



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
(INGENIERÍA MECÁNICA) – (MECÁNICA APLICADA)

“Planteamiento Metodológico para el Análisis Cinemático y Estadístico de los Síntomas Motores del Parkinsonismo”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:
Ing. Diego Arturo Martínez Arango

TUTOR PRINCIPAL
Dr. Lázaro Morales Acosta UNAM-Facultad de Ingeniería

CDMX, SEPTIEMBRE DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Espinosa Bautista Adrián

Secretario: Dr. Gómez Gallardo Wulfrano

1 er. Vocal: Dr. Morales Acosta Lázaro

2 do. Vocal: Dr. Jiménez Ángeles Luis

3 er. Vocal: Dra. Segura Pérez Esther

UNAM – Campus Ciudad Universitaria

TUTOR DE TESIS:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dr. Morales Acosta Lázaro', is written over a horizontal line.

Dr. Morales Acosta Lázaro

Agradecimientos

Deseo agradecer a mis padres por su apoyo incondicional, su confianza y su alegría. Mi madre ha sido una fuente de fortaleza para mí, su apoyo ha sido vital para los triunfos que he podido alcanzar, mi padre ha sido una fuente de conocimiento y experiencia en el campo de la ingeniería, por lo que su consejo y amistad han sido de gran importancia.

Agradezco al Dr. Lázaro Morales por su instrucción y su confianza, me ha dado las herramientas y la libertad para aprender y desarrollarme tanto en el área de estudio, profesional y como persona.

Le agradezco a la Dra. Elisa Otero por su gran ánimo y soporte en el desarrollo de esta investigación. Sus conocimientos y su apoyo son base vital de este trabajo.

Agradezco al Dr. Wulfrano Gómez por su enseñanza, su orientación y su ayuda en el transcurso de este proyecto.

La organización UTMON como el Hospital Español brindaron apoyo al permitir realizar los experimentos dentro de sus instalaciones y facilitar el trato con los pacientes.

La Coordinación de Estudios de Posgrado con el instituto CONACYT fueron quienes me otorgaron la beca durante el periodo de mis estudios de posgrado en la UNAM.

Contenido

1.	Introducción.....	1
1.1	El Parkinsonismo	2
1.2	Escalas de diagnóstico.....	3
1.3	La Enfermedad del Parkinson	7
1.4	Epidemiología y Costos de la EP	8
2	Planteamiento del Problema	11
2.1	Planteamiento	12
2.2	Hipótesis	15
2.3	Objetivos.....	15
3	Marco teórico	17
3.1	Antecedentes	18
3.2	Diseño de Experimentos Estadísticos.....	24
3.3	Diseño Factorial Fraccionado	25
3.4	k-means, k-modes y k-Prototype.....	30
3.5	Sistemas de captura de movimiento	35
4	Metodología	39
4.1	Primer análisis de una Base de Datos Médica.....	40
4.2	Diseño de Experimento	49
4.3	Propuesta metodológica para Clasificación de una base de datos Médica	57
4.4	Análisis Cinemático	61
4.5	Consideraciones Éticas.....	65
5.	Resultados y Conclusiones	66
5.1	Resultados captura de movimiento.....	67
5.2	Resultados Estadísticos	73
5.3	Conclusiones.....	79
6.	Anexo.....	81
	Bibliografía	96

1. Introducción



“La salud es la riqueza real y no piezas de oro y plata”. Mahatma Gandhi

El presente trabajo tiene como finalidad generar una metodología que permita cuantificar los síntomas motores de los Parkinsonismos, entre ellos, con especial énfasis en la enfermedad del Parkinson (EP). Esto se pretende realizar por medio de análisis cinemáticos, métodos de diseño de experimentos estadísticos y herramientas de estadística multivariable aplicados a los enfermos con base a variables que expertos en el tema han dictado y que el diseño de experimentos reafirma. Los Parkinsonismos se diagnostican por medio de diversas escalas médicas que en su mayoría de las veces consisten en preguntas al paciente y valoraciones visuales de los síntomas motores, los exámenes médicos son costosos y requieren de tiempo excesivo, por lo que una evaluación completa y certera de las enfermedades beneficiaría en el coste, en el conocimiento de la enfermedad, en mejores diagnósticos y tratamientos.

1.1 El Parkinsonismo

El parkinsonismo se define como un síndrome de múltiple etiología [1] que combina cuatro características motoras específicas e independientes: temblor de reposo, bradicinesia (movimiento lento [2]), rigidez y pérdida de reflejos posturales. No tienen que encontrarse presentes las cuatro características, pero deben presentarse al menos dos antes de hacerse el diagnóstico de parkinsonismo, siendo al menos una de ellas temblor de reposo o bradicinesia [3-5]. Existen diferentes clasificaciones de las enfermedades que engloban al parkinsonismo, las más importantes son las primarias o degenerativas y las secundarias que incluyen en la etiología medicamentos, vascular, tóxica, infecciosa, así como traumática. En la Tabla 1.1 se puede visualizar mejor la clasificación según la estadística internacional.

Tabla 1.1 Clasificación de parkinsonismos según la estadística internacional, tabla de elaboración propia basado en bibliografía consultada [6, 7]

<i>Nomenclatura</i>	<i>Significado</i>	<i>Parkinsonismo</i>
G20	Parkinsonismo Primario (Enfermedad de Parkinson)	
G21	Parkinsonismo sintomático o secundario	G21.0 Síndrome neuroléptico maligno G21.1 Otro parkinsonismo secundario inducido por drogas G21.2 Parkinsonismo secundario debido a otros agentes externos G21.3 Parkinsonismo postencefalítico G21.8 Otros tipos de parkinsonismo secundario G21.9 Parkinsonismo secundario, no especificado
G22	Parkinsonismo en enfermedades clasificadas en otra parte	

1.2 Escalas de diagnóstico

La única forma certera de diagnosticar el parkinsonismo y el tipo que se padece es mediante una autopsia. El primer diagnóstico es basado en criterios de observación y preguntas al paciente, si se presentan al menos dos características motoras, se procede con exámenes químicos y de neuroimagen.

Existe una gran variedad de escalas para medir el avance del parkinsonismo, entre las más importantes destacan:

- La escala Hoehn y Yahr: El estado se determina de acuerdo con características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada. El rango del instrumento es de 0 a 5 (Tabla 1.2). Posee diversas limitaciones dentro de las cuales destacan la falta de linealidad y mayor peso otorgado a la inestabilidad postural sobre las demás manifestaciones

motoras. Aunque el estudio mediante la escala de Hoehn y Yahr continua siendo utilizado, no es considerado como una medida de desenlace en ensayos clínicos; sino más bien una medida descriptiva de la población de estudio [8-10].

Tabla 1.2 Escala de Hoehn y Yahr [9]

<i>Grado</i>	<i>Significado del grado</i>
0.0	No hay signos de enfermedad.
1.0	Enfermedad exclusivamente unilateral.
2.0	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
3.0	Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente 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.

- Escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS): Es un sistema de clasificación diseñado para el seguimiento longitudinal del curso de la EP. La escala fue desarrollada en 1984. Se trata de un instrumento compuesto por los siguientes dominios: parte I: mental, conductual y de ánimo; parte II: actividades de la vida diaria; parte III: evaluación motora; y parte IV: complicaciones motoras. Cada uno de los ítems o reactivos se califica de “0” (normal) a “4” (afección severa) [8-11].
- Escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la MDS (MDS-UPDRS): La MDS-UPDRS es la escala más actual, conserva estructura de cuatro partes; sin embargo, el principal cambio es la inclusión de una sección que integra elementos no motores de la EP. Los cuatro dominios son: parte I: experiencias no motoras de la vida diaria; parte II: experiencias motoras de la vida diaria; parte III: examen motor; y parte IV: complicaciones motoras. Todos los ítems poseen cinco opciones de respuesta: 0 = normal, 1 = leve, 2 = leve, 3 = moderado, y 4 = severo [8, 10].

Tabla 1.3 Evaluaciones motriz de la escala UPDRS a [12].

<i>Medición</i>	<i>Grado</i>	<i>Medición</i>	<i>Grado</i>
Lenguaje	0-Normal	Abrir y cerrar las manos en rápidas sucesiones	0-Normal
	1-Leve pérdida de expresión		1-Leve lentitud
	2-Monótono, mal articulado pero comprensible		2-Moderada dificultad
	3-Marcada dificultad, difícil de entender		3-Severa dificultad
	4- Ininteligible		4-Apenas puede realizarlo
Expresión Facial	0-Normal	Movimientos alternados de pronación y supinación	0-Normal
	1-Leve hiponimia		1-Leve lentitud
	2-Leve pero definida disminución anormal de la expresión facial		2-Moderada dificultad
	3-Moderada hiponimia, labios separados la mayor parte del tiempo		3-Severa dificultad
	4-Cara fija, labios separados 1/2 cm o más con perdida completa de expresión		4-Apenas puede realizarlo

Tabla 1.3 Evaluaciones motriz de la escala UPDRS b [12].

<i>Medición</i>	<i>Grado</i>	<i>Medición</i>	<i>Grado</i>
Temblor de reposo (Extremidades superiores e inferiores derecha e izquierda)	0-Ausente	Movimientos del talón sobre el suelo	0-Normal
	1-Leve e infrecuente		1-Leve lentitud
	2-Leve y presente la mayor parte del tiempo		2-Moderada dificultad
	3-Moderado y presente la mayor parte del tiempo		3-Severa dificultad
	4-Marcado y presente la mayor parte del tiempo		4-Apenas puede realizarlo
Temblor postural de acción en manos	0-Ausente	Marcha	0-Normal
	1-Leve, presente con acción		1-Camina lentamente, pasos cortos
	2-Moderado, presente con acción		2-Camina con dificultad, con poca ayuda
	3-Moderado, presente con acción y manteniendo la postura		3-Severa inclinación con escoliosis
	4-Marcado, interfiere con la alimentación		4-No puede caminar ni con ayuda
Rigidez (Extremidades superiores e inferiores)	0-Ausente	Postura	0-Normal o erecto
	1-Leve o sólo con actividad		1-Levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor
	2- Leve/Moderada		2-Anormal, inclinado
	3-Marcada, pero con rango de movimiento alcanzado fácilmente		3-Severa inclinación con escoliosis
	4- Severa, rango de movimiento alcanzado con dificultad		4-Marcada flexión con anormalidad extrema en la postura
Tocar la punta del dedo índice con el pulgar (derechos e izquierdos)	0-Normal		
	1-Leve lentitud		
	2-Moderada dificultad		
	3-Devera dificultad		
	4-Apenas puede realizarlo		

1.3 La Enfermedad del Parkinson

Siendo por mucho la Enfermedad del Parkinson (EP) la principal causa del Parkinsonismo, se le dará mayor profundidad a continuación.

La EP es la segunda enfermedad degenerativa más común en el mundo después del Alzheimer [10, 13]. Está se define como un trastorno neurodegenerativo progresivo que ocurre cuando ciertas neuronas (nombre dado a las células del sistema nervioso) en la región cerebral conocida como sustancia negra mueren o se deterioran. Normalmente, estas neuronas producen una sustancia vital llamada dopamina. La dopamina es el mensajero químico encargado de transmitir señales entre la sustancia negra y el siguiente “puesto de retrasmisión” en el cerebro, lo que permite el funcionamiento coordinado y sin problemas de los músculos, los cuales generan el movimiento del cuerpo. Se sabe que sus manifestaciones clínicas son variadas y complejas, e incluyen una serie de disfunciones como temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y pérdida de reflejos posturales; a su vez también se presentan síntomas no motores tales como alteraciones sensoriales, autonómicas, psiquiátricas y cognitivas, mismas que pueden contribuir a la discapacidad de estos pacientes igual o más que las alteraciones motoras. En conjunto todas estas manifestaciones hacen del entendimiento y tratamiento de la enfermedad algo complejo que no se ha desentraño por completo. La EP actualmente no posee cura, pero puede tratarse con medicamentos o de forma quirúrgica, también hoy en día se siguen desarrollando medicamentos y tratamientos específicos para esta enfermedad [3, 5]. Cuando el cerebro pierde aproximadamente el 80% de las células productoras de dopamina en la sustancia negra, comienzan a manifestarse los síntomas principales de la EP [5], estos se desglosan como (Tabla 1.4):

Tabla 1.4 Síntomas Motores de la EP, tabla de elaboración propia basado en bibliografía consultada [3, 5, 14]

<i>Principales Síntomas</i>	
Temblor	Movimiento oscilatorio rítmico principalmente en las extremidades superiores e inferiores que puede presentarse de forma unilateral o bilateral. Predomina en el reposo, pero puede presentarse en una posición que implique esfuerzo muscular y en movimiento. Se encuentra presente en el 70% de los pacientes.
Bradicinesia	Gran lentitud en movimientos y decremento en la amplitud de movimientos es normalmente el síntoma más incapacitante de la enfermedad de Parkinson.
Rigidez muscular	Se expresa como el entumecimiento de los brazos o piernas, es el enlentecimiento del movimiento pasivo de las principales articulaciones. La rigidez también puede presentarse en el torso.
Inestabilidad postural	Falta de equilibrio, hace que los pacientes tiendan a inclinarse hacia adelante o hacia atrás y a caerse con facilidad.
<i>Síntomas Secundarios</i>	
Festínación	Caminar dando una serie de pasitos cortos y rápidos, como apresurados.
Hipomanía	Pérdida de la expresividad del rostro debido a la rigidez de los músculos faciales.
Bloqueo (freezing)	Término usado para describir el fenómeno de quedarse inmóvil al querer realizar algún movimiento, comúnmente al intentar caminar.

1.4 Epidemiología y Costos de la EP

Para una mejor comprensión se define a continuación los términos incidencia y prevalencia.

- Incidencia: Frecuencia con que se agregan (desarrollan o descubren) nuevos caso de una enfermedad/afección durante un periodo específico y en un área determinada [15].
- Prevalencia: Frecuencia de todos los casos (antiguos y nuevos) de una enfermedad patológica en un momento dado del tiempo o durante un periodo definido en un área determinada [15].

La prevalencia de síndromes parkinsonianos aumenta marcadamente con la edad, se estima que es de 14.9% en personas de 65-74 años y aumenta hasta un 52.4% en personas mayores a 85 años [3]. La EP es responsable de alrededor del 75% de todos los casos de parkinsonismo [13], mientras que los casos restantes resultan de otras enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cerebrovasculares y consumo de drogas.

La enfermedad de Parkinson es progresiva con una edad media de inicio de 55 años, y con una duración media de la enfermedad de 10 a 13 años. Se ha calculado que en el mundo debido al aumento de la tasa de supervivencia y con esto al aumento de enfermedades degenerativas, la enfermedad de Parkinson afecta para el 2016 de 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años, y se estima que para el año 2030 esta cifra se duplicara, esto conlleva ya a un problema de salud pública [10, 16].

La prevalencia media de la enfermedad de Parkinson por cada 100,000 beneficiarios de Medicare (programa de cobertura de seguridad social administrado por el gobierno de Estados Unidos) mayores de 65 años de 1995 y el periodo 2000–2005 fue de 1,588.43 con una desviación estándar de 97.41, aproximadamente el 1.6% de la población de edad avanzada. La incidencia media anual fue de 445.79 con una desviación estándar de 1.85. [17].

Las estimaciones de la tasa bruta de prevalencia anual en 39 estudios identificados para Europa en el 2005 (sin incluir Australia y la Republica Checa) varían con un rango de 65.6 a 12,500 por cada 100,000 habitantes y las estimaciones de incidencia anual varían de 5 a 346 por cada 100,000 [18].

En México no hay una estimación precisa sobre la EP. El senador de la república, Francisco Salvador López Brito en un punto de acuerdo para el 2015 menciona que cerca del 1 por ciento de la población nacional mayor de 65 años padece Parkinson [19], lo cual corresponde según datos del INEGI a 40,780 personas. Más los expertos estiman que el número de casos en hospitales ha ido en aumento, incluyendo personas cada vez más jóvenes [20-22].

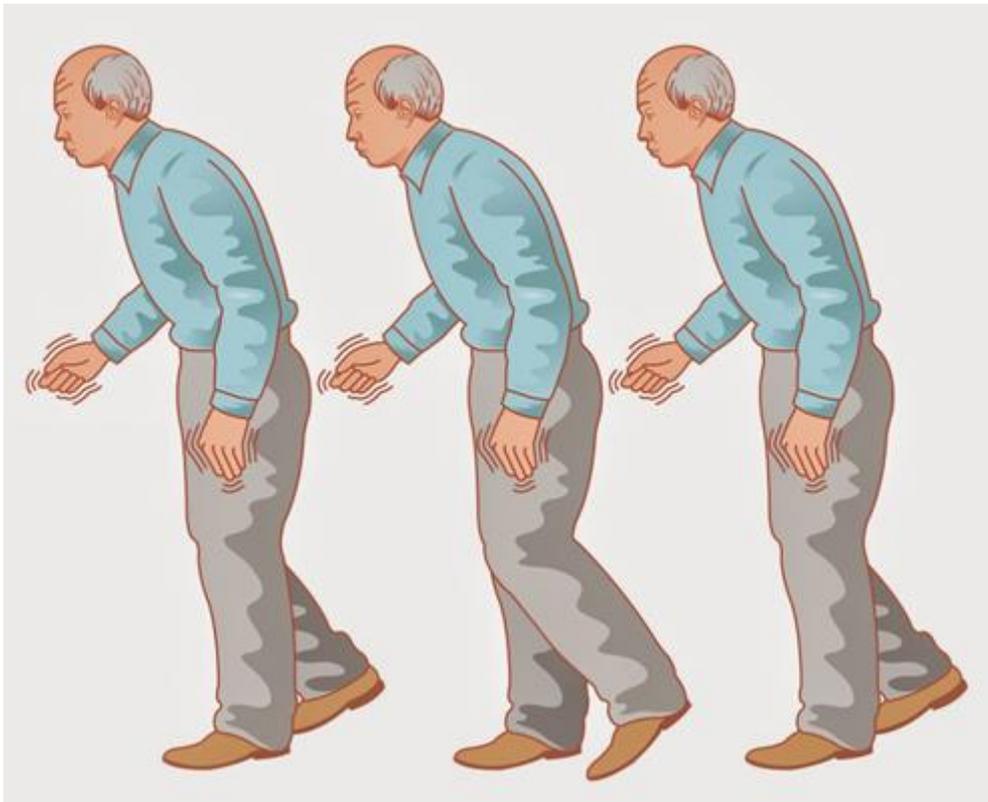
Otros datos que se recopilaron vienen transcritos en la Tabla 1.5.

Tabla 1.5 Frecuencia relativa y absoluta de diagnósticos de parkinsonismo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía entre el 2003 y el 2010 (n=467). [4]

<i>Tipo de Parkinsonismo</i>	<i>n</i>	<i>% dentro de todos los parkinsonismos</i>
Enfermedad de Parkinson	601	92.9
Parkinsonismo vascular	10	1.5
Parálisis supranuclear progresiva	10	1.5
Demencia con cuerpos de Lewy	10	1.5
Atrofia de sistemas múltiples	5	0.8
Demencia frontotemporal	2	0.3
Degeneración cortico basal	1	0.2
Parkinson-distonía	1	0.2
No clasificable	7	1.1

Los costos en el 2012 del tratamiento de la enfermedad encontrados en la literatura son un aproximado de €13,000 a €33,000 anuales por cada paciente, el peso mexicano para el 28 de diciembre del 2012 es de \$17.02 MXN, lo que equivale a \$221,260 MXN a \$561,660 MXN, considerando la inflación hasta principios del 2019, equivale a un monto actual a la fecha de este trabajo de \$293,013.32 MXN a \$743,803.05 MXN [10, 23], pero depende mucho del país y el tratamiento a seguir.

2 Planteamiento del Problema



“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y pensar lo que nadie más ha pensado”. Albert Szent-Györgyi

2.1 Planteamiento

Se estima que actualmente la enfermedad del Parkinson afecta de 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años en el mundo, y la tendencia es que esta cifra llegue a los 8 millones para el año 2030, convirtiéndose así en un problema de salud pública [10, 16].

Muchos de los síntomas en el parkinsonismo son valorados de forma visual y mediante una serie de preguntas al paciente en alguna de las escalas ya mencionadas en el capítulo anterior (UPDRS, Hoehn y Yahr, etc.). En estas escalas se evalúa el estado mental, la dificultad para desarrollar actividades diarias, posiciones en reposo, movimientos, etc. pero son basadas en su mayoría por índices teóricos y empíricos. Se asigna un valor al nivel del síntoma en cada evaluación y la suma de estos números da el “grado de la enfermedad”. En muchas ocasiones los índices no pueden ser bien definidos, no existen intervalos intermedios entre los pocos valores y el comportamiento de las variables es difícil de visualizar.

