las características temporales y la salida de la SVM.

En la validación de los algoritmos de cada síntoma, se han de utilizar señales de movimientos patológicos reales para poder comprobar si la implementación de los algoritmos *on-line* ofrece el mismo resultado que los *off-line*. En el caso del algoritmo de bradicinesia se utilizan un par de señales de estados diferentes de un paciente para realizar esta comprobación. En las gráficas representadas en la Figura 64 se pueden ver las 3 salidas del algoritmo de bradicinesia en el paso de agregación a nivel de minuto, estas son número de pasos, media de bradicinesia y desviación estándar para una señal de paciente caminado en ON. Estas medidas son la evolución de las variables intermedias que se utilizan de forma auxiliar para realizar los incrementos y que son comunes tanto en la implementación *on-line* como *off-line*. En las gráficas representadas en la Figura 65 se pueden ver las salidas por minuto en las dos implementaciones para la misma señal.

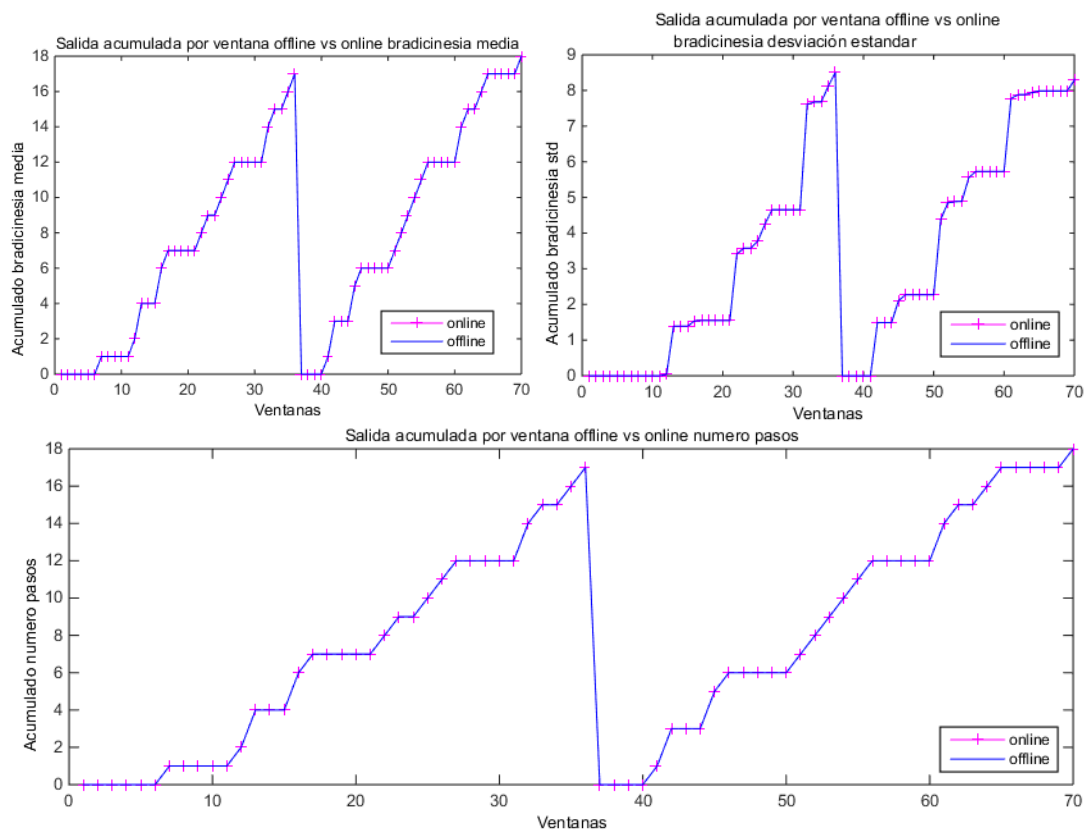


Figura 64: Graficas con la salida de los algoritmos *on-line* y *off-line* correspondiente al resultado del algoritmo de bradicinesia por ventana

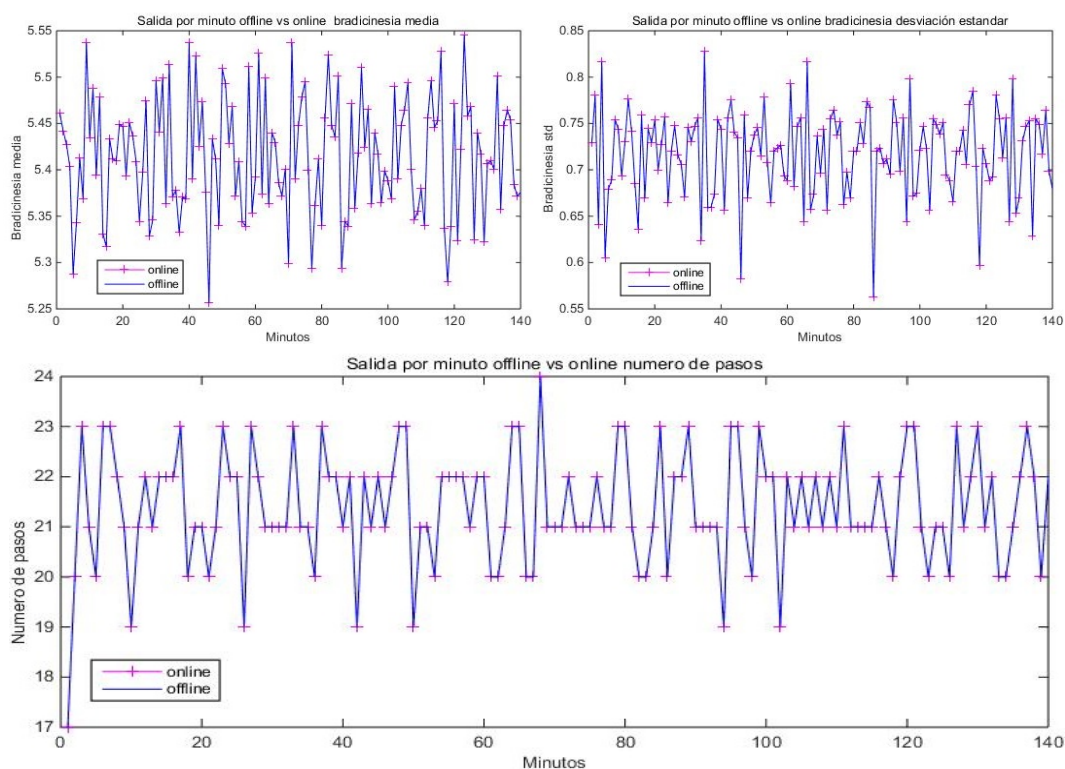


Figura 65: Graficas con la salida de los algoritmos on-line y off-line correspondiente al resultado del algoritmo de bradicinesia por minuto

Al igual que en el apartado anterior, es imposible apreciar el error de forma gráfica. En la Tabla 23 se pueden los valores para el error medio en las dos señales.

Valor	Error medio (*10 ⁻⁵)	Desviación estandar media (*10 ⁻⁵)	Error porcentual respecto al rango de la señal (*10 ⁻⁵)	Desviación estandar respecto al rango de la señal (*10 ⁻⁵)
Numero de pasos acumulado	0.000	0.000	0.000	0.000
Media bradicinesia acumulado	-0.029	0.093	-0.511	1.653
Desviación estandar bradicinesia acumulado	-0.493	1.133	-4.266	9.798
Numero pasos por minuto	0.000	0.000	0.000	0.000
Media bradicinesia por minuto	0.062	0.052	21.432	18.125
Desviación estandar bradicinesia por minuto	0.073	0.066	27.525	24.750

Tabla 23: Listado errores para el algoritmo de bradicinesia.

Cabe destacar que los datos presentados en esta tabla son los marcadores de error recogidos de forma continua durante 280 minutos. En el caso del algoritmo de discinesia la evaluación se ha llevado a cabo validando las señales de confianza y probabilidad que ofrece el algoritmo de discinesia por minuto. En la Tabla 24 se pueden ver los resultados matemáticos de este algoritmo.

Variable	Error medio (*10 ⁻⁵)	Desviación estandar media (*10 ⁻⁵)	Error porcentual respecto al rango de la señal (*10 ⁻⁵)	Desviación estandar respecto al rango de la señal (*10 ⁻⁵)
Probabilidad discinesia por minuto	-0.001	0.001	-0.302	0.288
Confianza discinesia por minuto	-0.000	0.002	-0.141	0.583

Tabla 24: Listado errores para el algoritmo de discinesia.

El resto de parámetros a validar, esto es la agregación de 10 minutos de las salidas correspondientes a los algoritmos de bradicinesia y discinesia y la salida correspondiente al estado motor, son variables booleanas y el error en todas ellas ha sido 0. De esta forma queda validada la implementación de los algoritmos *on-line* en comparación con los algoritmos *off-line* y se pueden aplicar las mismas conclusiones y afirmaciones que se han ido desarrollando en esta tesis.

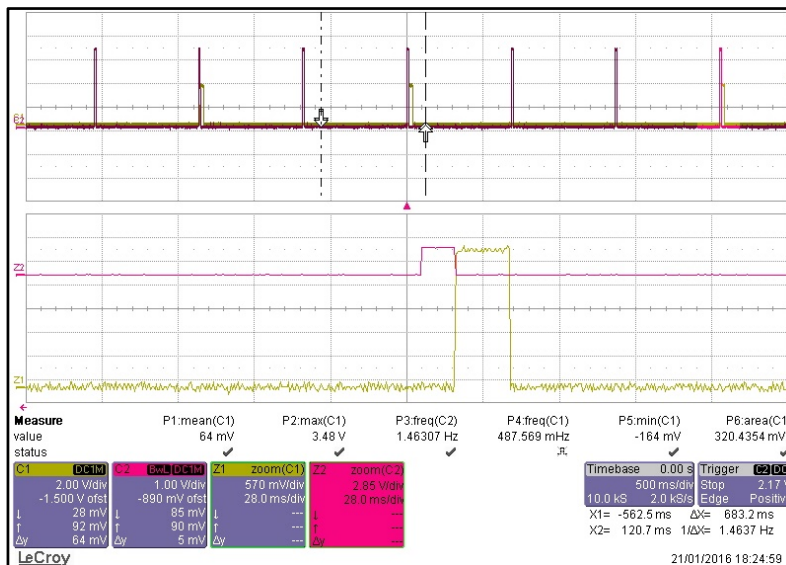


Figura 66: Captura de pantalla con la señal temporal de ejecución de los algoritmos, C2-por muestra, C1-por ventana

Por último, y aunque estrictamente hablando no sea una validación, se van a incluir en este apartado las comprobaciones de tiempo de ejecución de los algoritmos que se han realizado. Estas pruebas se han llevado a cabo con las mismas herramientas descritas para la validación, pero utilizando señales que forzasen la ejecución de todos los algoritmos. Con la ayuda de unas salidas digitales libres y con un osciloscopio LeCroy© Wavesurfer© 44MXs se han obtenido señales diferentes que muestran el tiempo de ejecución de los diferentes niveles de los algoritmos y de algunos procesos del sistema. En la Figura 66 se muestra la captura de pantalla directa del osciloscopio de una de estas pruebas.

Este osciloscopio permite la captura de datos de las señales directamente sobre archivos para Matlab©, permitiendo un análisis más preciso de la señal. La velocidad de procesado es la máxima que permite el microcontrolador, en la Figura 67 se presenta la configuración de relojes utilizada por el microcontrolador, en la Figura 67 se presenta la configuración de relojes utilizada por el microcontrolador y que se ha representado el programa CubeMX de STMicroelectronics©.

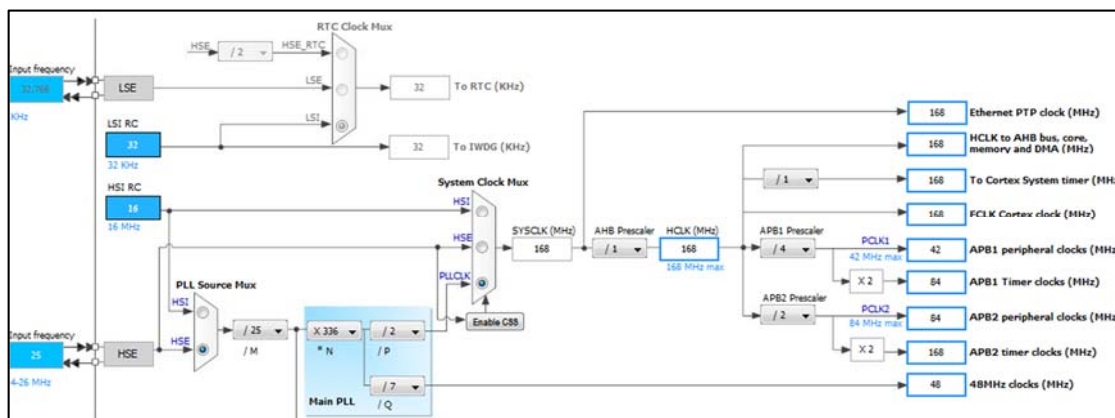


Figura 67: Captura de pantalla del programa CubeMx correspondiente a la configuración de los relojes.

La velocidad de HCLK a la que se configura el sistema es de 168MHz, la máxima permitida, que se corresponde con una capacidad de cálculo de 210 DMIPS en el test Dhrystone versión 2.1 [193]. Por último, en la Figura 68 se muestra el tiempo de ejecución para una señal de un paciente caminando, y donde se evalúa por lo tanto el tiempo de ejecución del algoritmo de bradicinesia. La señal que aquí se presenta es la que ha mostrado el mayor tiempo de ejecución de entre todas las utilizadas durante las pruebas.

