

Soraya Gonzalez Sánchez

**Evaluación objetiva del avance en la Enfermedad
de Parkinson mediante el análisis de
características de la señal de un acelerómetro en
monitorizaciones de vida diaria de pacientes**

Treball Fi de Grau

dirigit per

Dr. Carlos Pérez

Dra. Aïda Valls

Grau en Enginyeria Biomèdica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2022

Índice

Agradecimientos	1
Abstract	2
1 Introducción.....	3
1.1 Objetivos.....	4
1.2 Estructura del documento	5
2 La Enfermedad de Parkinson.....	6
2.1 Neuropatología de la EP	6
2.2 Etiología de la Enfermedad de Parkinson	7
2.3 Diagnóstico y sintomatología	7
2.4 Las etapas de la Enfermedad del Parkinson	8
2.5 Tratamiento de la EP	9
2.5.1 Tratamiento farmacológico	9
2.5.2 Tratamiento de la ADP (Advanced Parkinson Disease).....	10
2.6 Problemática de la EP	12
3 Aprendizaje automático y análisis de datos	14
3.1 Preprocesamiento y calidad de datos	14
3.2 Machine Learning o aprendizaje automático.....	15
3.2.1 Ciclo de vida de un modelo ML.....	15
3.2.2 Modelos de aprendizaje automático	15
3.2.3 Métricas de evaluación de modelos en el Aprendizaje Automático	16
3.2.4 Métodos de <i>aprendizaje</i> automático.....	17
3.2.5 Estudios anteriores	22
4 Metodología	25
4.1 El sensor Stat-ON™	25
4.2 Propuesta del sistema de análisis de datos para clasificación de EP.....	25
5 Implementación.....	27
5.1 Participantes	28
5.2 Escala UPDRS	29
5.3 Librerías Utilizadas.....	29
5.4 Implementación del código	30
5.4.1 Paso 1: Transformación de los datos	31
5.4.2 Paso 2: Extracción de características	32
5.4.3 Paso 3: Agregación temporal por minuto	32
5.4.4 Paso 4: Filtrado de los datos	32

5.4.5 Paso 5: Agregación temporal por día	32
5.4.6 Paso 6: Agregación temporal por monitorización de paciente	32
5.4.7 Paso 7: Métodos de regresión y reducción de características.....	32
6 Resultados	34
7 Conclusión	35
7.1 Retos del proyecto	35
7.2 Futuras mejoras	36
7.3 Autoevaluación.....	36
8 Referencias	38

Agradecimientos

Este proyecto de final de grado se ha realizado con la ayuda y colaboración de varias personas.

En primer lugar, me gustaría agradecerle al Consorci Sanitari Alt Penedés-Garraf la oportunidad que me han ofrecido al poder realizar el proyecto de final de grado con ellos. Me han proporcionado los recursos y herramientas para realizar el presente proyecto. Mis agradecimientos especiales al doctor Carlos Pérez, el cual ha tutelado mi tesis como representante del Hospital. Me propuso el reto unos meses más tarde de finalizar mis prácticas curriculares allí, dándome otra oportunidad para poder adentrarme más en el mundo laboral y sobretodo, poder aprender de una persona tan formada y con sabios conocimientos en este ámbito como es el. Quiero expresarle mi agradecimiento especial por la paciencia y el esfuerzo que siempre ha demostrado para que mi proyecto y mi aprendizaje fueran lo más fructíferos posibles. También por la confianza que depositó en mi para dejarme formar parte de este proyecto, y dedicarme todo el tiempo que necesitaba siempre.

También me gustaría agradecer a mi tutora académica en la URV, Aïda Valls. Por la guía, consejos y mejoras que siempre me ha ofrecido durante este largo camino. También por ofrecerme su ayuda siempre que la necesitaba, estando disponible para mí en todo momento.

Finalmente, me gustaría agradecer a mi familia por el apoyo incondicional y el esfuerzo durante estos cuatro años de grado. Y gracias a Biel, por ser una fuente de inspiración y motivarme a dar lo mejor de mí siempre.

Abstract

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que no tiene, en la actualidad, cura conocida y que se caracteriza por la aparición de diferentes síntomas motores como el temblor, la rigidez y la bradicinesia entre otros. Su tratamiento es sintomatológico, es decir, que se tratan de aliviar los síntomas que van apareciendo a lo largo de la progresión de la enfermedad mediante fármacos. Generalmente, los pacientes desarrollan complicaciones motoras que crean la necesidad de realizar ajustes terapéuticos frecuentes con el objetivo de controlar adecuadamente los síntomas. Conocer de forma objetiva la evolución de la EP es esencial para poder mejorar de la calidad de vida del paciente y su entorno.

En el presente proyecto, se propone desarrollar algoritmos de aprendizaje supervisado capaces de clasificar de forma objetiva a los pacientes de la EP en función del avance de su enfermedad, utilizando los datos proporcionados por sensores de movimiento del paciente. El objetivo principal es ofrecer una herramienta informática de apoyo a neurólogos que permita determinar de manera objetiva cual es el estado de evolución de la enfermedad.

Aunque la puntuación final obtenida está lejos de lo que sería necesario para la comunidad médica y científica, este proyecto puede ser una aproximación para lograr crear una herramienta de apoyo a los neurólogos.

1 Introducción

Este proyecto de final de grado se centra en el estudio de la enfermedad de Parkinson (EP). Está realizado en colaboración con el Consorci Sanitari de l'Alt Penedès ^[1], con la ayuda del Doctor Carlos Pérez, el cual ha tutelado este proyecto desde allí. El objetivo del presente proyecto es desarrollar un algoritmo capaz de clasificar de forma objetiva a los pacientes con EP en función del avance de su enfermedad.

La EP es el segundo trastorno degenerativo del sistema nervioso central más común después de la enfermedad de Alzheimer. Se estima que en nuestro país tiene una incidencia de 186 casos por 100.000 habitantes, una cifra que aumenta cada año a causa del envejecimiento de la población. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa progresiva compleja caracterizada por temblor, rigidez y bradicinesia¹. Suele comenzar en personas que tienen alrededor de 60 años, y comúnmente hombres. ^[2] Los factores de riesgo principales de esta enfermedad son la edad, el sexo masculino y algunos factores ambientales. ^[3]

Desde el punto de vista patológico, la EP afecta a los ganglios basales y las neuronas productoras de dopamina. Los ganglios basales son grandes estructuras neuronales que forman un circuito de núcleos interconectados entre sí cuya función es la iniciación e integración del movimiento. ^[4] Ayudan a iniciar y suavizar los movimientos musculares, suprimir los movimientos involuntarios y coordinar los cambios de postura. Se considera que los ganglios basales, en particular, constituyen un mecanismo de control para la iniciación del movimiento motor, determinando efectivamente qué movimientos permitir y cuáles evitar. ^[5]

El daño a las células de los ganglios basales puede causar problemas para controlar el habla, el movimiento y la postura, ya que cuando se degeneran las neuronas de una zona de los ganglios basales, disminuye la producción de dopamina y el número de conexiones entre las neuronas de los ganglios basales disminuye. Como consecuencia, los ganglios basales no pueden controlar los movimientos musculares como lo hacen normalmente, lo que provoca temblor, bradicinesia, tendencia a moverse menos (hipocinesia), problemas posturales y asociados a la marcha y cierta pérdida de coordinación. ^[3, 5]

Los tratamientos actuales son sintomáticos, ya que ofrecen a los pacientes un buen control de algunos de los síntomas motores, pero no son capaces de modificar la evolución de la enfermedad. Las enfermedades neurodegenerativas son, hoy en día, de las enfermedades más estudiadas por su prevalencia en la sociedad y por la dificultad en identificar una cura, o una manera de frenar su avance. ^[6] Históricamente, el descubrimiento de la Levodopa en 1961 supuso un avance sin precedentes en el tratamiento de la EP. La levodopa aumentaba exponencialmente la calidad de vida del paciente a la vez que alargaba su esperanza de vida de unos pocos años a decenas de años. Pero la Levodopa no afecta al avance de la enfermedad que continua con su progresión. De esta forma, con los años, la medicación va perdiendo paulatinamente su efecto. Esto se traduce en que los síntomas de la EP, que durante el periodo inicial del tratamiento prácticamente desaparecen, empiezan a presentarse de nuevo y, además, el paciente puede presentar diversos efectos secundarios de la medicación como son movimientos involuntarios conocidos como discinesias. ^[7]

La EP desarrolla un espectro de síntomas que difícilmente se puede encontrar en otras enfermedades. Estos síntomas son variantes en función del paciente y la evolución de la enfermedad. El conocimiento de la intensidad, temporalidad y características de estos síntomas resulta esencial para que los neurólogos puedan pautar la medicación o cambiar la estrategia terapéutica de la forma más efectiva y menos traumática para el paciente. Los pacientes

¹ La **bradicinesia** es la lentitud de movimientos, especialmente de los movimientos voluntarios complejos y una cierta incapacidad para iniciar y desarrollar movimientos con una velocidad normalizada.

explican al neurólogo como son sus síntomas en la consulta o rellenan unos diarios llamados diarios de Hauser. Los diarios de Hauser suelen ser una forma simple de coger la frecuencia de la aparición de los síntomas, pero dependen de la capacidad del paciente de reconocer sus propios síntomas, cabe recordar que algunos de estos síntomas son movimientos involuntarios. Además, parte del espectro sintomatológico de la EP presenta una serie de síntomas no motores (demencia, psicosis y trastornos del control de impulsos entre otros) que dificultan mucho la recolección de esta información.

Esta estrategia de recolección de datos resulta incompleta y sesgada y no permite conocer con exactitud si el tratamiento y la planificación actual son las ideales. Es por este motivo por el cual en la última década ha habido un interés creciente en el uso de sensores vestibles que monitorizan el movimiento de los pacientes. Este tipo de dispositivos pueden ayudar a ofrecer información objetiva a neurólogos para conocer de una forma más precisa la situación del paciente y poder actuar en consecuencia. Por regla general, este tipo de sensores recogen y analizan la información del movimiento de los pacientes y, utilizando técnicas de Machine Learning (ML), son capaces de detectar la aparición de algunos de los síntomas motores en la EP e incluso, en algunos casos, detectar la intensidad.

En los últimos años, el ML se ha convertido en un recurso muy popular en muchos campos porque ha demostrado ser una herramienta poderosa y efectiva para extraer conocimiento y generar modelos a partir de datos complejos y de gran tamaño. El ML se refiere a una serie de técnicas matemáticas capaces de extraer conocimiento de un conjunto de datos para luego aprender a diferenciar patrones subyacentes a esta información. Este conjunto de técnicas obtiene como resultado modelos que son capaces de clasificar correctamente datos nuevos, es decir, datos que no ha visto con anterioridad.

Este proyecto de final de grado se centra en el desarrollo y validación de modelos de ML que realicen una evaluación objetiva del avance de la EP partiendo de los datos de un sensor vestible.

De esta manera, se pretende ofrecer a los neurólogos una información de calidad y objetiva que les permita tomar mejores decisiones terapéuticas que se traduzcan en una mejora en la calidad de la vida de los pacientes de la EP.

1.1 Objetivos

Este proyecto pretende desarrollar una herramienta de soporte a los neurólogos, que les permita conocer, de manera objetiva, cual es el estado de evolución de la enfermedad. Para alcanzar este objetivo, se propone estudiar la relación entre la evaluación actual de la enfermedad en la práctica clínica habitual y la información del movimiento del paciente capturada por un sensor inercial vestible.

La herramienta de soporte a los neurólogos se debe basar en un modelo matemático que sea capaz de evaluar objetivamente el avance de la EP en un paciente a partir de los datos obtenidos de un acelerómetro. Para el desarrollo de este modelo se probarán y validarán diversos métodos de ML y se desarrollará un proceso de tratamiento y transformación de la información cruda de un acelerómetro. Este proceso de tratamiento de los datos resulta esencial para conseguir que los modelos obtenidos de las técnicas de ML funcionen correctamente y sean capaces de presentar una buena capacidad de generalización. Dentro de este proceso de tratamiento, se deben abordar dos procesos muy específicos de transformación de los datos. Por un lado, la agregación temporal y generación de características, del que cabe destacar que partimos de monitorizaciones muy largas con frecuencias de muestreo moderadas (40Hz) que dan como resultado una cantidad enorme de datos por monitorización que hacen imposible su tratamiento por parte de los modelos de ML. Por otro lado, la selección de características, derivado de la gran cantidad de datos y fruto del

proceso de agregación temporal, se generan una gran cantidad de características por monitorización de las cuales se debe realizar un proceso de selección de características.

Por lo tanto, los objetivos principales de este proyecto de final de grado son los siguientes:

1. Desarrollar un esquema de agregación temporal, filtrado y extracción de características para las señales de un acelerómetro durante la monitorización de la vida diaria de los pacientes. Este proceso debe estar adaptado para la monitorización de los síntomas más relevantes en el diagnóstico de la evolución de la enfermedad.
2. Seleccionar las características más adecuadas de las obtenidas del esquema de agregación temporal y extracción de características.
3. Desarrollo y validación de modelos de ML que realicen una evaluación objetiva del avance de la EP.