La mayor parte de los pacientes con Parkinsonismo padecen la Enfermedad de Parkinson; no se tiene una cura actual para este trastorno y los tratamientos suelen tener un costo elevado, por lo que mucha gente no puede tener acceso a ellos.

Se acudió con expertos en el instituto UTMON (Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México) de la Ciudad de México para reunir información acerca de los diagnósticos que se realizan, las variables que llegan a intervenir en la enfermedad, conocer los problemas motrices más comunes en los pacientes y reunir información estadística de la institución.

Por lo que este trabajo pretende iniciar la investigación para la cuantificación de los síntomas motores correlacionándolos con las variables de interés médico, generando así una nueva escala cuantitativa de diagnóstico para las enfermedades.

En la Figura 2.1 y Figura 2.2 se presentan gráficas obtenidas del hospital para 144 pacientes con EP, donde se relaciona el índice de la escala UPDRS III (parte motora de la escala) con la edad y los años de evolución de la enfermedad respectivamente, en la Figura 2.3 se presenta una gráfica de cajas visualizando los cuartiles del índice UPDRS III respecto al sexo en la base de datos.

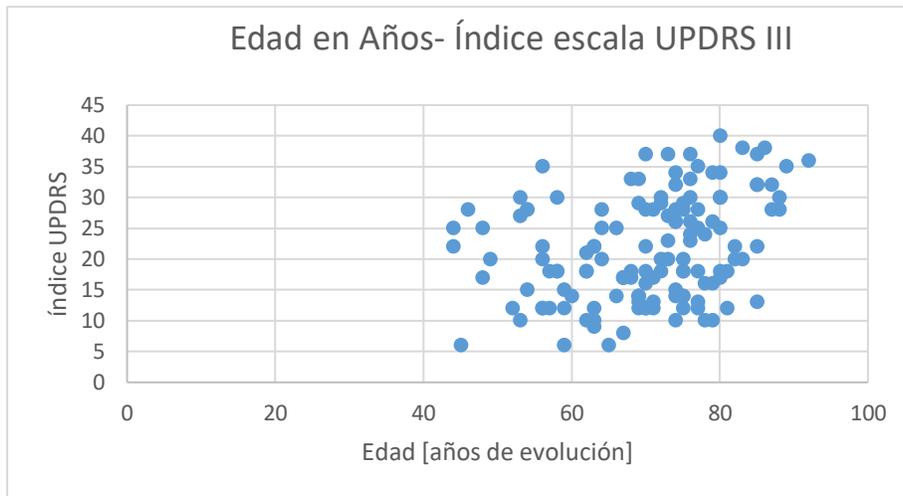


Figura 2.1 Gráfica de la edad en años del paciente respecto al índice obtenido en la escala UPDRS III. Datos del instituto UTMON.

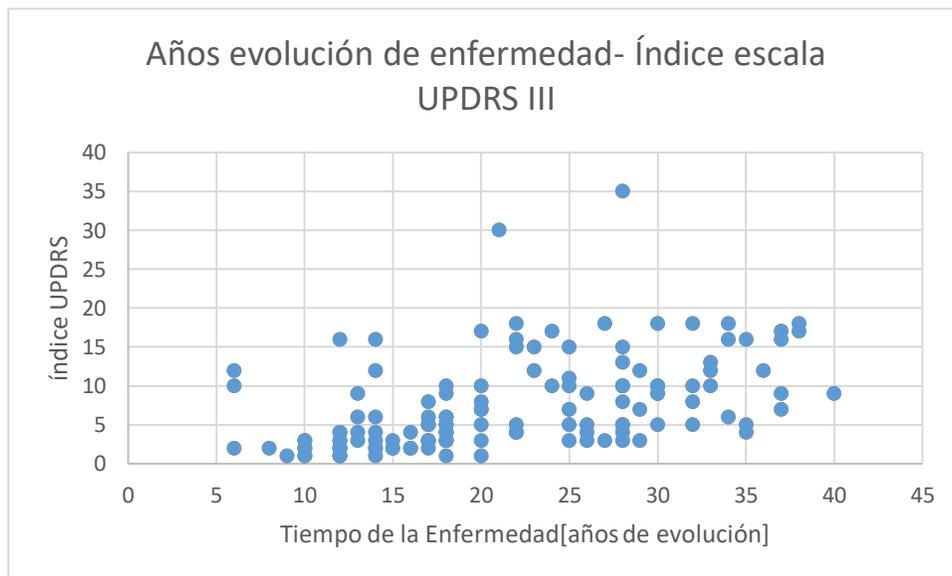


Figura 2.2 Gráfica del tiempo de evolución de la enfermedad respecto al índice obtenido en la escala UPDRS III. Datos del instituto UTMON.

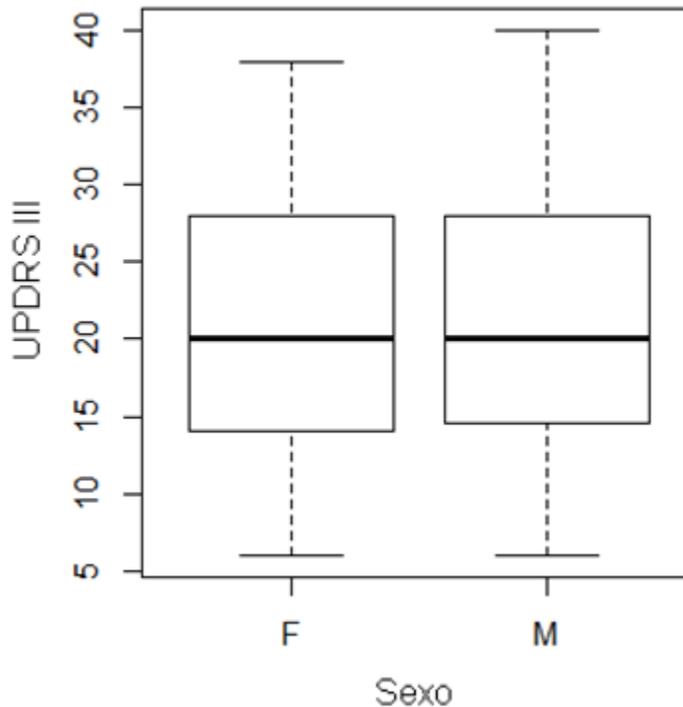


Figura 2.3 Gráfica donde se presenta en cuartiles los índices UPDRS III de cada sexo en la base de datos del instituto UTMON.

Para la Figura 2.1 y Figura 2.2 el índice UPDRS III posee una dispersión (medidas que reflejan la separación de los elementos de una muestra [24]) tal que en los valores de las variables no existe diferencia apreciada. Por lo que no se puede concretar un comportamiento del índice respecto a la variable. En la Figura 2.3 se observa que no hay diferencia entre los rangos alcanzados de la escala UPDRS III para cada sexo.

De esta manera se aprecia que definir un comportamiento del índice de la enfermedad respecto a las variables que los expertos indican como significativas no es tarea fácil, es necesario utilizar herramientas que permitan la correcta cuantificación de los síntomas motores y correlacionarlas con las posibles variables que afecten a la enfermedad.

2.2 Hipótesis

El comportamiento de la aceleración para enfermos con algún Parkinsonismo puede ser cuantificado y estandarizado si existe una metodología adecuada de análisis cinemático, con el uso de sistemas de captura de movimiento y definiendo claramente los estados y movimientos de las extremidades de las personas a medir.

Es posible generar grupos con características en común a partir de una base de datos de pacientes con parkinsonismo dado una metodología, definiendo las variables y sus escalas, así como con un correcto orden de los datos.

2.3 Objetivos

- Objetivo General:

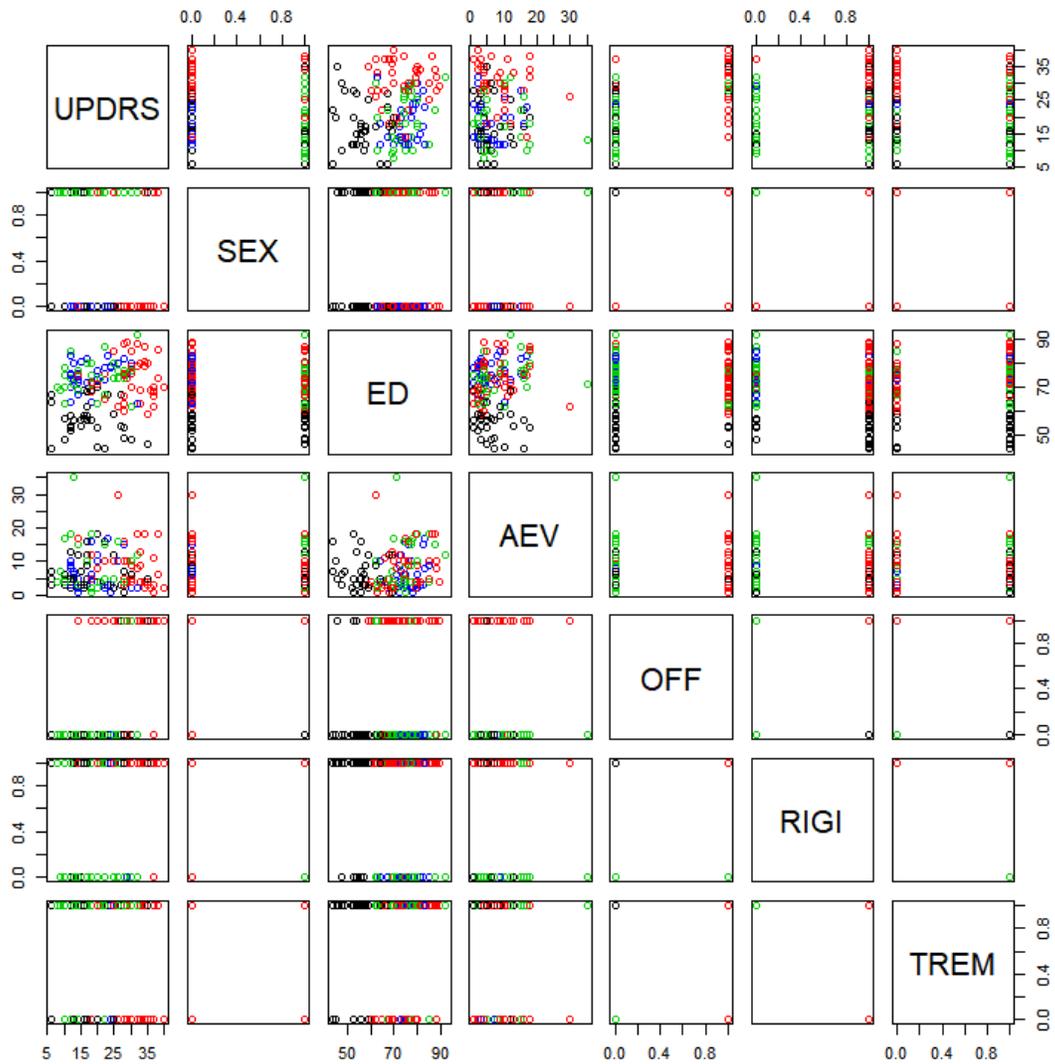
Proponer un método de cuantificación y clasificación para los Parkinsonismos mediante el análisis cinemático de los síntomas motores y el uso de herramientas estadísticas con el fin de apoyar la generación de datos cuantitativos que beneficien medir el grado de la enfermedad, proponer tratamientos y dar mejores seguimientos médicos.

- Objetivos específicos:

- Generar un protocolo de investigación médico por medio del análisis bibliográfico para presentar de forma adecuada este trabajo, su autorización, reproducción y futuras investigaciones.
- Proponer un método de análisis cinemático con sistemas de captura de movimiento para pacientes con Parkinsonismo con el objeto de lograr cuantificar los síntomas motores.
- Proponer un método de análisis estadístico para pacientes con Parkinsonismo consultando previamente libros y artículos especializados en estadística y diseño de experimentos, dando así una correcta clasificación y descripción de las variables contenidas en una base de datos médica.

Esta investigación dará pie a generar un método que permitirá generar parámetros objetivos de evaluación durante la prueba de diagnóstico y ayudará a mejorar la comprensión de los síntomas motrices de los Parkinsonismos, a realizar diagnósticos que detecten el síndrome en su etapa temprana, observar la evolución del padecimiento bajo algún tratamiento y a estudiar el comportamiento de variables sobre la enfermedad.

3 Marco teórico



*"Todos somos muy ignorantes. Lo que ocurre es que no todos ignoramos las mismas cosas."--
Albert Einstein*

3.1 Antecedentes

Existen diversos estudios significativos para este trabajo ya que aportan una mejor comprensión de la enfermedad y conocimiento de lo último desarrollado en la cuantificación de los síntomas y la clasificación de los pacientes con EP.

La primera vez que se usó el término trastorno neurológico fue con el médico inglés James Parkinson (1755-1824), El gran mérito de Parkinson consistió en relacionar un conjunto de síntomas y signos en una entidad común [25].

En la actualidad se ha logrado identificar muchas de las posibles causas de la enfermedad, lo cual contribuye con clasificaciones médicas dentro del Parkinsonismo, medicamentos o tratamientos que mejoran notablemente la calidad de vida del afectado y el desarrollo de dispositivos para apoyar a pacientes en sus actividades diarias. Entre las tecnologías se encuentra el dispositivo médico utilizado en la estimulación cerebral profunda que beneficia a disminuir los temblores y la rigidez muscular [26], equipos que brindan estímulo a los sentidos con el fin de contrarrestar el bloqueo (congelamiento de una actividad) [27] o que apoyan al paciente en su alimentación al mantener firmes los recipientes en contra de los temblores [28].

En cuanto a la parte cinemática, la marcha humana ya se ha caracterizado de múltiples formas, y mucho de este conocimiento se ha llevado también al movimiento Parkinsoniano, a manera que se conoce tanto de forma cualitativa como cuantitativa (ángulos de articulaciones, movimientos, velocidades, etc.) el caminar de pacientes con Parkinson [29]. La postura de los pacientes se caracteriza por la flexión de tronco y cabeza con proyección anterior del rostro y la flexión de las extremidades. En la ejecución del movimiento los miembros superiores se expresan con disminución del braceo. En miembros inferiores se expresan síntomas clínicos característicos de la enfermedad como son: la variabilidad temporal/espacial y el acortamiento de la longitud del paso, poca elevación de los pies del suelo con arrastre consecuente de estos, la disminución de la velocidad de la marcha o su incremento a expensas de aumentar la cadencia más que la longitud de este. Puede haber momentos en los cuales haya dificultad inicial para la marcha o realizar los giros. Pueden existir bloqueos, dificultad en empezar o continuar un ritmo de pasos normal, lo cual parece estar relacionado con la dificultad para generar voluntariamente un ritmo endógeno adecuado necesario para ejecutar cualquier movimiento repetitivo, como la marcha. Otra característica relevante es el empeoramiento de la locomoción con el intento de realizar otra tarea en paralelo,

como es hablar, lo cual es un predictor de caídas. Otro de los trastornos que afecta especialmente la marcha es el fenómeno de bloqueo o congelación, el cual se refiere a periodos transitorios en los cuales la actividad voluntaria que se está realizando es interrumpida y que algunos autores consideran deben considerarse independientes de la parálisis [30-33].



Figura 3.1 Posición al caminar de un paciente con Parkinson [32]

Los temblores se han definido como movimientos involuntarios, oscilatorios y rítmicos; todos los humanos tenemos un temblor fisiológico que se puede detectar en nuestras manos mediante técnicas de electrofisiología tales como acelerometría. Las clasificaciones de los temblores van de acuerdo a su frecuencia, trayectoria y amplitud; el temblor esencial y el temblor Parkinsoniano [14, 34, 35] son los característicos de la enfermedad.

El temblor esencial es definido como una enfermedad cerebral crónica y se caracteriza por temblores de 4 a 12 Hz tanto en forma postural como cinética, afecta principalmente las extremidades superiores y puede presentarse bilateral o simétricamente [14, 34].

El temblor Parkinsoniano incluye los síntomas bradicinesia y/o rigidez, los cuales no están presentes en el temblor esencial; tiene un inicio unilateral y también afecta las

extremidades inferiores. Predomina durante el reposo, en algunas ocasiones puede disminuir con la acción y su trayectoria es en prono-supinación [14, 34].

Existe evidencia que estas dos enfermedades pueden coexistir en un mismo paciente. Durante el seguimiento a los aquejados que padecen temblor esencial, con frecuencia se observa que estos desarrollan signos parkinsonianos, lo que sugiere que los pacientes que han presentado el temblor tienen una mayor probabilidad de desarrollar la EP. Una mejor comprensión de esta asociación permitirá a los médicos aconsejar mejor a sus pacientes. Identificar las características clínicas que aumentan el riesgo de esta progresión puede beneficiar en el desarrollo de posibles terapias [14, 34, 35].

En la Tabla 3.1 se aprecia algunas de los artículos revisados sobre la cuantificación de los síntomas motores, resaltando el instrumento y el qué de la medición.

Se ha intentado cuantificar la frecuencia de sonido en las cuerdas vocales de pacientes con EP a manera de establecer una escala numérica cuantificable. Sin embargo, las tantas variables involucradas hacen de ello una tarea difícil; la diferencia entre el sexo, la edad, el nivel hormonal, ya son variables que cambian dichas mediciones de forma drástica. Se ha concluido hasta la fecha de este trabajo, que existe diferencia entre pacientes afectados por la EP y personas sanas en la frecuencia que sus cuerdas vocales producen, más no se ha identificado el patrón correcto que la EP modifica en el comportamiento de la medición de la frecuencia del sonido [36-39].

Por medio de acelerometría frecuencial se ha medido las extremidades superiores e inferiores en reposo y en movimiento de pacientes con EP, pero la dispersión entre los patrones de movimientos ha sido tan grande que no se ha logrado concretar un comportamiento único de la enfermedad. Se han manejado variables como el sexo, la edad, medicamentos específicos para el tratamiento de la enfermedad, el índice UPDRS III, índice UPDRS total entre otros. Se ha encontrado mejoría en el temblor en pacientes con temblor esencial después de suministrarles etanol, también se ha comprobado la efectividad de ciertos medicamentos en la EP, la frecuencia de movimiento ha sido más elevada en tanto los índices son más altos e incluso se ha desarrollado equipos de medición (acelerómetros principalmente) específicos para medir a estos pacientes [34, 35, 40, 41].

No se ha logrado correlacionar de forma correcta los datos cinemáticos adquiridos con las variables de importancia médica y mucho menos generar clasificación y escalas en base a ello.

Se han publicado diversos artículos que clasifican a pacientes con EP a partir de variables de interés médica con el fin de poder realizar mejores estudios estadísticos y comprender el comportamiento de la enfermedad. Para ello principalmente se usan técnicas *cluster*, *análisis ANOVA* y herramientas de estadística multivariable con el fin de generar estos grupos y justificarlos de forma numérica [42-50].

Muchas de las variables que estudian son bajo su propio criterio o necesidades, y no existe una metodología completa que garantice la correcta clasificación de una base de datos. Ya que en muchas de las publicaciones leídas no se contempla sus características (datos cuantitativos, cualitativos, o mixtos), el tipo de comportamiento de las variables entre grupos generados (normal o no normal), que exista una diferencia mínima estadística que justifique realmente que los grupos sean únicos, entre otras. A partir de los artículos consultados se ha generado un algoritmo que ayude a concebir esta clasificación desde la captura y creación de la base de datos hasta el análisis estadístico final de los grupos bajo las necesidades del investigador. Este se plantea en la metodología.

Algunos de los artículos revisados para este trabajo se encuentran en la Tabla 3.1, el año en el que se publicó, que instrumento utilizaron para la medición y el tipo de medición. En la clasificación de pacientes con EP, se encuentran diversas técnicas y métodos desarrollados por médicos expertos, entre ellos podemos ver algunos en la Tabla 3.2.

Tabla 3.1 Artículos revisados sobre cuantificación de síntomas motores de la EP, tabla de elaboración propia basado en bibliografía consultada [34, 36-41, 51-54].