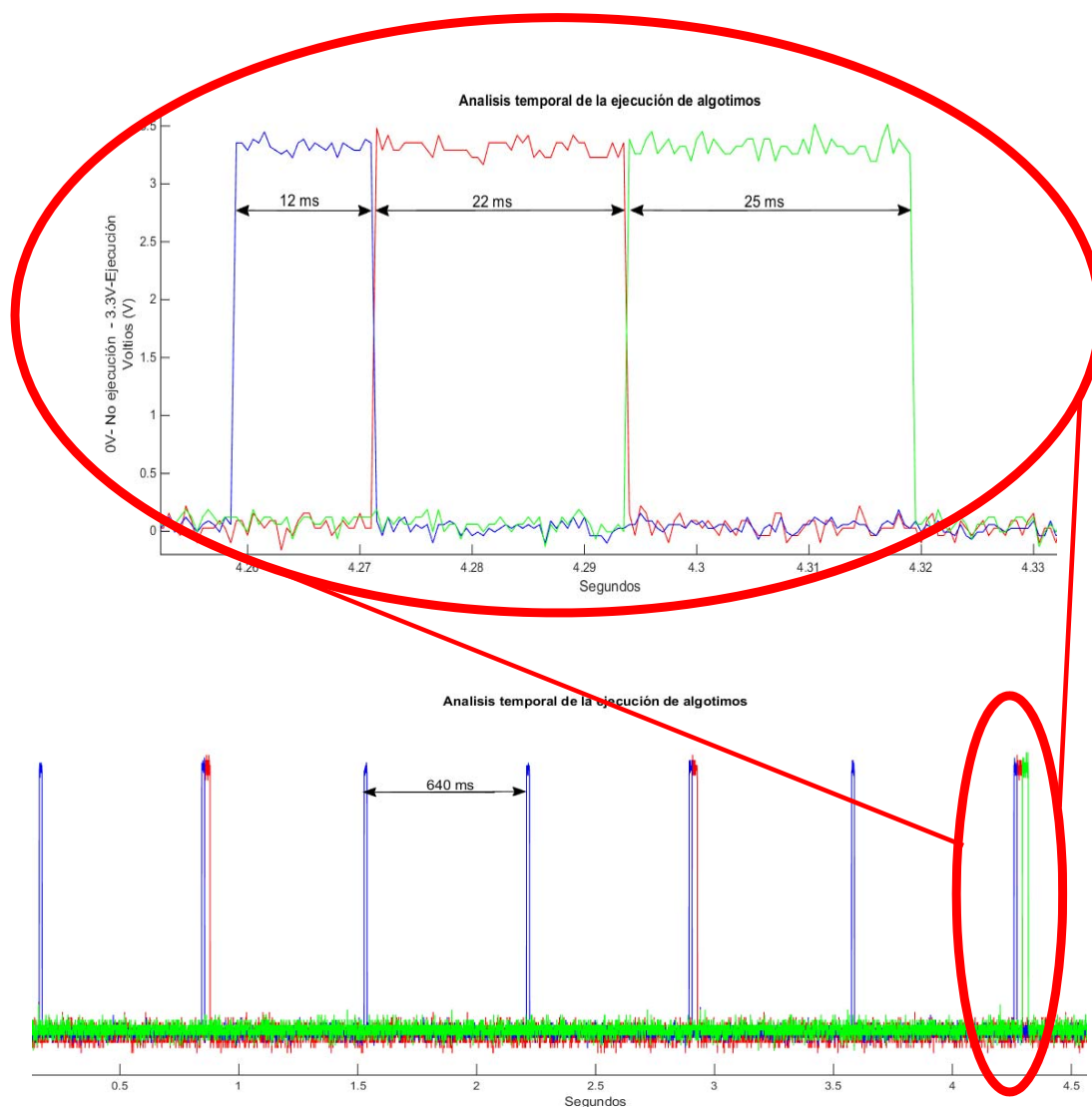


Figura 68: Grafica con el tiempo de ejecución de los bloques principales del sistema, en azul los algoritmos ejecutados por muestra, en rojo los ejecutados por ventana y en verde la escritura en la tarjeta uSD.

En las gráficas anteriores se puede apreciar en azul la señal de ejecución para los procesos que se ejecutan por muestra, en rojo para los procesos por ventana y en verde el tiempo de escritura en la tarjeta uSD. En estas pruebas se utilizaba la tarjeta uSD para poder grabar los datos asociados a los algoritmos, y también permite comprobar la duración, en tiempo de ejecución, que conlleva. La distancia entre periodos de ejecución de los cálculos por muestra es de 640ms, esto corresponde a la frecuencia de muestreo asociada al acelerómetro por 32 muestras que se guardan en una memoria interna de la que dispone. Esto quiere decir que el tiempo de ejecución por muestra obtenido de 12ms corresponde a, por un lado, la comunicación con el sensor donde se traspasan 32

muestras por 3 ejes y, por otro lado, los cálculos asociados a las 32 muestras. Este valor ha sido prácticamente constante en todas las pruebas realizadas. Como el lector ha podido comprobar, la frecuencia de muestreo del acelerómetro no se corresponde a la especificada en la entrada de los algoritmos, esto es porque en la configuración del acelerómetro solo se permiten ciertas frecuencias de muestreo, de entre las cuales se ha optado por 50 Hz, la inmediatamente superior a 40 Hz. Esto provoca que se tenga que incluir, dentro de los cálculos por muestra, un submuestreo. Esto es por lo que el cálculo por ventana, trazo rojo, se realiza cada dos o tres ventanas de captura del acelerómetro. El cálculo por ventana que se muestra en la Figura 68 es el máximo obtenido durante las pruebas y corresponde a 22 ms; además cabe resaltar que el tiempo mínimo obtenido corresponde a 19 ms, esta variabilidad tan baja es fruto de que el peso de los cálculos se mantiene constante para cualquier ventana. Por último, en verde, se puede apreciar que el tiempo de escritura en la uSD para un buffer de 4kbytes es de 25ms, aunque cabe destacar que, en momentos puntuales, este tiempo se puede disparar hasta los 500ms.

Teniendo en cuenta que la ventana temporal disponible entre muestras es de como mínimo 1255 ms, un consumo de tiempo medio de 60ms supone que el sistema puede ejecutar sin ningún problema los algoritmos y que, además aplicando estrategias de ahorro de energía apropiadas, ya sea mediante modos de bajo consumo del microcontrolador o rebajando la velocidad de reloj, se pueden conseguir consumos muy ajustados para este sistema.

7.4.2 Estudio de consumo

En este apartado se va a presentar un estudio de consumo del sistema completo desde el punto de vista de batería. El objetivo es determinar de forma empírica la duración real de las baterías y comprobar que el sistema presenta autonomías iguales o superiores a las requeridas por el escenario de uso presentado en el apartado 7.1.3. Para este estudio se ha dispuesto de un multímetro Agilent© (actualmente Keysight Technologies©) 34405A [194] (Figura 69) en serie con unas baterías AAA alcalina nuevas de 1100 mA/h y que presentaron una tensión continua durante toda la prueba de 2,9V.



Figura 69: Imagen del multímetro de mesa Agilent 34405A utilizado para el estudio de consumo.

Para realizar la captura continua del consumo se ha utilizado un ordenador con Windows 7 y el programa BenchVue Platform [195] que, mediante un cable USB conectado al multímetro, permite una captura de datos continua. Este programa permite, además, exportar los datos a diversos programas de análisis de señal, entre ellos Matlab©. La prueba que aquí se presenta tuvo una duración de 19 minutos desde la inserción de las baterías hasta que se detuvo. En este tiempo se puede apreciar el sobreconsumo que supone la comunicación Bluetooth en el que se produce la sincronización horaria y 19 minutos de análisis de señal. Este se ha forzado mediante la técnica presentada en el apartado 7.4.1 utilizando un tramo de señal de un paciente repetido en el tiempo como entrada al sistema. Tal y como se aprecia en la Figura 70 la estabilidad que presenta el consumo en estos minutos hace que no sea necesario presentar en este apartado pruebas más largas, que sí que se han realizado para comprobar la estabilidad y fiabilidad funcional del sistema.

La media de consumo en esta prueba fue de 2,4mA con una desviación estandar de 1,2mA. Con esta prueba ya se pueden ofrecer los datos de autonomía del sistema en función de las baterías que se utilicen. De esta forma para unas baterías de 900mAh, considerando un consumo medio de 3,6mA (el peor caso media+std), dan una autonomía aproximada de 10 días, mientras que unas baterías de 1500mAh ofrecen hasta 17 días de autonomía. En la Tabla 25 se puede apreciar una estimación de consumos en función de la capacidad de la batería.

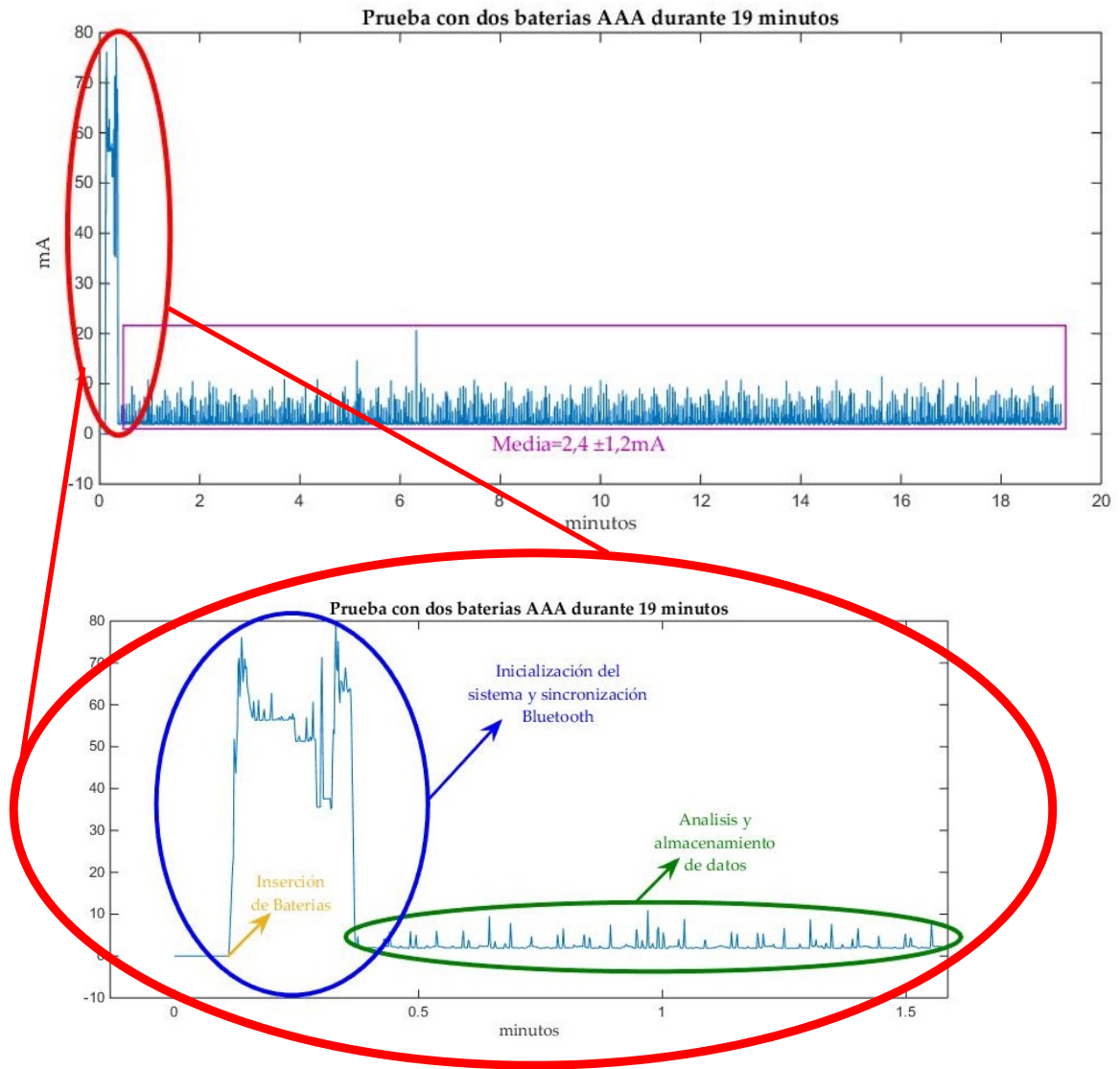


Figura 70: Grafica del consumo del PD-logger durante 19 min.

Capacidad (mAh)	Duración estimada en funcionamiento continuo (días)	Duración estimada en horas de vigilia (días)
600	7	16
700	8	19
800	9	22
900	10	25
1000	11	27
1100	12	30
1200	14	33
1300	15	36
1400	16	39
1500	17	42

Tabla 25: Estimación de la autonomía en función de la capacidad de la batería

7.5 Conclusiones

En este capítulo se ha presentado el diseño de un dispositivo real basado en los algoritmos que se han presentado en el capítulo 6 de esta tesis; y que es capaz de monitorizar, de forma ininterrumpida, durante al menos 7 días las fluctuaciones motoras en pacientes de EP mientras estos realizan sus actividades de la vida diaria. El proceso de desarrollo y diseño de un dispositivo de estas características a partir de unos algoritmos implementados en un PC es, como ha quedado patente en esta sección, largo y costoso. Es destacable el proceso de implementación de los mencionados algoritmos en una versión capaz, no solo de ejecutarse *on-line*, sino también de ajustarse a un sistema de bajo consumo y con unos recursos de memoria y computacionales limitados. En el caso que aquí se presenta, la división temporal en niveles, que permite dividir el proceso de cálculo en las diferentes ventanas temporales libres del micro, permite optimizar al máximo el cálculo. Esta optimización permite también una reducción notable no solo del consumo, sino también de la memoria de datos que necesita la implementación para ejecutarse de forma estable sin perder datos analizados.