1.2 Estructura del documento

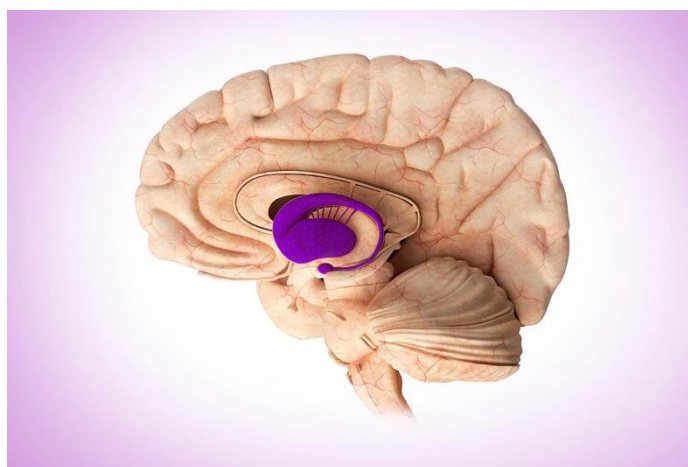
El siguiente proyecto se estructura en 7 capítulos de la manera siguiente:

- En el presente capítulo 1, se hace una breve introducción principal en la cual presenta la EP, además de su problemática. También se plantean los objetivos principales de este proyecto.
- El capítulo 2 está centrado en la EP, se explica su neuropatía, la etiología, el diagnóstico y sintomatología de esta, también las etapas de los pacientes con EP, el tratamiento que existe actualmente y, por último, la problemática que surge de éste.
- En el capítulo 3 se presenta la metodología seguida.
- En el capítulo 4 se realiza una breve introducción sobre el aprendizaje automático. En primer lugar, sobre el preprocesamiento y la calidad de los datos, más adelante sobre Machine Learning o aprendizaje automático, tratando los modelos de aprendizaje automático, el ciclo de vida de un modelo de ML, las diferentes métricas de evaluación y métodos, y, por último, se presentan algunos proyectos y estudios anteriores a éste.
- El capítulo 5 trata sobre la implementación de mi código. Consta de una breve introducción sobre los datos que se utilizan, una breve descripción de las librerías de Python más utilizadas en este proyecto, para pasar a presentar todo el marco práctico, con los diferentes pasos que se han seguido.
- El capítulo 6 presenta los resultados obtenidos con los diferentes métodos de aprendizaje automático y una breve comparación entre ellos,
- Por último, el capítulo 7, es la conclusión de este proyecto, se hace una reflexión sobre los resultados obtenidos, y sobre más mejoras u optimizaciones que se podrían realizar.

2 La Enfermedad de Parkinson

La EP es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a los ganglios basales. La EP tiene una prevalencia actual de aproximadamente el 0.5% y el 1% entre las personas de 65 a 69 años y del 1% al 3% en la franja de edad de 80 años o más. Es una enfermedad que afecta en su mayoría a los adultos mayores, y es por este motivo por el cual se prevé que aumente su prevalencia, a medida que envejece la población. [8]

Los ganglios basales son grandes estructuras neuronales subcorticales que forman un circuito de núcleos interconectados entre sí cuya función es la iniciación e integración del movimiento. Ayudan a iniciar y suavizar los movimientos musculares, suprimir los movimientos involuntarios y coordinar los cambios de postura. [9]



*Figura 1: Ganglios basales indicados en color morado (de la revista *Mente y Ciencia*)*

Reciben información de la corteza cerebral y del tronco del encéfalo, la procesan y proyectan de nuevo a la corteza, al tronco y a la médula espinal para contribuir así a la coordinación del movimiento. Las neuronas de los ganglios basales liberan mensajeros químicos (neurotransmisores) que estimulan a la siguiente neurona de la vía de conducción para el envío de un impulso. [10] La dopamina es un neurotransmisor clave en los ganglios basales, y su efecto general es intensificar las señales nerviosas hacia los músculos.

2.1 Neuropatología de la EP

Las características patológicas de la EP son la pérdida de las neuronas en la pars compacta de la sustancia negra y la presencia de inclusiones citoplasmáticas proteicas intraneuronales, denominadas "cuerpos de Lewy". Estos cuerpos de Lewy suelen ser tóxicos y están formados por los agregados de la proteína alfa-sinocleína mal plegada. [11]

Debido a la degeneración que se produce en las neuronas, la sustancia negra pierde su pigmentación oscura, lo cual se convierte un signo concomitante de disfunción de la biosíntesis de dopamina. Al producirse este descenso de dopamina, la primera consecuencia más notable es la depresión de la vía negroestriatal. Esto a su vez, provoca una menor entrada dopaminérgica y da lugar a un descenso de la actividad motora que ejerce el cuerpo estriado. [12]

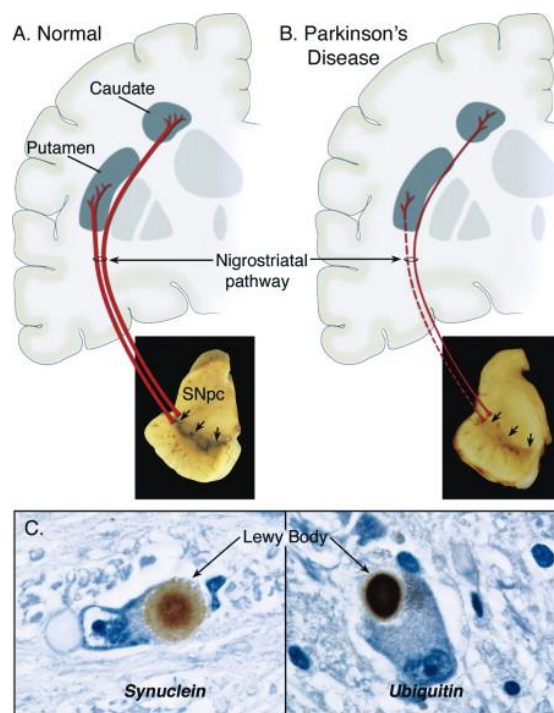


Figura 2: Neuropatología de la enfermedad de Parkinson (de *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*)

2.2 Etiología de la Enfermedad de Parkinson

Actualmente se desconoce el desencadenante de esta pérdida de neuronas dopaminérgicas, y existe una gran incertidumbre respecto el papel que tienen en esta las toxinas ambientales y los factores genéticos.

Durante gran parte del siglo XX, se creía mayoritariamente en la hipótesis de la toxina ambiental. La hipótesis de la toxina ambiental postula que la neurodegeneración relacionada con la EP resulta de la exposición a una neurotoxina dopaminérgica. Aunque hay algunos estudios en curso que estudian la relación de toxinas con la EP u otras enfermedades de similar sintomatología, actualmente no hay datos convincentes que impliquen ninguna toxina específica como causa de la enfermedad de Parkinson idiopática. Sin embargo, cuando se descubrieron los genes de la enfermedad de Parkinson volvió el interés en los factores de susceptibilidad hereditaria. [13, 15]

Cabe decir, que actualmente seguimos sin conocer la causa exacta que produce esta neurodegeneración.

2.3 Diagnóstico y sintomatología

El diagnóstico de la EP es clínico. Los criterios más aceptados fueron introducidos por la UK Parkinson Disease Society – Brain Bank, los cuales incluyen cuatro síntomas cardinales: bradicinesia-acinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural. Destacando entre ellos la bradicinesia, la cual se posiciona como la característica más frecuente de la EP. En la definición más moderna de la EP se incluye también el FoG o congelación de la marcha. [13, 14]

La bradicinesia es un trastorno que se caracteriza por una acusada lentitud en los movimientos, especialmente de los movimientos voluntarios complejos. Se asocia también con una sensación de debilidad o fatiga. El paciente bradicinético se mueve con lentitud, posee una menor expresión facial, parpadea poco y gira todo el cuerpo en vez de mover solo los ojos

o la cabeza. Inicialmente el paciente percibe mayor lentitud en sus reacciones o al realizar tareas de la vida diaria. La bradicinesia también se manifiesta en disartria², hiponimia³, sialorrea⁴ por dificultad para tragar, pérdida de movimientos espontáneos, micrografía, disminución del parpadeo y del braceo durante la marcha, entre otros. Todos estos signos son clínicos. ^[15, 16,18]

El temblor en reposo de los pacientes con EP suele ser inicialmente unilateral, con una frecuencia de 3-6 Hz, una amplitud variable, la cual cesa durante la realización de movimientos voluntarios y afecta generalmente a la parte distal de la extremidad. Esto quiere decir que el temblor y otros efectos motores son más notorios en las manos y muñecas que en la zona del codo y hacia arriba, hablando de las extremidades superiores. ^[17]

La rigidez se conoce como la capacidad de resistencia de un cuerpo a doblarse o torcerse por la acción de fuerzas exteriores que actúan sobre su superficie. Si lo aplicamos a pacientes con EP, la rigidez se conoce como el aumento de la resistencia durante los diferentes movimientos pasivos de la extremidad (flexión, extensión o rotación alrededor de una articulación). ^[19] Puede aparecer tanto proximal como distal y está asociada con dolor.

Para finalizar, el último signo cardinal comentado es la inestabilidad postural. Ésta aparece tardíamente en la EP, y es causada por la pérdida de los reflejos posturales y contribuye en gran parte al riesgo de caídas en los pacientes con EP.

2.4 Las etapas de la Enfermedad del Parkinson

A pesar de tener síntomas comunes, algunos pacientes con EP presentan un tipo de síntomas más que otros y la enfermedad puede evolucionar de diferente forma. Esta evolución depende de muchos factores como la edad, la medicación o la actitud de los pacientes frente a las pautas que mejoran su tratamiento. Existen escalas que sirven para establecer el estadio evolutivo y su progresión. Su principal utilidad es realizar un seguimiento sobre cómo evoluciona la enfermedad en una persona desde el momento del diagnóstico hasta la etapa en la que los síntomas se hacen más severos.

Existen diferentes clasificaciones para determinar el grado de gravedad en el cual se encuentra un paciente. La escala más utilizada a nivel mundial es la escala Hoehn & Yahr, aunque existen muchas otras además de esta.

La escala Hoehn & Yahr fue publicada en 1967 por primera vez en la revista *Neurology* por Melvin Yahr y Margaret Hoehn. Aunque la escala que se utiliza actualmente ha sufrido algunos cambios y modificaciones. La primera de ellas fue la realizada por Larsen et al en 1983. Después de esto, en 1967 se agregaron algunas alteraciones menores. Esta escala se usa junto con al "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS). ^[20] La UPDRS es una escala unificada de calificación de la EP. Se utiliza para medir la gravedad y la progresión de la enfermedad de Parkinson en los pacientes. Esta cuenta con diferentes subapartados que deben ser rellenados en función del nivel de gravedad, cada subapartado se puntúa como normal, si no presenta ese tipo de característica, mínimo, leve, moderado y grave dependiendo de la gravedad. Las características que se estudian en la UPDRS pueden ser no motores como el deterioro cognitivo, las alucinaciones o psicosis, el estado de ánimo depresivo, la ansiedad, la apatía, el dolor, la fatiga, y otros, y, además, aspectos motores como el habla, la escritura, la masticación.

² Trastorno del habla caracterizado por una pérdida en la capacidad de articular palabras con normalidad.

³ Disminución de la expresión facial (incluye una disminución del parpadeo también).

⁴ Exceso de producción de saliva.

La evaluación de la enfermedad con la escala Hoehn & Yahr cuantifica la EP en seis grados, desde la inexistencia de signos que confirmen el padecimiento de la EP, hasta la imposibilidad de caminar, permitiendo de esta manera describir el grado de incapacidad del paciente. A continuación, se encuentran la clasificación por Estadios de Hoehn Y Yahr. ^[21]

Tabla 1. Clasificación por estadios con la escala Hoehn Y Yahr

Clasificación por Estadios de Hoehn Y Yahr	
0	No hay signos de enfermedad
1.0	Enfermedad exclusivamente unilateral
1.5	Afectacion unilateral y axial
2.0	Afectacion bilateral sin alteracion del equilibrio
2.5	Afectacion bilateral con recuperacion en la prueba de retropulsion. (Test del empujón).
3.0	Afectacion bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero fisicamente independiente.
4.0	Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
5.0	Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

Hoehn MM, Yahr MD. Neurology; 17: 427-422.1967

2.5 Tratamiento de la EP

La enfermedad del Parkinson no tiene cura, pero los medicamentos y otras terapias alternativas pueden ayudar a controlar los síntomas. Para el tratamiento de la EP también existe la cirugía, aun que esta se recomienda para casos más avanzados. Es importante también mantener un estilo de vida saludable, controlando la alimentación y el ejercicio físico realizado durante el día. Está recomendado realizar ejercicios aeróbicos constantes, i en algunos casos, la fisioterapia que se centra en el equilibrio y la elongación del movimiento.

2.5.1 Tratamiento farmacológico

La gama de fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática es más amplia que para cualquier otra enfermedad degenerativa del sistema nervioso central (SNC).

El principal obstáculo en el desarrollo de fármacos neuroprotectores es el desconocimiento de los eventos moleculares específicos que provocan la neurodegeneración en la EP.

La investigación actual en el ámbito de los fármacos para la Enfermedad de Parkinson está dirigida a la prevención de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, a pesar de los avances hacia ese objetivo, todos los tratamientos actuales son sintomáticos, es decir, que no hay ninguno que detenga o retarde la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. ^[22]

2.5.1.1 Levodopa

Levodopa es el precursor de la dopamina, es capaz de atravesar la barrera intestinal y hematoencefálica (compitiendo con los aminoácidos neutros de la dieta en ambas) y de transformarse en dopamina en las terminales dopaminérgicas por medio de la enzima dopa-decarboxilasa. Se ha utilizado durante más de 40 años, a menudo en combinación con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.

Es el fármaco más eficaz en el tratamiento de la EP idiopática, y su efecto es similar sobre todos los síntomas de la enfermedad (rigidez, bradicinesia y temblor), de modo que cuando un paciente no responde al tratamiento con levodopa en dosis altas, probablemente el diagnóstico sea incorrecto. La levodopa revolucionó el tratamiento de la EP, pero se ha investigado que pasados unos años medicándose con ella, esta desarrolla efectos contraproducentes en los pacientes. Más de la mitad de los pacientes con EP desarrolla complicaciones asociadas al tratamiento con levodopa después de 5-10 años de iniciar el tratamiento denominados "discinesias", las cuales son difíciles de controlar y deterioran significativamente la calidad de vida de los pacientes. [23]

Así que, aun que se ha demostrado su gran efectividad en el control de los síntomas motores, también se está investigando mucho actualmente cuales son todos los efectos contraproducentes que esta produce en el cuerpo ya que tienen un pacto grave en la calidad de vida de los pacientes. Ya que en recientes investigaciones se ha visto que el uso clínico de la levodopa puede verse limitado por el desarrollo de diversas aplicaciones relacionadas con el tratamiento. Estas fluctuaciones pueden ser la discinesia como he comentado anteriormente, fluctuaciones en la respuesta y problemas psiquiátricos, ya que recientemente se ha estudiado la relación entre la EP y el trastorno por depresión que surge en muchos de estos pacientes.