<i>Título</i>	<i>Año</i>	<i>Instrumento</i>	<i>Tipo de medición</i>
Acute effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on tremor	2005	Acelerómetros	Extremidades superiores en reposo
Electrical stimulation for the suppression of pathological tremor	2011	Acelerómetros	Extremidades superiores en reposo y movimiento
Hallazgos acelerométricos antes, durante y después de la administración de etanol en pacientes con Temblor Esencial	2013	Acelerómetros	En reposo
Measurement of Tremor in the Voices of Speakers with Parkinson's Disease	2018	Oral and Maxillofacial Surgery Instruments	Frecuencia de las cuerdas vocales
Voice Tremor in Parkinson's Disease: An Acoustic Study	2017	No especifica	Frecuencia de las cuerdas vocales
Análisis del Efecto del Parkinson en el temblor de la voz: envolvente espectral, in Teoría de la Señal y Comunicaciones	2016	No especifica	Frecuencia de las cuerdas vocales
Análisis del Efecto del Parkinson en el temblor de la voz: frecuencia fundamental, in Teoría de la Señal y Comunicaciones	2016	No especifica	Frecuencia de las cuerdas vocales
DIMETER: A Haptic Master Device for Tremor Diagnosis in Neurodegenerative Diseases	2014	PHANToM	Extremidades superiores en movimiento
Quantitative Assessment of Parkinsonian Tremor Based on an Inertial Measurement Unit	2015	Sensor BASEL	Reposo, Movimiento y Postural
Gait and tremor assessment for patients with Parkinson's disease using wearable sensors	2016	Acelerómetros	Extremidades superiores en movimiento
Quantitative assessment of parkinsonian tremor based on a linear acceleration extraction algorithm	2018	Acelerómetros	En Reposo y Movimiento
Quantification of parkinsonian tremor, bradykinesia and rigidity using the Power-Glove in combination with a force sensor	2015	Power-Glove	Extremidades superiores en reposo y movimiento

Tabla 3.2 Artículos sobre clasificación de pacientes con EP [42-50].

<i>Artículo</i>	<i>Método Cluster</i>	<i>Año</i>
Clustering of Parkinson Disease	Asignación de grupos por análisis médico	2004
The Heterogeneity of Early Parkinson's Disease: A Cluster Analysis on Newly Diagnosed Untreated Patients	k-means con distancia Gower (multicaracteriztica), Calinski-Harabasz para obtener el óptimo número de clusters, prueba Scheffé para comparar los grupos, prueba de Pearson	2013
Clinical clusters and dopaminergic dysfunction in de-novo Parkinson disease	Calinski-Harabasz para obtener el número de clusters apropiados, k-means con distancia Gower (multicaracteriztica), test Pearson y Fisher para comparar los grupos, análisis de regresión lineal	2016
Motor subtype changes in early Parkinson's disease	Hierarchical cluster, prueba de Pearson y prueba de regresión lineal	2017
Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression	Hierarchical con distancia Euclidiana, Test Pearson y análisis ANOVA	2017
Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis	Método Wards para conocer el número óptimo de clusters, Calinski-Harabasz para evaluar el número de grupos, Hierarchical Cluster.	2018
Further evidence for a distinctive atypical degenerative parkinsonism in the Caribbean: A new cluster in the French West Indian Island of Martinique	Cluster a partir de zona geográfica, chi cuadrada y t –student para el desarrollo del análisis	2018
Identification of a prospective early motor progression cluster of Parkinson's disease: Data from the PPMI study	Two-step cluster, test de Kolmogorov-Smirnov como prueba de normalidad, test Kruskal – Wallis para ver si hay diferencia entre grupos, así como la Correlación de Spearman.	2018
An Analytical Method for Measuring the Parkinson's Disease Progression: A Case on a Parkinson's Telemonitoring Dataset	SOM e Em. (red neuronal artificial con aprendizaje no supervisado)	2019

Es importante buscar en conjunto con diferentes disciplinas la manera de seguir desarrollando tratamientos, diagnósticos, medicamentos, dispositivos auxiliares, etc. con el fin de lograr restablecer la salud y mejorar la calidad de vida de quienes padecen este trastorno.

3.2 Diseño de Experimentos Estadísticos

Desde siempre el hombre ha desarrollado diferentes medios para rechazar, aceptar y/o modificar una hipótesis a partir del control de las condiciones que lo requiere. En la antigüedad se probaba frutos silvestres para conocer si eran comestibles, se utilizaban diferentes métodos de caza, y si estos daban resultados eran adoptados. Hoy en día se desarrollan experimentos en todos los ámbitos del saber, y todos estos procesos tienen implicaciones estadísticas, de allí la importancia del diseño de experimentos, en otras palabras, es necesario estudiar para estos procesos el cómo variar las condiciones habituales de realización de un proceso empírico para aumentar la probabilidad de detectar cambios significativos en la variable de interés o de estudio y, si existe influencia de algún factor en el proceso o producto, cuantificarla [55-57].

La experimentación se presenta a diferentes niveles dentro de la medicina; en su mayoría para conocer o progresar en la cura o tratamiento de enfermedades. Esta colaboración se ve reflejada en áreas como la epidemiología, la fisiología, la farmacología, la microbiología, la biología molecular, la inmunología, entre otras. El éxito en gran medida de estas áreas se debe a que los modelos matemáticos de los Diseños de experimentos permiten describir e interpretar la gran cantidad de números y variables, además de las relaciones que se encuentran presentes en los sistemas biológicos y de salud. Logrando obtener predicciones sobre diversos patrones de comportamiento de enfermedades y sus variables. Sin embargo es necesario contar con guías que permitan conocer la estrategia más adecuada para la recolección y análisis de los datos; es aquí donde el Diseño de experimentos interviene como la herramienta auxiliar en el desarrollo de estas actividades [58, 59].

Para fines de este trabajo, es necesario conocer que tan significativas son las variables dictadas por expertos para los Parkinsonismos, así como relacionarlas con la cinemática de los síntomas motores. Por ello que se decidió tomar como base los resultados de aplicar el Diseño Factorial Fraccionado a una base de datos médica del Hospital Español con datos de pacientes con EP.

3.3 Diseño Factorial Fraccionado

Primeramente se define ciertos términos a utilizar en este método [60-62].

- Experimento: Un procedimiento que basado en el control de las condiciones permite verificar (apoyar, rechazar o modificar) una hipótesis. Un experimento puede ser considerado como una pregunta que detectará nuevos hechos, confirmará los resultados de ensayos anteriores y dará recomendaciones de aplicación práctica.
- Tratamiento: Condición específica del experimento bajo del cual está sujeto la unidad experimental. Se considera como variable dependiente en el diseño de experimento factorial.
- Factor: Tratamientos o variables de interés para el experimento.
- Nivel: Tipos o grados específicos del factor que se tendrán en cuenta en la realización del experimento, para el diseño factorial con dos niveles comúnmente son -1 (bajo) y (+1) alto.

En general un experimento factorial permite la separación y la evaluación de los efectos de cada factor que afectan solo a una unidad experimental, además permite la detección de los efectos de interacción entre 2 o más factores. [62].

El diseño de experimentos factoriales tiene como utilidades [61]:

1. En trabajos de exploración, donde el objeto es determinar rápidamente los efectos de cada uno de cierto número de factores dentro de un intervalo específico.
2. En investigaciones de las interacciones entre los efectos de varios factores. Por su naturaleza las interacciones no se pueden estudiar sin probar algunas de las combinaciones que se forman entre ellos. Frecuentemente la información se obtiene mejor probando todas las combinaciones.
3. En experimentos diseñados para poder llegar a recomendaciones que deben aplicarse a una gran variedad de condiciones. Se pueden introducir factores auxiliares en un experimento para probar las variables principales bajo un gran número de condiciones similares a las encontradas en la población a la cual se van a aplicar dichas recomendaciones.

Aunque específicamente el interés del diseño se encuentra en probar la hipótesis acerca de la igualdad de los efectos de los tratamientos. Es decir:

$$H_0: \tau_1 = \tau_2 = \tau_a = 0$$

$$H_1: \text{al menos una } \tau_i = 0$$

Donde H_0 es la hipótesis nula y H_1 es la hipótesis alternativa.

Las observaciones de un experimento factorial pueden describirse con un modelo de efectos como [55, 61]:

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + \beta_j + (\tau\beta)_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

Para:

$$i=1,2,\dots,a$$

$$j=1,2,\dots,b$$

$$k=1,2,\dots,n$$

Donde y es la respuesta, μ es el efecto promedio global, τ_i es el efecto del nivel i -ésimo del factor A, β_j es el efecto del nivel j -ésimo del factor B, $(\tau\beta)_{ij}$ es el efecto de la interacción entre τ_i y β_j y ϵ_{ijk} es un componente del error aleatorio. Los efectos de los tratamientos se definen como las desviaciones de la media global, por lo que $\sum_{i=1}^a \tau_i = 0$ y $\sum_{j=1}^b \beta_j = 0$. De manera similar, los efectos de las interacciones son fijos y se definen de tal modo que $\sum_{i=1}^a (\tau\beta)_{ij} = \sum_{j=1}^b (\tau\beta)_{ij} = 0$. Puesto que hay n réplicas del experimento, hay abn observaciones en total [55, 62].

Las diferencias a cada nivel del factor A y B, se les denomina efectos simples. En un diseño factorial con dos niveles, el efecto promedio de un factor puede definirse como el cambio en la respuesta producido por un cambio en el nivel de ese factor promediado para los niveles del otro factor. Asimismo, si denotamos a , b y ab , como el total de las n réplicas hechas con la combinación de tratamientos. Ahora el efecto de A en el nivel bajo de B es $[a-(1)]/n$ y el efecto de A con el nivel alto de B es $[ab-b]/n$. Al promediarse estas dos cantidades se obtiene el efecto principal de A [55].

$$\begin{aligned} A &= \frac{1}{2n} \{[ab - b] + [a - (1)]\} \\ &= \frac{1}{2n} [ab + a - b - (1)] \end{aligned}$$

De similar manera el efecto principal de B queda como:

$$\begin{aligned}
 B &= \frac{1}{2n} \{[ab - a] + [b - (1)]\} \\
 &= \frac{1}{2n} [ab + b - a - (1)]
 \end{aligned}$$

Y el efecto de la iteración AB se define como la diferencia promedio entre el efecto de A con el nivel alto de B, y el efecto de A con el nivel bajo de B, por lo tanto:

$$\begin{aligned}
 AB &= \frac{1}{2n} \{[ab - b] - [a - (1)]\} \\
 &= \frac{1}{2n} [ab + (1) - a - b]
 \end{aligned}$$

Entonces una representación con un modelo de regresión del experimento factorial de dos factores podría escribirse como:

$$y = \beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 B + \beta_{1,2} AB + \epsilon$$

Donde y es la respuesta, las β son los efectos que determinar, A, B son las variables que representan los factores (definidos en una escala codificada de -1 a +1, es decir bajo y alto), AB es la interacción entre los dos factores. Este algoritmo se extrapola dependiendo de los factores a considerar.

Otro análisis que destacar es el de varianza (Tabla 3.3), con el objeto de obtener el numeral de Fisher para cada factor o tratamiento. Si el valor calculado de Fisher es mayor al nivel de significancia establecido por el diseñador, indica que ese efecto en concreto es significativo al comportamiento de la respuesta y [55, 61, 62].

Tabla 3.3 Análisis de varianza para el diseño factorial de dos factores [55, 61]

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀
Tratamientos A	$SS_A = \frac{1}{bn} \sum_{i=1}^a y_i^2 - \frac{y^2}{abn}$	a-1	$MS_A = \frac{SS_A}{a-1}$	$F_0 = \frac{MS_A}{MS_E}$
Tratamientos B	$SS_B = \frac{1}{an} \sum_{j=1}^b y_j^2 - \frac{y^2}{abn}$	b-1	$MS_B = \frac{SS_B}{b-1}$	$F_0 = \frac{MS_B}{MS_E}$
Interacción	$SS_{AB} = SS_{sub} - SS_A - SS_B$	(a-1)(b-1)	$MS_{AB} = \frac{SS_{AB}}{(a-1)(b-1)}$	$F_0 = \frac{MS_{AB}}{MS_E}$
Error	$SS_E = SS_T - SS_A - SS_B - SS_{AB}$	ab(n-1)		
Total	$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk}^2 - \frac{y^2}{abn}$	abn-1		

Donde:

$$SS_{sub} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2}{abn}$$

$$y_i = \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk}$$

$$y_j = \sum_{i=1}^a \sum_{k=1}^n y_{ijk}$$

$$y_{ij} = \sum_{k=1}^n y_{ijk}$$

$$y = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk}$$

Para la selección del tamaño de la muestra es necesario cumplir con un mínimo de dos réplicas de todas las posibles combinaciones de los factores con sus respectivos niveles.

Es decir que para un diseño factorial 2^3 (dos niveles y tres factores), son 8 posibles combinaciones, y se requiere un mínimo de 2 réplicas por combinación; por lo que resulta en 16 réplicas para el análisis.

Al aumentar los factores y los niveles del diseño, el tamaño de la muestra crece, y en muchas ocasiones el realizar todas las réplicas para cada combinación posible se complica demasiado.

De esta manera, si el experimentador puede suponer razonablemente que ciertas interacciones de orden superior son insignificantes, es posible obtener información de los efectos principales y las interacciones de orden inferior corriendo únicamente una fracción del experimento factorial completo. Estos se denominan diseños factoriales fraccionados, y se encuentran entre los tipos de diseño de uso más generalizado en el diseño de productos y procesos así como en el mejoramiento de estos [55, 63].

De esta manera un diseño de dos niveles y 6 factores (2^6) que corresponde a 64 combinaciones más un mínimo de dos replicas, genera una muestra de 128 corridas. Esto puede reducirse a 32 con un diseño 2^{6-2} , también llamado diseño un cuarto de 2^6 .

La estimación de las combinaciones a realizar necesarias para un diseño factorial fraccionado se hacen al determinar las posibles para el diseño completo, siendo la formulación de unas, iguales con otras, a manera que se considera finalmente únicamente las combinaciones sin sus réplicas en base a la formulación. No se indagará más en la formulación ya que actualmente en la literatura se pueden encontrar tablas definidas con las combinaciones para generar algún diseño factorial fraccionado, tal como en la Tabla 3.4, que ejemplifica las combinaciones necesarias para el experimento 2^{6-2} .

Tabla 3.4 Combinaciones para muestra de diseño 2^{6-2} (-1 corresponde a un nivel bajo y 1 a un nivel alto) [63]

X1	X2	X3	X4	X5	X6
-1	-1	-1	-1	-1	-1
1	-1	-1	-1	1	-1
-1	1	-1	-1	1	1
1	1	-1	-1	-1	1
-1	-1	1	-1	1	1
1	-1	1	-1	-1	1
-1	1	1	-1	-1	-1
1	1	1	-1	1	-1
1	1	1	-1	1	-1
-1	-1	-1	1	-1	1
1	-1	-1	1	1	1
-1	1	-1	1	1	-1
1	1	-1	1	-1	-1
-1	-1	1	1	1	-1
1	-1	1	1	-1	-1
-1	1	1	1	-1	1
-1	1	1	1	-1	1
1	1	1	1	1	1

3.4 k-means, k-modes y k-Prototype

En muchas ocasiones existe la necesidad de clasificar en diferentes conjuntos, datos contenidos en una base. De allí se han desarrollado diversos métodos de análisis de agrupamiento o cluster que clasifican a un conjunto de individuos en grupos homogéneos.

El análisis cluster tiene una extraordinaria importancia en la investigación científica, en cualquier rama del saber. Téngase presente que la clasificación es uno de los objetivos fundamentales de la ciencia. Y en la medida en que el análisis cluster nos proporciona los medios técnicos para realizarla, se nos hará imprescindible en cualquier investigación [64, 65].

Estos tratan fundamentalmente de:

Dado un conjunto de individuos (de N elementos) caracterizados por la información de n variables X_i , ($i = 1, 2, \dots, n$), nos planteamos el clasificarlos de manera que los individuos pertenecientes a un cluster (grupo) contengan semejanza dentro del conjunto, y siendo los distintos grupos entre ellos tan diferentes como sea permisible [64, 66].

En concreto los algoritmos de cluster agrupan los objetos según la similitud de características, formando conjuntos o clases. La diferencia con la clasificación es que en el caso del cluster no hay una división previa del espacio en categorías o clases; otra diferencia es también que los algoritmos de clasificación no agrupan los datos, sino que los clasifican uno a uno [67].

Existe una gran cantidad de algoritmos diferentes disponibles para realizar las diferentes tareas interrelacionadas con la base de datos; más el algoritmo k-means con sus derivaciones, k-modes y k-prototype, se consideran como los algoritmos más populares, confiables y efectivos. Estos se utilizan en gran cantidad por medio de softwares para dar soluciones prácticas [65]. Por lo que en este trabajo se decidió trabajar con ellos.

Primeramente, se define con el nombre de distancia entre dos individuos A y B, como una medida indicada por $d(A, B)$, que evalúa el grado de semejanza, o de diferencia, entre ambos objetos o individuos en relación con un cierto número de características cuantitativa y/o cualitativas. Cuanto mayor sea este valor más grande será la diferencia entre los individuos i y j [66, 67]. Toda distancia debe verificar, las siguientes propiedades:

$$d(A,B) \geq 0 \text{ (no negatividad)}$$

$$d(A,B) = d(B,A) \text{ (simetría)}$$

$$d(A,A) = 0$$

Existe una gran cantidad de distancias e indicadores más no se puede disponer de una regla general que nos permita definir una medida conveniente para todo tipo de análisis, depende de las necesidades del problema el uso de uno u otra. Se presenta a continuación las distancias de interés para este trabajo.

- Distancia Euclidiana: Es la distancia más corta entre objetos y se define como [64, 66, 67]:

Dado dos elementos de dimensión n.

$$A = (a_1, a_2, a_3, \dots, a_n) = (a_i)$$

$$B = (b_1, b_2, b_3, \dots, b_n) = (b_i)$$

Donde i va de 1 a n.

$$d(A, B) = \sqrt{(b_1 - a_1)^2 + (b_2 - a_2)^2 + \dots + (b_n - a_n)^2}$$

O bien

$$d(A, B) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (b_i - a_i)^2}$$

La distancia euclidiana es la más utilizada, pero conlleva varios inconvenientes. Es una medida sensible a las unidades de las variables, es decir, las diferencias entre valores altos contribuirán mucho más que las diferencias entre los valores bajos. Como consecuencia de ello, los cambios de escala determinarán, también, cambios en la distancia entre los individuos. Una posible vía de solución de este problema es la tipificación previa de la base de datos, o la utilización de la distancia euclídea normalizada. Otro problema es derivado de la naturaleza de las variables, si los datos utilizados son cualitativos en vez de cuantitativos, al ser estos atributos determinados comúnmente por valores enteros contiguos considerados un conjunto ordenado; la distancia euclidiana entre otras operaciones aritméticas dentro de algunos métodos de cluster no contemplan estos parámetros para definir los grupos basados en estas consideraciones [64, 66].

- Distancia de Mahalanobis: Esta distancia se define mediante:

$$d(A, B) = (b_i - a_i)^T V^{-1} (b_i - a_i)$$

Donde V es la matriz de covarianza

$$V = \frac{1}{n} \sum_i^n (b_i - \bar{b})(b_i - \bar{b})^T$$

Esta medida es invariante ante los cambios de escala y no depende, por tanto, de las unidades. Si las distancias no están correlacionadas (son cuantitativas), esta medida coincide con la distancia Euclidiana normalizada [66-68].

- Distancia de comparación simple (simple matching distance): Se basa en el conteo de igualdades y desigualdades entre valores de las características de los objetos.

La distancia $d(A, B)$ se resuelve a partir de los valores que dan estos coeficientes de correspondencia (matching coefficients). Es decir, si se tiene dos vectores (x_i, x_j) , con características binarias (0, y 1), se cuenta entonces la cantidad de características que cumple con las posibles relaciones entre ellos.

$$d(X_i, X_j) = \frac{a_{00} + a_{11}}{a_{00} + a_{11} + a_{01} + a_{10}} = \frac{a_{00} + a_{11}}{d}$$

Donde:

a_{11} es el número de caracteres que tienen valor 1 en ambos objetos.

a_{10} es el número de caracteres que tienen valor 1 en X_i y valor 0 en X_j .

a_{01} es el número de caracteres que tienen valor 0 en X_i y valor 1 en X_j .

a_{00} es el número de caracteres que tienen valor 0 en ambos objetos.

Es la relación entre el número de valores con caracteres coincidentes y el número total de las combinaciones posibles entre caracteres. La distancia se calcula en base a las variables originales [67, 68].

Una vez definido las distancias entre datos o vectores de interés para este trabajo, se define a continuación el cálculo del centroide de un cluster. Se establece como la media de todos los objetos que lo componen, buscando minimizar el valor de una función de coste, que es la suma de todas las sumas de las distancias euclídeas de los objetos de cada clase al centroide de su respectiva clase.

$$C(W, Q) = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^n W_{ji} dist(x_j, q_i)$$

Donde x_j es el punto j -ésimo de los datos y q_i es el prototipo del i -ésimo cluster; $W_{ji} \in (0,1)$ es un elemento de partición de la matriz $W(n \times k)$

Establecido lo anterior, el algoritmo en general para el desarrollo de cluster a partir de los diseños k-means, k-modes y k-prototype es [64, 66-69]:

1. Se comienza seleccionando k clusters con sus respectivos centroides (comúnmente al azar) en los que se quiere clasificar la base de datos de interés.
2. Se calculan todas las distancias de todos los objetos restantes a todos los K centroides, y se asigna la pertenencia a cada objeto al cluster que tenga más cercano.