Los requisitos y restricciones que se imponen tanto desde el escenario de uso del *PD-logger* como de la opinión de los usuarios han permitido hacer un diseño centrado en usuario. Este proceso es primordial para que un sistema de estas características, que el usuario debe usar en su vida diaria y que además tenga que ser utilizado por usuarios con problemas graves de movilidad, sea aceptado y por lo tanto utilizado por los usuarios finales. Cada vez más los diseñadores de sistemas enfocados a usuario nos damos cuenta que si los diseños no se realizan mediante estas premisas no son aceptados y en última instancia no serán utilizados. En el caso que nos ocupa los pacientes de EP presentan problemas motores que les pueden imposibilitar el uso de sistemas complejos o difíciles de anclar y posicionar en el cuerpo y estas premisas, además de las opiniones de los propios usuarios, han estado muy presentes en todo el proceso de diseño. Así, en el diseño del firmware y en concreto en el bloque de interfaz de usuario se ha procurado en todo momento “liberar” de cualquier acción innecesaria al paciente.

En cuanto al diseño del hardware, además de incorporar todas las especificaciones de sistema, usuario y funcionalidad, se han mantenido criterios económicos para no disparar el coste del *PD-logger*. Además, se han mantenido una serie de criterios de viabilidad de series pequeñas que permitiesen la fabricación de prototipos en series razonables y que fuesen viables económicamente. Estos criterios permiten en el futuro mantener abierta la posibilidad de continuar las investigaciones con este dispositivo. Este criterio viene marcado por la experiencia que, dentro del CETpD, tenemos con otros diseños que, después de dedicar numerosos recursos, se han tenido que dejar de utilizar en futuras investigaciones debido a la imposibilidad de encontrar componentes del sistema o por tener precios prohibitivos en series cortas.

Se puede afirmar como conclusión de este capítulo que se han alcanzado los objetivos marcados para esta parte, esto es un dispositivo que ejecute *on-line* y de forma fiable los algoritmos desarrollados en el capítulo 6; que tuviese un sistema de sincronización horaria, con capacidad de almacenamiento de como mínimo dos semanas de datos de salida de los algoritmos y que, además, se pudieran descargar de forma rápida y cómoda. El *PD-logger* cumple con los requisitos de usabilidad marcados en apartado 7.1.3 y además presenta autonomías muy superiores a las que se marcaron como objetivo inicial.

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

PARTE III: Conclusiones

Monitorización ambulatoria de fluctuaciones y síntomas motores mediante acelerómetros: contribución a la diagnosis y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

8 CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

El objetivo principal de esta tesis es contribuir a la diagnosis y seguimiento de la EP mediante el diseño de un sistema sensor que sea capaz de detectar y contabilizar de forma objetiva los síntomas motores de la EP. El camino para alcanzar este objetivo ha durado más de 5 años y se ha estructurado alrededor de una serie de objetivos concretos que han estado ligados a unos requerimientos que se han ido desarrollando a lo largo de esta tesis. Mientras se han ido alcanzando cada uno de los objetivos concretos, se han generado una serie de contribuciones a los diferentes aspectos que envuelven este campo de conocimiento.

Las contribuciones presentadas en esta tesis se pueden estructurar en tres bloques. El primero es el análisis de las sintomatología y particularidades de la enfermedad, escenario de uso, el planteamiento metodológico y la generación de la base de datos necesaria para la extracción de conocimiento para el desarrollo de los algoritmos. El segundo bloque es el diseño de los algoritmos necesarios para la detección de estados motores. El último bloque corresponde al encapsulado de los algoritmos y diseño físico del dispositivo que soporta su ejecución.

La forma más natural de estructurar este apartado de conclusiones es a través de la división en estos tres bloques. De la misma forma en el apartado de trabajo futuro, se presentará una visión de las posibilidades de evolución en cada uno de ellos. Finalmente, como conclusión de esta sección y de la tesis, se presentarán las publicaciones que se han generado a raíz de este trabajo.

8.1 Discusión y conclusiones

Como ya se ha avanzado en la introducción, este apartado consta de tres secciones donde se discuten los resultados de cada uno de los bloques en los que se han dividido las aportaciones de esta tesis. Antes de entrar en materia, al autor le gustaría destacar el gran esfuerzo que ha supuesto para el equipo del CETpD enfrentarse a las problemáticas que se describen en este documento. Cuando se diseñan sistemas o algoritmos de detección, es imprescindible conocer a fondo la variable que se pretende medir y los mecanismos a través de los que se realiza la medida. Este conocimiento, en el caso que se plantea, tiene que ver con una patología muy compleja que afecta al órgano más desconocido de nuestro cuerpo, el cerebro. Este es un gran hándicap para los que, como el autor, provienen del mundo de la ingeniería y tenemos la pulsión de entender, medir y controlar todos los sistemas y procesos.

En el capítulo 2 ha quedado patente el limitado conocimiento del funcionamiento del cerebro y el bajo nivel de comprensión de sus procesos de los que disponemos. El capítulo 2 tiene la intención de presentar al lector la problemática asociada a la EP, dar a conocer las limitaciones con las que se encuentran los profesionales médicos a la hora de enfrentarse a esta enfermedad y, por último, ofrecer la visión que se han tenido que formar un grupo de ingenieros y programadores para poder abordar una solución efectiva a la problemática médica que se planteaba. A partir de esta visión, formada a lo largo de los años de trabajar con el objetivo de mejorar el tratamiento de esta enfermedad, se ha planteado el proceso de desarrollo de un sistema completamente nuevo, basado en la experiencia de los profesionales médicos, pacientes y de los técnicos implicados. Este proceso es el que se trata de plasmar en el primer bloque de la tesis y que está relacionado con los capítulos 4 y 5. Los dos bloques restantes se centran, por un lado, en el desarrollo del corazón algorítmico del sistema, y por otro, en el desarrollo físico; y se relacionan con los capítulos 6 y 7 respectivamente.

8.1.1 Conclusiones acerca de la metodología y la generación de la base de datos necesaria para el desarrollo de los algoritmos.

Las primeras contribuciones que se presentan en esta tesis, se refieren al análisis del escenario de uso, de esta forma, en los primeros pasos de este bloque se han definido los requerimientos más genéricos relacionados con el contexto de uso. Algunos ejemplos de estos requisitos son que el sistema debía estar basado en sensores inerciales o que presentase un tamaño reducido para poder ser portado en la cintura fácilmente por los pacientes. Los siguientes pasos han consistido en especificar y ejecutar la base de datos para el desarrollo de los algoritmos. Esta tarea ha sido una de las más arduas debido a que, por un lado, se debía aunar en el diseño los criterios éticos, médicos, científicos y tecnológicos de acuerdo con la metodología establecida. Por otro lado, era una tarea que quedaba lejos del área de conocimiento, no solo del ponente de esta tesis, sino del grupo de trabajo del CETpD. Aunque en proyectos anteriores se habían desarrollado estudios clínicos, ninguno era tan ambicioso por número de pacientes y centros involucrados. Una de las contribuciones más destacables es la metodología utilizada para el desarrollo de esta tesis, ya que permite modelizar y, en cierto modo, automatizar los pasos necesarios para desarrollar soluciones tecnológicas a problemáticas de carácter médico. Esta metodología permite afrontar, de forma estructurada, problemáticas asociadas con la detección de síntomas, eventos o situaciones en el ámbito de la medicina, a través de un esquema metodológico basado en el aprendizaje supervisado.

La generación de la base de datos ha sido de vital importancia para la consecución de los objetivos planteados en esta tesis. La calidad de los datos era una cuestión que preocupaba mucho al equipo, ya que, en base a esta calidad, evaluada en términos de generalización de los pacientes y síntomas y la precisión en la etiquetación, se podrían desarrollar satisfactoriamente los algoritmos. Es por ello que se invirtieron una gran cantidad de recursos y horas de trabajo, desde su diseño hasta el proceso de etiquetación, pasando por la recogida de datos. Además, se han diseñado específicamente una serie de herramientas tecnológicas para la generación de esta base de datos que, aunque no supongan una aportación en sí mismas, sí que resultan una aportación en cuanto al proceso de captura y sincronización de datos.

Como se ha comentado con anterioridad, la etiquetación de la base de datos por parte de los especialistas clínicos es, posiblemente, el elemento diferenciador con otras bases de datos. Este proceso ha supuesto un esfuerzo enorme en tiempo y recursos humanos ya que los especialistas clínicos y técnicos han debido revisar en detalle cada uno de los videos para etiquetarlos. El resultado es una base de datos que, mediante señales inerciales, videos e instrumentos clínicos estándar, representa de forma precisa y amplia el cuadro sintomatológico de 92 pacientes, seleccionados con el fin de representar la variada población de enfermos de la EP. Se puede afirmar que la base de datos es suficientemente amplia y está bien estratificada, y por ello permite, no solo abordar con garantías los diferentes bloques algorítmicos que se presentan en esta tesis, sino cualquier estudio que pueda requerir de este tipo de señales etiquetadas para el estudio de la EP.

8.1.2 Conclusiones acerca del diseño de los algoritmos necesarios para la detección de estados motores

El desarrollo de algoritmos es el segundo de los grandes bloques de esta tesis. Como se presentó en el apartado de estado del arte, la mayoría de investigaciones desarrolladas en este campo utilizan múltiples sensores y sistemas muy complejos que imposibilitan la futura utilización de un sistema final en la vida diaria del usuario. En este sentido, esta tesis ha diseñado un único sensor ubicado en la cintura del paciente. Además, es muy importante que los algoritmos estén incrustados dentro de un dispositivo de bajo consumo, ya que es la única forma que el sistema final tenga una duración de batería y un uso razonable con respecto a las especificaciones de usabilidad y manejo. Cuando en un sistema no se incrustan los algoritmos aparece la necesidad de enviar toda la información de los sensores a un sistema de procesado remoto o a guardar toda esta información en una unidad de almacenamiento para su posterior análisis. Estos procesos requieren un consumo elevado de energía penalizando, por un lado, la autonomía del sistema, y por otro, su tamaño debido a que requieren baterías mayores. Los algoritmos para la detección de estados motores cumplen con los estrictos requerimientos de procesado y memoria y suponen una de las grandes contribuciones de esta tesis.

En el capítulo 6 se han presentado cuatro algoritmos, con sus correspondientes datos de validación, estructurados en forma de un único clasificador jerárquico. Cada uno de los algoritmos básicos (bradicinesia, discinesia y FoG) representan importantes contribuciones en el campo de la monitorización de la enfermedad; sin embargo, cuando se combinan en el detector de estados motores, se obtiene un mapa muy preciso y objetivo de la aparición de los síntomas motores y las fluctuaciones a lo largo del día, lo cual supone la principal contribución de esta tesis a la diagnosis y seguimiento de la EP.

De los algoritmos que se han denominado básicos, los más relevantes son los de bradicinesia y discinesia, que presentan unos datos de precisión muy elevados (85% para el caso de bradicinesia y un 95% en el caso del de discinesia). Estos valores son, como mínimo, equivalentes a los obtenidos en trabajos anteriores. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las señales utilizadas en este estudio plantean un reto mucho mayor dado que vienen de un único sensor y pertenecen a una población de 92 pacientes con EP en condiciones ambulatorias. Por lo tanto, estos dos algoritmos son los únicos que cumplen con los requisitos técnicos y especificaciones para poder usarse en un dispositivo como el planteado en esta tesis.

El detector de FoG es, de entre todos los algoritmos presentados, el que obtiene unos números de validación más modestos (57% de sensibilidad y 84% de especificidad para cualquier episodio). Aunque según la literatura éste sea un síntoma muy variable y sin una relación clara con los estados motores del paciente, es un síntoma muy interesante desde el punto de vista neurológico debido a su efecto incapacitante. La baja sensibilidad que presenta se debe principalmente a la priorización de la especificidad que ha marcado el desarrollo. Este hecho hace que la salida de este algoritmo sea altamente fiable, es decir que si el algoritmo detecta un FoG es prácticamente seguro que lo sea, aunque haya un número considerable de episodios no detectados. El autor es consciente que una de las líneas de mejora para este trabajo es precisamente la de aumentar la sensibilidad del detector de FoG.

La contribución más relevante de esta tesis es la detección del estado motor del paciente. Esta afirmación se sustenta en los elevados valores de precisión que presenta este detector, 93%, unido a la calidad de la base de datos utilizada para la validación y el hecho de que se trate de un único sensor completamente autónomo. El resto de trabajos de la literatura o bien desarrollan la investigación en ambientes controlados, en

muchos casos con ejercicios prefijados, o bien utilizan sistemas complejos con multitud de sensores. Este hecho hace que el sistema que se presenta en esta tesis sea un paso adelante en el campo de la monitorización ambulatoria de esta enfermedad.

La gran limitación de este grupo de detectores es que solo pueden emitir un diagnóstico cuando el paciente se mueve mínimamente. Esta limitación, que está implícita en el método de medida primario, puede provocar largos periodos donde el algoritmo no emita información si el paciente no se mueve, situaciones que son comunes cuando el paciente se encuentra en OFF. Aunque se ha comprobado que los pacientes con EP en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad, caminan con una frecuencia por encima de 40 veces por día [183,184], hecho que provocaría un número considerable de diagnósticos por día, el equipo de CETpD tiene muy presente esta limitación en las líneas de investigación abiertas.

Como conclusión de este bloque, se puede afirmar que el grupo de algoritmos presentados proporcionan una información muy útil para una mejor supervisión clínica de los pacientes de la cual actualmente no se dispone. Además, todo el proceso se ha diseñado bajo la supervisión de profesionales médicos que han dirigido la investigación para que la información que proporciona el grupo de algoritmos sea útil y efectiva en la praxis clínica habitual. En la actualidad no existe en el mercado ningún sistema de estas características que permita a los neurólogos conocer objetivamente la pauta de aparición de síntomas al cabo del día y que además permita un método diagnóstico objetivo a largo plazo.