Las propiedades de estos fármacos y el modo de administración son fundamentales para tales fluctuaciones motoras. Ya que una administración discontinua del fármaco, una biodisponibilidad deficiente una ventana terapéutica estrecha se consideran características clave para el desarrollo de estos problemas que surgen del tratamiento con levodopa. Es por este motivo que los recientes avances en el tratamiento con levodopa intentan obtener una administración continua con levodopa ya sea con un parche transdermico de levodopa, con una infusión duodenal de levodopa/carbidopa y la prelevodopa oral. De esta manera se quiere conseguir que la administración dentro del cuerpo se produzca de una manera continua y no que se vaya administrando cada cierto tiempo una medicación con una dosis más grande. [4]

2.5.1.2 Agonistas dopaminérgicos

Es el segundo medicamento más utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson después de la Levodopa. Los agonistas dopaminérgicos no se transforman en dopamina, pero en su lugar, imitan los efectos de esta en el cerebro.

Su eficacia no es tan elevada para tratar la sintomatología, pero como beneficios encontramos que duran más tiempo y que pueden usarse juntamente con la levodopa para atenuar los efectos irregulares de esta última. [24]

2.5.2 Tratamiento de la ADP (Advanced Parkinson Disease)

La enfermedad de Parkinson avanzada (ADP, por sus siglas en inglés) se trata de una etapa final de la enfermedad, cuando los pacientes con EP desarrollan fluctuaciones motoras, discinesias y síntomas no motores severos que no responden a la levodopa. El tratamiento de la ADP puede ser complejo, ya que, aunque existen una gran disponibilidad de tratamientos médicos y quirúrgicos que mejoran los síntomas de la EP, cuando se llega a un estado muy

avanzado de la enfermedad los pacientes no suelen responder a los tratamientos convencionales usados durante el tratamiento de la EP. Los médicos suelen definir la EP avanzada como estadio 4 y 5 en la escala de Hoehn y Yahr. Algunos de los tratamientos que se usan para tratar la ADP son los comentados posteriormente. [25]

2.5.2.1 Duodopa

La duodopa consiste en un tratamiento con infusión continua de levodopa/carbidopa intraduodenal. Es una herramienta bastante eficaz para el tratamiento de la ADP ya que en varios estudios se ha demostrado que Duodopa mejora las complicaciones motoras, los síntomas no motores, la calidad de vida y la autonomía de los pacientes. [26]

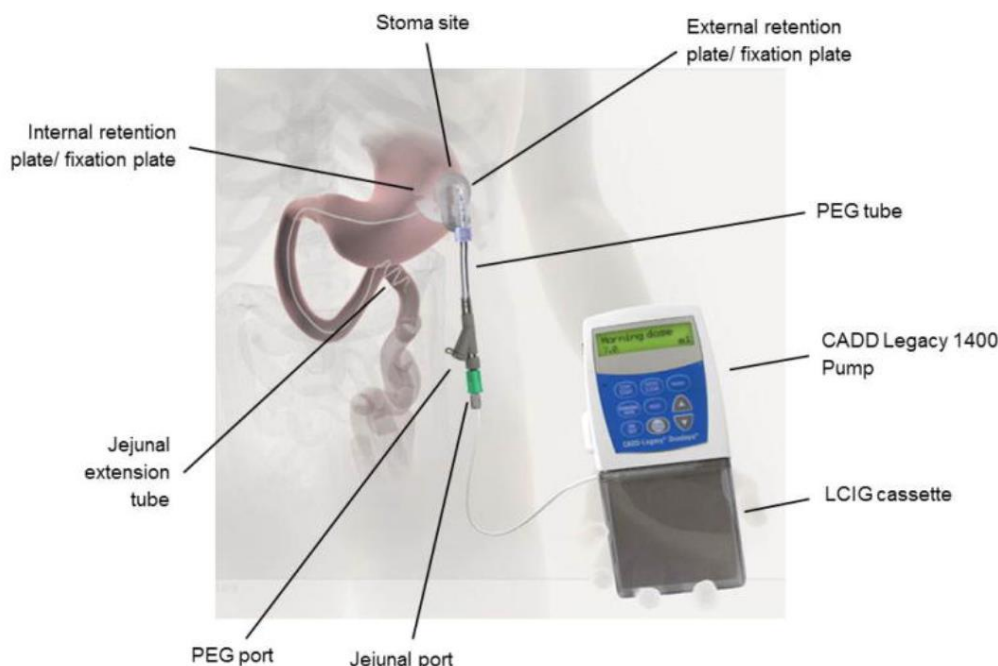


Figura 2: Sistema de administración de gel intestinal de duodopa (de Radio-Canada, 2014)

EL gel intestinal que observamos en la imagen se puede administrar directamente en yeyuno proximal a través de un tubo conectado a una bomba de infusión portátil.

2.5.2.2 Bomba de apomorfina

Consiste en una perfusión continua de apomorfina mediante una bomba. Ha demostrado ser eficaz para controlar las complicaciones motoras. Tiene un inicio de acción rápido, y es por este motivo por el cual también se hace uso de la apomorfina mediante inyecciones de rescate, ya que es capaz de abordar los periodos OFF⁵. [27]

2.5.2.3 Estimulación profunda

La DBS o estimulación cerebral profunda es una técnica que se emplea para tratar las fluctuaciones motoras, la discinesia y el temblor. Esta desarrollada en el apartado anterior ya

⁵ Periodo en el cual el paciente con EP tiene signos vitales de su enfermedad. Es cuando se considera que la medicación no está haciendo su efecto.

que se trata de una operación quirúrgica. Está demostrada su eficacia para el tratamiento de la ADP gracias a la realización de diferentes ensayos clínicos los cuales han intentado demostrar su validez.

La terapia de estimulación cerebral profunda o *DBS therapy* es un tratamiento quirúrgico que puede reducir algunos síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson. Es una operación no apta para todos los pacientes, y recomiendan analizar los pros y contras con cuidado. Esta cirugía consiste en el implante de electrodos que estimulan eléctricamente una parte del cerebro bloqueando las señales que causan los síntomas motores incapacitantes. Los electrodos están conectados a un generador implantado en el pecho del paciente, cerca de la clavícula, que envía impulsos eléctricos al cerebro. Un cable corre debajo de la piel desde el dispositivo que actúa como marcapasos implantado debajo de la piel hasta el desviador en su cerebro. [28]

Para comprender mejor cómo funciona esta cirugía, hay que entender que en la enfermedad de Parkinson las señales entre las células cerebrales no funcionan correctamente. Con esta estimulación eléctrica las células del cerebro se activan y se bloquea la señal que causa los síntomas incapacitantes de la enfermedad de Parkinson. La estimulación eléctrica puede ajustarse de forma no invasiva para aumentar al máximo los beneficios de la terapia.

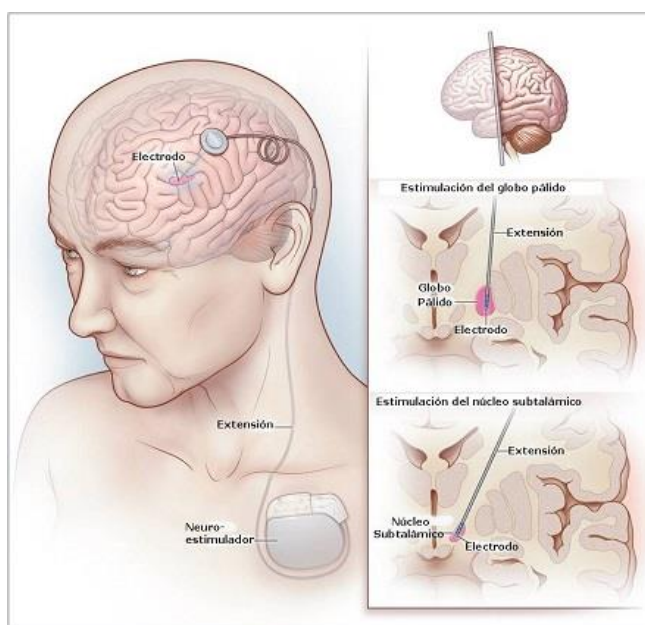


Figura 3: Representación de la técnica de estimulación cerebral profunda (de National Institutes of Health, 2010)

2.6 Problemática de la EP

La principal problemática que surge de la EP es que su tratamiento depende mucho de la información que el neurólogo es capaz de recopilar. A la vez, esta información depende de la capacidad del paciente de reconocer sus síntomas. Los médicos realizan la planificación del tratamiento con la ayuda de la información proporcionada por el paciente, bien mediante anamnesis, bien mediante diarios de Hauser. Esta información está sesgada y resulta incompleta ya que depende en gran medida de la capacidad de reconocimiento de los diversos síntomas por parte del paciente y de sus cuidadores. Además, a esto se une que en las etapas más avanzadas de la enfermedad el paciente presenta un espectro de síntomas no motores que le hacen muy difícil diferenciar la naturaleza e intensidad de los diversos síntomas. De esta forma, los ajustes terapéuticos resultan en muchos casos complejos y poco efectivos ya que no solo es que se basen en información incompleta y subjetiva, sino que el resultado de la intervención tampoco se puede evaluar de forma objetiva. Este hecho tiene un gran impacto

en la calidad de vida del paciente que necesita largos periodos de tiempo antes de conseguir optimizar su tratamiento.

A raíz de esta problemática son muchos los estudios que han intentado darle solución. Una de las posibles soluciones propuestas por diferentes grupos de investigación, es el desarrollo de sensores inerciales capaces de monitorizar el movimiento de los enfermos de EP. Un ejemplo es el sensor STAT-ON que analiza señales inerciales y los analiza mediante técnicas de ML para ofrecer al neurólogo un mapa de aparición de diversos síntomas motores. MoMoPa-EC es un ensayo clínico controlado aleatorio en grupos, que tiene como objetivo validar la utilidad clínica del sensor Stat-ON™.

3 Aprendizaje automático y análisis de datos

El análisis de datos de datos es un proceso que consiste en inspeccionar, limpiar y transformar datos con el objetivo de resaltar información útil, u identificar tendencias o patrones que aumenten la eficiencia para respaldar la toma de decisiones.

Con el paso de los años, Python se ha posicionado como uno de los lenguajes más importantes para el *data analytics*, ya que es el principal recurso para el desarrollo de herramientas que permiten este análisis, tratado y procesamiento de datos.

3.1 Preprocesamiento y calidad de datos

En los últimos años, el crecimiento masivo en la escala de los datos está siendo un factor clave en el escenario de procesamiento de datos. La eficacia de los algoritmos de extracción de conocimiento depende en gran medida de la calidad de los datos, la cual debe ser garantizada y optimizada mediante un preprocesamiento.

El preprocesamiento de los datos resulta esencial en el análisis de estos ya que se encarga de la limpieza de datos, su integración, transformación y reducción para la siguiente fase de análisis. Dentro de este proceso se incluyen todas las tareas necesarias para filtrar y transformar los datos permitiendo así su utilización en las etapas posteriores. Normalmente se trata de una parte que requiere un gran consumo de recursos y tiempo, ya que normalmente, en el proceso de captura de datos se pueden cometer errores, tanto humanos como por parte de los dispositivos que introduzcan diferentes sesgos en las medidas.

Esta etapa es especialmente sensible en el desarrollo de modelos de aprendizaje automático, ya que gran parte de la capacidad de generar de los modelos resultantes van a depender de la calidad y representatividad de los datos de entrenamiento. En este proyecto se hace uso de datos recogidos directamente por un sensor inercial, y también datos introducidos manualmente por neurólogos. ^[29]

Otra técnica que se puede utilizar cuando hablamos de la preparación de los datos para un posterior análisis es la técnica del enventanado. El enventanado o enventanamiento se diseña para analizar tramos concretos de señales continuas pudiendo así incorporar la temporalidad como un elemento más del entrenamiento. Es un proceso que consiste en recortar la señal en trozos sucesivos más pequeños. Existen diversas formas de realizar el enventanado, pero de forma genérica se hace tomando una serie de muestras sucesivas de la señal L (lo cual se denomina *window length*). Dispondremos de la señal original dividida en pequeños trozos enventanados.

Este enventanamiento puede hacerse con solapamiento o *overlap*, no teniendo por qué ser disjuntos estos pequeños trozos enventanados. El tamaño que elijamos de la ventana, el solapamiento o la elección de la propia ventana condicionarán el resultado obtenido.

Una vez hemos realizado el preprocesamiento de los datos, y nos encontramos con datos de calidad, y sobre los cuales creemos que se puede extraer información útil, nos faltaría realizar una extracción de características antes de poder realizar ML sobre estos datos.

La extracción de características es un proceso de reducción de dimensionalidad mediante el cual un conjunto inicial de datos que no están procesados se reduce en datos informativos y no redundantes, lo cual facilita los pasos posteriores de ML y generalización. Se espera que los datos reducidos contengan toda la información relevante de los datos de entrada, de modo que se puedan usar estos datos en lugar de los datos iniciales. ^[30]

Por ejemplo, una característica de los datos a la que se debe dar importancia es la frecuencia a la que se producen las señales del acelerómetro, ya que esta ofrece información sobre la marcha de una persona.

3.2 Machine Learning o aprendizaje automático

El ML o aprendizaje automático, es un método de análisis de datos que automatiza la construcción de modelos analíticos. Es una rama de la inteligencia artificial basada en la idea de que los sistemas pueden aprender de los datos, identificar patrones y tomar decisiones con mínima intervención humana. En los últimos años, ha tomado gran importancia ya que ha demostrado ser una herramienta muy eficaz para predecir patrones en grandes volúmenes de datos y para extraer información importante de estos.

3.2.1 Ciclo de vida de un modelo ML

Las tres fases generales en el ciclo de vida de un modelo de Machine Learning son la preparación de datos, el entrenamiento y tuning, y el monitoreo. En el proceso de inferencia es cuando realmente servimos el modelo para realizar predicciones o transformaciones.