Esta parte es la que difiere entre los tres métodos, siendo como se explica a continuación.

El método k-means utiliza la distancia euclidiana (para datos cuantitativos), o en su defecto, la euclidiana parametrizada o la de Mahalanobis para datos cualitativos.

El método k-modes usa la distancia de comparación simple, es exclusivo para datos cualitativos.

El método k-prototype usa una combinación de las dos distancias principales anteriores, usa la distancia euclidiana para los datos cuantitativos y la distancia de comparación simple para aquellos con calidad de cualitativos.

$$d(a_i, b_i) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (b_i - a_i)^2 + \lambda * \frac{a_{00} + a_{11}}{d}}$$

Siendo λ un factor de ponderación para balancear la proporción de las dos distancias.

3. Después de que todos los objetos han sido colocados, se recalcula el centroide de cada cluster, como la media de todos los objetos que lo componen.
4. Se repiten los dos pasos anteriores hasta que el centroide de cada cluster ya no varíe entre iteraciones o cumpla con alguna condición establecida por el diseñador.

3.5 Sistemas de captura de movimiento

La captura de movimiento, también conocida por su equivalente en inglés motion capture o su abreviatura mocap, comenzó como una herramienta para el estudio de la biomecánica y puede ser definida como “el almacenaje digital del movimiento, que mediante puntos de referencia sobre un cuerpo actuando se almacena sus acciones en forma de vectores y tiempo, lo que permite que éste se visualice como wireframe (imagen generada por computadora) o se aplique a una tercera geometría” según Andrew Chong, especialista en animación [70].

El estudio y captura del movimiento como concepto no es nada nuevo, ya que este se inició desde la antigua Grecia. Sin embargo, en los últimos tiempos el término se ha especializado, refiriéndose actualmente a toda tecnología de captura y almacenamiento digital del movimiento [71, 72].

La captura de movimiento se ha vuelto cada vez más importante como fuente de datos, por lo que actualmente tiene varias aplicaciones, las cuales pueden ser [70-72]:

- Medicina: El mocap se utiliza para generar la información necesaria en el diseño de prótesis, el análisis de la locomoción animal, así como el análisis de los atletas en la medicina deportiva. El uso de esta técnica permite detectar con precisión algún error en la manera de caminar para después investigar una solución adecuada.
- Ejército: Un ejemplo en la aviación son los cascos en los que se está implantando el sistema y permiten interactuar con dispositivos de realidad aumentada, además de facilitar el pilotaje en situaciones de combate gracias a la incorporación de un sistema de rastreo de posición que permite mostrar la información en pantalla de acuerdo con el campo visual en el que está el piloto, así como dirección de los misiles.
- Deportes: La información recopilada se emplea en el estudio y posterior mejora de los movimientos que realizan las extremidades del deportista durante la actividad física, permitiendo clasificar los diferentes componentes que intervienen en el movimiento del atleta. De esta manera, se consigue mejorar sus entrenamientos, además de conseguir con este uso la prevención de lesiones.
- Videojuegos: Gracias a la necesidad de crear unos personajes con unos movimientos y gestos más realistas, el sector de los videojuegos ha conseguido que la captura de movimiento se convierta en una de las herramientas esenciales. Por ejemplo, el juego Soul Edge fue desarrollado por Namco para explorar las posibilidades de un juego de lucha basado en

armas y de esta manera, se convirtió en el primer videojuego creado a partir de la captura de movimiento. Pero el boom de la técnica llegaría años más tarde debido al desarrollo de videoconsolas más potentes, haciendo que los personajes llegasen a ser interpretados en la mayoría de los juegos deportivos, por jugadores profesionales.

- Televisión: Aunque el uso de esta tecnología está algo limitada debido al coste que supone un equipo de estas características, cada vez son más las series que se atreven a incluir personajes animados con motion capture. Ejemplo de ello es la serie Et Dieu créa Laflaque, un espectáculo satírico político semanal de Canadá en la que se emplea la captura de movimiento para la totalidad del cuerpo de los personajes. Otros ejemplos de series son Sprookjesboom, dedicada a los más pequeños en la que se enseñan valores como no robar o mentir a través de un bosque interactivo en el que habitan hadas, Café de Wereld, serie en la que famosos caricaturizados se dan cita en un café virtual para tratar temas de lo más cotidiano y Headcases, animación satírica con argumentos cotidianos en la que los protagonistas son políticos y miembros de la Casa Real Británica.
- Cine: Este es el sector en el que más han aumentado el uso de mocap. Y es que el desarrollo de películas animadas mediante esta técnica es cada vez más frecuente, y, lo mejor de todo, no sólo destinado a los más pequeños de la casa, sino para todos los públicos. Con su utilización en la industria se busca crear personajes con movimientos y expresiones corporales más cercanas al mundo real. Empresas como Pixar rehúsan la captura de movimiento por considerarla una técnica que se emplea para atajar el trabajo. En contraposición, Weta Digital se especializa en el uso de este tipo de tecnología como herramienta para el desarrollo de algunas de sus conocidas producciones como Iron Man 3, Jumper o Las aventuras de Tintín.
- Ingeniería: Se emplea para analizar los movimientos humanos y conseguir diseñar, entre otros, robots que imiten la manera de caminar de un ser humano.
- Derecho: La técnica de la captura de movimiento se utiliza por la fiscalía y/o abogados para reconstruir la escena de un crimen o robo.
- Docencia: Historiadores de arte y profesores utilizan la captura de movimiento para archivar y estudiar actuaciones de bailarines y actores. Un ejemplo de ello es la grabación que se realizó en 1991 de una compleja actuación realizada por el legendario mimo francés Marcel Marceau para preservar sus artes para futuras generaciones.
- Realidad virtual y realidad aumentada: La captura de movimiento permite a los usuarios interactuar con el contenido digital en tiempo real. Este hecho puede ser útil para el entrenamiento en simulaciones, test de percepción visual o actuaciones en un entorno virtual.

- **Software:** Al igual que para la técnica de la rotoscopia, se puede encontrar un amplio abanico de programas como Maya, SoftImage XSI, Luxology Modo, Massive o Mudbox para la realización de la captura de movimiento. De nuevo, la fase de preproducción es importante porque se trata del periodo en el que se establece el guion literario, el guion técnico, el storyboard y la animática, parte esencial para el desarrollo de producto audiovisual.

En la Figura 3.2 se muestra los principales tipos de sistemas de captura de movimiento (mocap) según su el tipo de tecnología [73].

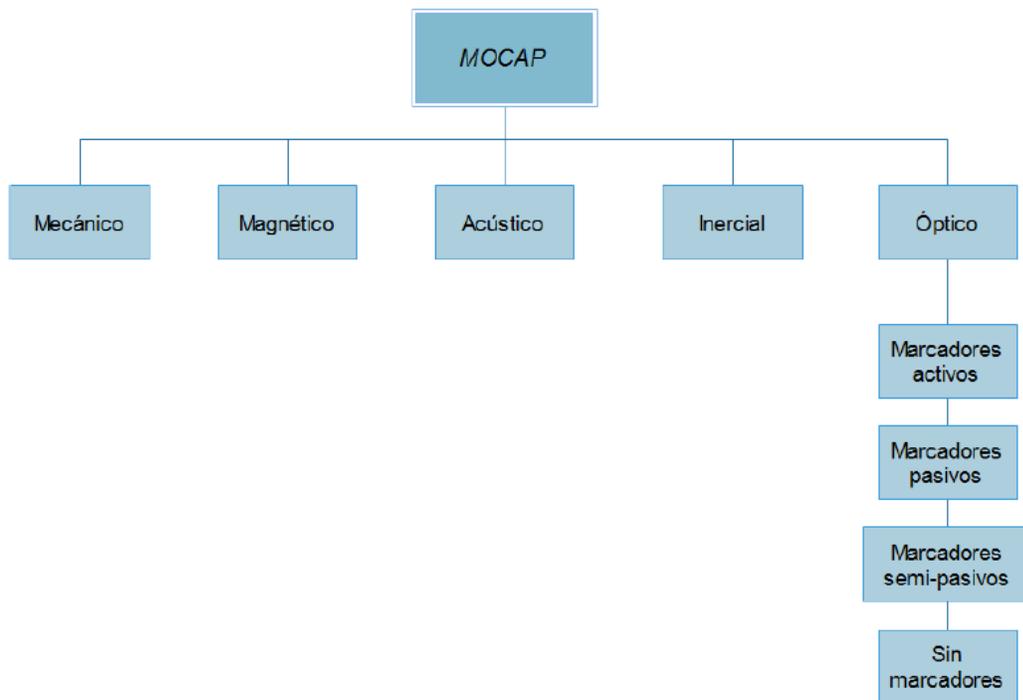


Figura 3.2 Tipos de Sistemas de Captura de Movimiento [73].

Comúnmente los estudios que se han llevado a cabo en Parkinson han sido realizados por MOCAP de tipo Inercial, es decir mediante acelerómetros triaxiales, ya que estos no padecen de interferencia de oclusión, interferencia magnética, el procesamiento se realiza en tiempo real, poseen un mayor rango de captura, no requiere de mecanismos externos que entorpezcan el movimiento, son fáciles de

transportar y de fabricar; los acelerómetros se pueden encontrar incluso en los celulares actuales [70, 72].

Como desventaja principal de este tipo de sistema, es el cálculo de posicionamiento, ya que en forma básica están hechos para percibir aceleraciones angulares y de desplazamiento, aunque en la actualidad existen ya dispositivos inerciales con software especializado que permite la captura de todos estos datos cinemáticos.

Por lo que dicho esto es recomendable complementar la captura con un sistema óptico, que también es uno de los más utilizados en diversos campos.

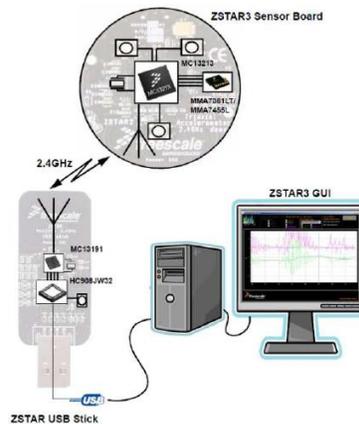
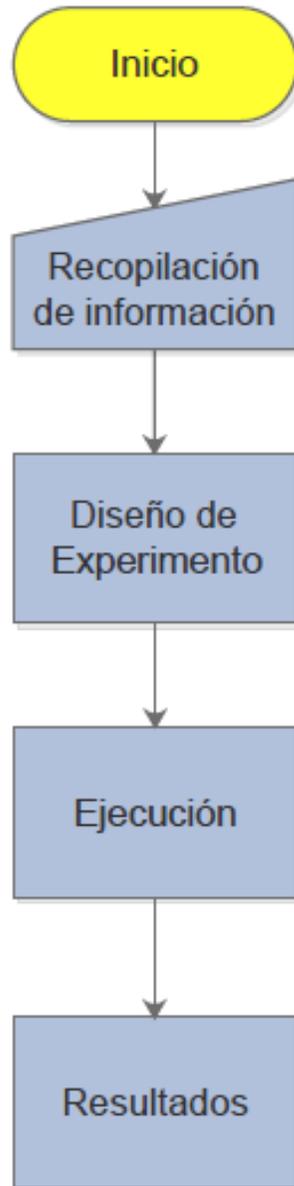


Figura 3.2 Acelerómetro triaxial para captura de datos inerciales [74]



Figura 3.3 Traje con indicadores activos para fotogrametría [73]

4 Metodología



*“Planear: preocuparse por encontrar el mejor método para lograr un resultado accidental” --
Ambrose Bierce*

4.1 Primer análisis de una Base de Datos Médica

Previo al diseño de experimento que conlleva para este trabajo, se recopiló información acerca de la enfermedad del Parkinsonismo y sus derivaciones, se acudió a instituciones médicas, se consultó a expertos especialistas, se entrevistó a pacientes con EP y se compiló información estadística con ayuda del Hospital Español y UTMON con la finalidad de tener un primer acercamiento a la población de estudio y de aplicar las metodologías examinadas con anterioridad para conocer algunos de los posibles inconvenientes en el diseño de experimento final.

Los datos adquiridos corresponden a 144 pacientes con EP, 54 mujeres y 84 hombres, de entre 44 a 92 años.

Las variables consideradas en el análisis fueron: sexo, edad, número de enfermedades bajo tratamiento, número de medicamentos, tipo de medicamento, años de evolución de la enfermedad estimada, bloqueo, síntoma tremorigeno, síntoma de rigidez muscular e índice de la escala UPDRS III. A partir de estos datos se obtuvieron las gráficas de las Figuras 2.1, 2.2 y 2.3 del capítulo 2 de este trabajo.

Se realizó un primer acercamiento al diseño de experimentos aplicando el método factorial fraccionado y métodos cluster k-means con distancia euclidiana, k-means con distancia mahalanobis y k-prototype.

El método de diseño factorial con su derivación fraccionada, se aplicó para conocer de las variables capturadas, su impacto en el índice de la escala UPDRS III y su comportamiento. En la Tabla 4.1 se muestra la asignación binomial para la metodología que se ocupó, 2^6 y 2^{6-2} (dos niveles y seis factores y su diseño fraccionado).

Es importante mencionar que el conjunto de datos no contuvo las combinaciones entre niveles de factores necesarias para generar el análisis completo de ambos diseños. Sin embargo, se llevó a cabo el estudio para todos los datos capturados, primero para los efectos de los factores principales y posteriormente se añadió el efecto de la combinación entre ellos.

Se aplicó las pruebas de normalidad Shapiro-Wilk, Pearson y Anderson-Darling. Se consideró un nivel de significancia $\alpha=0.05$ (5%) para el análisis ANOVA.

Tabla 4.1 Variables y asignación de valor binomial para el diseño 2⁶, tabla de elaboración propia

Factor	-1	1
Edad	0 a 68	69 en adelante
Años de evolución	0 a 17	18 en adelante
Sexo	Masculino	Femenino
Congelamiento (OFF)	No presenta síntoma	presenta síntoma
Rigidez	No presenta síntoma	presenta síntoma
Síntoma tremorigeno	No presenta síntoma	presenta síntoma
Bloqueo de marcha	No presenta síntoma	presenta síntoma

Como resultados de realizar el análisis únicamente con los efectos principales se obtuvo como variables significativas para el índice de escala UPDRS III a:

- La edad.
- Los años de evolución.
- Bloqueo.

En las pruebas de normalidad al ser el valor $p > \alpha$ (considerando $\alpha = 0.05$) existe suficiente evidencia para no rechazar la hipótesis nula H_0 : Población con distribución NO normal. Es decir, los datos utilizados poseen un comportamiento con distribución normal.

Al ejecutar el análisis con las interacciones entre los efectos, resultó que las combinaciones siguientes son significativas para la respuesta:

- Sexo-Edad.
- Edad-Rigidez.
- Edad-Síntoma Tremorigeno.
- Bloqueo-Síntoma Tremorigeno.
- Edad-Bloqueo-Síntoma Tremorigeno.
- Sexo-Edad-Bloqueo-Síntoma Tremorigeno.

En la Figura 4.1, Figura 4.2, Figura 4.3 y Figura 4.4 se muestran las interacciones resultantes de los efectos principales.

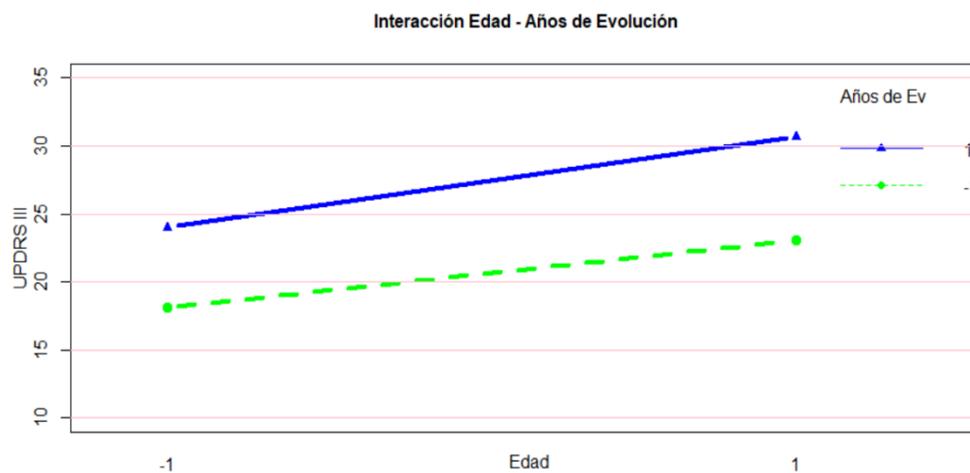


Figura 4.1 Interacción resultante del análisis de diseño factorial entre los efectos de la Edad-Años de evolución de la enfermedad.

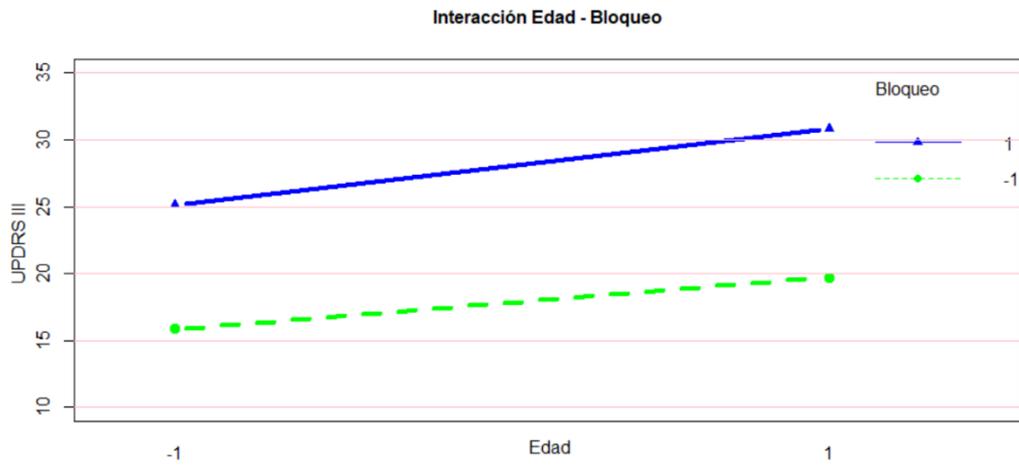


Figura 4.2 Interacción resultante del análisis de diseño factorial entre los efectos de la Edad-Bloqueo.

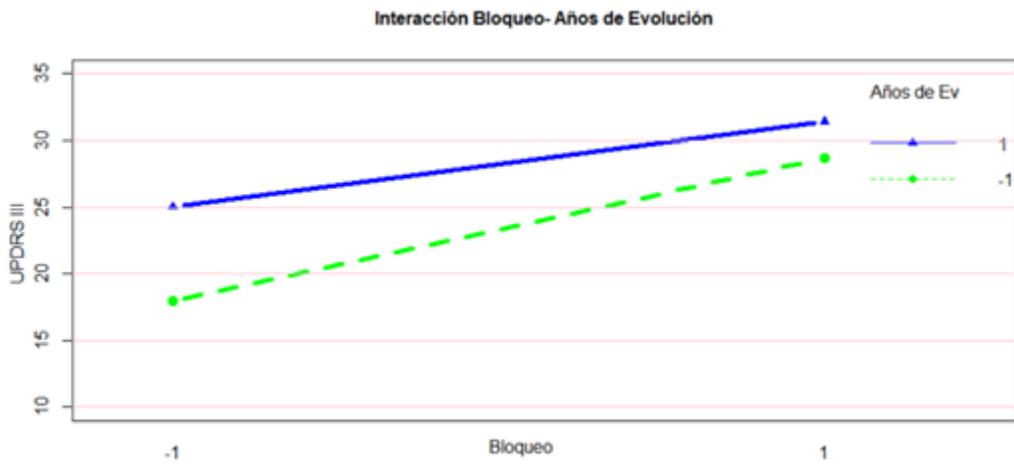


Figura 4.3 Interacción resultante del análisis de diseño factorial entre los efectos de la Congelamiento-Años de evolución de la enfermedad.