8.1.3 Conclusiones acerca del encapsulado de los algoritmos y diseño físico del *PD-logger*.

El desarrollo del hardware y el firmware es el tercer gran bloque dentro de este trabajo de tesis. El sistema a desarrollar debe ser capaz de soportar el procesamiento de los algoritmos y controlar los diversos periféricos necesarios, todo ello cumpliendo las especificaciones de manejo y usabilidad. El diseño del firmware, que no solo recoge y procesa la información proveniente de los sensores primarios, sino que a la vez controla

las comunicaciones entre los diferentes elementos del sensor de forma eficiente, es otro de los grandes hitos que se presentan en esta tesis.

Los algoritmos desarrollados se obtuvieron en un PC y fue necesario diseñar e implementar una nueva versión *on-line* para la plataforma seleccionada para el *PD-logger*. En este apartado se ha validado que esta nueva versión, que se ejecuta en el microprocesador del dispositivo, proporciona los mismos resultados que la versión original, pudiendo trasladar las asunciones científicas que se desprenden de la primera versión. En el caso presentado, la división temporal en niveles de los algoritmos permitió dividir el proceso de cálculo entre las diferentes ventanas temporales libres del micro optimizando el consumo del cálculo. Esta optimización resulta en una reducción notable no solo del consumo, sino también de la memoria de datos que necesita la implementación para ejecutarse de forma estable.

Desde el escenario de uso del *PD-logger*, y a partir de la opinión de los usuarios surgieron una serie de requisitos y restricciones que marcaban el diseño. El tratamiento de las conclusiones que se extraen de la experiencia de usuario consideradas como restricciones es lo que realmente permitió desarrollar un diseño centrado en usuario. Este proceso es primordial para que un sistema de estas características, que el usuario debe usar en su vida diaria y que además tiene que ser utilizado por usuarios con problemas graves de movilidad, sea aceptado y por lo tanto utilizado.

En cuanto al diseño del hardware se han mantenido criterios de viabilidad económica para no disparar el coste del *PD-logger*, no solo a nivel de usuario (posible precio de venta al público), sino de la inversión que supondría la fabricación de pequeñas series que serán esenciales en las siguientes fases del proceso de comercialización del sistema

Se puede afirmar como conclusión que se han alcanzado los objetivos marcados para este bloque: un dispositivo capaz de ejecutar, *on-line* y de forma fiable, los algoritmos desarrollados en el capítulo 6 que, además dispone de capacidad de sincronización horaria y capacidad de almacenamiento superior a dos semanas de datos. El *PD-logger* cumple con los requisitos de usabilidad marcados a lo largo de esta tesis y además presenta autonomías muy superiores a las que se marcaron como objetivo inicial. El *PD-logger* supone, en sí mismo, una contribución al seguimiento de la EP ya que permite monitorizar, de forma ininterrumpida, durante al menos 10 días las

fluctuaciones motoras en pacientes de EP mientras estos realizan sus actividades de la vida diaria.

8.2 Trabajo futuro

El camino recorrido hasta aquí ha sido largo y costoso, más de 8 años y 4 proyectos de ámbitos nacional y europeo. Y aunque se puede afirmar que el *PD-logger* es ahora mismo un producto preindustrial a las puertas de llegar al mercado, todavía queda recorrido en cada uno de los bloques que se presentan en esta tesis. Este trabajo tiene dos vertientes claras, por un lado, el trabajo que resta para llevar *PD-logger* al mercado, y por otro las líneas de mejora del producto que se aplicarían en futuras versiones del mismo. Aunque los pasos para llevar un producto a mercado quedan lejos de las líneas de interés de una tesis, el autor cree relevante ofrecer unas pinceladas al respecto además de desarrollar su visión acerca de las posibles futuras líneas de trabajo encarriladas a mejorar cada uno de los aspectos que componen esta disertación. En algunos casos se apunta a una valorización del trabajo presentado y en otros se proponen líneas de investigación nuevas que ayuden a mejorar y complementar la información que a día de hoy ofrece el *PD-logger*. Tal y como se ha presentado en la introducción de este capítulo, este apartado se subdivide en tres bloques de igual manera que las conclusiones previamente presentadas.

8.2.1 Trabajo futuro relacionado con las bases de datos generadas y estudios clínicos.

La valorización de las bases de datos pasa por aprovechar al máximo la información que puedan contener en todos los ámbitos de conocimiento que abarquen. En el caso que ocupa en esta tesis, estas bases de datos se han utilizado desde un punto de vista muy tecnológico de desarrollo algorítmico. Desde el CETpD se han lanzado trabajos diversos en relación a estas bases de datos. Estos trabajos analizan el movimiento

patológico de la EP, desde estudios de micromovimientos en periodos de reposo, hasta análisis del temblor pasando por estudios de modelización de movimientos automáticos. Sin embargo, debemos reconocer que nuestro ámbito de trabajo es limitado y para poder valorizar como se merecen estas bases de datos se deberían hacer públicas. Mediante su publicación se lograría que investigadores de otras ramas de conocimiento podrán “exprimir” el conocimiento contenido en ellas. La rama de investigadores que más podría estar interesado son los del ámbito médico, ya que no existen muchos estudios de esta índole que permitan una comparativa sintomatológica tan precisa y objetiva. El autor está convencido que el trabajo con los datos puramente médicos, sin necesidad de utilizar las señales inerciales, de estas bases de datos podrían arrojar luz sobre muchas contribuciones relevantes en el campo del estudio de la EP.

Para poder publicar estas bases de datos de forma que sean eficientes y útiles se deben reordenar de forma estandarizada y proveer a los investigadores interesados de las herramientas necesarias para acceder a los datos. Este trabajo de preparación y ordenación de las bases de datos, para que otros investigadores puedan acceder a ellas, es, en opinión del autor, donde se encuentran las principales líneas de trabajo futuras en cuanto a las bases de datos que ya están desarrolladas. Cabe destacar, además, que la propiedad de la base de datos es compartida por las entidades del consorcio del proyecto *REMPARK* y que la publicación del BD depende en última instancia de todos ellos.

Los siguientes pasos relacionados con el uso del *PD-logger* en la praxis clínica tienen que ver con la demostración y cuantificación de la mejora del tratamiento de la EP cuando se aplica la información del *PD-logger*. Esta aplicación tiene múltiples vertientes, pero dos de ellas son directas y es donde se percibe un margen de mejora considerable. Tal y como se ha apuntado en algunas ocasiones en esta tesis, se trataría, por un lado, de la utilización de la información del *PD-logger* en la personalización de la pauta terapéutica en el caso de pacientes medicados con pastillas. La otra vertiente es el control de bombas de infusión (apomorfina o duodopa) a través de la información que proporciona el sensor. Este control sería dependiente del tipo de bomba y paciente, por ejemplo, en el caso de bombas de duodopa, que presenta una farmacocinética más lenta, se propondría el control de dosis de rescate. En cambio, en la bomba de infusión de apomorfina se puede plantear un esquema terapéutico de doble dosis como el propuesto en el proyecto *HELP*.

Hasta el momento el *PD-logger* se ha validado en ensayos clínicos en Fases 1 y 2 que tenían una relación directa con la monitorización de síntomas, pero es recomendable desarrollar estudios clínicos en Fases 2 y 3 acerca de su aplicación en la praxis clínica habitual. Esto quiere decir, en el caso de la primera vertiente relacionada con el tratamiento oral, que se deben realizar ensayos clínicos que demuestren la efectividad de la información proporcionada por el *PD-logger* aplicadas a la personalización del tratamiento. En cuanto a los ensayos relativos al control de las bombas de infusión los ensayos deben ir enfocados, no solo a la constatación de la mejora de la efectividad del tratamiento, sino a la seguridad y fiabilidad de la información que se aplique. En este sentido, desde el CETpD se han lanzado diversas propuestas de proyectos, dentro del marco del Horizonte 2020, que están enfocadas a realizar estos estudios clínicos que utilizan la información proporcionada por el *PD-logger* para mejorar la calidad de vida en enfermos de la EP.

Otra línea de mejora aplicable a este bloque consiste en analizar cómo la información que proporciona el *PD-logger* puede resultar útil al paciente para mejorar su calidad de vida. Las fluctuaciones motoras varían de un día a otro y pueden desencadenarse por un cambio en la alimentación o en la rutina diaria. Muchos pacientes manifiestan una afectación considerable en su calidad de vida debido a la incertidumbre que provoca no conocer cómo puede evolucionar el esquema de aparición de las fluctuaciones entre días. Hay enfermos, en estados moderados de la enfermedad, que deben mantener rutinas férreas de hábitos de vida y alimentación para procurar un mínimo control de estas fluctuaciones. La información que proporciona el *PD-logger* puede ser muy valiosa para que el paciente pueda entender su enfermedad y conocer de forma precisa su evolución. Este conocimiento puede habilitar al paciente para ajustar sus hábitos de vida, de alimentación e incluso de medicación, cuando exista la posibilidad de que el paciente tome medicamentos a voluntad, como por ejemplo inyecciones de rescate de apomorfina. Esta forma de planificación puede ayudar a los pacientes a adquirir sensación de control sobre sus vidas. Existen estudios que demuestran que la involucración y comprensión de la enfermedad y de su evolución son de vital importancia en la mejora de la calidad del paciente y su entorno.

8.2.2 Trabajo futuro relacionado con el bloque algorítmico.

Las líneas de trabajo futuro relacionadas con este bloque son múltiples debido que ésta es la sección más abierta y especulativa de esta tesis. De todas formas, se deberían priorizar tres aspectos que pueden ser claves, no solo para futuras nuevas versiones de este bloque, sino para la investigación asociada a la monitorización de síntomas en la EP.

El primer aspecto a mejorar es obviamente, la detección de FoG. Cuando se realiza un repaso global a los resultados de todos los algoritmos, se puede apreciar que este algoritmo es el que presenta sensibilidades más modestas. Este es un punto débil del core algorítmico porque, aunque sí que es cierto que presenta especificidades muy razonables, existen muchos episodios de FoG que no se registran. En este sentido, el método que representa el estado del arte en la actualidad es muy simple ya que trata únicamente la componente frecuencial del episodio y no es capaz de detectar correctamente los episodios de FoG en ambientes naturales con comportamientos libres. En este sentido, no se puede negar que en experiencias en laboratorio y en ambientes y situaciones controladas este método funciona de forma notable, pero cuando se enfrenta a situaciones no controladas su rendimiento se ve muy afectado. Como parte del proyecto MASPARK, financiado por la fundación La Marató, ya se está desarrollando una nueva versión del detector de FoG. Esta nueva versión está basada en nuevas técnicas de aprendizaje supervisado utilizando información perteneciente a las bases de datos presentadas en esta tesis. Este nuevo algoritmo sí que tendrá en cuenta su utilización en ambientes no controlados en situaciones de la vida diaria y se espera que alcance unos resultados superiores, en cuanto a sensibilidad, que el algoritmo presentado en esta tesis.

Otra línea de mejora fundamental en este diseño reside en tratar de aportar más información relativa al estado motor del paciente mediante el análisis de movimientos que actualmente no se analizan. Por ejemplo, se ha hablado en el apartado anterior del análisis de micro movimientos, pero se pueden considerar también el análisis de gestos y movimientos concretos del paciente, como son los cambios posturales o el análisis de la forma de onda al levantarse o sentarse. Este tipo de análisis podrían aportar nuevos datos que ayudasen al detector de estados ON/OFF a ofrecer un diagnóstico más

continúo rellenando huecos de información que presenta el sistema actual. Además, esta información permitiría un proceso de contrastación entre los diferentes detectores integrados que podría aumentar, más si cabe, la fiabilidad del detector en cuanto a la emisión del diagnóstico, pudiendo comparar la salida de los diferentes detectores y tomando una decisión en función de diferentes fuentes.

La tercera línea de trabajo futuro propuesta en este bloque es la relacionada con nuevos métodos de medida de los síntomas motores que pudieran complementar y mejorar la monitorización que realiza el *PD-logger*. Esta línea presenta objetivos comunes con la anterior, pero propone vías diferentes para conseguirlo. En este caso se propone, con la misma propuesta metodológica, utilizar sistemas de medida no inerciales que puedan ser capaces de discernir entre síntomas y/o fluctuaciones motoras en situaciones de la vida diaria. Dentro del grupo se están empezando a trabajar en este sentido a través del análisis de señales de electromiografía de superficie (sEMG).

La EMG es uno de los principales puntales de la diagnosis en desórdenes neuromusculares y se utiliza como procedimiento independiente con el objetivo de obtener el estado del sistema neuromuscular. Existen 2 tipos de EMG; en primer lugar, el tipo intramuscular que requiere clavar una aguja en el tejido muscular. Por el contrario, el segundo tipo, el de superficie (sEMG), utiliza electrodos superficiales fijados a la piel del paciente mediante un adhesivo. A diferencia de la EMG de punción, que monitoriza la activación muscular de unas pocas fibras, la sEMG visualiza la activación muscular del grupo de fibras que se encuentra entre los electrodos.

Los dispositivos sensores sEMG más modernos son cada vez más compactos y portables, hecho que posibilita su utilización en tareas de monitorización continua de la vida diaria. El trabajo a realizar dentro de esta línea está muy cercano al que se presenta en esta tesis, requiriendo una base de datos correctamente etiquetada de señales sEMG que permita el desarrollo de algoritmos capaces de detectar cambios en los potenciales de acción de unidad motora que puedan ser debidos a síntomas motores en la EP. Existen trabajos que ya apuntan en este sentido, pero utilizan un enfoque médico, y el autor cree que, desde un enfoque tecnológico como el presentado en esta tesis, se podrían obtener buenos resultados en cuanto a la detección de síntomas y fluctuaciones. Cabe destacar que las barreras tecnológicas son considerables no solo en lo concerniente a la medida, debido a que la variabilidad del resultado es considerable en función de la

posición de los electrodos, el estado de la piel o el ruido eléctrico presente, sino en lo tocante al desarrollo algorítmico, ya que, entre otras, se debería determinar si un movimiento es voluntario ya que resulta de vital importancia para aplicar el análisis correspondiente.