El preprocesado de datos es un término muy amplio que puede incluir diferentes pasos, como la recopilación de datos, la limpieza de datos la ingeniería de características, etc. Suele ser el paso que consume más tiempo en el análisis, ya que los datos deben ser confiables y tener suficiente información para que el modelo de ML aprenda de ellos.

Además, debemos diferenciar entre dos tipos de datos durante el análisis: datos de entrenamiento y datos de prueba. Los datos de entrenamiento son la parte de los datos que usaremos para entrenar el modelo de ML, mientras que los datos de prueba son la parte de los datos que se usaran para evaluar el rendimiento del modelo al final del análisis. Esta división se realiza antes del paso de entrenamiento del modelo, ya que los datos de prueba se mantendrán separados hasta la etapa de evaluación. ^[31]

Una vez hemos realizado la división de estos datos, entrenamos nuestro modelo con los datos de entrenamiento, y lo validamos con los datos de validación. Esto ayudará a calcular en términos estadísticos el porcentaje de aciertos y fallos que predice nuestro modelo.

Gracias a estos valores podemos ir utilizando diferentes métodos de aprendizaje automático para encontrar aquel que mejor distribuye nuestros datos de manera estadística.

3.2.2 Modelos de aprendizaje automático

Los algoritmos de aprendizaje automático pueden aprender de 4 formas distintas: mediante un aprendizaje supervisado, un aprendizaje no supervisado, con aprendizaje semisupervisado o con aprendizaje por refuerzo.

Dado que en el presente proyecto se entrenarán los datos mediante el aprendizaje automático supervisado, se pondrá el foco en técnica mencionada. Los modelos de aprendizaje automático supervisado aprenden la relación entre las características de entrada de los datos y algunas etiquetas o salidas asociadas con datos conocidos determinados. Hay dos tipos de aprendizaje automático supervisado:

- Regresión: proceso de encontrar una función de mapeo para distinguir los datos en valores reales continuos
- Clasificación: proceso de encontrar una función de mapeo que ayude a separar los datos en múltiples clases categóricas, es decir, valores discretos/categóricos.

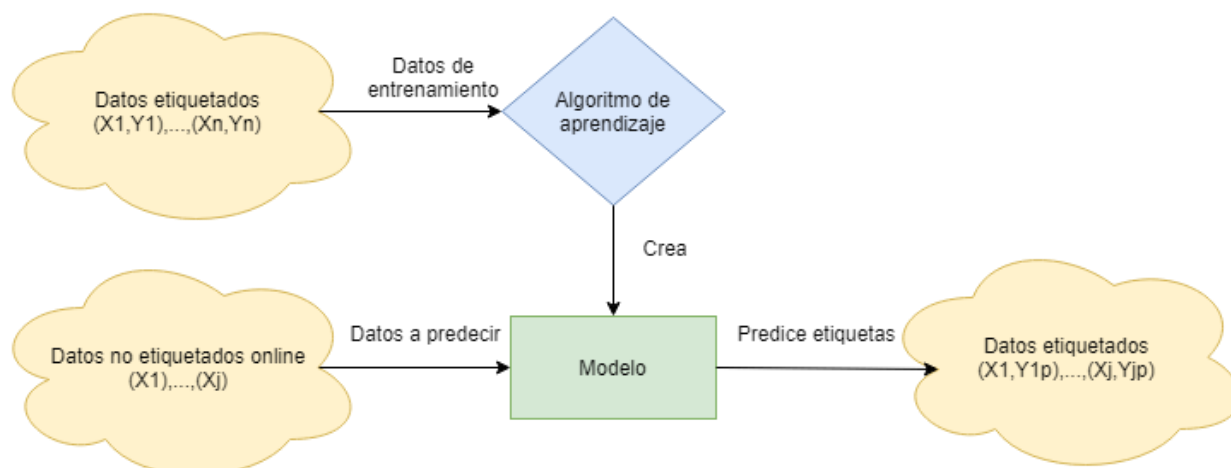


Figura 5: Esquema general de un modelo de aprendizaje automático supervisado (de Machine Learning para todos)

Una vez que el modelo se ha ajustado a un conjunto de ejemplos, que también se pueden denominar datos de entrenamiento, se puede usar para predecir/clasificar las etiquetas de datos nuevos no vistos. Hay muchos métodos diferentes de aprendizaje automático supervisado, por ejemplo, Random Forest, Support Vector Machines o Neural Networks (modelo base para Deep Learning).

Los modelos de aprendizaje automático no supervisados infieren patrones a partir de datos no etiquetados. La agrupación en clústeres y la reducción de la dimensionalidad son algunos ejemplos muy populares.

3.2.3 Métricas de evaluación de modelos en el Aprendizaje Automático

Existen varias métricas que pueden ayudar a medir el rendimiento de un modelo. En el aprendizaje automático, evaluar un modelo significa medir con qué precisión nuestras etiquetas predichas coinciden con las etiquetas del conjunto de datos de prueba. Para escoger una buena métrica de evaluación vuelve a ser importante conocer nuestros datos. En los datos que se estudian en el presente proyecto, no se pretende hacer una clasificación binaria, ya que debemos clasificarlos en un valor numérico que va desde el valor 0 al valor 23. Es por ese motivo, que utilizaremos métricas de evaluación de modelos de regresión. ^[32]

Las principales métricas de regresión usadas en Machine Learning son:

- Error absoluto medio (MAE)
- Error cuadrático medio (MSE)
- RMSE
- RMSLE
- R^2
- Varianza explicada

3.2.3.1 Error absoluto medio (MAE)

Se trata de la métrica de evaluación de modelos de aprendizaje Automático que se utilizará para puntuar el modelo del presente proyecto.

Es una métrica muy sencilla la cual calcula la diferencia absoluta entre los valores reales y los valores predichos. Lo que hace es sumar todos los errores que se han obtenido al realizar las predicciones de cada valor de datos, y hace la media de todos estos errores.

Las principales ventajas que ofrece este tipo de métrica es que el error que se obtiene está en la misma unidad que la variable de salida, y también que se trata de una métrica más robusta a los valores atípicos.

3.2.3.2 Error cuadrático medio (MSE)

El error cuadrático medio de un estimador mide la media de los errores al cuadrado, es decir, la diferencia entre el estimador y lo que se estima. La diferencia respecto a la métrica de regresión anterior es que el error cuadrático medio, al elevar al cuadrado los errores se asegura que todos los errores tienen el mismo signo, ya que, de otra forma, unos podrían ser negativos y los demás positivos.

La puntuación ideal del error cuadrático medio es un cero, esto indicaría que el estimador predice las estimaciones con una precisión perfecta, aunque esta no es posible en la mayoría de las situaciones.

3.2.3.3 Raíz del error cuadrático medio (RMSE)

Se trata de la raíz del error cuadrático medio. Es similar a la métrica de regresión anterior, con la diferencia que aplicamos una raíz cuadrada con el objetivo de obtener las unidades del problema en vez de tenerlas elevadas al cuadrado.

La diferencia que existe también respecto al MAE es que al ser el MAE más robusto que el RMSE, no le da tanta importancia a los valores atípicos como lo hace el RMSE, ya que, al elevar el valor absoluto de la diferencia al cuadrado otorga más importancia a los outliers.

3.2.3.4 Raíz del error logarítmico cuadrado medio (RMSLE)

Esta métrica de regresión calcula la raíz del error logarítmico cuadrado medio entre dos vectores numéricos. Se genera un vector no negativo donde cada elemento es una predicción para el elemento correspondiente del vector real.

3.2.3.5 R^2

También llamado coeficiente de determinación. Evalúa el rendimiento de un modelo de regresión lineal. Calcula la cantidad de variación que se produce en la variable dependiente de salida.

3.2.4 Métodos de *aprendizaje automático*

Para seleccionar los modelos que podrían funcionar mejor es importante saber con qué tipo de datos trataremos, para así poder enfocar nuestro análisis a utilizar aquellos métodos que sean los más adecuados. Cada método tiene sus ventajas y desventajas respecto a los demás, de ahí surge la importancia de conocer bien los datos que utilizaremos en nuestro estudio para así comprender cuales son aquellos que se ajustan más a nuestras necesidades. En este proyecto, los datos que se pretenden clasificar deben tomar valores discretos no

binarios, por lo que el foco debería estar en la búsqueda de métodos de aprendizaje de clasificación multivariable, o métodos de regresión. Algunos ejemplos de métodos de aprendizaje automático de regresión utilizados en este proyecto se presentan a continuación a nivel teórico.

3.2.4.1 Regresión Lineal

Se trata de un modelo matemático muy utilizado en estadística. La regresión lineal es un tipo de análisis de regresión utilizado para predecir el resultado de una variable categórica en función de las variables independientes. Es el más simple, ya que se basa en que la relación entre la variable independiente y dependiente es lineal. La recta de regresión son las rectas que mejor se ajustan al diagrama de dispersión generado por una distribución conjunta. [33]

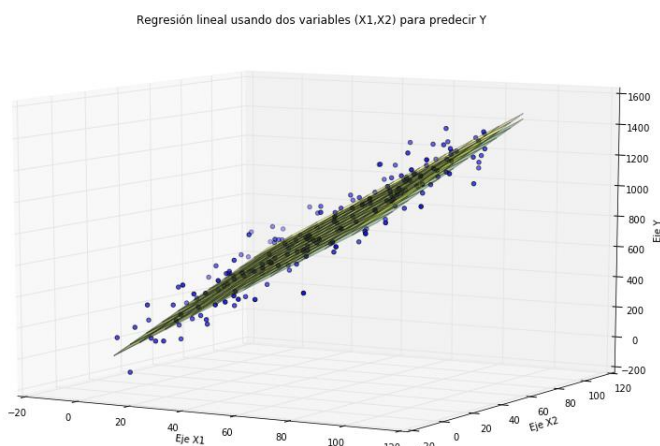


Figura 6: Gráfico Regresión lineal (de Machine Learning para todos)

3.2.4.2 Regresión Logística

Se trata de un tipo de análisis de regresión similar a la regresión logista. También se utiliza para predecir el resultado de una variable categórica en función de las variables independientes como la regresión lineal. La diferencia recae en la ecuación. Se basa en que la relación entre la variable independiente y dependiente viene dada por la función sigmoideal. Representada en la figura inferior. [34]

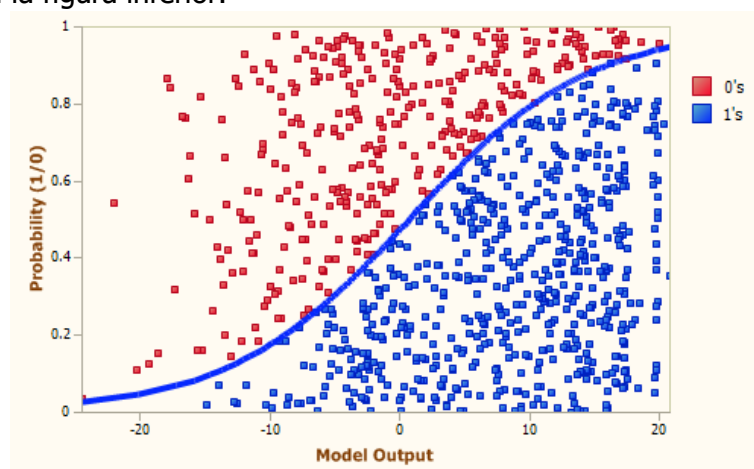


Figura 7: Gráfico regresión logística (de Stat Developer)

3.2.4.3 Árboles de decisión

Un árbol de decisión está compuesto por nodos que representan decisiones deterministas basadas en variables y aristas que representan los posibles valores de una variable, que se utilizan para enlazar con el siguiente nodo o una hoja, con una decisión de clase. Cada nodo representa una pregunta y el borde del nodo que conduce al siguiente nodo representa el camino tomado en función de la respuesta. El nodo hoja o nodo terminal del árbol representa una etiqueta de clase como resultado de la predicción. [35]

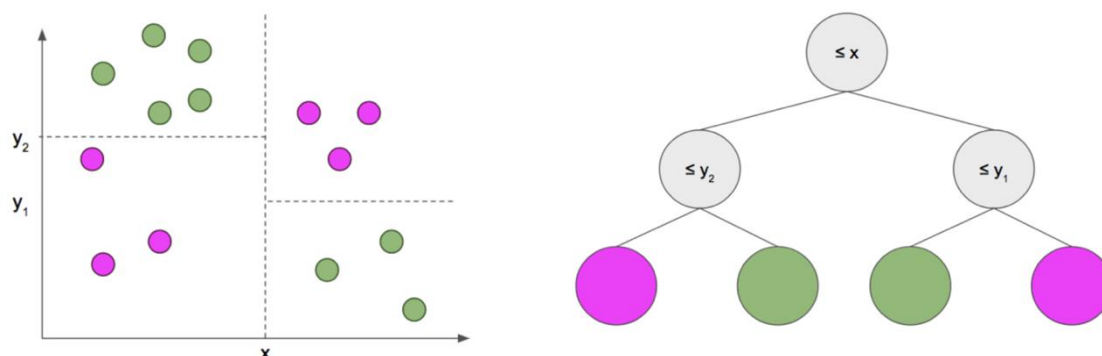


Figura 8: Diagrama sobre Árboles de decisión (de Book down)

3.2.4.4 Random Forest (RF)

Se basan en lo que se conoce como árboles de decisión. Construye una estructura de ramificación binaria en forma de árbol, que luego podemos atravesar para encontrar una solución. Esto generalmente implica una alta probabilidad de sobreajuste y, por lo tanto, RF es una excelente opción para reducir el sobreajuste mediante la construcción de más de un árbol de decisión, cada uno entrenando diferentes partes aleatorias del mismo conjunto de entrenamiento. Estos árboles entrenados luego se pasan a través de un proceso de votación para hacer una elección por consenso.