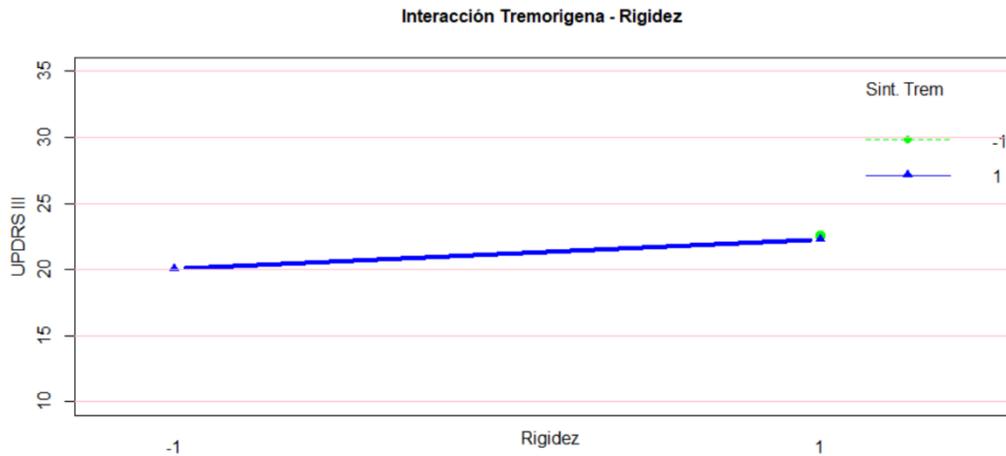


Figura 4.4 Interacción resultante del análisis de diseño factorial entre los efectos del Síntoma Tremorigeno - Rigidez.

Se encontró que existe dependencia entre la interacción de los efectos principales, pero es completamente sensato realizar un nuevo análisis cumpliendo con la muestra necesaria.

Anterior al análisis cluster, se estimó el número de grupos apropiados que se deben generar por estas metodologías mediante aplicar K-means a la base de datos, se organizaron clasificaciones formadas por 1 grupo hasta 10, se calculó la suma de cuadrados para cada k número de grupos (medida de separación entre estos [75]), con el fin de visualizar que distancias son recalculables para a partir de ello seleccionar un número apropiado de k grupos para el cluster final. En la Figura 4.5 se aprecia una gran distancia entre los valores 1, 2, 3, 4 y 5; entre los posteriores no existe una diferencia lo suficientemente grande como para generar ese número de conjuntos. Por lo que se estimó que el valor de k pudiese ser de 4 o 5. Siendo 4 clusters los manejados para este previo.

$$SC = \sum_{i=1}^k d(ci, x)^2, \text{ siendo } x \text{ un punto del cluster y } ci \text{ el centroide de este.}$$

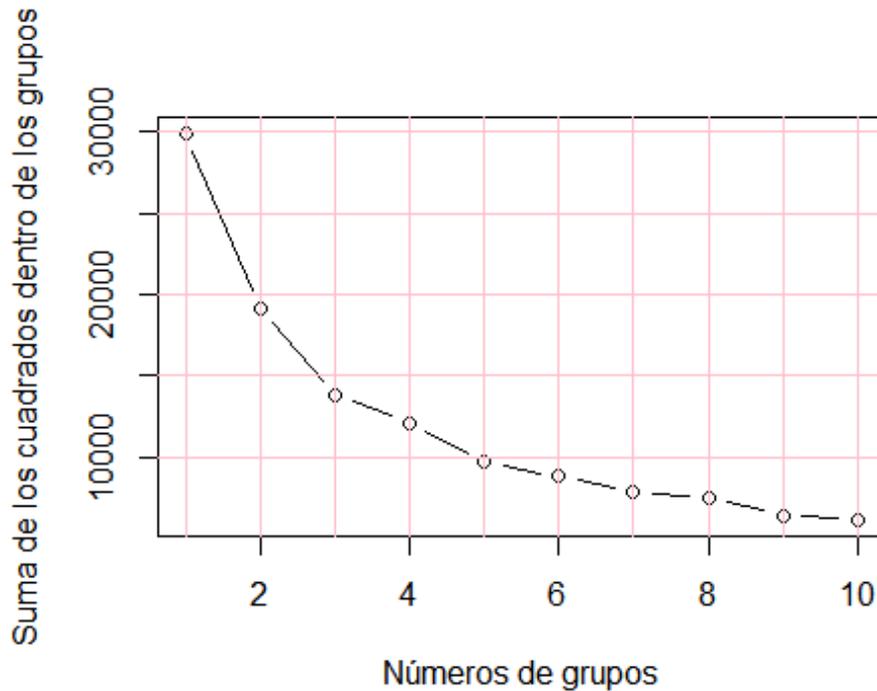


Figura 4.5 Distancia entre grupos generados dentro de la primera base de datos.

Al realizar el análisis cluster k-means por medio de la distancia euclidiana con k=4 (cuatro conjuntos o grupos), se obtuvieron las medias plasmadas de la Tabla 4.2

Tabla 4.2 Medias de cada variable para cada grupo generado por K-means, distancia euclidiana, tabla de elaboración propia.

Grupo	UPDRS III	Sexo	Edad	Años de evolución de la Enfermedad	Congelamiento	Rigidez	Síntoma tremorigeno
1	15.37	0.3921	74.27	7.82	0.1372	0.6078	0.7058
2	29.09	0.4285	80.14	8.85	0.5114	0.6285	0.7428
3	30.33	0.4074	62.07	5.59	0.6666	0.8148	0.6296
4	14.52	0.36	55.8	6.84	0.04	0.68	0.8

En la Figura 4.6 se muestra la distribución de los cuatro clusters para las variables edad-UPDRS III.

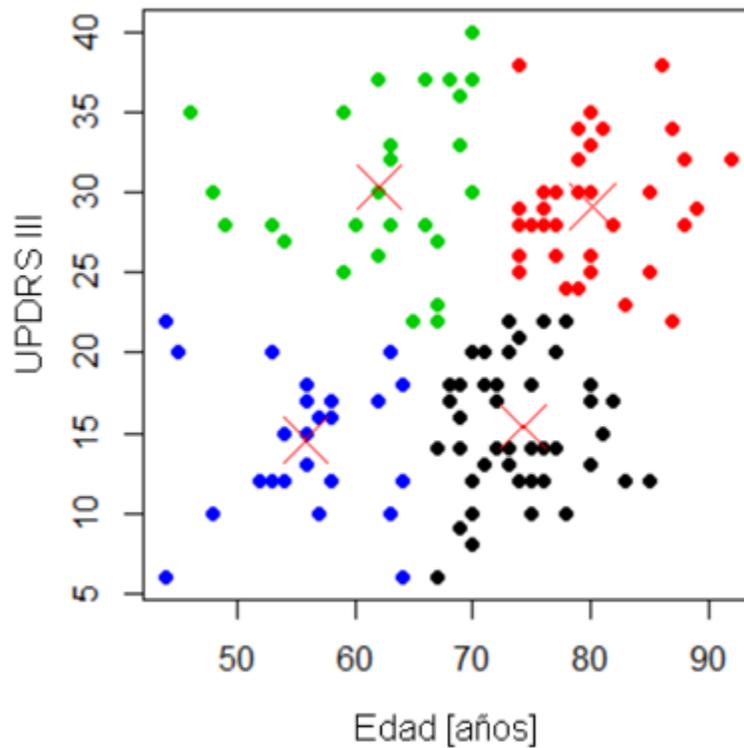


Figura 4.6 Clusters mostrando la relación entre variables índice UPDRS III-Edad para k-means dist. Euclidiana

Para las variables de calidad (entre 0 y 1) se asume que los resultados que presenta la Tabla 4.2 son representaciones porcentuales de la proximidad de la calidad a 1. Es decir, para el grupo 1 el 39.21% de su población es hombre, este mismo grupo posee 13.72% de pacientes con congelamiento.

En una segunda etapa se realizó el mismo análisis k-means para $k=4$, pero considerando la distancia Mahalanobis a manera de normalizar las variables. Las medias de variables entre grupos se presentan en la tabla 4.3

Tabla 4.2 Medias de cada variable para cada grupo generado por K-means distancia Mahalanobis, tabla de elaboración propia.

Grupo	UPDRS III	Sexo	Edad	Años de evolución de la Enfermedad	Congelamiento	Rigidez	Síntoma. tremorigeno
1	21.79	0.4339	68.754	6.981132	0.3584	1	1
2	18.444	0.3611	71.972	7.388889	0	0	1
3	21.675	0.2972	69.864	8.702703	0.3513	1	0
4	26	0.7	70.6	6	1	0	1

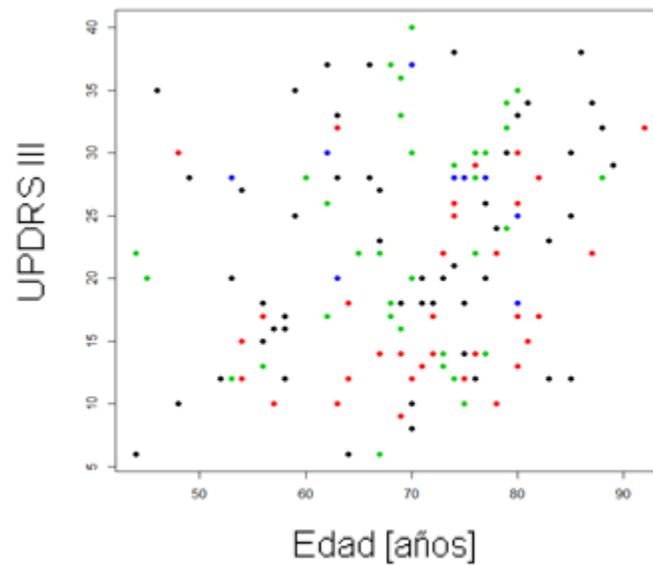


Figura 4.7 Clusters mostrando la relación entre variables índice UPDRS III-Edad para k-means dist. Mahalanobis

Finalmente se estudiaron los datos con k-prototype siendo como resultados la Tabla 4.3 y la Figura 4.8

Tabla 4.3 Medias de cada variable para cada grupo encontrado generado por K-prototype, tabla de elaboración propia.

<i>Grupo</i>	<i>UPDRS III</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Años de evolución de la Enfermedad</i>	<i>Congelamiento</i>	<i>Rigidez</i>	<i>Síntoma. tremorigeno</i>
1	17.833	M	57.08	6.3	N	S	S
2	30.1578	M	73.81	8	S	S	S
3	18.6	F	74.83	9.3	N	N	S
4	18.76	M	75.26	6.47	N	N	S

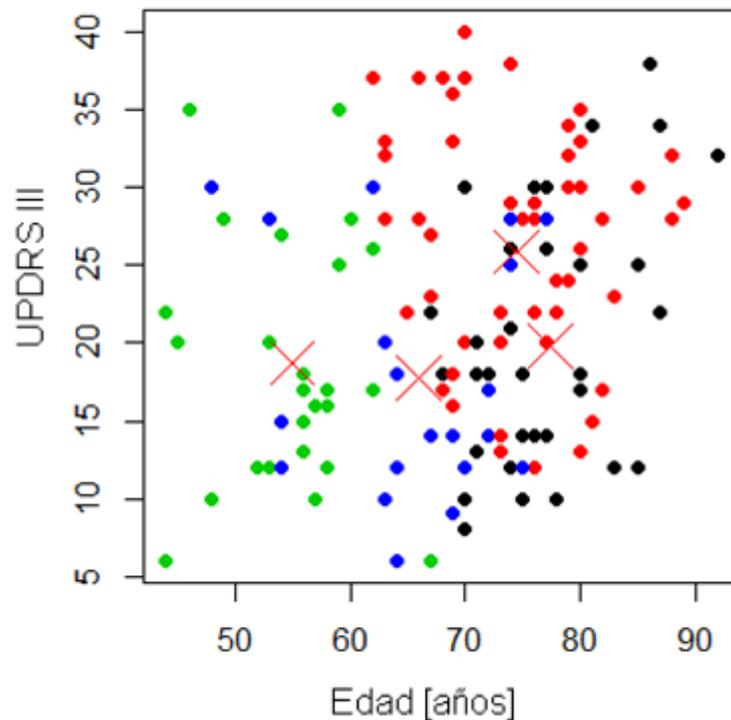


Figura 4.8 Clusters mostrando la relación entre variables índice UPDRS III-Edad para k-prototype

Se aplicó las pruebas de normalidad Shapiro Wilk y Jarque Bera a todos los errores obtenidos por medio del análisis ANOVA de cada variable en relación con los grupos vinculados en cada metodología cluster. La variable cuyos mencionados valores

cumplieron con la normalidad se analizó en base a los grupos mediante las pruebas LSD y Tukey con el fin de conocer si hay diferencias entre las medias de cada conjunto del método en momento, es decir, si existe suficiente evidencia para diferenciar las medias entre grupos sobre la variable [66, 76]. Si no cumple con la normalidad, el análisis se realizó mediante la prueba Wilcoxon [77-79]. También se apoyó del método gráfico de cajas.

De este experimento previo se concluye que los métodos cluster están cumpliendo su función independientemente de las características de la base de datos (cuantitativo, cualitativo o mixto), crean grupos con datos que poseen ciertas semejanzas entre sí y difieren entre los demás grupos. Más en la forma de distribuir los datos, podemos decir que la correcta es mediante el uso de k-prototype, ya que incluye una distancia que contempla variables cuantitativas y cualitativas; sin embargo de forma gráfica en múltiples variables no se logra apreciar una buena distribución entre los grupos (Como en la Figura 4.7), cosa que con la distancia Euclidiana en k-means no sucede a pesar de ser usar una medida que no corresponde para las características mixtas de los datos.

Los efectos principales significativos para la respuesta UPDRS conseguidos en el análisis factorial coinciden en su mayoría con la clasificación de k-means con distancia euclidiana.

Lo recomendable y a tener en consideración para el análisis que conlleva este trabajo, es manejar una base de datos representativa de la población de estudio que contenga todas las combinaciones entre factores.

4.2 Diseño de Experimento

Se obtendrá el comportamiento cinemático de las extremidades superiores e inferiores en los estados de movimiento, reposo y postural. Los datos de los pacientes capturados serán clasificados en grupos a partir de las variables de interés médica utilizadas en la metodología cluster propuesta (Tabla 4.4). La cinemática se correlacionará con las variables que los enfermos previamente clasificados presenten y finalmente se realizará un análisis de los resultados obtenidos.

El tipo de estudio es: Exploratorio, descriptivo, analítico transversal.

La muestra se estima en 50 pacientes obtenidos de UTMON y del Hospital Español.

Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de algún parkinsonismo atendidos en el servicio de neurología del Hospital Español de México y la Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México (UTMON) bajo tratamiento.

El muestreo será del 1 de agosto del 2019 al 1 de diciembre del 2019 como muestra piloto de un aproximado de 50 pacientes.

- Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad 20 – 90 años.
- Pacientes con únicamente diagnóstico de algún parkinsonismo.
- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento.
- Pacientes sin deterioro cognitivo.
- Firma voluntaria de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con alguna enfermedad neurológica que afecte su motricidad exceptuando algún Parkinsonismo.
- Pacientes que rechazan firmar el consentimiento informado.

- *Hardware y Software*

Hardware [80-82]:

- Tres acelerómetros triaxiales inalámbricos (Figura 6) marca freescale, manufacturados en USA, modelo ZSTAR3 con una radiofrecuencia de 2.4 GHz y una capacidad de captura de 30, 60 y 120 Hz. Voltaje de 2.2 – 3.6 Volts. Con un radio de 17 mm. Y una altura de 4 mm.
- Comunicador marca freescale, manufacturado en USA, modelo ZSTAR, con una frecuencia de 2.4 GHz y un volumen de 3 mm. X 5 mm. X 1 mm.
- Una batería CR2032 marca sony de lithium a 3 v. para cada acelerómetro.
- Cámara de alta velocidad marca StreamView-LR, modelo STV-LRC [81] con número de serie 26936 con una resolución máxima de 640x480 pixeles a 200 cuadros por segundo. Y una tasa máxima de cuadros por segundo de 969 a

640x64 píxeles. Posee pila recargable, cable Ethernet para comunicación con la computadora y cable de batería.

- Lente de 12 mm, 1:1.4, marca computar hecho en Japón.
- Tripie marca Manfrotto modelo 190XB, con número de serie C1815456, hecho en Italia.
- Par de guantes blancos de algodón sin marca pintados en los extremos de los dedos pulgar e índice de color negro (marcadores).
- 4 Cintas de ligas de 1.5 In de ancho y 25 cm. De largo con velcro para colocación de los acelerómetros.
- Laptop marca HP modelo 15-bw014la con Windows 10, procesador AMD A9-9420 Raedon R5 de 3Ghz y Memoria RAM de 4 GB.

Software[80, 81, 83, 84]:

- Software libre RStudio Versión 1.1.383.
- Software libre Kinovea versión 0.8.25.
- Excel 2013.
- StreamView LR versión 1.4.1.
- Oracle Virtual Box con Windows XP 2002.
- Software de acelerómetros ZSTAR3 GUI.

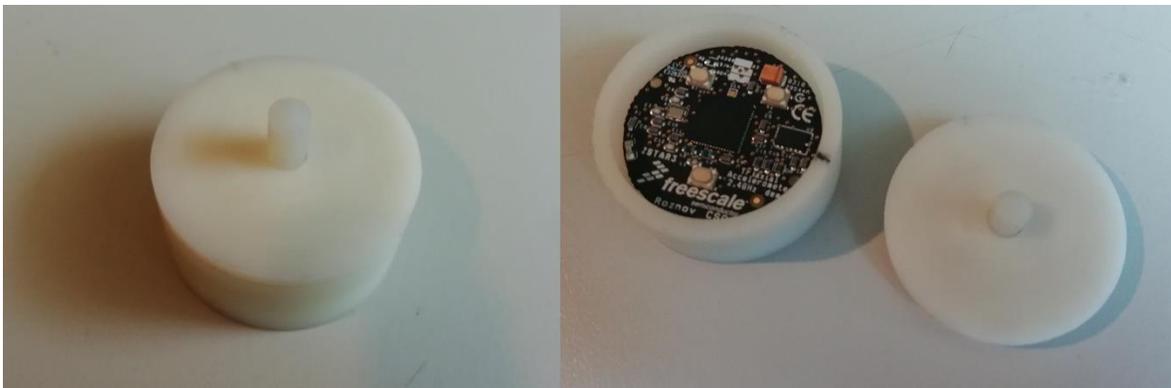


Figura 4.9 Acelerómetro triaxial utilizado.

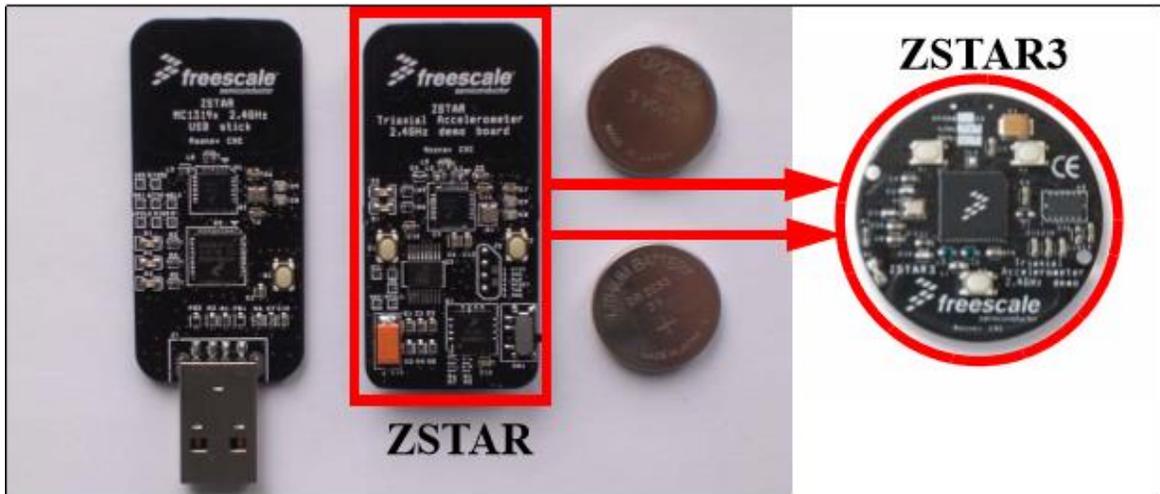


Figura 4.10 Acelerómetro triaxial, pilas y comunicador.

Las variables de interés médico dictaminadas por expertos de UTMON están contenidas en la Tabla 4.4.

- El proceso de experimentación es el siguiente:

Al ser citados para su consulta habitual, se les comunica si desean ser parte del proyecto, se les da a conocer las implicaciones de forma general y el procedimiento, así como el consentimiento informado; si el paciente accede, firma el documento y se procede después de su consulta a realizar las pruebas. Los estados y movimientos de captura se describen en la Tabla 4.5.