8.2.3 Trabajo futuro relacionado con el soporte físico del sensor.

Este bloque también presenta margen de mejora, pero esencialmente las líneas de trabajo futuras deben ir encaradas a la certificación del *PD-logger* y la verificación del funcionamiento. En esta línea los primeros trabajos deben ser la certificación, tanto de las emisiones electromagnéticas como de la seguridad eléctrica del software. Como verificación, en este tipo de dispositivos se entiende la prueba de todos los caminos programáticos posibles que puede tomar el firmware del equipo, el control y tolerancia a errores, tanto de software como de hardware y pruebas de larga duración en laboratorio y con usuarios. Estas pruebas deben estar de acuerdo con la normativa vigente a nivel europeo o internacional si fuese necesario.

En cuanto a futuras mejoras del *PD-logger*, según la opinión del autor, deberían estar relacionadas, en primer lugar, con el diseño de una caja específica a prueba de salpicaduras y el estudio de sistemas de anclaje al cuerpo más cómodos para el paciente. Esta nueva caja debería incluir mejoras en el terreno de la alimentación, ya que se debería contemplar el uso de baterías recargables con cargador inalámbrico y la capacidad de descarga de la información vía inalámbrica. Otro avance, que resulta obvio, es cambiar el módulo de comunicación Bluetooth 3.0 por otro de la versión 4.0 que podría incorporar funcionalidades muy interesantes en cuanto a la facilidad de uso del dispositivo y ahorro energético. Estas funcionalidades están referidas a la opción de conexión por proximidad que presenta esta pila y que permitiría la conexión con el Smartphone del paciente de forma transparente de forma que habilitaría, mediante una aplicación específica, la posibilidad de conocer el estado de la batería, de la captura de datos o de la memoria disponible, en definitiva, una interfaz de usuario más completa y natural con el usuario.

8.3 Publicaciones

Revistas:

- Dopaminergic-induced dyskinesia assessment based on a single belt-worn accelerometer. **C. Pérez-López**, A. Samà, D. Rodríguez-Martín, J.M. Moreno-Aróstegui, J. Cabestany, A. Bayes, et al. *Artificial Intelligence in Medicine*. - February 2016 - Volume 67, Pages 47–56. [196].
- A Wearable Inertial Measurement Unit for Long-Term Monitoring in the Dependency Care Area. Rodríguez-Martín, D.; **Pérez-López, C.**; Samà, A.; Cabestany, J.; Català, A. *Sensors* 2013, 13, 14079–14104. [147]
- SVM-based posture identification with a single waist-located triaxial accelerometer. Rodríguez-Martín, D.; Samà, A.; **Pérez-López, C.**; Català, A.; Cabestany, J.; Rodríguez-Molinero, A. *Expert Systems and Applications*. 2013, 40, 7203–7211. [157]
- Posture transition identification on PD patients through a SVM-based technique and a single waist-worn accelerometer. Rodríguez-Martín, D., Samà, A., **Pérez-López, C.**, Cabestany, J., Català, A., Rodríguez-Molinero, A. *Neurocomputing*. 164 (2015) 144–153. [197]
- Remote control of apomorphine infusion rate in Parkinson's disease: Real-time dose variations according to the patients' motor state. A proof of concept. A. Rodríguez-Molinero, D.A. Pérez-Martínez, C. Gálvez-Barrón, J. Hernández-Vara, J.C. Martínez-Castrillo, R. Álvarez, O. de Fabregues, A. Samà, **C. Pérez-López**, J. Romagosa, J. Bregman. *Parkinsonism and Related Disorders* (2015) Aug;21(8):996-8. [198]
- Detecting freezing of gait with a tri-axial accelerometer in Parkinson's disease patients. Claas Ahlrichs, Albert Samà, Michael Lawo, Joan Cabestany, Daniel Rodríguez-Martín, **Carlos Pérez-López** et al. *Medical & biological engineering & computing*, 54(1), pp. 223-233 (2015). [163]
- Validation of a Portable Device for Mapping Motor and Gait Disturbances in Parkinson's Disease. A. Rodríguez-Molinero, A. Samà, D. Pérez-Martínez, **C. Pérez-López**, J. Romagosa, À. Bayés, et al. *JMIR mHealth uHealth*. 3 (2015) [199]

Congresos:

- Monitoring Motor Fluctuations in Parkinson’s Disease Using a Waist-Worn Inertial Sensor. **C. Pérez-López**, A. Samà, D. Rodríguez-Martín, A. Català, J. Cabestany, E. de Mingo, et al. Adv. Comput. Intell. SE - 38, Springer International Publishing, 2015: pp. 461–474. [200]
- Dyskinesia and motor state detection in Parkinson’s Disease patients with a single movement sensor. A. Samà, **C. Pérez-López**, J. Romagosa, D. Rodríguez-Martin, A. Catala, J. Cabestany, et al. Eng. Med. Biol. Soc. 2012. 34th Annu. Int. Conf. IEEE, San Diego, 2012: pp. 1194–1197. [201]
- A double closed loop to enhance the quality of life of Parkinson’s Disease patients: REMPARK system. A. Sama, **C. Pérez-López**, D. Rodriguez-Martin, J.M. Moreno-Arostegui, J. Rovira, C. Ahlrichs, et al. Stud. Health Technol. Inform. 207 (2014) 115–124. [202]
- A heterogeneous database for movement knowledge extraction in Parkinson’s Disease. A. Sama, **C. Pérez-López**, Rodríguez-Martin D.; Cabestany J.; Moreno Aróstegui J.M. and Rodríguez-Molinero A. Eur. Symp. Artif. Neural Networks, Comput. Intell. Mach. Learn. (2013) 24–26. [203]
- REMPARK: When AI and technology meet Parkinson Disease assessment. J. Cabestany, **C. Pérez López**, A. Sama, J.M. Moreno, A. Bayes, A. Rodríguez-Molinero. Mix. Des. Integr. Circuits Syst. (MIXDES), 2013 Proc. 20th Int. Conf., 2013: pp. 562–567. [204]
- Enhancing FoG detection by means of postural context using a waist accelerometer. D. Rodríguez-Martín, A. Samà, **C. Pérez-López**, J. Cabestany, A. Català, A. Rodríguez-Molinero. First Int. Freez. Gait Congr., 2014. [205]

Capítulo de libro:

- Posture detection based on a waist-worn accelerometer: an application to improve Freezing of Gait detection in Parkinson’s disease patients. Daniel Rodríguez-Martín, Albert Samà, Carlos Pérez-López, Andreu Català, Joan Cabestany, Patrick Browne. Vol. 20 Recent Adv. Ambient Assist. Living – Bridg. Assist. Technol. E-Health Pers. Heal. Care, IOS Press, 2015: pp. 3 – 17. doi:10.3233/978-1-61499-597-5-3.

En proceso de revisión:

- Monitoring Bradykinetic Gait in Parkinson's Disease Using a Waistworn Inertial Sensor. **C. Pérez-López**, A. Samà, D. Rodríguez-Martín, A. Català, J. Cabestany, J. Hernández-Vara, E. de Mingo, A. Rodríguez-Molinero. **En Revisión – NEUROCOMPUTING.**

- Assessing Motor Fluctuations in Parkinson's Disease patients based on a Single Inertial Sensor. **C. Pérez-López**, A. Samà, D. Rodríguez-Martín, A. Català, J. Cabestany, J.M. Moreno-Aróstegui, E. de Mingo, A. Rodríguez-Molinero. **En Revisión – ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE.**

9 REFERENCIAS

- [1] L.C. Mishra, B.B. Singh, S. Dagenais, Ayurveda: A historical perspective and principles of the traditional healthcare system in India, *Altern. Ther. Health Med.* 7 (2001) 36–42.
- [2] J. Parkinson, *An Essay on the Shaking Palsy*, Dawson, 1817.
- [3] A. Souques, Rapport sur les syndromes parkinsoniens, *Rev Neurol.* 37 (1921) 181.
- [4] J.F.C. Aguilera, Charcot y su Legado a la Medicina, *Gac. Med. Mex.* 148 (2012) 321–326.
- [5] C. Trétiakoff, Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives à la pathologie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson, 1919.
- [6] F.E. Micheli, *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*, Ed. Médica Panamericana, 2006.
- [7] J. Jankovic, Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* . 79 (2008) 368–376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045.
- [8] A. Björklund, S.B. Dunnett, Dopamine neuron systems in the brain: an update, *Trends Neurosci.* 30 (2007) 194–202.
- [9] O. Hornykiewicz, The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain, in: *Park. Dis. Relat. Disord.*, Springer, 2006: pp. 9–15.
- [10] W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, [The L-3, 4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia.], *Wien. Klin. Wochenschr.* 73 (1961) 787–788.
- [11] G. Bartholini, W.P. Burkard, A. Pletscher, H.M. Bates, Increase of cerebral catecholamines caused by 3, 4-dihydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral decarboxylase, (1967).

- [12] G.E. Alexander, M.R. DeLong, P.L. Strick, Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex, *Annu. Rev. Neurosci.* 9 (1986) 357–381. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041.
- [13] G.L. Flores, Implementación Y Validación de Un Método de Localización Y Lesión Del Subtálamo Para El Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, *Rev. CENIC Ciencias Biológicas.* 35 (2004).
- [14] R.L. Albin, A.B. Young, J.B. Penney, The functional anatomy of basal ganglia disorders, *Trends Neurosci.* 12 (1989) 366–375. doi:10.1016/0166-2236(89)90074-X.
- [15] A. Parent, L.-N. Hazrati, Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop, *Brain Res. Rev.* 20 (1995) 91–127. doi:10.1016/0165-0173(94)00007-C.
- [16] D. Plenz, S.T. Kital, A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus, *Nature.* 400 (1999) 677–682. doi:10.1038/23281.
- [17] M. Bevan, Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network, *Trends Neurosci.* 25 (2002) 525–531. doi:10.1016/S0166-2236(02)02235-X.
- [18] J.A. Obeso, M.C. Rodriguez-Oroz, M. Rodriguez, J.L. Lanciego, J. Artieda, N. Gonzalo, et al., Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson’s disease, *Trends Neurosci.* 23 (2000) S8–S19. doi:10.1016/S1471-1931(00)00028-8.
- [19] J.L. Lanciego, N. Gonzalo, M. Castle, C. Sanchez-Escobar, M.S. Aymerich, J.A. Obeso, Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus, *Eur. J. Neurosci.* 19 (2004) 1267–1277. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03244.x.
- [20] G. Orieux, C. Francois, J. Féger, J. Yelnik, M. Vila, M. Ruberg, et al., Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculopontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson’s disease, *Neuroscience.* 97 (2000) 79–88. doi:10.1016/S0306-4522(00)00011-7.
- [21] J.-J. Bacci, P. Kachidian, L. Kerkerian-Le Goff, P. Salin, Intralaminar thalamic nuclei lesions: Widespread impact on dopamine denervation-mediated cellular defects in the rat basal ganglia, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63 (2004) 20–31.
- [22] J. Mena-Segovia, J.P. Bolam, P.J. Magill, Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family?, *Trends Neurosci.* 27 (2004) 585–588. doi:10.1016/j.tins.2004.07.009.
- [23] C. Jan, C. François, D. Tandé, J. Yelnik, L. Tremblay, Y. Agid, et al., Dopaminergic innervation of the pallidum in the normal state, in MPTP-treated monkeys and in parkinsonian patients, *Eur. J. Neurosci.* 12 (2000) 4525–4535. doi:10.1111/j.1460-9568.2000.01351.x.

- [24] S.J. Cragg, J. Baufreton, Y. Xue, J.P. Bolam, M.D. Bevan, Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus, *Eur. J. Neurosci.* 20 (2004) 1788–1802. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03629.x.
- [25] C. Francois, C. Savy, C. Jan, D. Tande, E.C. Hirsch, J. Yelnik, Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients, *J. Comp. Neurol.* 425 (2000) 121–129. doi:10.1002/1096-9861(20000911)425:1<121::AID-CNE10>3.0.CO;2-G.
- [26] A. Galvan, B. Floran, D. Erlij, J. Aceves, Intrapallidal dopamine restores motor deficits induced by 6-hydroxydopamine in the rat, *J. Neural Transm.* 108 (n.d.) 153–166. doi:10.1007/s007020170085.
- [27] M.-T. Herrero, S.J. Augood, E.C. Hirsch, F. Javoy-Agid, M.R. Luquin, Y. Agid, et al., Effects of l-DOPA on preproenkephalin and preprotachykinin gene expression in the MPTP-treated monkey striatum, *Neuroscience.* 68 (1995) 1189–1198. doi:10.1016/0306-4522(95)00120-8.
- [28] C. Gerfen, T. Engber, L. Mahan, Z. Susel, T. Chase, F. Monsma, et al., D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons, *Science* (80-.). 250 (1990) 1429–1432. doi:10.1126/science.2147780.
- [29] R. Levy, M.T. Herrero, M. Ruberg, J. Villares, B. Faucheux, J. Guridi, et al., Effects of Nigrostriatal Denervation and L-Dopa Therapy on the GABAergic Neurons of the Striatum in MPTP-treated Monkeys and Parkinson's Disease: An In Situ Hybridization Study of GAD 67 mRNA, *Eur. J. Neurosci.* 7 (1995) 1199–1209. doi:10.1111/j.1460-9568.1995.tb01110.x.
- [30] J.W. Mink, W.T. Thach, Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters, *J. Neurophysiol.* 65 (1991) 301–329. <http://jn.physiology.org/content/65/2/301.abstract>.
- [31] H.M. Brothie P, Iansek R, Motor function of the monkey globus pallidus., *Brain.* 114 (1991) 1685–1702. doi:10.1093/brain/114.4.1685.
- [32] R.S. Turner, M.E. Anderson, Pallidal Discharge Related to the Kinematics of Reaching Movements in Two Dimensions, *J. Neurophysiol.* 77 (1997) 1051–1074. <http://jn.physiology.org/content/77/3/1051.abstract>.
- [33] J.A. Crossman AR, Sambrook MA, Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey., *Brain.* 107 (1984) 579–596. doi:10.1093/brain/107.2.579.
- [34] P. Brown, Oscillatory nature of human basal ganglia activity: Relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 18 (2003) 357–363. doi:10.1002/mds.10358.
- [35] J. Jankovic, E. Tolosa, *Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento*, Wolters Kluwer Health España, 2007.