RF puede funcionar muy bien con datos categóricos o semicontinuos, o incluso con datos ruidosos o escasos con muchos valores faltantes. Por el contrario, el coste computacional suele ser elevado, tanto en memoria como en tiempo. [36]

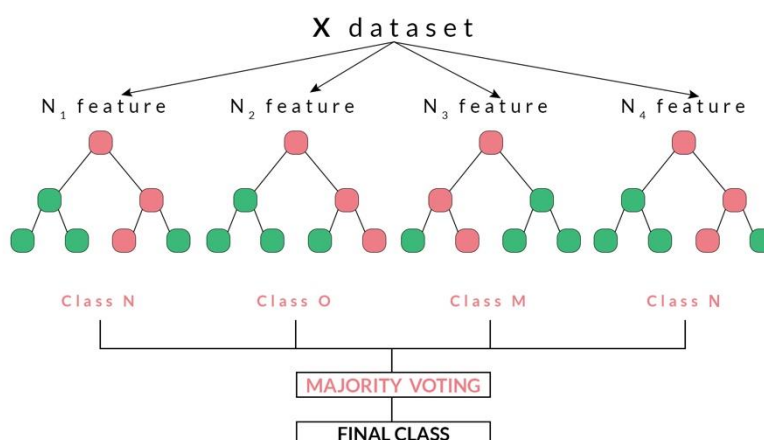


Figura 9: Diagrama explicativo sobre el método Random Forest (de Dot Net Tutorials)

3.2.4.5 Support Vector Machine (SVM)

Es un algoritmo de aprendizaje automático supervisado que consiste en un hiperplano o un conjunto de estos en un conjunto espacial de N dimensiones (o infinitas). El SVM correlaciona datos a un espacio de características de grandes dimensiones de forma que los puntos de datos se pueden categorizar, incluso si los datos no se pueden separar linealmente de otro modo. [37]

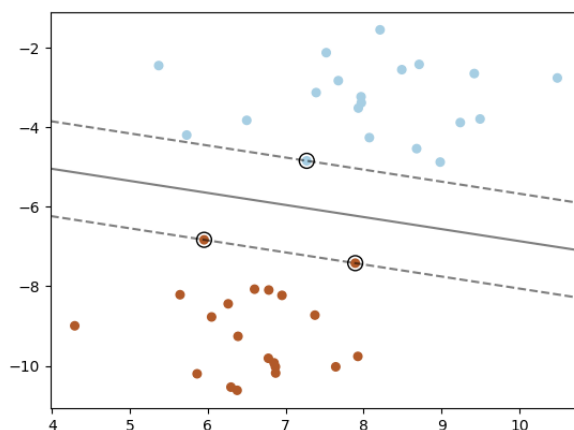


Figura 10: Gráfico explicativo del comportamiento de SVM (de Unipython)

3.2.4.6 Regresión de Ridge

Se trata de un tipo de análisis de regresión lineal. También se utiliza para predecir el resultado de una variable categórica en función de las variables independientes. La diferencia recae en que los coeficientes no se estiman mediante mínimos cuadrados ordinarios (OLS), sino que se estiman mediante estimadores, estos estimadores se llaman "Ridge Estimators". Este estimador está sesgado, pero tiene una varianza menor que el estimador de OLS. [38]

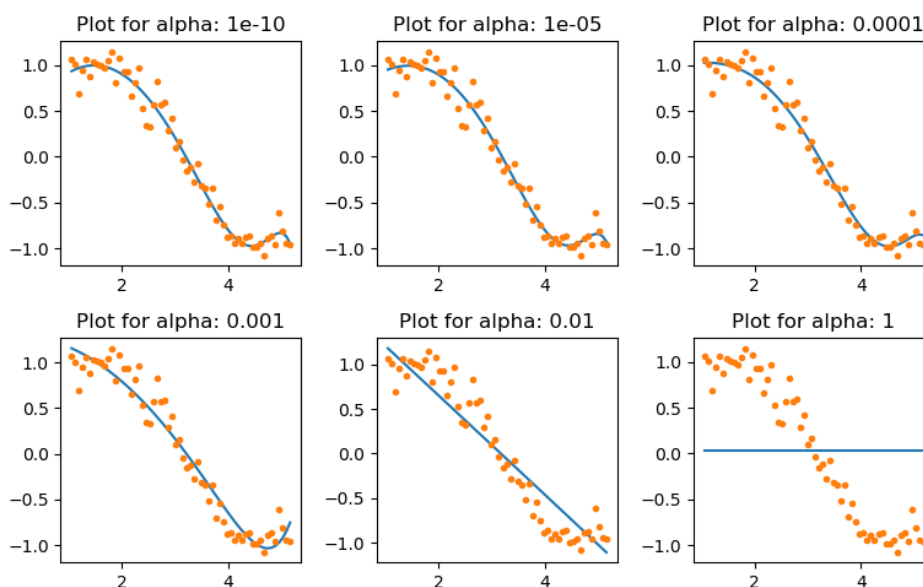


Figura 11: Diagrama explicativo del comportamiento de la regresión de Ridge. Observamos la diferencia cuando el parámetro α toma diferentes valores (de Machine Learning para todos)

3.2.4.7 Regresión de Lasso

La regresión de Lasso permite reducir o regularizar coeficientes para evitar el sobreajuste. Este tipo de regresión se utiliza cuando el conjunto de datos muestra una alta multicolinealidad⁶ o cuando desea automatizar la eliminación de variables y la selección de características. Esto se consigue gracias a que en la regresión de Lasso la suma de los valores de los coeficientes se penaliza, para así poder evitar esos errores de predicción. Los coeficientes de determinación en la regresión Lasso se reducen a cero utilizando la técnica de "contracción". [39]

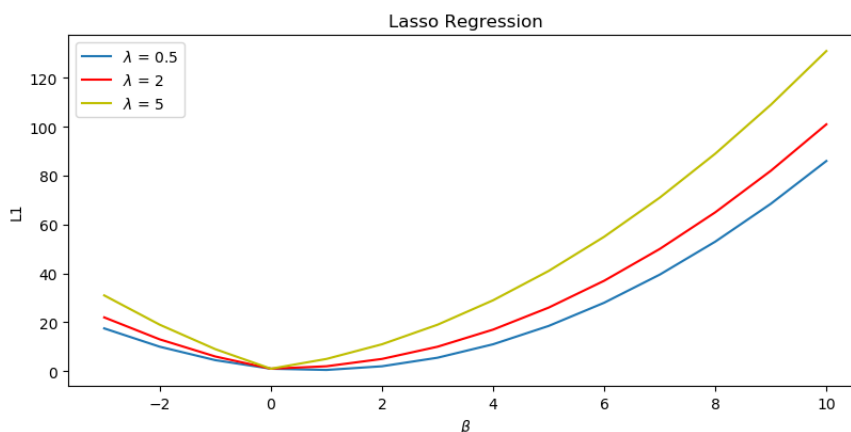


Figura 12: Gráfico de la regresión de Lasso (de Book down)

3.2.4.8 Regresión SGD

El descenso de gradiente estocástico se trata de un enfoque eficiente para ajustar clasificadores y regresores lineales bajo funciones de pérdida convexa. [40]

Las ventajas que ofrece el descenso de gradiente estocástico son:

- Eficiencia
- Facilidad de implementación

Las desventajas que incluyen son:

- El SGD requiere de una serie de hiperparámetros
- EL SGD es sensible al escalamiento de las características

3.2.4.9 Elastic Net

Se trata de un método de regresión que combina las dos variantes regularizadas más populares de regresión lineal: la regresión Ridge y la regresión Lasso. Ridge utiliza una penalización de L2 y Lasso utiliza una penalización L1, de esta manera, elastic net utiliza tanto una como la otra. [41]

3.2.4.10 K-nearest Neighbours Regression

La regresión KNN es un método que aproxima la asociación entre variables independientes y el resultado continuo realizando promedios en las observaciones de regiones próximas. Cuando hay muchas variables independientes se vuelve un método poco práctico.

⁶ La multicolinealidad en el conjunto de datos significa que las variables independientes están muy relacionadas entre sí y un pequeño cambio en los datos puede provocar un gran cambio en los coeficientes de regresión.

3.2.5 Estudios anteriores

Hasta este momento son muchos los estudios que se han realizado para obtener más información sobre la EP. Muchos de ellos hacen uso de señales tomadas por acelerómetros y analizan estos datos con técnicas de ML o Deep Learning.

Los objetivos principales de estudio de la EP se basan en:

- La predicción de la presencia de la enfermedad
- La predicción de los momentos de ON y OFF
- El grado de avance de la EP
- La evaluación del nivel de dosis de medicación recetado

Algunos de estos estudios, como el realizado por Srishti Grover et Al. ^[42] hacen uso de mensajes de audio de pacientes de Parkinson, para aplicar algoritmos de Deep Learning para estudiar el avance de la EP. Los datos de entrada en este estudio son 16 señales de audio de pacientes con EP, y usan como variable de salida el valor total de la puntuación de UPDRS. La precisión de la clasificación obtenida en este estudio es del 62,73 % para los datos de prueba. En este estudio, también se hizo el cálculo con las mismas técnicas, pero modificando los datos de la variable de salida. Cuando esta variable se trataba de la puntuación de la UPDRS Motora, la precisión de la clasificación fue de un 81,66 % para los datos de prueba.

Otro artículo escrito en 2020 titulado "A deep learning approach for prediction of Parkinson's disease progression" ^[43], propone un modelo de red neuronal que utiliza datos de pacientes con EP para realizar una predicción de la progresión de la EP. Usan los datos de la UPDRS y audios de voz de 42 pacientes con EP. En primer lugar, realizan emplean el análisis de componentes principales para reducir la dimensionalidad, luego, introducen el espacio de características de entrada reducido en el modelo DNN propuesto y analizan el rendimiento de predicción de la EP mediante la predicción del puntaje Motor y TotalUPDRS. La precisión de predicción del modelo se mide mediante el error absoluto medio, el error cuadrático medio y el coeficiente de determinación.

Los resultados obtenidos en este estudio se ven representados en la siguiente figura.

Batch size	Measure	MAE	RMSE	R ²
4	Motor-UPDRS	0.960	1.722	0.954
	Total-UPDRS	1.688	2.826	0.935
8	Motor-UPDRS	0.926	1.422	0.970
	Total-UPDRS	1.334	2.221	0.956
12	Motor-UPDRS	0.967	1.749	0.954
	Total-UPDRS	1.469	2.540	0.944
16	Motor-UPDRS	0.839	1.632	0.958
	Total-UPDRS	1.823	2.755	0.942
20	Motor-UPDRS	1.310	2.624	0.893
	Total-UPDRS	1.397	2.576	0.940
24	Motor-UPDRS	0.993	1.859	0.946
	Total-UPDRS	1.315	2.314	0.952

Figura 13: Puntuación obtenida en el estudio realizado en 2020 que propone predecir la progresión de la EP

El estudio realizado en 2012 "Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease." ^[44] desarrolla un algoritmo que proporciona una evaluación objetiva, continua y automatizada de las características clínicas de bradicinesia y discinesia en la EP. En este estudio se desarrolla un algoritmo que calcula las puntuaciones de discinesia y bradicinesia cada dos minutos durante 10 días. Estos datos se compararon con las escalas de

calificación convencionales para la EP. El algoritmo predijo la escala de calificación de discinesia clínica AIMS con un margen de error del 95%.

El estudio publicado en 2019 "Detecting Parkinson's disease with sustained phonation and speech signals using machine learning techniques." [45] investiga el procesamiento de señales de voz para detectar la EP. El enfoque utilizado evalúa el uso de 18 técnicas de extracción de características y 4 métodos de ML para clasificar los datos obtenidos a partir de tareas de habla y fonación sostenida. Los resultados obtenidos para el canal AC fue una precisión de 94.55%, AUC de 0.87 y un EER 19.01%. Para el canal SP, los resultados fueron una precisión del 92,94%

Con respecto al uso de aceleradores o sensores vestibles con el objetivo de analizar el movimiento de los pacientes con EP, encontramos muchas publicaciones. Una de las más relevantes y semblantes al estudio presentado, es el estudio publicado en 2017 llamado "Continuous Assessment of Levodopa Response in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors" [46] el cual tenía como objetivo resumir la evidencia de validez del rastreador de actividad de muñeca (Fitbit) para estimar métricas relacionadas con la EP. Tenía como objetivo utilizar sensores portátiles para cuantificar la respuesta a la dosis de medicamento recetada. El objetivo era cuantificar el temblor, la bradicinesia y la discinesia en personas con EP. Trece individuos fueron instrumentados con sensores de movimiento de muñeca y tobillo y grabados por video. Los pacientes fueron evaluados utilizando la escala de calificación de la EP unificada (EPDRS-III) al comienzo y al final de la recopilación de los datos. La precisión de los algoritmos se evaluó comparando las puntuaciones con las calificaciones de los médicos utilizando un análisis de características operativas del receptor (ROC). Los resultados que se obtuvieron para temblor, bradicinesia y discinesia fueron un área ROC mayor a 0.8.

En 2022 se publicó el artículo "Comparison of the Results of a Parkinson's Holter Monitor With Patient Diaries, in Real Conditions of Use: A Sub-analysis of the MoMoPa-EC Clinical Trial" [47], el cual incluye 84 pacientes de la cohorte de MoMoPa-EC, un estudio clínico que investiga el efecto que el sensor vestible STAT-ON puede tener en la práctica clínica habitual como herramienta que permite la monitorización ambulatoria automática de pacientes con EP. EL objetivo de este estudio es analizar la concordancia entre los diarios de Hauser y el sensor STAT-ON. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

- Un coeficiente de correlación intraclase de 0,57 para el tiempo OFF, 0.48 para el tiempo en ON y 0.65 para el tiempo con discinesias.
- La máxima correlación Spearman fue de -0.63 entre la fluidez Media (una de las variables que ofrece el sensor) y el factor 1 de la escala UPDRS.

A continuación, en la Tabla 2, se resumen algunos de estos estudios y sus puntuaciones en los métodos de clasificación, regresión o redes neuronales conseguidos, y el tipo de datos que han utilizado para su estudio.