1. Se coloca los acelerómetros previamente calibrados en las manos.
2. Se graba por el tiempo y/o el número de movimientos definidos (mínimo 10 movimientos o 10 segundos según corresponda) haciendo hincapié en el inicio y fin de cada ciclo con el tercer acelerómetro.
3. Se quitan los acelerómetros de las manos y se procede a colocarlos en los pies.
4. Se captura de igual manera los movimientos y/o estados definidos para el estudio en los pies.
5. Se quitan los equipos de los pies y se procede a calibrar la cámara de alta velocidad enfocando el dorso del paciente.
6. Se colocan los guantes blancos con marcadores al paciente.

7. Se graba al mismo tiempo que el paciente realiza un mínimo de 10 movimientos de toques entre dedos.
8. Se quita los guantes
9. Se finaliza el proceso de captura.

Tabla 4.4 Consideraciones para el diseño de experimento, tabla de elaboración propia.

Tipo de variable	Variable	Notación para diseño factorial fraccionado 2^{K-P}	Notación para método cluster
Cualitativa	Sexo	Masculino-0 Femenino-1	No se tomará en consideración para la generación de grupos
	Tipo de Medicamento Rasagilina/ Selegilina Agonistas dopaminérgicos L-Dopa Entacapone Amantadina Apomorfina Dopa	Si NO ingiere el tipo de medicamento-0 Si ingiere el tipo de medicamento -1	No se tomará en consideración para la generación de grupos
	Bloqueo	No presenta-0 Presenta-1	No presenta-N Presenta-S
	Bradícinésia	No presenta-0 Presenta-1	No presenta-N Presenta-S
	<i>Parkinsonismo</i>	<i>No aplica para el método</i>	<i>No aplica para el método</i>
Cuantitativa	Edad	Bajo-0 Alto-1	Años que presente el paciente
	Enfermedades bajo tratamiento	Bajo-0 Alto-1	No se tomará en consideración para la generación de grupos
	Tiempo de evolución	Bajo-0 Alto-1	Años de evolución que presente el paciente
	UPDRS	índice de escala	Con el número entero generado a partir del diagnóstico
	Media cuadrática de la aceleración	Aceleración	No se tomará en consideración para la generación de grupos

En la Tabla 4.5 se presenta lo que se capturara del paciente.

Tabla 4.5 Captura de movimiento, tabla de elaboración propia.

<i>Tipo de captura</i>	<i>Descripción de la captura</i>	<i>Extremidad</i>
Temblores en reposo	Se captura por medio de acelerómetros en posición sentado, con el cuerpo relajado por 20 segundos.	Mano superior derecha
		Mano superior izquierda
		Antepié Inferior derecho
		Antepié inferior izquierdo
Temblores posturales	Se captura por medio de acelerómetros durante 20 segundos del centro de la mano posición de supinación con los codos flexionados a 135° aproximadamente y hombro abducido a 90°.	Mano superior derecha
		Mano superior izquierda
Movimiento	Se captura por medio de acelerómetros en el centro de la mano durante 20 movimientos consecutivos de supinación-pronación	Mano superior derecha
		Mano superior izquierda
	Se captura por medio de acelerómetros en el centro del antepié por 20 movimientos consecutivos de flexión-extensión de la articulación del tobillo	Antepié Inferior derecho
		Antepié inferior izquierdo
	Se capturará por video el movimiento tapping por 20 ciclos de los dedos índice y pulgar	Dedo índice y pulgar de la mano superior derecha
		Dedo índice y pulgar de la mano superior izquierda

Los dispositivos de captura en las extremidades superiores son colocados procurando el centro del dorso de la mano, los correspondientes a las extremidades inferiores se ubicaron en el centro del ante pie de la cara dorsal del pie.



Figura 4.11 Acelerómetro colocado en la mano de la extremidad superior derecha



Figura 4.12 Acelerómetro colocado en el pie de la extremidad inferior derecha

Las aceleraciones capturadas para los estados en reposo y postural son representadas por segundo. Los ciclos de movimiento se definen en las figuras siguientes:



Figura 4.13 Inicio, mitad y final del ciclo del movimiento pronación-supinación de la mano.



Figura 4.14 Inicio, mitad y final del ciclo del movimiento flexión-extensión del tobillo del pie.



Figura 4.15 Inicio, mitad y final del ciclo del movimiento de toque y separación de los dedos índice y pulgar.

Las Figuras 4.13, 4.14, 4.15 ilustran el inicio de cada ciclo de movimiento, lo que corresponde al cero por ciento (0%), la imagen en medio corresponde al 50% del ciclo, y la tercera imagen al 100% o su equivalente al 0% del movimiento siguiente.

En cuanto al cluster, se realizará mediante k-means con distancia de Mahalanobis y con k-prototype.

La metodología para el análisis estadístico y cluster desarrollada se presenta a continuación.

4.3 Propuesta metodológica para Clasificación de una base de datos Médica

A partir de las técnicas cluster utilizadas hasta este momento y el ensayo del experimento previo, se trabajó para obtener una propuesta metodológica que permita comprender y clasificar una base de datos. Esta metodología será utilizada previamente para el análisis y clasificación del objeto de esta investigación.

Cabe aclarar que, para mayor comprensión del siguiente algoritmo, se le denomina grupo a una colección de datos con características en común pertenecientes a una misma base de datos, y conjunto a una colección de grupos pertenecientes a una misma base de datos.

La propuesta consiste en los siguientes pasos:

1. Recopilación de datos: Captura de las variables de interés en una población o muestra. Las variables pueden tomar la característica de ser en forma cuantitativa o cualitativa.

Independientemente de la característica de la variable, debe ser representada en forma numérica y los valores deben ser mayores o iguales a cero. La precisión con la que se adquieren los datos depende de las necesidades del proyecto, calidad de equipo e interés del analista.

2. Tratamiento a la base de datos: Se revisa lo establecido en el punto 1.

Cada variable independientemente de su característica debe ser desglosada en forma individual.

Cada elemento de la base de datos debe poseer todas las variables de interés; de no ser así, dicho elemento con sus respectivos valores no se toma en consideración para el análisis.

La base de datos debe ser en forma matricial, donde los renglones son referidos al número de elemento y las columnas a la variable.

3. Estadística de la base de datos. Se desarrolla la estadística de la muestra con el fin de conocer los parámetros de la adquisición.
4. Determinación de número de grupos: Aplicando el método Elbow, se desarrolla el método k-means con distancia euclidiana a la base de datos suponiendo el número de grupos como $k=10$ (si el analista considera que es necesario generar un número mayor, se establece a k como el valor máximo estimado de grupos que se pudiesen generar óptimamente), posterior se calcula la suma de cuadrados para cada n (que representa una medida de variación o desviación con respecto a la media de cada grupo), siendo n desde uno hasta k .

$$\text{Suma de cuadrados} = \sum_{i=1}^k \|x_i - \bar{x}\|^2$$

Después se grafica los valores de la suma de cuadrados obtenidos para cada n . Finalmente se elige el valor de n más pequeño posible coincidente con el cambio de pendiente más abrupto en la curva, es este el número adecuado de grupos por generar en el conjunto. Este método suele ser ambiguo, pero proporciona una buena aproximación con poca dificultad y tiempo, lo importante es generar el menor número de grupos posibles, ya que de esta forma el análisis y entendimiento estadístico se facilita.

5. Generación de conjuntos de grupos:
 - 5.1 Si la base de datos posee variables únicamente cuantitativas, se recomienda utilizar las herramientas k-means con distancia euclidiana y k-means con distancia Mahalanobis para generar dos tipos de conjuntos de grupos.
 - 5.2 Si la base de datos posee variables únicamente cualitativas, se recomienda utilizar la herramienta k-means con distancia Mahalanobis.

5.3 Si la base de datos posee variables en forma cualitativa y cuantitativa, se recomienda utilizar las herramientas de conglomerado k-means con distancia euclidiana, k-means con distancia Mahalanobis y K-Prototype para generar tres conjuntos de grupos.

6. Pruebas de Normalidad: Se verifica si el comportamiento de las variables corresponden a una distribución normal al aplicar las pruebas de Shapiro, Jarque Bera y Pearson a los residuales del análisis ANOVA para cada variable en cuestión respecto a cada conjunto de grupos generados.
7. Pruebas de diferencias entre grupos para cada conjunto: Para todas las variables por conjunto cuyo comportamiento sea el de una distribución normal, se verifica las diferencias entre grupos por medio de los métodos de mínima diferencia significativa (LSD) y Tukey. Si la variable posee un comportamiento de distribución no normal, se verifica la diferencia por medio de la prueba Wilcoox.
8. Selección de conjunto: De los conjuntos generados, se selecciona el más conveniente para el investigador según sus necesidades y características.
9. Desarrollo estadístico por grupo: Se desarrolla la estadística descriptiva de los grupos seleccionados.

En la Figura 4.16 se muestra el diagrama de la propuesta metodológica.

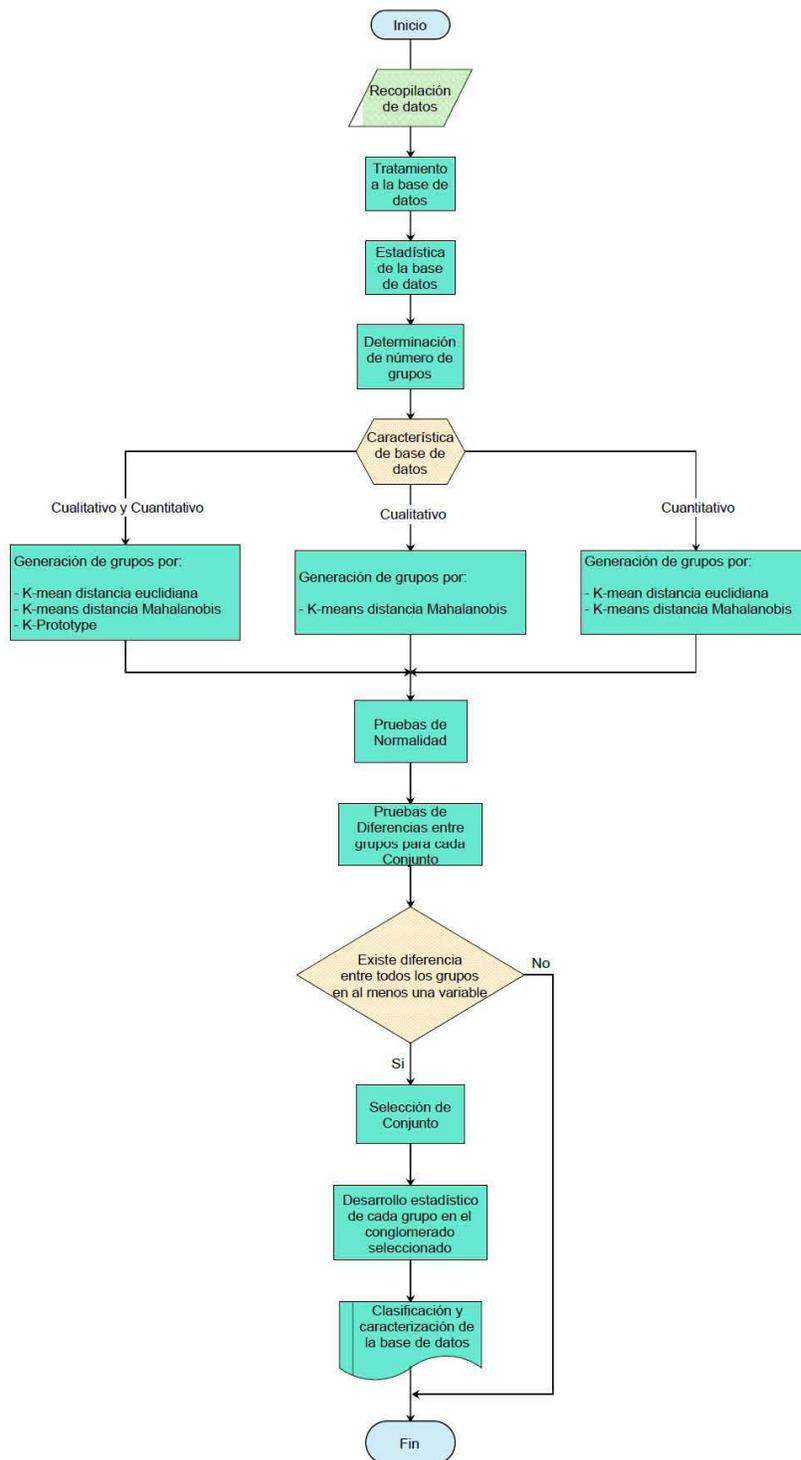


Figura 4.16 Diagrama de la propuesta metodológica para clasificación de una base de datos

4.4 Análisis Cinemático

A continuación, se describe el proceso de análisis cinemático por medio de acelerómetros, y por fotogrametría.

- Análisis cinemático acelerómetros.

El proceso se describe en la Figura 4.17.

- Datos capturados: La captura de datos (de aceleración) es por medio de los acelerómetros triaxiales en el momento de la ejecución del movimiento, un acelerómetro llamado de “control” moverá el investigador para indicar el fin de cada ciclo de movimiento definido previamente por el investigador y los expertos en el tema. Con esto se obtiene los datos numéricos de aceleración presentados en tiempo [s]-aceleración [g], los cuales se someten al procesamiento para la obtención gráfica del movimiento. Entre mayor sea la frecuencia de captura mejor será los resultados a obtener, se recomienda como mínimo 120 Hz.
Para la captura en estado de reposo y en postural no es necesario el acelerómetro de control ya que la extracción de estos ciclos será por segundo.
- Extracción ciclos de movimiento aceleración [g] – tiempo [s]: Con base en los datos capturados con el acelerómetro de “control”, se extraen los ciclos en forma de datos numéricos (a [g] - t [s]) para todos los acelerómetros colocados en el sujeto de estudio. En este proceso también se descartan los ciclos con características fuera del rango tales como datos de aceleración ocasionados por ruido, ciclos en los cuales el sujeto de estudio realiza algún otro movimiento diferente como puede ser un giro de cabeza inesperado, algún movimiento extra de una extremidad, etc.
La extracción de datos para capturas en reposo y postural son por segundo.

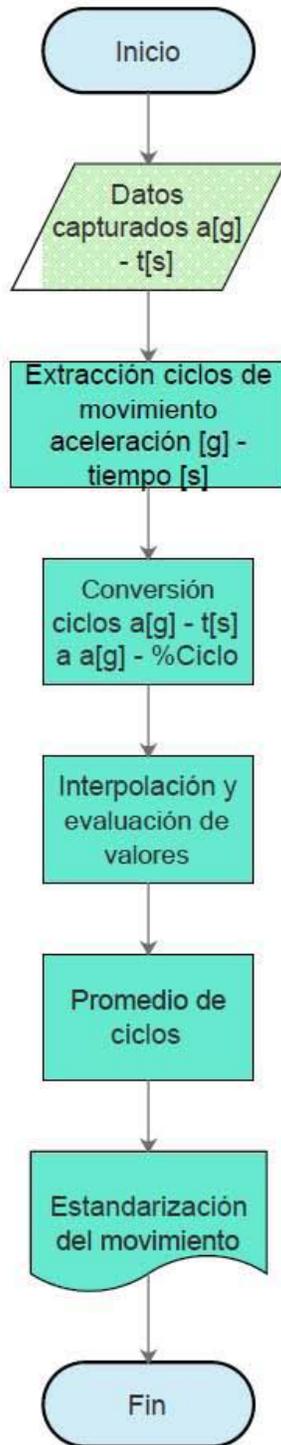


Figura 4.17 diagrama Análisis cinemático acelerómetros.

- Conversión ciclos a[g] – t [s] a a[g] - %C: Para poder comparar los valores de los ciclos resultantes en cada dispositivo, es necesario definir una escala diferente al tiempo de grabación [s], ya que cada periodo fue grabado en tiempo y con duración diferente (este último debido a que difícilmente se repite el mismo movimiento en el mismo lapso). Se nombra a la nueva escala como porcentaje de ciclo [%C] que corresponde al lapso en el que se desarrolla el movimiento de manera porcentual. El algoritmo matemático para pasar del tiempo [s] al porcentaje de ciclo [%C] queda definido como:

$$\%C = \frac{T - T_{ic}}{T_{fc} - T_{ic}} * 100$$

Donde T es el tiempo por transformar en %C, T_{ic} es el tiempo en el que inicia el ciclo, y T_{fc} es el tiempo donde finaliza.

- Interpolación y evaluación de valores: Para cada ciclo, se realiza la interpolación por medio de líneas spline de segundo o tercer grado según desee el investigador. Posterior, cada ciclo interpolado es evaluado en la serie de 0 al 100 de uno en uno correspondiente al %C. Ya obtenido los ciclos en forma de a [g]- %C abarcando del 0 al cien de uno en uno, es recomendable graficar los valores a manera de visualizar el comportamiento de la aceleración.
- Promedio de ciclos: Para cada acelerómetro, se promedia y obtiene la desviación estándar de los ciclos capturados, calculándolo con los datos que recaen en el mismo número de porcentaje de ciclo [%C]. Es recomendable graficar el promedio y su desviación.
- Estandarización de movimiento: De esta manera se obtiene una representación gráfica y numérica de la aceleración con su factor de desvío en la parte del cuerpo donde se colocó el dispositivo de captura.

- Análisis cinemático fotogrametría.

El proceso es el mismo que el análisis cinemático acelerometría, pero la captura de datos cambia siguiendo la Figura 4.18

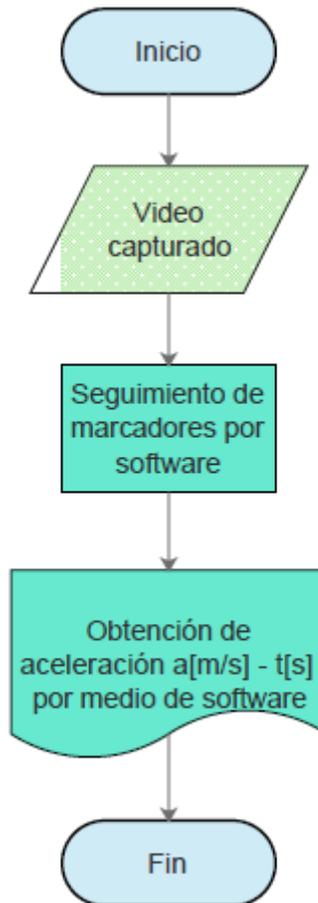


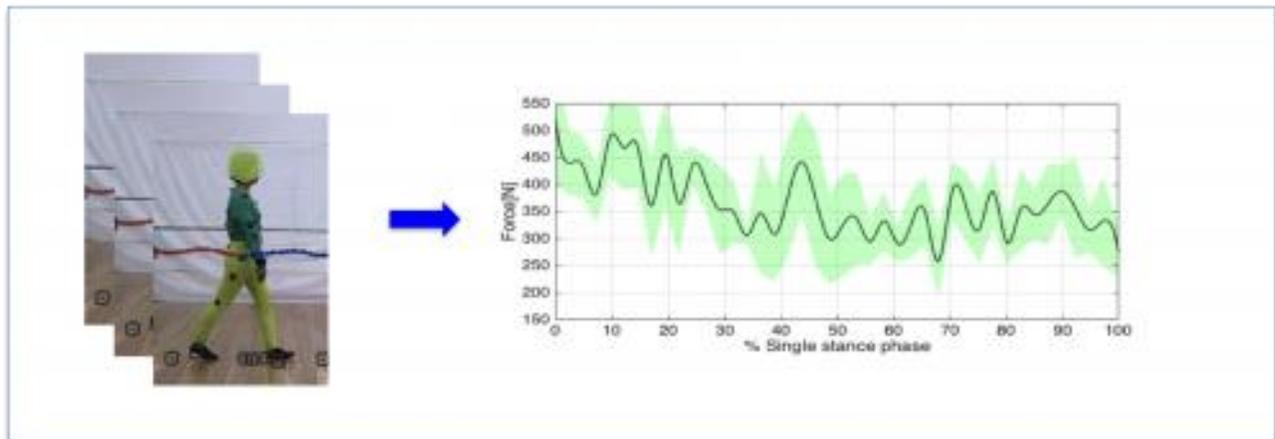
Figura 4.18 Diagrama captura fotogrametría.

- Video capturado: Se captura un video con una cámara de alta velocidad el movimiento de los marcadores seleccionados en el momento del movimiento. Entre mayor sea la resolución y la frecuencia de cuadros por segundo será menor la pérdida de información vital para los resultados de la descripción del movimiento.
- Seguimiento de marcadores por software: El software utilizado fue Kinovea 0.8.25, con el cual se define la trayectoria de los marcadores durante el movimiento grabado.
- Obtención de aceleración $a[m/s] - t[s]$: A partir del seguimiento de los marcadores, el software es capaz de obtener velocidades y aceleraciones respecto al tiempo de grabación. Estos son extraídos para su posterior análisis considerando que el ciclo se define de forma visual al conocer el tiempo de inicio y fin a partir del video.