- [36] J. Artieda, P. Quesada, J.A. Obeso, J.M. Martínez-Lage, Fisiopatología de la rigidez en la enfermedad de Parkinson: estudios eletrofisiológicos, *Enferm. Park. Y Movimientos Anorm.* EUNSA, Pamplona. (1986).
- [37] M. Wiesendanger, *Pathophysiology of muscle tone*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [38] C.J.C.. Andrews, D. Burke, J.W. LANCE, The response to muscle stretch and shortening in Parkinsonian rigidity, *Brain.* 95 (1972) 795–812.
- [39] W.M. Landau, A. Struppler, O. Mehls, A comparative electromyographic study of the reactions to passive movement in parkinsonism and in normal subjects, *Neurology.* 16 (1966) 34.
- [40] M. Grasso, L. Mazzini, M. Schieppati, Muscle relaxation in Parkinson's disease: A reaction time study, *Mov. Disord.* 11 (1996) 411–420. doi:10.1002/mds.870110410.
- [41] E. Ponder, W.P. Kennedy, ON THE ACT OF BLINKING, *Q. J. Exp. Physiol.* 18 (1927) 89–110. doi:10.1113/expphysiol.1927.sp000433.
- [42] Karson CN., Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems., *Brain.* 106 (1983) 643–653. doi:10.1093/brain/106.3.643.
- [43] C.N. Karson, R.A. Staub, J.E. Kleinman, R.J. Wyatt, Blink rates and receptor supersensitivity, *Neuropharmacology.* 20 (1981) 91–93. doi:10.1016/0028-3908(81)90049-6.
- [44] M.A. Pastor, J. Artieda, *Time, internal clocks and movement*, Elsevier, 1996.
- [45] M.A. Basso, A.S. Powers, C. Evinger, An Explanation for Reflex Blink Hyperexcitability in Parkinson's Disease. I. Superior Colliculus, *J. Neurosci.* . 16 (1996) 7308–7317. <http://www.jneurosci.org/content/16/22/7308.abstract>.
- [46] M.A. Pastor, J. Artieda, Involvement of the basal ganglia in timing perceptual and motor tasks, in: 1996: pp. 235–255. doi:10.1016/S0166-4115(96)80062-8.
- [47] L.J. Poirier, T.L. Sourkes, G. Bouvier, R. Boucher, S. Carabin, Striatal amines, experimental tremor and the effect of Harmaline in the monkey, *Brain.* 89 (1966) 37–52. doi:10.1093/brain/89.1.37.
- [48] P. Bédard, L. Larochelle, L.J. Poirier, T.L. Sourkes, Reversible effect of L-DOPA on tremor and catatonia induced by α -methyl-p-tyrosine, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 48 (1970) 82–84. doi:10.1139/y70-013.
- [49] L. Larochelle, P. Bédard, L.J. Poirier, T.L. Sourkes, Correlative neuroanatomical and neuropharmacological study of tremor and catatonia in the monkey, *Neuropharmacology.* 10 (1971) 273–274. doi:10.1016/0028-3908(71)90051-7.
- [50] G.W. Ross, H. Petrovitch, R.D. Abbott, J. Nelson, W. Markesbery, D. Davis, et al., Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD, *Ann. Neurol.* 56 (2004) 532–539. doi:10.1002/ana.20226.

- [51] B. Post, M.P. Merkus, R.J. De Haan, J.D. Speelman, Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review, *Mov. Disord.* 22 (2007) 1839–1851. doi:10.1002/mds.21537.
- [52] C. Lozza, R.M. Marie, J.C. Baron, The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease, *Neuroimage.* 17 (2002) 688–699.
- [53] A. Berardelli, J.C. Rothwell, P.D. Thompson, M. Hallett, Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease, *Brain.* 124 (2001) 2131–2146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673316>.
- [54] G. Giovannoni, J. van Schalkwyk, V.U. Fritz, A.J. Lees, Bradykinesia akinesia inco-ordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 67 (1999) 624–629. doi:10.1136/jnnp.67.5.624.
- [55] F.J.G. Vingerhoets, M. Schulzer, D.B. Calne, B.J. Snow, Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?, *Ann. Neurol.* 41 (1997) 58–64. doi:10.1002/ana.410410111.
- [56] C.A.C. Bloxham, T.C.A. Mindel, C.D. Frith, Initiation and execution of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease, *Brain.* 107 (1984) 371–384. doi:10.1093/brain/107.2.371.
- [57] A.J. Dinnerstein, M. Lowenthal, G. Blake, R.E. Mallin, Tactile delay in Parkinsonism, *J. Nerv. Ment. Dis.* 139 (1964). http://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/1964/12000/TACTILE_DELAY_IN_PARKINSONISM_4.aspx.
- [58] E. V. Evarts, H. Teräväinen, D.B. Calne, Reaction time in Parkinson's disease, *Brain.* 104 (1981) 167–186. doi:10.1093/brain/104.1.167.
- [59] M.C. Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Manual motor performance in a deafferented man, *Brain.* 105 (1982) 515–542. doi:10.1093/brain/105.3.515.
- [60] K. Flowers, Ballistic and corrective movements on an aiming task: Intention tremor and parkinsonian movement disorders compared, *Neurology.* 25 (1975) 413. doi:10.1212/WNL.25.5.413.
- [61] A. Berardelli, J.C. Rothwell, B.L. Day, C.D. Marsden, Movements not involved in posture are abnormal in Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.* 47 (1984) 47–50. doi:10.1016/0304-3940(84)90384-7.
- [62] M. Wiesendanger, P. Schneider, J.-P. Viloz, Electromyographic analysis of a rapid volitional movement, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 48 (1969).
- [63] K.S. Hallett M, A physiological mechanism of bradykinesia, *Brain.* 103 (1980) 301–314. doi:10.1093/brain/103.2.301.

- [64] M.C. Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease, *Brain*. 110 (1987) 361–379. doi:10.1093/brain/110.2.361.
- [65] M.C. Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease, *Brain*. 109 (1986) 739–757. doi:10.1093/brain/109.4.739.
- [66] A. Berardelli, N. Accornero, M. Argenta, G. Meco, M. Manfredi, Fast complex arm movements in Parkinson's disease., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 49 (1986) 1146–1149. doi:10.1136/jnnp.49.10.1146.
- [67] N. Giladi, M.P. McDermott, S. Fahn, S. Przedborski, J. Jankovic, M. Stern, et al., Freezing of gait in PD Prospective assessment in the DATATOP cohort, *Neurology*. 56 (2001) 1712–1721.
- [68] B.R. Bloem, J.M. Hausdorff, J.E. Visser, N. Giladi, Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena., *Mov. Disord*. 19 (2004) 871–884. doi:10.1002/mds.20115.
- [69] D. Boghen, Apraxia of lid opening A review, *Neurology*. 48 (1997) 1491–1494.
- [70] Y.A. Grimbergen, M. Munneke, B.R. Bloem, Falls in Parkinson's disease, *Curr. Opin. Neurol.* 17 (2004) 405–415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247535>.
- [71] N. Giladi, T. a Treves, E.S. Simon, H. Shabtai, Y. Orlov, B. Kandinov, et al., Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease., *J. Neural Transm. Vienna Austria* 108 (2000) 1–7. <http://www.springerlink.com/openurl.asp?genre=article&id=doi:10.1007/s007020170096>.
- [72] M. Plotnik, N. Giladi, Y. Balash, C. Peretz, J.M. Hausdorff, Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function?, *Ann. Neurol*. 57 (2005) 656–663. doi:10.1002/ana.20452.
- [73] a.L Bartels, Y. Balash, T. Gurevich, J.D. Schaafsma, J.M. Hausdorff, N. Giladi, Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia, *J. Clin. Neurosci*. 10 (2003) 584–588. doi:10.1016/S0967-5868(03)00192-9.
- [74] E. Chávez-León, M.P. Ontiveros-Uribe, J.D. Carrillo-Ruiz, La enfermedad de Parkinson: neurología para psiquiatras, *Salud Ment*. 36 (2013) 315–324.
- [75] J.M. Miyasaki, W. Martin, O. Suchowersky, W.J. Weiner, A.E. Lang, Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology , *Neurol.* . 58 (2002) 11–17. doi:10.1212/WNL.58.1.11.

- [76] S.S. Papapetropoulos, Patient diaries as a clinical endpoint in Parkinson's disease clinical trials., *CNS Neurosci. Ther.* 18 (2012) 380–387. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00253.x.
- [77] W.R.G. Gibb, A.J. Lees, Occasional review The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 51 (1988) 745–752. doi:10.1136/jnnp.51.6.745.
- [78] G. Rao, L. Fisch, S. Srinivasan, F. D'Amico, Does this patient have Parkinson disease?, *JAMA.* (2003).
- [79] E. Tolosa, G. Wenning, W. Poewe, The diagnosis of Parkinson's disease, *Lancet Neurol.* 5 (2006) 75–86. doi:10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
- [80] D. Gelb, E. Oliver, S. Gilman, Diagnostic Criteria for Parkinson Disease, *Arch. Neurol.* 56 (1999) 33–39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494196>.
- [81] M.C. de Rijk, W. a Rocca, D.W. Anderson, M.O. Melcon, M.M. Breteler, D.M. Maraganore, A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease., *Neurology.* 48 (1997) 1277–1281. doi:10.1212/WNL.48.5.1277.
- [82] a J. Hughes, Y. Ben-Shlomo, S.E. Daniel, a J. Lees, What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study., *Neurology.* 42 (1992) 1142–1146. doi:10.1212/WNL.42.6.1142.
- [83] J. Jankovic, A.H. Rajput, M.P. McDermott, D.P. Perl, G. Parkinson Study, The evolution of diagnosis in early Parkinson disease, *Arch. Neurol.* 57 (2000) 369–372. doi:10.1001/archneur.57.3.369.
- [84] C. Ramaker, J. Marinus, A.M. Stiggelbout, B.J. van Hilten, Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 17 (2002) 867–876. doi:10.1002/mds.10248.
- [85] P.D.D.G. Ebersbach, H. Baas, I. Csoti, M. Müngersdorf, G. Deuschl, Scales in Parkinson's disease, *J. Neurol.* 253 (2006) iv32–iv35.
- [86] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, et al., Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results, *Mov. Disord.* 23 (2008) 2129–2170.
- [87] Gpc, Enfermedades del sistema nervioso central Enfermedad de Parkinson, 2010. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305_SSA_10_PARKINSON_3ER_NVL/GRR_Parkinson.pdf.
- [88] R.A. Guzmán, H.E. Prado, H. Porcel Melián, B. Cordier, Differences in momentum development when standing up from a chair between elderly with and without frequent falls history., *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 44 (2009) 200–204. doi:10.1016/j.regg.2009.02.004.