Tabla 2. Estudios realizados anteriormente con uso de datos de pacientes con EP

Estudios realizados	Autores	Tipo de datos utilizados	Métodos de clasificación	Puntuación
<i>Predicting Severity Of Parkinson's Disease Using Deep Learning</i>	Srishti G, Saloni B., Akshama, Abhilasha Y, Seeja	Audios de voz de 16 pacientes con EP	DNN Classifier	Classification Accuracy - Train: 94,4 % - Test: 62,73 %

<i>A deep learning approach for prediction of Parkinson's disease progression</i>	Shahid AH, Singh MP.	Audios de voz de pacientes con EP	DNN Classifier	Representada en la tabla 2.
<i>Detecting Parkinson's disease with sustained phonation and speech signals using machine learning techniques</i>	J. Almeida, P. Rebouças, T. Carneiro, Wei, R. Damaševičius, R. Maskeliūnas, V. Albuquerque	Audios de voz de pacientes. Canal AC (micrófono de cardiode acústico).	KNN, MLP y SVM	EER, AUC, DET, curvas de precisión, especificidad y sensibilidad. - AUC: 0,87 - ERR: 19,01% - Precisión: 94,55%
<i>Continuous Assessment of Levodopa Response in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors.</i>	Pulliam CL, Heldman DA, Brokaw EB, Mera TO, Mari ZK, Burack MA	Sensores de movimiento de muñeca y tobillo, y grabaciones de video	Análisis de características operativas del receptor: ROC área	ROC area > 0.8 R = 0.81, con las puntuaciones de UPDRS III
<i>Comparison of the Results of a Parkinson's Holter Monitor With Patient Diaries, in Real Conditions of Use: A Sub-analysis of the MoMoPa-EC Clinical Trial</i>	Pérez-López C, Hernández-Vara J et al.	Sensores inerciales de la cadera	Correlación intraclase, correlación Spearman	Coeficiente correlación intraclase: - 0,57 para el tiempo OFF - 0.48 para el tiempo en ON - 0.65 para el tiempo con discinesias Correlación Spearman: - 0.63 entre la fluidez Media (variable que ofrece el sensor) y el factor 1 de la escala UPDRS.

4 Metodología

En el presente proyecto se busca realizar un modelo matemático basado en técnicas de ML que sea capaz de realizar una evaluación objetiva del avance de la EP. Además, se pretende localizar e identificar las características más notorias para esta evaluación. Se utilizan datos obtenidos por el sensor STAT-ON.

4.1 El sensor Stat-ON™

Stat-ON™ es un sensor inercial vestibular certificado como dispositivo médico clase IIa que se encuentra en el mercado desde 2019. Este sensor monitoriza y analiza el movimiento de los pacientes obteniendo como resultado un registro temporal. El sistema proporciona información numérica y gráfica de la presencia y distribución de los síntomas motores más relevantes asociados con la EP.

El sensor mide 90 mm³ x 62,5 mm³ x 21,2 mm³ y pesa 86 gramos y está compuesto por dos aceleradores triaxiales y dos microcontroladores. El primer microcontrolador gestiona los procesos internos del sistema e incorpora capacidades de comunicación Bluetooth Low Energy, y el segundo contiene un núcleo Cortex-M4 que funciona a una frecuencia de reloj principal de 168 MHz.

Tiene una duración de batería de 56 horas, 7 días para un funcionamiento continuo en condiciones normales de 8 horas por día. Además, el sistema es resistente al agua, al calor y a la intemperie (IP65). El sensor brinda la posibilidad de almacenar los datos crudos del acelerómetro principal dentro de una tarjeta microSD. El acelerómetro principal es un LIS3DH configurado con un fondo de escala de ±8g y una frecuencia de muestreo de 40Hz. ^[48]

4.2 Propuesta del sistema de análisis de datos para clasificación de EP

En el presente proyecto se cuenta con los datos recogidos por el acelerómetro incorporado en el sensor STAT-ON, los datos recogidos por los diarios de Hauser rellenos por los pacientes, y los datos de la evaluación del neurólogo durante tres visitas realizadas en un periodo temporal de 6 meses. Los pacientes llevan el sensor colocado en el lado izquierdo de la cadera durante un mínimo de tres días seguidos y hasta que la batería del dispositivo se agote. Durante estos días rellenan también el diario de Hauser, y después, acuden a consulta con un neurólogo. Este esquema se repite 3 veces por paciente dejando 3 meses entre las diferentes visitas.

La propuesta del sistema de análisis de datos para clasificación de la EP que se propuso fue la que muestra el siguiente diagrama:

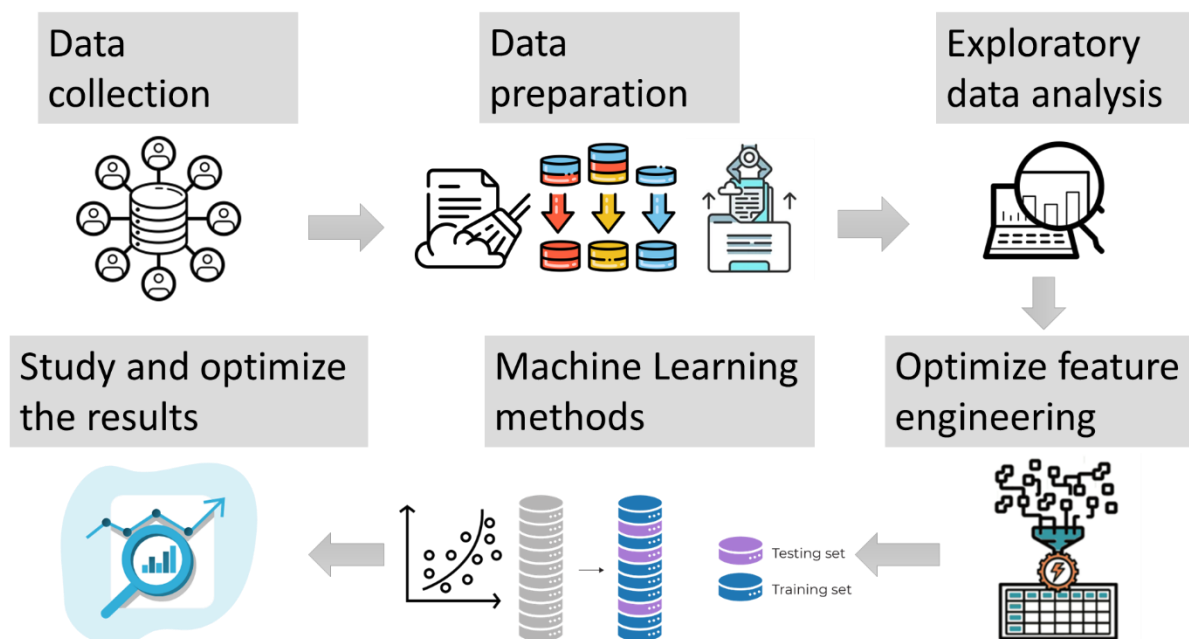


Figura 14: Propuesta del sistema de análisis de datos para clasificación de la EP

El primer paso para poder completar el objetivo principal del proyecto es realizar el preprocesamiento de los datos. Este proceso es muy importante ya que probablemente, de éste dependerá que nuestro modelo de predicción sea eficaz o no. Los datos con los que contamos están en una base de datos en archivos comprimidos. Por lo que lo primero que se realizará será una extracción de estos archivos para colocarlos de manera ordenada y de fácil acceso para poder realizar los siguientes pasos a este de manera óptima y fácil.

Los datos del acelerómetro tienen una frecuencia de muestreo de 40 Hz. En un primer proceso de filtrado debemos comprobar que la frecuencia de muestreo se mantiene constante y descartar aquellos tramos de señal en las que no se cumplan. Además, se debe comprobar la coherencia de las fechas marcadas desde el sensor. En resumen, en este primer proceso de filtrado se deben descartar todos aquellos tramos de monitorización en los cuales no se cumpla un mínimo requisito de continuidad y coherencia. Este requisito mínimo de continuidad se obtiene de la valoración del tiempo de ocurrencia de los síntomas relevantes de la EP.

Acto seguido, se realiza la primera agregación temporal de los datos. En esta agregación transformaremos los datos crudos y filtrados en un conjunto de datos más pequeño que contenga las características por minuto de la señal. Es decir, realizaremos un inventariado de 60 segundos. El tamaño del inventariado viene dado por el tiempo mínimo de aparición de los síntomas relevantes de la EP. Un minuto es tiempo suficiente como para extraer información de la movilidad del paciente y las características del movimiento patológico asociado a la EP. Las características extraídas de esta primera agregación son de carácter temporal y frecuencial como la media, la desviación estándar, FFT y otros de cada minuto.

Una vez realizada la primera agregación temporal se debe proceder a una segunda agregación temporal la cual contenga las características más importantes por día.

Después de realizar una reducción de los datos a valores por cada día de monitorización, se realizará una última agregación temporal, para que cada paciente represente un único conjunto de características durante toda la monitorización que facilite los siguientes procesos de desarrollo algorítmico.

Una vez contamos con esos datos, se pasará a realizar un estudio con técnicas de ML para lograr nuestro objetivo final, generar un modelo matemático que sea capaz de realizar una evaluación objetiva del avance de la EP.

5 Implementación

Para detectar el grado de avance de la EP, el enfoque propuesto en el presente proyecto se basa en analizar los datos de movimiento de pacientes con EP. El movimiento de los pacientes con EP tiene unas características frecuenciales que lo hacen diferente al movimiento no patológico. La figura 15 muestra el diagrama que describe los pasos seguidos en este enfoque.

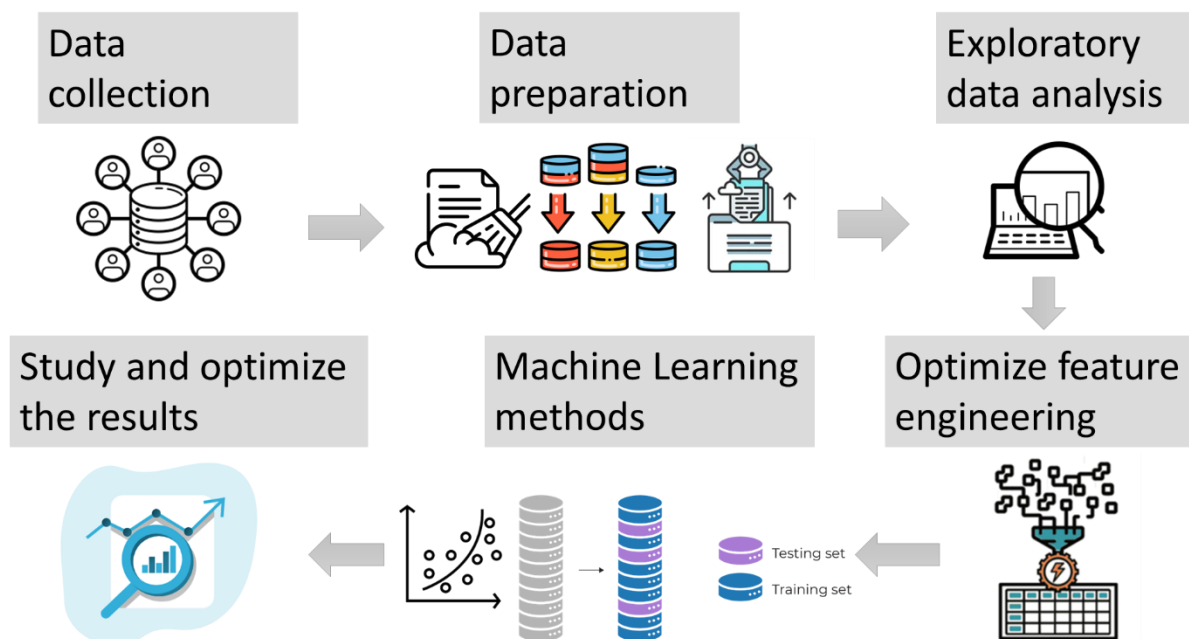


Figura 15: Diagrama propuesto en metodología y el cual se ha llevado a cabo en la implementación

Los datos utilizados en este proyecto provienen directamente del sensor que diferentes pacientes con EP han llevado en la cadera durante varios días. Desde el CSAPG se encargan de la distribución de los sensores en los domicilios de los pacientes, también se encargan de la recogida de estos sensores, y de digitalizar los cuestionarios contestados por los neurólogos o diarios de Hauser. Cada paciente tiene asignado un número de usuario identificativo el cual servirá más tarde para relacionar los datos del sensor, con los datos de visita al neurólogo de un mismo paciente. Los datos sobre las visitas se van guardando de forma consecutiva en otro fichero aparte. Se utiliza la escala UPDRS para conocer el estado de avance de la EP. Los datos de sensor que se hacen uso en este proyecto son los que provienen directamente del acelerómetro (datos en crudo).

El primer paso después de la recolección de datos es la preparación, filtrado y transformación de las señales continuas de aceleración. En el apartado 5.3 se explica con mayor detalle el preprocesamiento de los datos. Los datos que provienen del sensor se deben limpiar, normalizar y estudiar en detalle para conseguir unos datos de calidad, ya que la efectividad de nuestro modelo de predicción dependerá en gran parte de ello.

Una vez se obtienen unos datos ordenados, limpios y con el menor número de errores posibles que se hayan podido detectar, se realiza un estudio exploratorio de los datos. Qué tipo de datos tenemos y que queremos hacer con estos datos, son dos de las grandes preguntas que se deben responder en este punto, y se deben tener presentes durante todo el proceso. Una vez se tienen claros todos estos aspectos, se busca la optimización de datos para conseguir los mejores resultados.

5.1 Participantes

En el momento de la ejecución del proyecto, en este estudio se habían incluido 164 pacientes con EP moderada-grave y al menos dos horas diarias de Off. Para la recolección de los datos tratados en este estudio, los pacientes rellenaron un diario de fluctuaciones motoras durante un mínimo de tres días en sus domicilios, mientras llevaban puesto un dispositivo en la cintura que medía, entre otras cosas, la aceleración del movimiento del paciente (STAT-ON de S4C). En la visita basal del estudio se administró la Unified Parkinson Disease Scale (UPDRS) a todos los pacientes.