4.5 Consideraciones Éticas

- El proyecto no cuenta con algún financiamiento.
- El estudio no tiene ningún costo para el paciente y no se remunera de manera económica a éste.
- No se requiere visitas extras por parte del paciente.
- El estudio dura aproximadamente diez minutos.
- Como efecto secundario se pudiese presentar irritación o dolor por las bandas con las que se coloca los acelerómetros en las extremidades.
- Los datos recopilados como la información serán de uso exclusivo para el estudio.
- Se respeta la confidencialidad de la persona.
- En las grabaciones con la cámara de alta velocidad no se visualiza el rostro.
- No hay forma de reconocer al paciente por medio de los estudios con acelerómetros.
- El paciente tiene derecho a conocer los resultados después del procesamiento de datos.

5. Resultados y Conclusiones



“Los números hablan por sí mismos en términos de todo lo que hemos hecho.”—Paul Rand

5.1 Resultados captura de movimiento

En este capítulo se da a conocer los resultados obtenidos de forma general en base a la captura de datos con los acelerómetros y la cámara de alta velocidad.

Se logró obtener 52 pruebas, los datos referidos a las variables de interés médico no pudieron ser obtenidas debido a naturalezas externas como: el tiempo de entrega de este trabajo, la dificultad de acceso a la información, la disponibilidad de los pacientes y procesos administrativos. Por lo que los pacientes analizados cinemáticamente no pudieron ser vinculados con sus expedientes.

En algunos pacientes no se concretó un ciclo definido para algunos movimientos, esto debido a que la discrepancia entre cada uno es tan grande que la desviación estándar es mayor al 100% (Figura 5.1).

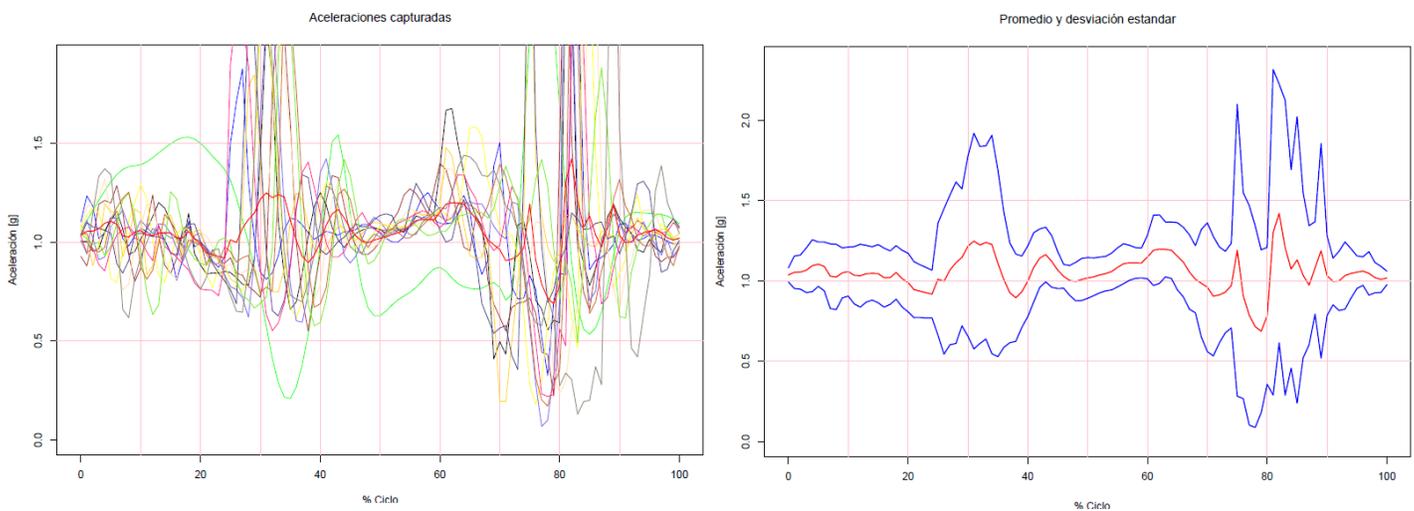


Figura 5.1 Ciclos de movimiento capturados y ciclo promedio con su desviación estándar para la mano derecha en el movimiento de pronación-supinación (desviación estándar mayor al 100%) Aceleración [g]- %Ciclo

De forma general la visualización del comportamiento de la aceleración es más acertada en los gráficos donde se representa todos los ciclos capturados, esto debido a que la dispersión entre ciclos desfigura el promedio ya que la escala en cuanto a la magnitud de las aceleraciones capturadas no ha sido estandarizada y existe bastante discrepancia.

El promedio de la aceleración en la captura que corresponde a estados de reposo y postural (hechos por segundo y no por ciclo), no aporta datos relevantes ni una

correcta visualización de los síntomas motores ya que la distorsión de generar el promedio no permite cuantificar de manera correcta los síntomas en estado de reposo y postural bajo esta metodología. Sin embargo, si existen diferencias palpables entre pacientes con temblor a pacientes sin el síntoma. La interpolación spline cubica generada para pacientes que no presentan síntomas, generan curvas más pronunciadas con aceleraciones más prominentes, sin embargo, no existen cambios de pendiente tan bruscos como cuando realmente se presenta temblores de reposo y postural (Figura 5.2). Es decir, las aceleraciones calculadas a partir de la captura no son representativas del estado del paciente, pero es posible visualizar los síntomas motores.

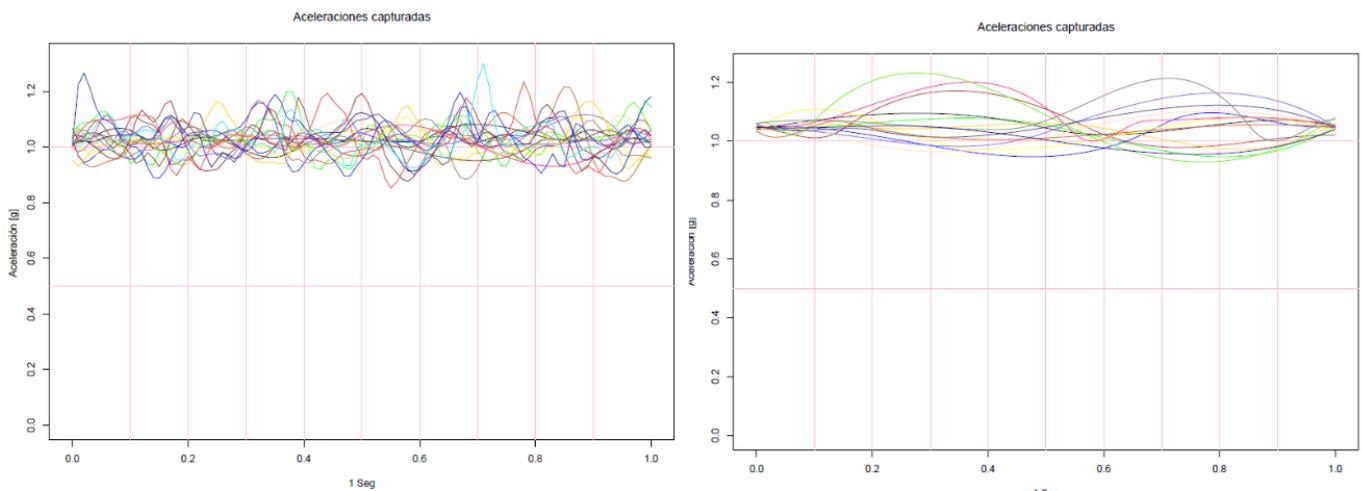


Figura 5.2 Aceleraciones calculadas por segundo de la mano izquierda (gráfico izquierdo) y derecha (gráfico derecho) en reposo. Aceleración [g]-1 s.

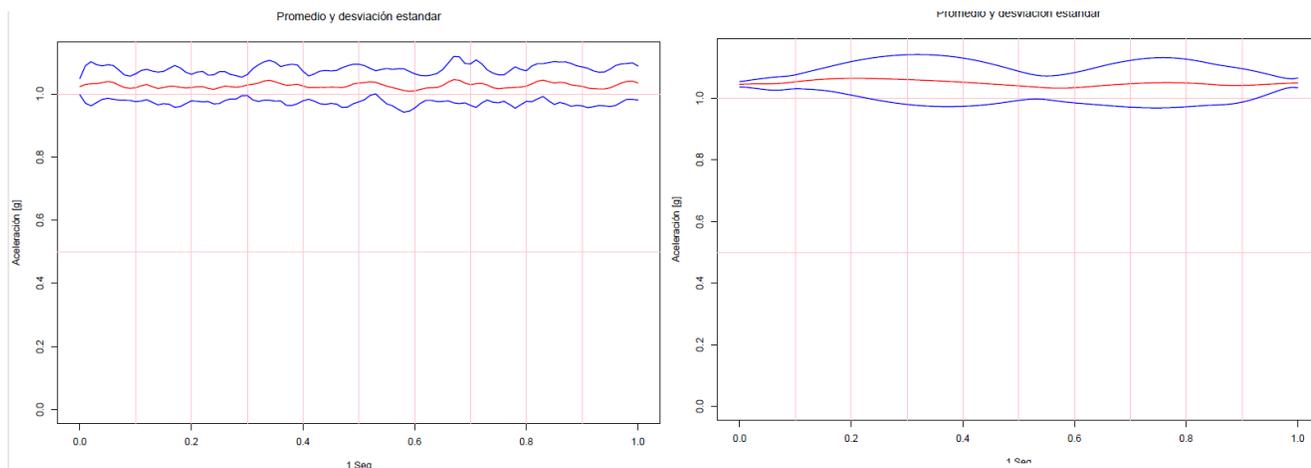


Figura 5.3 Aceleraciones promedio calculadas por segundo de la mano izquierda (gráfico izquierdo) y derecha (gráfico derecho) en reposo del paciente de la Figura 5.2

Síntomas como el temblor, rigidez muscular y la bradicinesia son perceptibles en los resultados. En la Figura 5.4 se puede ver la diferencia de una persona normal en un ciclo de movimiento de pronación-supinación contra una persona con temblor y bradicinesia en el mismo movimiento.

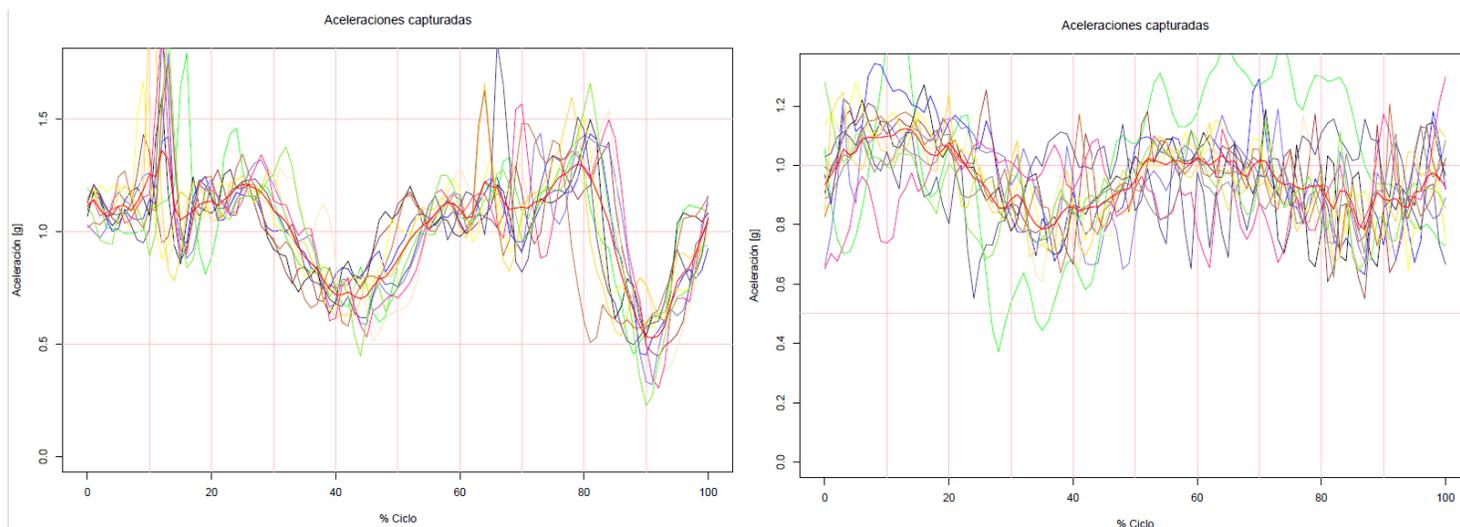


Figura 5.4 Comparación de los ciclos de aceleración calculadas por ciclo pronación-supinación de un paciente sin temblor ni bradicinesia con uno que posee ambos síntomas.

Es posible conocer la asimetría entre extremidades derechas e izquierdas que no son visibles al ojo humano para un mismo paciente (Figura 5.5).

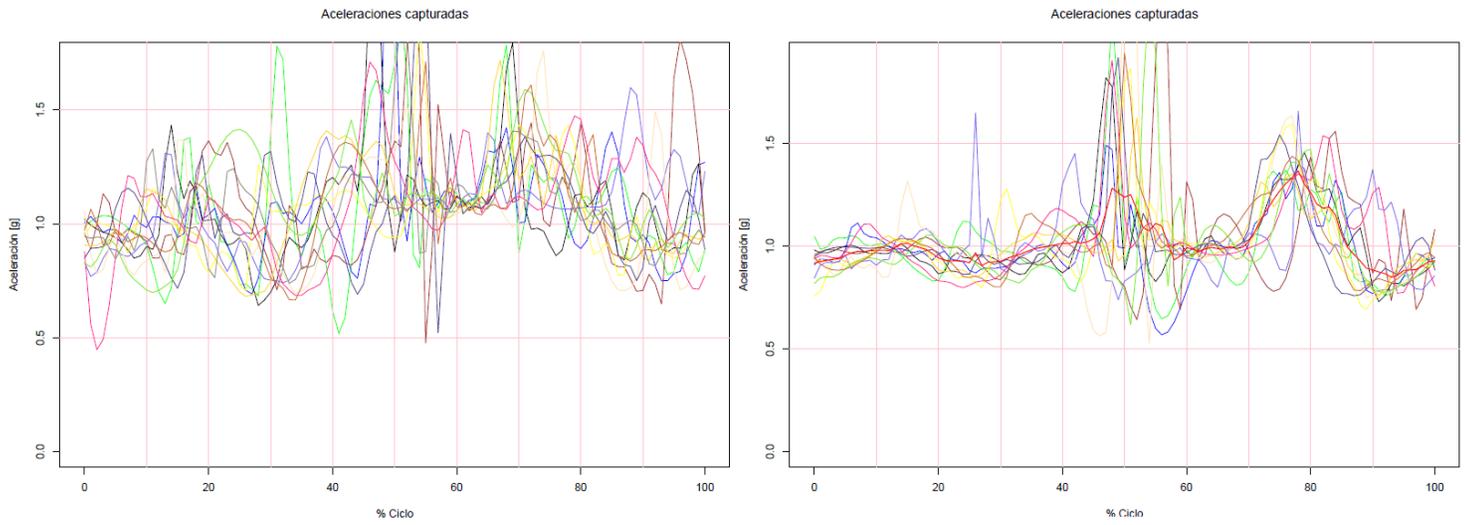


Figura 5.5 Comparación de los ciclos de aceleración calculadas por ciclo flexión del pie. Del lado izquierdo es el pie correspondiente izquierdo que presenta temblores, del lado derecho corresponde al pie derecho sin síntomas motrices para un mismo paciente con EP.

Tabla 5.1 Resumen de lo posible cuantificado y observado gráficamente en los cálculos cinemáticos para 20 pacientes, tabla de elaboración propia.

Paciente	Reposo mano		Postural mano		Movimiento mano		Reposo pie		Movimiento pie		Ciclo representativo
	IZQ	DER	IZQ	DER	IZQ	DER	IZQ	DER	IZQ	DER	
1	T	T	N	N	T	B,T	N	T	T	T	no
2	TP	T	TP	T	B	B	N	T	T	T	no
3	TP	N	N	N	T	T	TP	T	T,B	T,B	no
4	TP	T	T	T	T,B	T,B	N	N	N	N	si
5	TP	N	TP	T	T	T	T	N	T,B	T,B	Si
6	N	T	N	T	N	N	T	T	T	TP,B	si
7	T	N	TP	T	TP,B	T	T	N	T,B	TP,B	si
8	N	N	T	T	T	TP,B	N	N	N	N	si
9	T	TP	T	TP	T,B	T,B	T	perdida de datos	T,B	perdida de datos	si
10	N	T	N	N	T	T,B	T	T	T	T	si
11	T	N	TP	T	T,B	T,B	perdida de datos	N	perdida de datos	T,B	si
12	N	T	N	T	perdida de datos	T	T	N	perdida de datos	T,B	si
13	perdida de datos	N	perdida de datos	no							
14	T	TP	T	T	N	N	T	T	B	B	si
15	T	TP	T	N	N	B	T	T	N	N	si
16	T	N	T	N	T,B	N	N	T	T,B	N	si
17	N	N	TP	T	TP,B	T	T	T	N	N	no
18	T	N	TP	T	N	N	T	N	N	N	si
19	T	T	T	T	N	N	T	T	N	N	si
20	T	T	T	T	T,B	B	T	T	N	N	si

En la tabla 5.1 se resume lo que se pudo cuantificar y visualizar en los resultados cinemáticos. Siendo la notación:

N-No presenta síntoma.

T-temblor.

TP-temblor predominante.

B-bradicinesia.

Algunas dificultades que se presentaron en la captura de movimiento fue que el equipo en ocasiones fallaba. No logrando adquirir datos.

La iluminación, los marcadores, la visualización y el algoritmo de interpolación del software Kinovea versión 0.8.25 no permitieron concretar algún ciclo representativo del movimiento de los dedos índice y pulgar en el movimiento capturado con la cámara de alta velocidad. En la figura 5.6 se muestra un ejemplo de lo obtenido en la captura con la cámara de alta velocidad.

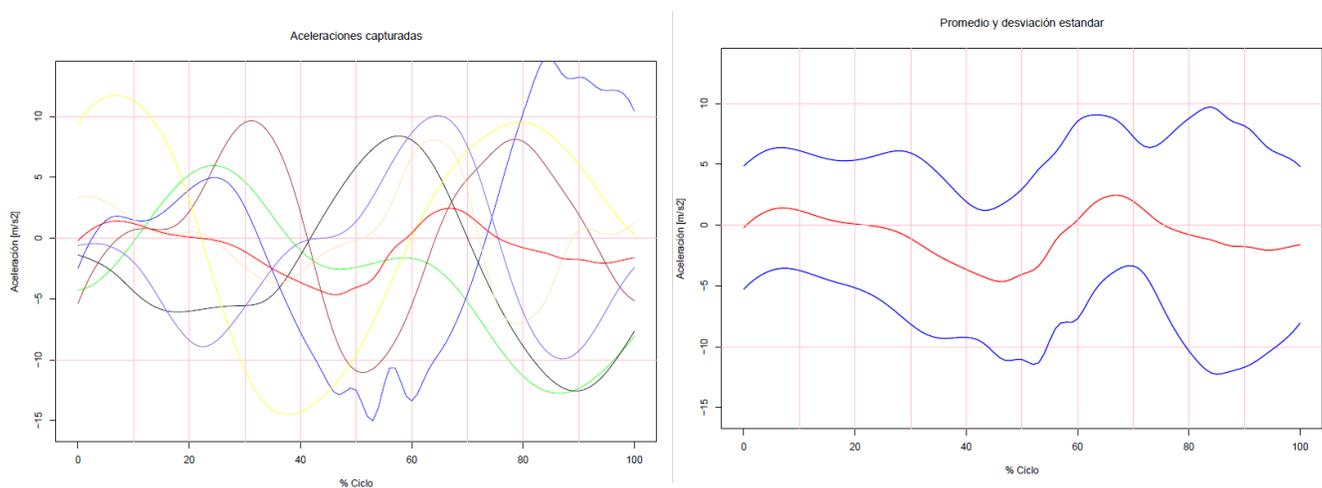


Figura 5.6 Ciclos obtenidos a partir de la cámara de alta velocidad y su ciclo promedio con su respectiva desviación estándar.

Los síntomas motores en los dedos de los pacientes son mayormente visibles en los videos, más no son cuantificables.

En la Figura 5.7 se presenta un cuadro capturado por la cámara de alta velocidad en el cual se aprecia que el paciente la bradicinesia en la mano izquierda.



Figura 5.7 Cuadro capturado con la cámara de alta velocidad del movimiento de toque y separación de dedos índices con pulgares.