- [89] S. Nuzik, R. Lamb, a VanSant, S. Hirt, Sit-to-stand movement pattern. A kinematic study., *Phys. Ther.* 66 (1986) 1708–1713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3774881>.
- [90] A. Kralj, R.J. Jaeger, M. Munih, Analysis of standing up and sitting down in humans: Definitions and normative data presentation, *J. Biomech.* 23 (1990) 1123–1138. doi:10.1016/0021-9290(90)90005-N.
- [91] A. Godfrey, R. Conway, D. Meagher, G. O’Laighin, Direct measurement of human movement by accelerometry., *Med. Eng. Phys.* 30 (2008) 1364–1386. doi:10.1016/j.medengphy.2008.09.005.
- [92] C.C. Yang, Y.L. Hsu, A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring., *Sensors (Basel)*. 10 (2010) 7772–7788. doi:10.3390/s100807772.
- [93] H. Gjoreski, M. Lustrek, M. Gams, Accelerometer Placement for Posture Recognition and Fall Detection, in: *IEEE (Ed.), 2011 Seventh Int. Conf. Intell. Environ., Ieee, Nottingham, UK, 2011: pp. 47–54.* doi:10.1109/IE.2011.11.
- [94] M.J. Mathie, J. Basilakis, B.G. Celler, A system for monitoring posture and physical activity using accelerometers, in: *IEEE (Ed.), 2001 Conf. Proc. 23rd Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., IEEE, Istambul, Turkey, 2001: pp. 3654–3657.* doi:10.1109/IEMBS.2001.1019627.
- [95] S. Patel, K. Lorincz, R. Hughes, N. Huggins, J. Growdon, D. Standaert, et al., Monitoring Motor Fluctuations in Patients With Parkinson ’ s Disease Using Wearable Sensors, *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 13 (2009) 864–873.
- [96] N.L.W. Keijsers, M.W.I.M. Horstink, S.C.A.M. Gielen, Automatic assessment of levodopa-induced dyskinesias in daily life by neural networks, *Mov. Disord.* 18 (2003) 70–80. doi:10.1002/mds.10310.
- [97] J.-W. Kim, J.-H. Lee, Y. Kwon, C.-S. Kim, G.-M. Eom, S.-B. Koh, et al., Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson’s disease, *Med. Biol. Eng. Comput.* 49 (2011) 365–371.
- [98] R.J.W. Dunnewold, C.E. Jacobi, J.J. Van Hilten, Quantitative assessment of bradykinesia in patients with Parkinson’s disease, *J. Neurosci. Methods.* 74 (1997) 107–112.
- [99] A.J. Manson, P. Brown, J.D. O’sullivan, P. Asselman, D. Buckwell, A.J. Lees, An ambulatory dyskinesia monitor, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 68 (2000) 196–201.
- [100] A. Salarian, Ambulatory monitoring of motor functions in patients with parkinson’s disease using kinematic sensors, *École polytechnique federale de Lausanne, 2006.*

- [101] M. Pastorino, J. Cancela, M.T. Arredondo, M. Pansera, L. Pastor-Sanz, F. Villagra, et al., Assessment of bradykinesia in Parkinson's disease patients through a multi-parametric system, in: Eng. Med. Biol. Soc. EMBC, 2011 Annu. Int. Conf. IEEE, 2011: pp. 1810–1813. doi:10.1109/IEMBS.2011.6090516.
- [102] J. Cancela, M. Pansera, M.T. Arredondo, J.J. Estrada, M. Pastorino, L. Pastor-Sanz, et al., A comprehensive motor symptom monitoring and management system: The bradykinesia case, in: Eng. Med. Biol. Soc. (EMBC), 2010 Annu. Int. Conf. IEEE, 2010: pp. 1008–1011. doi:10.1109/IEMBS.2010.5627775.
- [103] S.J. Preece, J.Y. Goulermas, L.P.J. Kenney, D. Howard, K. Meijer, R. Crompton, Activity identification using body-mounted sensors--a review of classification techniques., *Physiol. Meas.* 30 (2009) R1–33. doi:10.1088/0967-3334/30/4/R01.
- [104] K. Taraldsen, S.F.M. Chastin, I.I. Riphagen, B. Vereijken, J.L. Helbostad, Physical activity monitoring by use of accelerometer-based body-worn sensors in older adults: a systematic literature review of current knowledge and applications., *Maturitas.* 71 (2012) 13–19. doi:10.1016/j.maturitas.2011.11.003.
- [105] L. Nyberg, Y. Gustafson, Patient Falls in Stroke Rehabilitation : A Challenge to Rehabilitation Strategies, *Stroke.* 26 (1995) 838–842. doi:10.1161/01.STR.26.5.838.
- [106] P.-T. Cheng, M.-Y. Liaw, M.-K. Wong, F.-T. Tang, M.-Y. Lee, P.-S. Lin, The sit-to-stand movement in stroke patients and its correlation with falling, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 79 (1998) 1043–1046. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90168-X.
- [107] P.H. Veltink, H.B. Bussmann, W. de Vries, W.L. Martens, R.C. Van Lummel, Detection of static and dynamic activities using uniaxial accelerometers., *IEEE Trans. Rehabil. Eng.* 4 (1996) 375–385. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973963.
- [108] J. Baek, G. Lee, W. Park, B. Yun, Accelerometer Signal Processing for User Activity Detection, *Knowledge-Based Intell. Inf. Eng. Syst. Lect. Notes Comput. Sci.* 3215 (2004) 610–617.
- [109] D.M. Karantonis, M.R. Narayanan, M. Mathie, N.H. Lovell, B.G. Celler, Implementation of a real-time human movement classifier using a triaxial accelerometer for ambulatory monitoring., *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 10 (2006) 156–167. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445260.
- [110] B. Najafi, K. Aminian, F. Loew, Y. Blanc, P.A. Robert, Measurement of stand-sit and sit-stand transitions using a miniature gyroscope and its application in fall risk evaluation in the elderly, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 49 (2002) 843–851. http://ieeexplore.ieee.org/xpl/articleDetails.jsp?arnumber=1019448.
- [111] N. Bidargaddi, L. Klingbeil, A. Sarela, J. Boyle, V. Cheung, C. Yelland, et al., Wavelet based approach for posture transition estimation using a waist worn accelerometer., *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2007 (2007) 1884–1887. doi:10.1109/IEMBS.2007.4352683.

- [112] R. Ganea, A. Paraschiv-Ionescu, K. Aminian, Detection and Classification of Postural Transitions in Real-World Conditions, 20 (2012) 688–696.
- [113] R. Begg, J. Kamruzzaman, A machine learning approach for automated recognition of movement patterns using basic, kinetic and kinematic gait data., J. Biomech. 38 (2005) 401–408. doi:10.1016/j.jbiomech.2004.05.002.
- [114] H.-Y. Lau, K.-Y. Tong, H. Zhu, Support vector machine for classification of walking conditions using miniature kinematic sensors., Med. Biol. Eng. Comput. 46 (2008) 563–573. doi:10.1007/s11517-008-0327-x.
- [115] A. Fleury, M. Vacher, N. Noury, SVM-based multimodal classification of activities of daily living in Health Smart Homes: sensors, algorithms, and first experimental results., IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. 14 (2010) 274–83. doi:10.1109/TITB.2009.2037317.
- [116] S.T. Moore, H.G. MacDougall, W.G. Ondo, Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson’s disease., J. Neurosci. Methods. 167 (2008) 340–348. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.08.023.
- [117] P. Barralon, N. Vuillerme, N. Noury, Walk detection with a kinematic sensor: frequency and wavelet comparison., Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 1 (2006) 1711–1714. doi:10.1109/IEMBS.2006.260770.
- [118] R.J.W. Dunnewold, J.I. Hoff, H.C.J. van Pelt, P.Q. Fredrikze, E.A.H. Wagemans, B.J.J. van Hilten, Ambulatory Quantitative Assessment of Body Position, Bradykinesia, and Hypokinesia in Parkinson’s Disease, J. Clin. Neurophysiol. 15 (1998) 235–242.
- [119] A. Salarian, H. Russmann, C. Wider, P.R. Burkhard, F.J.G. Vingerhoets, K. Aminian, Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson’s disease using a novel ambulatory monitoring system., IEEE Trans. Biomed. Eng. 54 (2007) 313–322. doi:10.1109/TBME.2006.886670.
- [120] H. Dai, H. Lin, T.C. Lueth, Quantitative assessment of parkinsonian bradykinesia based on an inertial measurement unit, Biomed. Eng. Online. 14 (2015) 68. doi:10.1186/s12938-015-0067-8.
- [121] N. Giladi, D. McMahon, S. Przedborski, E. Flaster, S. Guillory, V. Kostic, et al., Motor blocks in Parkinson’s disease., Neurology. 42 (1992) 333–9.
- [122] M. Bachlin, M. Plotnik, D. Roggen, I. Maidan, J.M. Hausdorff, N. Giladi, et al., Wearable Assistant for Parkinson’s Disease Patients With the Freezing of Gait Symptom, Ieee Trans. Inf. Technol. Biomed. 14 (2010) 436–446. http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=5325884.
- [123] M. Bachlin, DAPHNET Project-Dynamic Analysis of Physiological Networks. Sixth Framework Programme, FP6, (n.d.).

- [124] M. Bächlin, D. Roggen, M. Plotnik, J.M. Hausdorff, N. Giladi, G. Tröster, Online Detection of Freezing of Gait in Parkinson's Disease Patients: A Performance Characterization, Proc. 4th Int. ICST Conf. Body Area Networks. (2009). doi:10.4108/ICST.BODYNETS2009.5852.
- [125] M. Bächlin, M. Plotnik, D. Roggen, N. Giladi, J.M. Hausdorff, G. Tröster, A wearable system to assist walking of Parkinson's disease patients., Methods Inf. Med. 49 (2010) 88–95. doi:10.3414/ME09-02-0003.
- [126] K. Niazmand, K. Tonn, Y. Zhao, U.M. Fietzek, F. Schroeteler, K. Ziegler, et al., Freezing of Gait detection in Parkinson's disease using accelerometer based smart clothes, 2011 IEEE Biomed. Circuits Syst. Conf. (2011) 201–204. doi:10.1109/BioCAS.2011.6107762.
- [127] H. Zabaleta, T. Keller, E.J. Fimbel, Gait analysis in frequency domain for freezing detection in patients with Parkinson's disease, Gerontechnology. 7 (2008) 4. doi:10.4017/gt.2008.07.02.184.00.
- [128] H. Weinberg, Using the ADXL202 in pedometer and personal navigation applications, 2002. <http://application-notes.digchip.com/013/13-14984.pdf>.
- [129] M. Ghassemi, S. Lemieux, M. Jog, R. Edwards, C. Duval, Bradykinesia in patients with Parkinson's disease having levodopa-induced dyskinesias, Brain Res. Bull. 69 (2006) 512–518.
- [130] J. Gour, R. Edwards, S. Lemieux, M. Ghassemi, M. Jog, C. Duval, Movement patterns of peak-dose levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease, Brain Res. Bull. 74 (2007) 66–74.
- [131] J.I. Hoff, E.A.H. Wagemans, J.J. Van Hilten, others, Accelerometric assessment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease, Mov. Disord. 16 (2001) 58–61.
- [132] M.G. Tsipouras, A.T. Tzallas, G. Rigas, P. Bougia, D.I. Fotiadis, S. Konitsiotis, Automated Levodopa-induced dyskinesia assessment, in: Eng. Med. Biol. Soc. (EMBC), 2010 Annu. Int. Conf. IEEE, 2010: pp. 2411–2414. doi:10.1109/IEMBS.2010.5626130.
- [133] M.I. Chelaru, C. Duval, M. Jog, Levodopa-induced dyskinesias detection based on the complexity of involuntary movements, J. Neurosci. Methods. 186 (2010) 81–89.
- [134] M.G. Tsipouras, A.T. Tzallas, G. Rigas, S. Tsouli, D.I. Fotiadis, S. Konitsiotis, An automated methodology for levodopa-induced dyskinesia: assessment based on gyroscope and accelerometer signals, Artif. Intell. Med. 55 (2012) 127–135.
- [135] J.I. Hoff, V. van der Meer, J.J. van Hilten, Accuracy of Objective Ambulatory Accelerometry in Detecting Motor Complications in Patients With Parkinson Disease, Clin. Neuropharmacol. 27 (2004).

- [136] T.O. Mera, D.A. Heldman, A.J. Espay, M. Payne, J.P. Giuffrida, Feasibility of home-based automated Parkinson's disease motor assessment., *J. Neurosci. Methods.* 203 (2012) 152–6. doi:10.1016/j.jneumeth.2011.09.019.
- [137] REMPARK–Personal Health Device for the Remote and Autonomous Management of Parkinson's Disease FP7-ICT-2011-7-287677. 2011-2014., n.d.
- [138] N. Giladi, Freezing of gait: Risk factors and clinical characteristics, *Parkinsonism Relat. Disord.* 12 (2006) S52. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.05.015.
- [139] T.P. Fahn Stanley, Jenner Peter, Marsden C.David, Recent developments in Parkinson's disease., Macmillan, Florham Park, NJ, 1987.
- [140] a J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, a J. Lees, Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 55 (1992) 181–184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
- [141] M.M. Hoehn, M.D. Yahr, Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967., *Neurology.* 57 (2001) S11–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775596>.
- [142] M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh, “Mini-mental state,” *J. Psychiatr. Res.* 12 (1975) 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [143] M.P. Lawton, E.M. Brody, Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living., *Gerontologist.* 9 (1969) 179–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366>.
- [144] F. Mahoney, D. Barthel, Functional evaluation: the Barthel index, *Md State Med J.* 14 (n.d.) 61–65.
- [145] N. Giladi, J. Tal, T. Azulay, O. Rascol, D.J. Brooks, E. Melamed, et al., Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease., *Mov. Disord.* 24 (2009) 655–661. doi:10.1016/S0966-6362(05)80309-1.
- [146] J. Brooke, SUS - A quick and dirty usability scale, in: *Usability Eval. Ind.*, 1996: pp. 189–194. doi:10.1002/hbm.20701.
- [147] D. Rodríguez-Martín, C. Pérez-López, A. Samà, J. Cabestany, A. Català, A Wearable Inertial Measurement Unit for Long-Term Monitoring in the Dependency Care Area, *Sensors.* 13 (2013) 14079–14104. doi:10.3390/s131014079.
- [148] R. Duda, P.E. Hart, D.G. Stork, *Pattern Classification*, 2nd ed., Wiley, New York, New York, USA, 2001.
- [149] K. Fukunaga, *Introduction to statistical pattern recognition*, Academic press, 2013.
- [150] C.M. Bishop, *Pattern Recognition*, Mach. Learn. (2006).
- [151] V.N. Vapnik, *The Nature of Statistical Learning Theory*, second, Springer-Verlag, New York, 2013.