En la figura 16 está representado el diagrama de flujo de los pacientes y monitorizaciones que se han descartado durante todo el proceso de obtención de los datos finales.

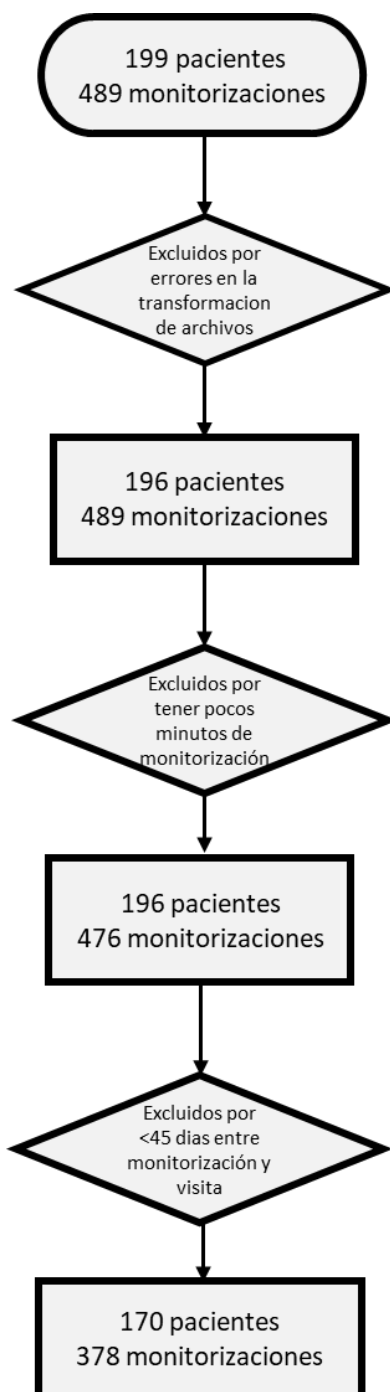


Figura 16: Diagrama de flujo de pacientes y monitorizaciones que se han descartado en los diferentes procesos

5.2 Escala UPDRS

Los datos de visita al neurólogo están basados en la escala UPDRS. Contamos con los valores de cada uno de los factores (del uno al cinco), y con el valor correspondiente del sumatorio de UPDRS II, III y IV.

Esta escala mide el funcionamiento mental, la conducta, el ánimo, las actividades de la vida diaria de los pacientes y la función motora. Se realizan cuestiones sobre cada uno de los apartados mencionados anteriormente y se puntúa en una escala numérica.

Las subescalas de la UPDRS son:

- Subescala I: Estado mental, comportamiento, humor. Se observa el deterioro intelectual, la alteración del pensamiento, la depresión y la motivación.
- Subescala II: Actividades cotidianas. Se observa el lenguaje, la salivación, la deglución, la escritura, cortar alimentos y manejo de cubiertos, cuestiones relacionadas con la higiene y la vestimenta, las caídas, bloqueos, la deambulación, el temblor y las quejas sensitivas (entre otros).
- Subescala III: Exploración motora. Se observa el habla, la expresión facial, el temblor en reposo, la rigidez, el movimiento de pinza, la agilidad de las extremidades inferiores, la postura, la marcha y la bradicinesia (entre otros)
- Subescala IV: Complicaciones del tratamiento. Se observan las discinesias, las fluctuaciones clínicas, el dolor, la incapacidad y otras complicaciones como vómitos, insomnio.

La UPDRS también tiene unas puntuaciones asociadas a seis factores. Estos son:

- Factor 1: Bradicinesia o paso
- Factor 2: Temblor en reposo
- Factor 3: Rigidez
- Factor 4: Bradicinesia en el lado izquierdo
- Factor 5: Bradicinesia en el lado izquierdo
- Factor 6: Temblor postural

5.3 Librerías Utilizadas

El presente proyecto está realizado en lenguaje Python. Las librerías de Python responden al conjunto de implementaciones que permiten codificar este lenguaje, con el objeto de crear una interfaz independiente. Es importante hacer buen uso de estas, ya que pueden aportar ayuda y herramientas muy útiles para el proyecto. Las librerías principales que se han utilizado para codificar el sistema de predicción son Pandas, Scikit-learn, NumPy, Matplotlib, SciPy, datetime y otras.

- Pandas: Se trata de una librería especializada en el manejo y análisis de estructura de datos.
- NumPy: Se trata de una librería muy utilizada para la computación científica y la manipulación de datos en Python. NumPy ofrece funciones matemáticas integrales, rutinas de álgebra lineal, transformadas de Fourier y más. Y, además, es fundamental para el manejo de arrays numéricos multidimensionales. En esta librería vienen funciones matemáticas de gran uso como son la media, la desviación estándar, el valor absoluto de un número y otras.
- Datetime: El módulo datetime proporciona clases para poder manipular fechas y horas. Es una librería la cual permite trabajar de manera muy fácil y cómoda. Con esta podemos manipular las fechas de manera que podemos acceder muy fácilmente al mes, día o año de una fecha, podemos realizar la diferencia entre dos fechas para saber cuan separadas

temporalmente se encuentran, y otras funciones de mucha utilidad cuando se tienen datos en que una de las características importantes de estos datos es la temporalidad.

- Scikit-learn: Proporciona herramientas simples y eficientes para el análisis predictivo de datos. Es accesible para todos ya que es de código abierto y, además, es reutilizable en varios contextos. Está basado en NumPy, SciPy y matplotlib. Es una librería muy utilizada para el uso de Machine Learning en Python. Contiene métodos y funciones tanto de clasificación, regresión como Clustering. También se puede utilizar para preprocesamiento de datos (extracción de features y normalización), para selección de modelos (comparar, validar y escoger parámetros y modelos) y para reducción de dimensionalidad (para reducir el número de variables a considerar).

5.4 Implementación del código

Para lograr el objetivo final del proyecto que es obtener un modelo de predicción con métodos de ML que ayude a definir el grado de avance de la EP, se han seguido una serie de pasos para la generación del código del programa informático. El esquema general que se ha seguido se ve representado en la siguiente tabla:

Tabla 3. Pasos en la implementación del código del programa

Paso 1: Transformación datos	Los datos se encuentran en un formato propietario de la empresa desarrolladora. Utilizando las librerías de Matlab proporcionadas, se convierte el formato. Se genera una nueva estructura de carpetas. Se comprueba la frecuencia de muestreo de los datos y la coherencia en la temporalidad. Se aplica un filtro que descarta los datos que no cumplen los anteriores dos requisitos
Paso 2: Extracción de características y primer filtrado de datos	Se extraen características basadas en ecuaciones matemáticas. Se realiza el análisis de componentes principales
Paso 3: Agregación temporal por minutos	Se realizan descartes de aquellas partes de la señal donde no existe continuidad y se realiza una agregación temporal por minutos.
Paso 4: Filtrado de datos	Se descartan los datos que no representen suficiente movimiento. Para determinar aquellos tramos sin movimiento se buscan las características que definan el nivel de movimiento mínimo aceptable.
Paso 5: Agregación Temporal por día	Se descartan los datos que no cumplen un mínimo de monitorización por día. Se calculan nuevas características de cada conjunto de datos pertenecientes a un mismo día. Se realiza la agregación temporal por día.
Paso 6: Agregación temporal por monitorización de paciente	Se realiza una agregación temporal por monitorización de paciente manteniendo las características de monitorización de los días con mayor y menor movimiento y se calculan un conjunto nuevo de características sobre el conjunto de datos de todos los días.

Paso 7: Métodos de Regresión

Se utiliza el error absoluto medio como métrica de evaluación de los modelos de regresión.

Se aplica validación cruzada para definir los valores de entrenamiento y los de prueba.

Se definen las estrategias de hiperparametrización para los siguientes métodos de regresión:

- Regresión Lineal y logística
- Árboles de Decisión
- Random Forest
- Regresión SVM
- Regresión Ridge
- Regresión Lasso
- KNeighbors Regression
- Gaussian Regression
- SGDR Regression
- PLS Regression
- Elastic Net

5.4.1 Paso 1: Transformación de los datos

El formato de los datos es específico de la empresa que fabrica el sensor, pero proporciona una serie de librerías para poder acceder y tratar los archivos. Con la ayuda de Matlab y la librería proporcionada por la empresa, se realiza el cambio en el formato de datos particular de la empresa a un formato comercial. Los datos se encuentran almacenados de la siguiente forma: se ubican dentro de subcarpetas, ordenadas según el ID del paciente, dentro de esta subcarpeta se encuentran dentro de otra carpeta la cual contiene el archivo de interés en formato rar.

Algunos archivos tenían un error y el formato .rar estaba corrupto. A estos archivos hubo que tratarlos de manera diferente para poder extraer los datos de su interior. Había algunas otros que contenían errores con el nombre del ID del paciente, ya que este era diferente al esperado. Se hizo uso de funciones de la librería OS, las cuales son de gran ayuda para la generación de directorios y carpetas en Python, para crear el nuevo directorio con todas las subcarpetas que eran necesarias. Se necesitaba de una estructura específica dentro de las cuales se copiarán los datos descomprimidos. De esta manera los datos estarían ordenados y colocados estratégicamente para su posterior análisis.

Se trataron de corregir todos los errores que había con los archivos, directorios y formatos, y aquellos datos que no se pudieron corregir, se descartaron.

Al inicio de la extracción se contaba con un número total de 199 pacientes y 489 monitorizaciones, después de realizar la extracción, se mantuvieron 196 pacientes con 478 monitorizaciones, los descartes fueron debidos a archivos vacíos, y errores con la lectura que no fueron posible de solventar.

El siguiente paso fue leer los archivos, y convertirlos en formatos manejables. El sensor recoge datos de aceleración en los tres ejes, y también de la fecha en la cual están tomados esos datos. Para el trabajo de transformación de estos datos en Python, se usó básicamente la librería "pandas", ya que estos datos estarán dispuestos de Data Frames.

A medida que se leían los datos se fueron comprobando posibles errores, como, por ejemplo, archivos vacíos, o errores de coherencia de fecha. Aquellos archivos que dieron problemas a la hora de leer se separaron, y se analizaron manualmente para tratar los errores.

Además, se comprobó que todos los segundos se hubieran recogido enteros con una frecuencia de muestreo de 40 Hz. Esto quiere decir que contuviesen un mínimo de 39 y un máximo de 41 muestras, los segundos que no cumplieran esta condición eran descartados.

Por último, se validó la coherencia en la línea temporal de los datos, y que el sensor no tuviese monitorizaciones con desplazamientos temporales anómalos.

5.4.2 Paso 2: Extracción de características

En este momento del proceso, los datos de los que se dispone son la aceleración por eje (X, Y y Z), el marcado de tiempo por muestra y los diferentes valores de la UPDRS correspondientes a cada monitorización. Los valores de la UPDRS se agregaron en función de la puntuación total, las diferentes subescalas y los diferentes factores.

5.4.3 Paso 3: Agregación temporal por minuto

Se realizan descartes de aquellas partes de la señal donde no existe continuidad y se realiza una agregación temporal por minutos.

5.4.4 Paso 4: Filtrado de los datos

Se descartan los datos que no representen suficiente movimiento. Para determinar aquellos tramos sin movimiento se buscan las características que definan el nivel de movimiento mínimo aceptable.

5.4.5 Paso 5: Agregación temporal por día

Se descartan los datos que no cumplen un mínimo de monitorización por día. Se calculan nuevas características de cada conjunto de datos pertenecientes a un mismo día. Se realiza la agregación temporal por día.

5.4.6 Paso 6: Agregación temporal por monitorización de paciente

Se realiza una agregación temporal por monitorización de paciente manteniendo las características de monitorización de los días con mayor y menor movimiento y se calculan un conjunto nuevo de características sobre el conjunto de datos de todos los días.

5.4.7 Paso 7: Métodos de regresión y reducción de características

Se utiliza el error absoluto medio como métrica de evaluación de los modelos de regresión.

Se aplica validación cruzada para definir los valores de entrenamiento y los de prueba.

Se definen las estrategias de hiperparametrización para los siguientes métodos de regresión:

- Regresión Lineal y logística
- Árboles de Decisión
- Random Forest
- Regresión SVM
- Regresión Ridge

- Regresión Lasso
- KNeighbors Regression
- Gaussian Regression
- SGDR Regression
- PLS Regression
- Elastic Net

6 Resultados

Los resultados obtenidos son confidenciales.

7 Conclusión

En este capítulo se presentan las conclusiones extraídas del proyecto. Se comparan los objetivos iniciales con los resultados obtenidos. Se realiza además un análisis de la problemática que ha surgido durante todo el proceso de la realización del proyecto, y, por último, una autoevaluación propia.

7.1 Retos del proyecto

Con el presente proyecto se pretendía ofrecer una herramienta de apoyo a los neurólogos, la cual permita conocer de manera objetiva cual es el estado de la enfermedad actual del paciente, y, además, esclarecer cuáles pueden ser las características de la movilidad del paciente que pueden definir que un paciente se encuentre en un estado u otro.

En el proyecto se ha realizado un ciclo completo de vida de un modelo de ML. Primero de todo, se realizó un preprocesamiento de datos costoso y con bastante problemática y dificultad a la hora de corregir y tratar errores con las fechas de los datos y el formato de estos, la cual cosa conllevó bastante tiempo en poder solucionarse. También el trabajar con librerías con las que estaba poco familiarizada requirió de un previo proceso de estudio y errores propios que derivaron en un tiempo de realización de la primera parte del proyecto bastante amplia. Trabajar los datos con medidas temporales es complicado, aunque existen librerías y métodos de Python que resultaron de gran utilidad, el proceso de aprendizaje fue muy elevado. En el momento de encontrar características relevantes y contando solamente con partes de los datos del acelerómetro, debes hacerte muchas preguntas para entender los datos disponibles e identificar qué características graficas se pueden utilizar para poder extraer información. En el caso de los minutos que se eliminaron, requirió de un proceso de estudio el definir que ecuación o ecuaciones matemáticas podían ayudar a definir un minuto con poco movimiento. Se decidió el uso de la SMA, y la frecuencia del primer armónico de la FFT. Aun que el proceso de selección de estas características fue un proceso largo y que requirió de estudio ya que hubo que plantearse que ecuaciones matemáticas o características podrían ser de ayuda para el conjunto de datos con los que se contaban. Como en este paso, en muchos otros, también fue un reto ir buscando que valores y que datos podían ser interesantes para lograr llegar al siguiente paso del proceso. Es muy importante llegar al punto de aplicar métodos de regresión con unos datos de calidad y con características que sí ayuden a definir y lograr tu objetivo, ya sea la media, la desviación estándar o la transformada de Fourier, que, en nuestro caso, es de gran ayuda por la relevancia que tiene la frecuencia de la marcha en el estudio de la EP.