- [152] B.D. Ripley, *Pattern Recognition and Neural Networks, Analysis*. (1996) 403. <http://www.stats.ox.ac.uk/pub/PRNN/>.
- [153] V. Cherkassky, F. Mulier, *Learning from Data: Concepts, Theory, and Methods*, 1998. doi:10.1198/tech.2001.s558.
- [154] D.M. Rodríguez Martín, others, *Contribución al análisis del movimiento humano aplicado a la identificación de posturas y bloqueos de la marcha en pacientes con Parkinson*, (2014). <http://www.tdx.cat/handle/10803/144622> (accessed March 17, 2016).
- [155] D. Anguita, A. Ghio, L. Oneto, X. Parra, J.L. Reyes-Ortiz, *Energy Efficient Smartphone-Based Activity Recognition using Fixed-Point Arithmetic*. *Special Session in Ambient Assisted Living: Home Care.*, *J. Univers. Comput. Sci.* (2013).
- [156] A. Mannini, A.M. Sabatini, *Machine learning methods for classifying human physical activity from on-body accelerometers.*, *Sensors (Basel)*. 10 (2010) 1154–1175. doi:10.3390/s100201154.
- [157] D. Rodriguez-Martin, A. Samà, C. Perez-Lopez, A. Català, J. Cabestany, A. Rodriguez-Molinero, *SVM-based posture identification with a single waist-located triaxial accelerometer*, *Expert Syst. Appl.* 40 (2013) 7203–7211. doi:10.1016/j.eswa.2013.07.028.
- [158] A. Salarian, H. Russmann, F.J.G. Vingerhoets, P.R. Burkhard, K. Aminian, *Ambulatory Monitoring of Physical Activities in Patients With Parkinson’s Disease*, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54 (2007) 2296–2299. <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=04359998>.
- [159] A. Zijlstra, W. Zijlstra, *Trunk-acceleration based assessment of gait parameters in older persons: a comparison of reliability and validity of four inverted pendulum based estimations.*, *Gait Posture*. 38 (2013) 940–4. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.04.021.
- [160] W. Zijlstra, A.L. Hof, *Assessment of spatio-temporal gait parameters from trunk accelerations during human walking*, *Gait Posture*. 18 (2003) 1–10. doi:10.1016/S0966-6362(02)00190-X.
- [161] A. Samà, C. Angulo, D. Pardo, A. Català, J. Cabestany, *Analyzing human gait and posture by combining feature selection and kernel methods*, *Neurocomputing*. 74 (2011) 2665–2674. doi:10.1016/j.neucom.2011.03.028.
- [162] K. Aminian, B. Najafi, C. B??la, P.F. Leyvraz, P. Robert, *Spatio-temporal parameters of gait measured by an ambulatory system using miniature gyroscopes*, *J. Biomech.* 35 (2002) 689–699. doi:10.1016/S0021-9290(02)00008-8.
- [163] C. Ahlrichs, A. Samà, M. Lawo, J. Cabestany, D. Rodríguez-Martín, C. Pérez-López, et al., *Detecting freezing of gait with a tri-axial accelerometer in Parkinson’s disease patients*, *Med. Biol. Eng. Comput.* (2015). doi:10.1007/s11517-015-1395-3.

- [164] K.J. Johnson, R.E. Synovec, Pattern recognition of jet fuels : comprehensive GC x GC with ANOVA-based feature selection and principal component analysis, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 60 (2002) 225–237.
- [165] M. Robnik-Sikonja, I. Kononenko, Theoretical and Empirical Analysis of ReliefF and RReliefF, *Machine.* 53 (2003) 23–69.
- [166] A.K. Jain, R.P.W. Duin, J. Mao, Statistical pattern recognition: a review, *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 22 (2000) 4–37. doi:10.1109/34.824819.
- [167] B. Schölkopf, A.J. Smola, S. Bernhard, A.J. Smola, *Learning with Kernels. Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond*, MIT Press, Massachusetts, 2002. http://books.google.es/books/about/Learning_with_Kernels.html?id=y8ORL3DWt4sC&redir_esc=y.
- [168] J.M. a. Argimon Pallás, J. Jiménez Villa, *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*, 2004. doi:10.1016/B978-84-8174-709-6.50014-2.
- [169] D. Powers, Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation, *J. Mach. Learn. Technol.* 2 (2011) 37–63. doi:10.1.1.214.9232.
- [170] E.K. Antonsson, R.W. Mann, The frequency content of gait., *J. Biomech.* 18 (1985) 39–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3980487>.
- [171] N. Cristianini, J. Shawe-Taylor, *An introduction to Support Vector Machines*, 2000. doi:10.1017/S0263574700232827.
- [172] I. Robnik-Šikonja, Marko and Kononenko, Theoretical and Empirical Analysis of ReliefF and RReliefF, *Mach. Learn.* 53 (2003) 1–2. doi:10.1023/A:1025667309714.
- [173] W. Zijlstra, A.L. Hof, Assessment of spatio-temporal parameters during unconstrained walking, *Eur. J. Appl. Physiol.* 92 (2004) 39–44. doi:10.1016/S0966-6362(02)00190-X.
- [174] E. Chu, A. George, *Inside the FFT black box. Serial and Parallel Fast Fourier Transform Algorithms*, CRC Press LLC, Boca Raton, 2000.
- [175] D. Rodríguez-Martín, A. Samà, C. Pérez-López, A. Català, J. Cabestany, A. Rodríguez-Molinero, Posture Detection with waist-worn Accelerometer: An application to improve Freezing of Gait detection in Parkinson ' s disease patients, *Eur. Conf. Ambient Assist. Living.* (2014) 1–6. doi:10.3233/978-1-61499-597-5-3.

- [176] A.R.-M. Daniel Rodríguez-Martín, Albert Samà, Carlos Pérez-López, Andreu Català, Joan Cabestany, Patrick Browne, Posture detection based on a waist-worn accelerometer: an application to improve Freezing of Gait detection in Parkinson's disease patients, in: R.W. Wei Chen, Juan Carlos Augusto, Fernando Seoane, Fedor Lehocki, Klaus-Hendrik Wolf, Johan Arends, Constantin Ungureanu (Ed.), Vol. 20 Recent Adv. Ambient Assist. Living – Bridg. Assist. Technol. E-Health Pers. Heal. Care, IOS Press, 2015: pp. 3 – 17. doi:10.3233/978-1-61499-597-5-3.
- [177] D. Rodríguez-Martín, A. Samà, C. Pérez-López, A. Català, J. Cabestany, A. Rodríguez-Molinero, Identification of Postural Transitions Using a Waist-Located Inertial Sensor, in: Int. Work Conf. Artif. Neural Networks. Lect. Notes Comput. Sci., Springer-Verlag, 2013: pp. 142–149.
- [178] G. Abbruzzese, P. Barone, U. Bonuccelli, L. Lopiano, A. Antonini, Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection, *Funct. Neurol.* 27 (2012) 147.
- [179] S. Arlot, A. Celisse, others, A survey of cross-validation procedures for model selection, *Stat. Surv.* 4 (2010) 40–79.
- [180] D. Anguita, A. Ghio, L. Oneto, X. Parra, J.L. Reyes-Ortiz, Energy Efficient Smartphone-Based Activity Recognition using Fixed-Point Arithmetic., *J. UCS.* 19 (2013) 1295–1314.
- [181] N.L.W. Keijsers, M.W.I.M. Horstink, S.C.A.M. Gielen, Ambulatory motor assessment in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 21 (2006) 34–44. doi:10.1002/mds.20633.
- [182] A. Salarian, H. Russmann, F.J.G. Vingerhoets, C. Dehollain, Y. Blanc, P.R. Burkhard, et al., Gait assessment in Parkinson's disease: toward an ambulatory system for long-term monitoring., *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51 (2004) 1434–1443. doi:10.1109/TBME.2004.827933.
- [183] J.T. Cavanaugh, T.D. Ellis, G.M. Earhart, M.P. Ford, K.B. Foreman, L.E. Dibble, Capturing Ambulatory Activity Decline in Parkinson Disease, *J. Neurol. Phys. Ther. JNPT.* 36 (2012) 51.
- [184] L. Rochester, S.F.M. Chastin, S. Lord, K. Baker, D.J. Burn, Understanding the impact of deep brain stimulation on ambulatory activity in advanced Parkinson's disease, *J. Neurol.* 259 (2012) 1081–1086.
- [185] L. Demers, R. Weiss-lambrou, B. Ska, The Quebec User Evaluation of Satisfaction with Assistive Technology (QUEST 2 . 0): An overview and recent progress, *Technol. Disabil.* 14 (2002) 101–105. doi:10.1080/10400435.1996.10132268.
- [186] New Age Enclosures / Engineered Designs, Economic Solutions 4330 Santa Fe Road – San Luis Obispo, CA 93401 (805) 595-1310, (n.d.). <http://www.newageenclosures.com/>.

- [187] New age enclosures model S-261707 AAA Fob Enclosure, (n.d.). http://www.newageenclosures.com/cart.php?m=product_detail&p=138&c=11.
- [188] Bluegiga - WT12 Bluetooth Class 2 Module, (n.d.). <https://www.bluegiga.com/en-US/products/wt12-bluetooth--class-2-module/>.
- [189] STMicroelectronics, Inc. LIS2DH datasheet. MEMS Inertial Sensor., (2011). http://www.st.com/web/en/catalog/sense_power/FM89/SC444/PF252928.
- [190] STMicroelectronics, Inc. STM32F415RG datasheet. ARM Cortex-M4 core with DSP and FPU, 1 Mbyte Flash, 168 MHz CPU., <http://www.st.com/web/catalog/mmc/FM141/SC1169/SS1577/LN1035/PF252143>.
- [191] J. del Amor, Diseño y desarrollo del hardware de un holter para pacientes con parkinson. Trabajo final de grado, (2015) Escola Politècnica Superior d'Enginyeria de Vilano.
- [192] Bluegiga. WT12 data sheet versión 2.5., (2008).
- [193] R.P. Weicker, Dhystone benchmark: rationale for version 2 and measurement rules, ACM SIGPLAN Not. 23 (1988) 49–62. doi:10.1145/47907.47911.
- [194] Keysight technologies - 34405A Digital Multimeter, 5½ digit, (n.d.). <http://www.keysight.com/en/pd-686884-pn-34405A/digital-multimeter-5-digit?cc=US&lc=eng>.
- [195] Keysight technologies- BenchVue Software, (n.d.). <http://www.keysight.com/main/software.jsp?ckey=2417463&lc=spa&cc=ES&nid=-536902463.536910695.08&id=2417463>.
- [196] C. Pérez-López, A. Samà, D. Rodríguez-Martín, J.M. Moreno-Aróstegui, J. Cabestany, A. Bayes, et al., Dopaminergic-induced dyskinesia assessment based on a single belt-worn accelerometer, *Artif. Intell. Med.* -Accepted Pending Publ. (2016). doi:10.1016/j.artmed.2016.01.001.
- [197] D. Rodríguez-Martín, A. Samà, C. Pérez-López, J. Cabestany, A. Català, A. Rodríguez-Molinero, Posture transition identification on {PD} patients through a SVM-based technique and a single waist-worn accelerometer, *Neurocomputing*. 164 (2015) 144–153. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucom.2014.09.084>.
- [198] A. Rodríguez-Molinero, D.A. Pérez-Martínez, C. Gálvez-Barrón, J. Hernández-Vara, J.C. Martínez-Castrillo, R. Álvarez, et al., Remote control of apomorphine infusion rate in Parkinson's disease: Real-time dose variations according to the patients' motor state. A proof of concept, *Parkinsonism Relat. Disord.* (2015). doi:10.1016/j.parkreldis.2015.04.030.

- [199] C.A. Rodríguez-Molinero A, Samà A, Pérez-Martínez DA, Pérez-López C, Romagosa J, Bayés A, Sanz P, Calopa M, Ruiz J, Gálvez C, de Mingo E, Rodríguez-Martín D, Gonzalo N, Formiga F, Cabestany J, Validation of a Portable Device for Mapping Motor and Gait Disturbances in Parkinson's Disease, JMIR MHEALTH UHEALTH - Press. (n.d.). <http://dx.doi.org/10.2196/mhealth.3321>.
- [200] C. Pérez-López, A. Samà, D.R. Martín, A. Català, J. Cabestany, D.M. E, et al., Monitoring Motor Fluctuations in Parkinson ' s Disease Using a Waist - worn Inertial Sensor, in: I. Rojas, G. Joya, A. Catala (Eds.), IWANN, Springer International Publishing, InPress, 2015: pp. 461–474. doi:10.1007/978-3-319-19258-1_38.
- [201] A. Samà, C. Perez-Lopez, J. Romagosa, D. Rodriguez-Martin, A. Catala, J. Cabestany, et al., Dyskinesia and motor state detection in Parkinson's Disease patients with a single movement sensor, in: D. Haemmerich, D. Panescu, J. Pearce, P. Prakash, E. Sloane, P. Soda, et al. (Eds.), Eng. Med. Biol. Soc. 2012. 34th Annu. Int. Conf. IEEE, San Diego, 2012: pp. 1194–1197. doi:10.1109/EMBC.2012.6346150.
- [202] A. Sama, C. Perez-Lopez, D. Rodriguez-Martin, J.M. Moreno-Arostegui, J. Rovira, C. Ahlrichs, et al., A double closed loop to enhance the quality of life of Parkinson's Disease patients: REMPARK system., Stud. Health Technol. Inform. 207 (2014) 115–124.
- [203] A. Samà, C. Perez-Lopez, D. Rodriguez-Martin, J. Cabestany, J.M. Moreno, A. Rodriguez-Molinero, A Heterogeneous Database for Movement Knowledge Extraction in Parkinson ' s Disease, in: i6doc.com publ (Ed.), ESANN 2013 Proc. Eur. Symp. Artif. Neural Networks, Comput. Intell. Mach. Learn. Bruges (Belgium), 24-26 April 2013, i6doc.com publ, n.d.: pp. p. 413–418.
- [204] J. Cabestany, J.M. Moreno, C. Perez, A. Sama, A. Catala, REMPARK: When AI and Technology Meet Parkinson Disease Assessment, in: 20th Int. Conf. Mix. Des. Integr. Circuits Syst., 2013.
- [205] A.R. D. Rodriguez-Martin, A. Samà , C. Perez, J. Cabestany, A. Catala, D. Rodríguez-Martín, A. Samà, C. Pérez-López, J. Cabestany, A. Català, et al., Enhancing FoG detection by means of postural context using a waist accelerometer, in: Int. Freez. Gait Congr. 2014, 2014.