Un hecho con el que no se contaba es que se descartaron muchos datos en los diferentes filtros, lo que supuso llegar al apartado del uso de las técnicas de ML con una reducción sustancial de la cantidad de datos. Trabajar con una cantidad baja de datos conlleva que los procesos de entrenamiento no sean todo lo generalistas que esperaríamos.

Aun así, los resultados obtenidos son suficiente buenos teniendo en cuenta los problemas que han ido surgiendo durante este proceso, y como ya he comentado, la cantidad de datos que se han tenido que descartar. Y aunque la puntuación obtenida está lejos de lo que sería necesario para la comunidad médica y científica, este proyecto puede ser una aproximación para lograr el objetivo principal el cual se deseaba lograr. Es importante recalcar que cuanto mayor es la cantidad de datos con los cuales contamos, es más sencillo realizar modelos de aprendizaje automático, siempre y cuando los nuevos datos sean de calidad.

7.2 Futuras mejoras

Una de las grandes limitaciones que tuve a la hora de poder realizar un mejor proyecto fue el tiempo.

Con más tiempo para poder invertir en todo el proyecto, se podría haber realizado un proceso de depurado de datos más logrado, para conseguir así que los datos finales fuesen de más calidad. También se podrían haber buscado otras técnicas de regresión y sus hiperparámetros para observar si así se lograban mejores resultados.

A partir de los resultados observados, y con el código que se ha desarrollado en este proyecto, creo que, si se puede obtener un buen número de datos de calidad para entrenar, estos modelos estudiados pueden dar un resultado mucho mejor.

Una futura mejora que podría implantarse en el algoritmo desarrollado es el uso de redes neuronales para observar si de este modo pueden mejorarse los resultados obtenidos.

7.3 Autoevaluación

Este trabajo de final de grado se centra en el uso de herramientas tecnológicas, o en este caso computacionales, para crear una herramienta de análisis médico. La titulación que quiero obtener, el grado en ingeniería Biomédica, se centra en la aplicación de la tecnología informática, electrónica, y otros, en el ámbito de la medicina. Los que cursamos este grado siempre nos hemos sentido muy cercanos a todas las aplicaciones biológicas, y muchos de nosotros hemos escogido este grado por nuestro lado sentimental y nuestras ganas de solucionar los problemas de la sociedad a nivel de los propios individuos.

Muchos de nosotros empezamos el grado soñando realizar prótesis que ayudasen a personas con discapacidades o traumatismos crónicos, desarrollar aplicaciones que ofrezcan ayuda a médicos o personas ancianas, y un poco con la idea de poder contribuir a salvar vidas. Hablo por mí, cuando digo que esta idea sigue estando en mi cabeza, aunque de manera más realista. El campo de la Ingeniería Biomédica es muy amplio, y el proyecto de final de grado te brinda la oportunidad de focalizarte profundamente en una de las ramas de la Bioingeniería que te resulte muy atractiva. En mi caso, siempre me ha llamado la atención la programación, y el análisis de datos. Es por este motivo por el que, en abril de 2021, contacté con el Hospital Sant Antoni Abad de Vilanova i la Geltrú para poder realizar mis prácticas con ellos, en el departamento de investigación, haciendo tratamiento y análisis de datos biomédicos, liderado por el doctor Carlos Pérez.

Estuve realizando prácticas en el Hospital de Vilanova i la Geltrú con Carlos durante unos meses antes de realizar la presente tesis. Durante esos meses me familiaricé con el lenguaje Python, el cual habíamos presentado en dos asignaturas del grado. Había tocado técnicas de Machine Learning en contadas ocasiones, y aun que me resultaba muy interesante nunca había tenido el placer de conocerlo en profundidad.

Cuando contacté con Carlos para realizar el TFG allí, Carlos me presentó el proyecto para ver si podíamos tener intereses en común, me lo propuso como un reto del cual mínimo, extraería un aprendizaje que me podría servir para el futuro, ya que se trata de un proyecto de grandes magnitudes y con datos reales, con los cuales muchas veces no estamos acostumbrados a hacer uso durante el grado. La dificultad del proyecto me supuso una motivación extra para esforzarme y adentrarme en un ámbito en auge de la ingeniería Biomédica, como sería la Inteligencia Artificial o el uso de modelos de aprendizaje para la predicción de enfermedades.

La Inteligencia Artificial siempre me ha interesado, y me supuso el momento ideal para poder aprender más sobre ella para saber si finalmente quería seguir aprendiendo sobre este tema cuando finalizara el grado.

El tema contenía una parte médica, como es el conocimiento de la enfermedad sobre la cual iba a tratar la tesis, y una parte más práctica, que consistía en la elaboración de algoritmos de aprendizaje que lograsen convertirse en una herramienta útil para que neurólogos y pacientes se pudiesen beneficiar de ello.

Desde el principio me encontré con varios problemas, el mayor de ellos, la diferencia y dificultad que existe cuando tratamos datos reales. El preprocesamiento de los datos, se vuelve un proceso largo costoso, y muchas veces resulta complicado.

Al mismo tiempo, tuve que adentrarme profundamente en el estudio técnico de una enfermedad muy importante y con mucha prevalencia en la sociedad actual como lo es la EP. Durante el grado, hemos ido obteniendo conocimientos sobre la medicina y patología de muchas enfermedades. Pero era la primera vez que me debía centrar tan profundamente en el estudio de una de ellas. La búsqueda de artículos y la selección de la información certera y oficial me supuso un gran reto, por la cantidad de información diferente que hay.

Aun así, y a pesar de los problemas que han surgido durante el largo proceso de realización de la presente tesis, me quedo con un sabor agrisado. Estoy satisfecha con el proyecto, porque he conseguido desarrollar un software para ayudar a conocer el grado de EP, y que puede ayudar a los neurólogos y también estoy satisfecha por lo mucho que me he esforzado. Pero, por otro lado, mentiría si no dijese que me hubiese gustado lograr unos mejores resultados finales. También he aprendido que por mucho que nos esforcemos en algo, no solo depende de nosotros, ya que, en mi caso, no pude obtener mejores resultados ya que en parte, no contaba con más cantidad de datos. Aun así, el trabajo desarrollado puede ser un buen punto de partida para construir una herramienta mejor cuando se tengan más datos disponibles.

Me ha gustado la experiencia, y muy posiblemente quiera seguir formándome a nivel profesional en Inteligencia artificial y análisis de datos, para poder lograr el sueño con el que la mayoría de los estudiantes que cursamos el grado en Ingeniería Biomédica tenemos, poder contribuir a salvar vidas.

8 Referencias

- [1] [Consorti Sanitari Alt Penedès-Garraf | CSAPG](https://www.csapg.cat/) <https://www.csapg.cat/>
- [2] DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(8), 504–532.
- [3] Halli-Tierney AD, Luker J, Carroll DG. Parkinson Disease. *Am Fam Physician*. 2020 Dec 1;102(11):679-691.
- [4] Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2013 Sep; 62:132-144.
- [5] Young, C. B., Reddy, V., & Sonne, J. (2021). Neuroanatomy, Basal Ganglia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [6] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):548-560.
- [7] Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis*. 2013 Jan 1;3(3):255-69.
- [8] Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port*. 2019 Oct 1;32(10):661-670.
- [9] Beitz J. M. (2014). Parkinson's disease: a review. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 8(1), 65–74.
- [10] Tisch S, Silberstein P, Limousin-Dowsey P, Jahanshahi M. The basal ganglia: anatomy, physiology, and pharmacology. *Psychiatr Clin North Am*. 2004 Dec;27(4):757-99.
- [11] Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*. 2002 Aug;18(8):386-404.
- [12] Balestrino, R., & Schapira, A. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42.
- [13] Shastry BS. Parkinson disease: etiology, pathogenesis and future of gene therapy. *Neurosci Res*. 2001 Sep;41(1):5-12.
- [14] Young, C. B., Reddy, V., & Sonne, J. (2019). Neuroanatomy, basal ganglia
- [15] Schapira AH. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurol Clin*. 2009 Aug;27(3):583-603, v.
- [16] Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 1.
- [17] Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001 nov;124(Pt 11):2131-46.
- [18] Yanagisawa N, Fujimoto S, Tamaru F. Bradykinesia in Parkinson's disease: disorders of onset and execution of fast movement. *Eur Neurol*. 1989;29 Suppl 1:19-28.
- [19] Bologna M, Paparella G. Pathophysiology of rigidity in Parkinson's disease: Another step forward. *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):1971-1972.
- [20] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):738-50.
- [21] Modestino EJ, Reinhofer A, Blum K, Amenechi C, O'Toole P. Hoehn and Yahr staging of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018 Mar 1;23(7):1370-1379.
- [22] Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014 Apr 23-30;311(16):1670-83.
- [23] Gandhi KR, Saadabadi A. Levodopa (L-Dopa). 2022 May 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- [24] Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, Linazasoro G, López Del Val J, Vela L, Martínez Castrillo JC. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia*. 2014 May;29(4):230-41.

- [25] Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Jul;33(6):900-908.
- [26] Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Sep;18(8):916-29.
- [27] Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Dec;33 Suppl 1: S13-S21
- [28] Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, De Bie RMA, Kalia SK, Hodaie M, Munhoz RP, Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):1199-1213.
- [29] ¿Qué es el preprocesamiento de datos? (Actualizado 2022). (2021, 27 diciembre). Krypton Solid. Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://kryptonsolid.com/que-es-el-preprocesamiento-de-datos>
- [30] Extracción de características - Feature extraction - abcdef.wiki. (s. f.). Recuperado 6 de septiembre de 2022, de https://es.abcdef.wiki/wiki/Feature_extraction
- [31] Ciclo de vida del aprendizaje automático | Las 8 etapas principales del ciclo de vida del aprendizaje automático. (s. f.). Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://es.education-wiki.com/5132615-machine-learning-life-cycle>
- [32] LSTM | Introducción a LSTM. (2021, 31 agosto). Datapeaker. Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://datapeaker.com/big-data/lstm-introduccion-a-lstm/>
- [33] ¿Qué es la regresión lineal? (s. f.). MATLAB & Simulink. Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://la.mathworks.com/discovery/linear-regression.html>
- [34] Rédac, T. (2022, 2 agosto). ¿Qué es la regresión logística? - DataScientest. Formation Data Science | DataScientest.com. Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://datascientest.com/es/que-es-la-regresion-logistica>
- [35] Introducing EdrawMax 10. (s. f.). Edrawsoft. Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://www.edrawsoft.com/es/decision-tree/>
- [36] Beheshti, N. (2022, 5 marzo). Random Forest Regression - Towards Data Science. Medium. Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://towardsdatascience.com/random-forest-regression-5f605132d19d>
- [37] Mendoza, J. (2020, 23 noviembre). ¿Qué es un modelo SVM? Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://estadisticamente.com/que-es-un-modelo-svm/>
- [38] Regresión Ridge | Interactive Chaos. (s. f.). Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://interactivechaos.com/es/manual/tutorial-de-machine-learning/regresion-ridge>
- [39] Regresión Lasso | Interactive Chaos. (s. f.). Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://interactivechaos.com/es/manual/tutorial-de-machine-learning/regresion-lasso>
- [40] Fernandez, R. (2019, 6 septiembre). Descenso de Gradientes Estocástico «SGD». Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://unipython.com/descenso-gradientes-estocastico-sgd/>
- [41] Elastic Net | Interactive Chaos. (s. f.). Recuperado 6 de septiembre de 2022, de <https://interactivechaos.com/es/manual/tutorial-de-machine-learning/elastic-net>
- [42] Srishti Grover, Saloni Bhartia, Akshama, Abhilasha Yadav, Seeja K.R., *Predicting Severity of Parkinson's Disease Using Deep Learning*, Procedia Computer Science, Volume 132, 2018, Pages 1788-1794, ISSN 1877-0509
- [43] Shahid AH, Singh MP. A deep learning approach for prediction of Parkinson's disease progression. *Biomed Eng Lett*. 2020 Apr 16;10(2):227-239.
- [44] Griffiths RI, Kotschet K, Arfon S, Xu ZM, Johnson W, Drago J, Evans A, Kempster P, Raghav S, Horne MK. Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2012;2(1):47-55.
- [45] Vaiciukynas E, Verikas A, Gelzinis A, Bacauskiene M. Detecting Parkinson's disease from sustained phonation and speech signals. *PLoS One*. 2017 Oct 5;12(10):e0185613.
- [46] Pulliam CL, Heldman DA, Brokaw EB, Mera TO, Mari ZK, Burack MA. Continuous Assessment of Levodopa Response in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2018 Jan;65(1):159-164.

- [47] Pérez-López C, Hernández-Vara J, Caballol N, Bayes À, Buongiorno M, Lopez-Ariztegui N, Gironell A, López-Sánchez J, Martínez-Castrillo JC, Saucó M A, López-Manzanares L, Escalante-Arroyo S, Pérez-Martínez DA, Rodríguez-Molinero A; MoMoPa-EC Research Group. Comparison of the Results of a Parkinson's Holter Monitor With Patient Diaries, in Real Conditions of Use: A Sub-analysis of the MoMoPa-EC Clinical Trial. *Front Neurol*. 2022 May 16;13:835249.
- [48] Rodríguez-Martín D, Cabestany J, Pérez-López C, Pie M, Calvet J, Samà A, Capra C, Català A, Rodríguez-Molinero A. A New Paradigm in Parkinson's Disease Evaluation With Wearable Medical Devices: A Review of STAT-ONTM. *Front Neurol*. 2022 Jun 2;13:912343.