5.2 Resultados Estadísticos

Los resultados cinemáticos no pudieron ser enlazados con los expedientes de los pacientes debido a que no fue posible acceder a ellos. Por lo que los resultados presentados son referentes al diseño factorial fraccionado adquirido en la primera experimentación, la estadística de la base de datos adquirida del instituto UTMON y el análisis estadístico de los resultados cinemáticos.

- Diseño Factorial a pacientes con EP:

Como en la sección 4.1 Experimento Previo, se establece las variables significativas como:

- La edad.
- Los años de evolución.
- Bloqueo.

Y la interacción de variables significativas como:

- Sexo-Edad.
- Edad-Rigidez.
- Edad-Síntoma Tremorigeno.
- Bloqueo-Síntoma Tremorigeno.
- Edad-Bloqueo-Síntoma Tremorigeno.
- Sexo-Edad-Bloqueo-Síntoma Tremorigeno.

Se recalca que las combinaciones necesarias para este análisis no se alcanzaron y algunas interacciones incluso improbables de obtener, tal sería el caso de un paciente con índice UPDRS III muy elevado y que no presente ningún síntoma motor. Sin embargo, se puede dar una idea de cómo podría llegar a ser este comportamiento.

Algunos puntos importantes encontrados fueron:

- Con el avance de la edad el índice UPDRS III aumenta. Si se tiene mayor de 5 años con la enfermedad, existe una alta probabilidad de que el paciente posea 10 puntos más en la escala.
- El síntoma de bloqueo generalmente es apreciable para pacientes con una puntuación en la escala UPDRS III mayor a 25.
- El síntoma de bloqueo es independiente de las otras variables según las gráficas de interacciones, más es un síntoma significativo en el índice junto con la variable edad y los años de evolución.
- El avance de la enfermedad es determinante para el índice.
- La rigidez muscular y el síntoma tremorigeno son independientes uno del otro.
- El sexo resalta en el análisis como interacción con otras variables, más el análisis estadístico muestra que es independiente de toda variable.

- Análisis cluster de la base de datos de UTMÓN.

Al aplicar el algoritmo “Propuesta metodológica para Clasificación de una base de datos Médica” (Capítulo 4.2) a los datos del instituto UTMÓN se generó cuatro grupos con la metodología k-means con distancia euclidiana. Los grupos se caracterizan por lo aportado en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2 Caracterización de los grupos generados por K-means con distancia euclidiana, tabla de elaboración propia.

Medias										
<i>Grupo</i>	<i>UPDRS III</i>	<i>sexo</i>	<i>edad</i>	<i>años de evolución</i>	<i>Bloqueo</i>	<i>síntoma rigidez</i>	<i>síntoma tremorigeno</i>	<i>número de enfermedades bajo tratamiento</i>	<i>número de medicamentos</i>	<i>número de medicamentos exclusivos</i>
1	30.5143	0.3714	69.2000	3.4286	0.6571	0.7143	0.8000	2.4857	4.1429	2.0000
2	29.3913	0.4783	77.0000	12.2609	0.5217	0.6957	0.5652	3.0000	5.3043	2.1304
3	15.1000	0.3667	67.7167	4.8000	0.0833	0.6167	0.7333	2.5500	4.3000	1.7000
4	16.7000	0.4500	70.4000	17.0500	0.2000	0.7000	0.7000	2.3500	4.7000	2.5500
Comportamiento	Normal	No normal	Normal	Normal	No normal	No normal	No normal	No normal	No normal	No Normal
Diferencias entre grupos										
<i>Grupo</i>	<i>UPDRS III</i>	<i>sexo</i>	<i>edad</i>	<i>años de evolución</i>	<i>Bloqueo</i>	<i>síntoma rigidez</i>	<i>síntoma tremorigeno</i>	<i>número de enfermedades bajo tratamiento</i>	<i>número de medicamentos</i>	<i>número de medicamentos exclusivos</i>
1	a	a	a	a	a	a	a	a	a	ab
2	a	a	b	b	a	a	a	a	a	ab
3	b	a	a	c	B	a	a	a	a	a
4	b	a	a	d	B	a	a	a	a	b

La tabla de diferencias entre grupos indica por medio de letras si existe suficiente evidencia para que un grupo difiera del otro. En la variable UPDRS III, el grupo uno indicado con la letra “a” no difiere del grupo dos en la misma variable, pero si del tres y cuatro. A su vez el grupo tres indicado con la letra “b”, es diferente al uno y dos, pero igual al cuatro.

En la variable sexo, los cuatro grupos son iguales.

Otra forma de representarlo sería:

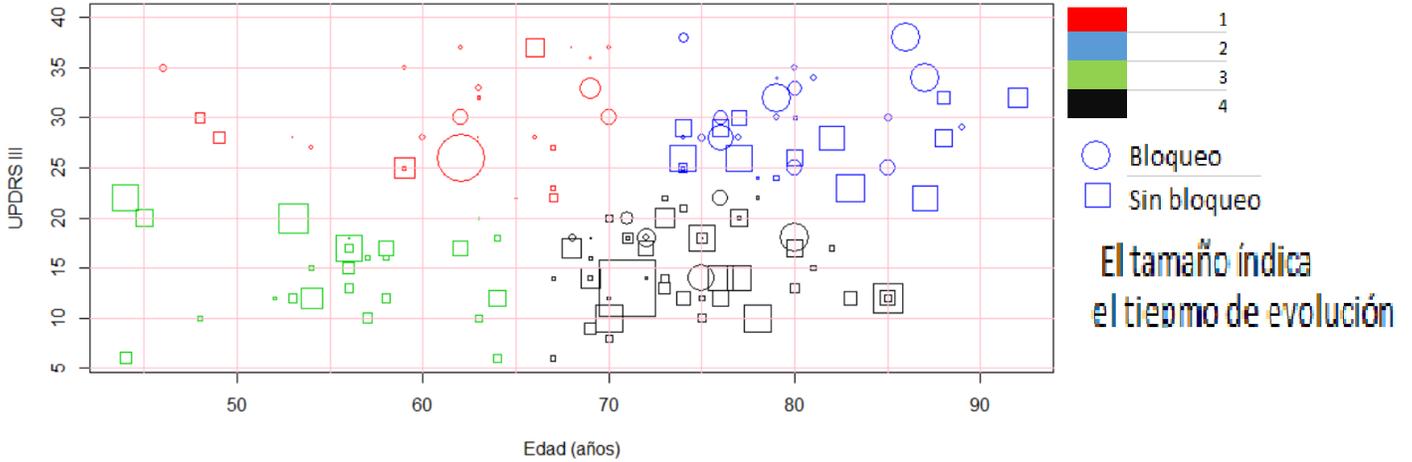


Figura 5.8 Gráfico donde se presentan las variables Edad, UPDRS III, bloqueo y el tiempo de evolución.

- Análisis cluster de la Tabla 5.1 Resumen de lo posible cuantificado y observado gráficamente en los cálculos cinemáticos.

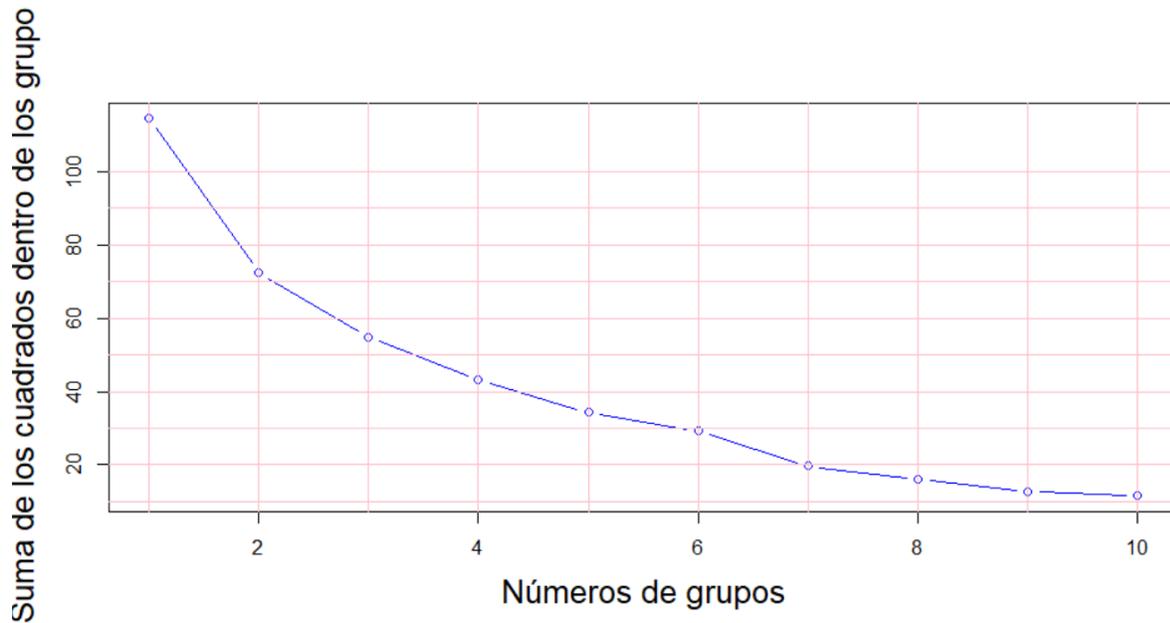


Figura 5.9 Gráfico del método Elbow.

El método Elbow indica que el número de grupos apropiado sería entre 4 y 6 grupos. Se considerarán apropiados 5 para presentación de resultados.

Tabla 5.3 Resultado conglomerado k-means con distancia euclidiana, tabla de elaboración propia.

RM.IZ	RM.DE	PM.IZ	PM.DE	MM.IZ	MM.DE	RP.IZ	RP.DE	MP.IZ	MP.DE	Grupo
1	1	1	1	2	2	0	1	1	1	1
1	1	1	1	3	3	0	0	0	0	1
0	0	1	1	3	1	1	1	0	0	1
1	1	1	1	3	2	1	1	0	0	1
1	0	0	0	1	1	1	1	3	3	2
1	0	1	1	1	1	1	0	3	3	2
0	1	0	1	0	0	1	1	1	3	2
1	1	1	1	0	0	1	1	2	2	2
1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	3
1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	3
1	1	0	0	1	3	0	1	1	1	4
0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	4
0	1	0	0	1	3	1	1	1	1	4
1	1	1	0	0	2	1	1	0	0	4
1	0	1	1	3	1	1	0	3	3	5
1	0	1	0	3	0	0	1	3	0	5

Dónde: 0-Ausencia de síntoma motor. 1-Presencia de temblor. 2- Presencia de bradicinesia. 3-Presencia de temblor y bradicinesia.

La muestra realizada fue considerada como muestra piloto, ya que se desconoce la población total de personas con algún parkinsonismo en la CDMX y solo se consideraron pacientes del Hospital Español y de UTMON, para futuros experimentos se pretende que los datos obtenidos sean representativos para los pacientes con Parkinsonismo de Ciudad de México. Por lo que una estimación podría darse como: [85-89]:

$$\text{Tamaño de la Muestra} = \frac{\frac{z^2 p(1-p)}{e^2}}{1 + \frac{z^2 p(1-p)}{e^2 N}}$$

Siendo z el valor probabilístico correspondiente de un intervalo de confianza α (estimador por intervalo que especifica el rango dentro del cual puede estar la media poblacional desconocida [24]), e es el margen de error máximo permitido expresado en porcentaje, y p es la probabilidad de éxito en un experimento de múltiples opciones o la proporción que esperamos encontrar.

Considerando:

- $\alpha=95\%$.
- $z=1.96$
- $e=5\%$.
- $p=50\%$.
- $N=1,306,573$.

Es decir, se solicita un error del 5% sobre la media de la muestra para establecer los límites del intervalo de confianza, por lo que existe un 95% de probabilidad de encontrar la media poblacional en este intervalo. Debido a que la probabilidad de éxito se desconoce, el valor p se considera del 50% debido a que es la mínima probabilidad de éxito en un experimento de dos opciones.

No existe una evaluación de la población con algún parkinsonismo en México, sin embargo se estimó en el año 2015 que el uno por ciento de la población mayor a 65 años padece de la EP [19], por lo que siguiendo el esquema del uno por ciento y consultando la población mayor a 65 años según datos del INEGI, la población con EP de la Ciudad de México para el 2018 se calcula en 914,601, y suponiendo que la EP corresponde al 70% de los pacientes con algún parkinsonismo, la población total queda como 1,306,573 personas [86].

De esta manera se obtiene una muestra representativa con un mínimo de 385 pacientes.

5.3 Conclusiones

El análisis factorial que se aplicó, aunque no sea completamente certero al no generar todas las combinaciones necesarias, creo una idea del comportamiento de algunas de las variables de interés, lo que beneficio a la toma de decisiones para el análisis posterior.

El protocolo generado para este trabajo fue aprobado por el Hospital Español bajo la revisión de expertos médicos pertenecientes a la junta de investigación y de ética del hospital. El proceso de experimentación, los criterios de exclusión y de inclusión son admisibles.

La metodología generada para calificación de una base de datos médica logra beneficiar el proceso de categorización y el análisis de conjuntos de vectores, principalmente en la medicina y en particular para el análisis de parkinsonismos puede beneficiar a una mejor comprensión de los síntomas y variables que intervienen en las enfermedades, este trabajo logro aplicar la metodología generando resultados adecuados.

La metodología cinemática necesita afinar la parametrización de la escala de la aceleración y disminuir el sesgo al definir el inicio y fin de cada ciclo durante la captura.

Es necesario revisar el algoritmo de interpolación del software utilizado en este trabajo.

Los análisis por medio de los videos no generaron información numérica útil para la cinemática de los síntomas motores de las enfermedades, se recomienda utilizar un software de análisis diferente, así como optimizar el equipo (cámara, iluminación, marcadores, etc.).

La visualización de los síntomas motores se aprecia mejor en los gráficos donde se plasman todos los ciclos capturados que en el ciclo promedio y su desviación estándar, esto debido a la interpolación empleada y a la parametrización de las aceleraciones.

Se logra visualizar en pacientes con algún parkinsonismo síntomas como rigidez muscular y temblores, así también es posible definir un comportamiento para los movimientos y estados presentados.

Al momento de documentar este trabajo no se ha logrado concretar una escala cuantificable de los síntomas motores del parkinsonismo debido a la reducida muestra y la correlación del análisis cinemático con los expedientes médicos.

Se concluye que el protocolo como las metodologías generadas son un buen acercamiento al análisis del comportamiento de estas enfermedades, sin embargo, es necesario refinar ciertos criterios presentados.

Como posteriores trabajos sería el ampliar la muestra alcanzada en este estudio, correlacionar las aceleraciones capturadas con las variables de interés médica, incluir otras variables, ampliar los movimientos y posiciones a medir y corregir las fallas encontradas en los métodos propuestos.

El lograr estandarizar una escala para el diagnóstico de los Parkinsonismos beneficiaría a la medicina en el conocer de mejor manera el comportamiento de las variables que intervienen en la enfermedad, disminuir los costos y tiempo de evaluaciones médicas, mejor asertividad en los diagnósticos, así como en el seguimiento de tratamientos y de la evolución del paciente.

6. Anexo

Gráficas correspondientes a un paciente en análisis cinemático.

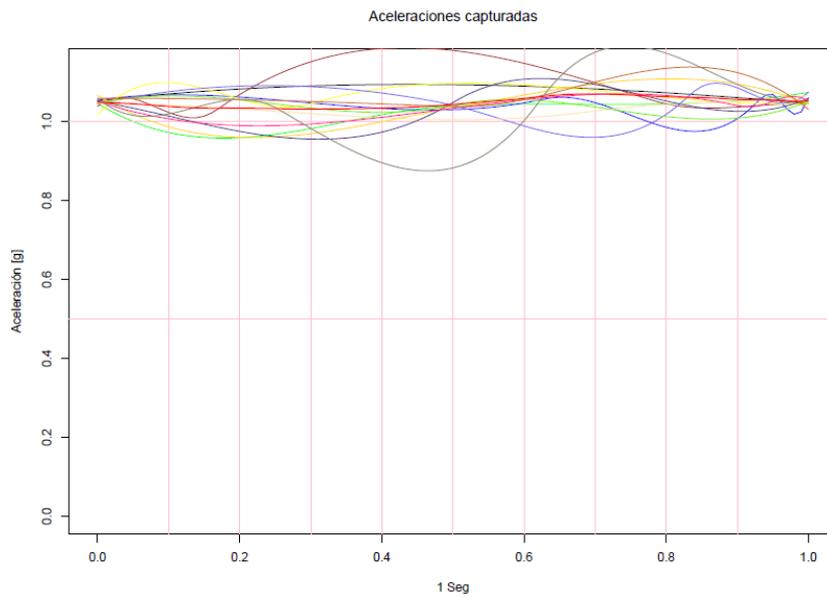


Figura 6.1 Aceleraciones Mano izquierda en reposo.

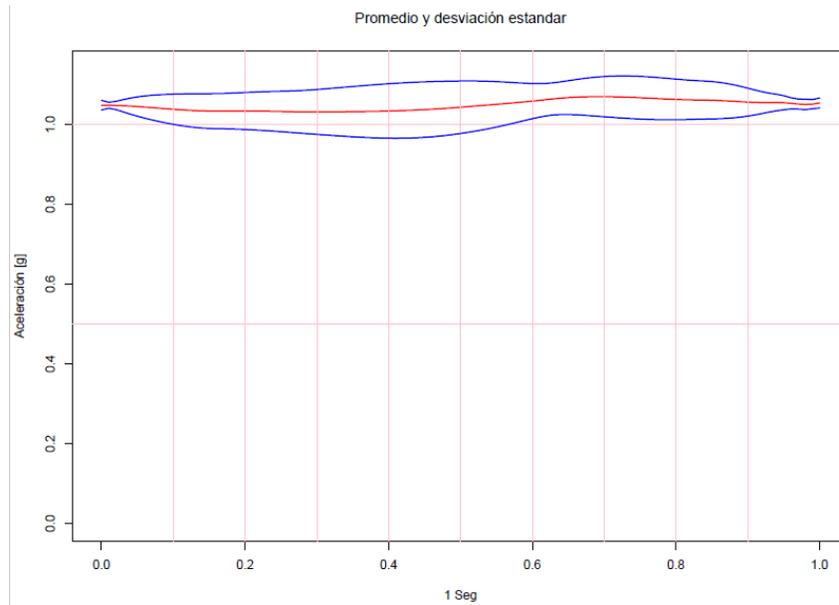


Figura 6.2 Aceleración Promedio de Mano izquierda en reposo.

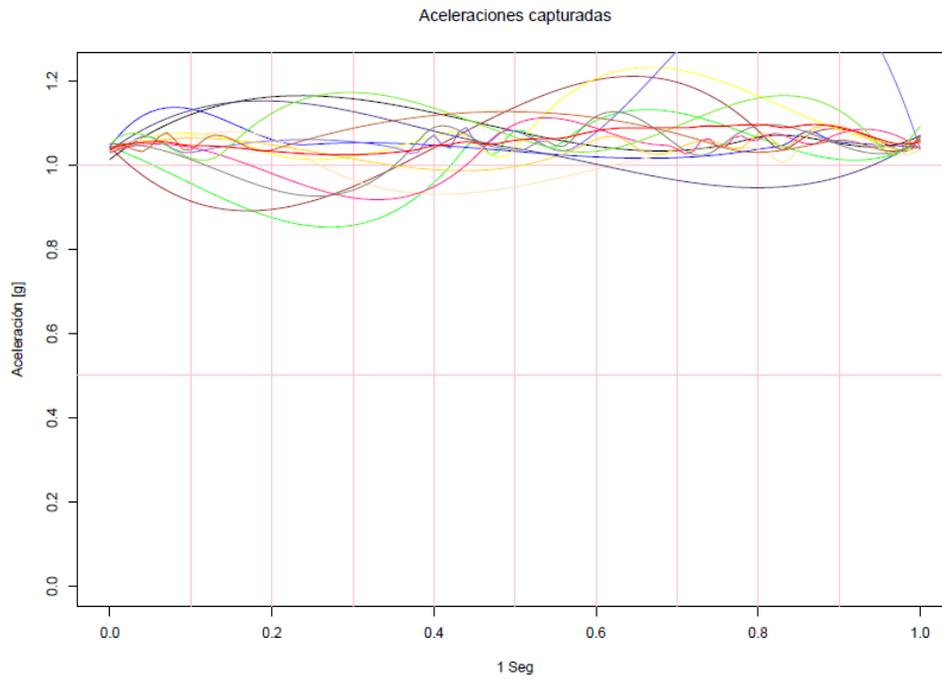


Figura 6.3 Aceleraciones Mano derecha en reposo.

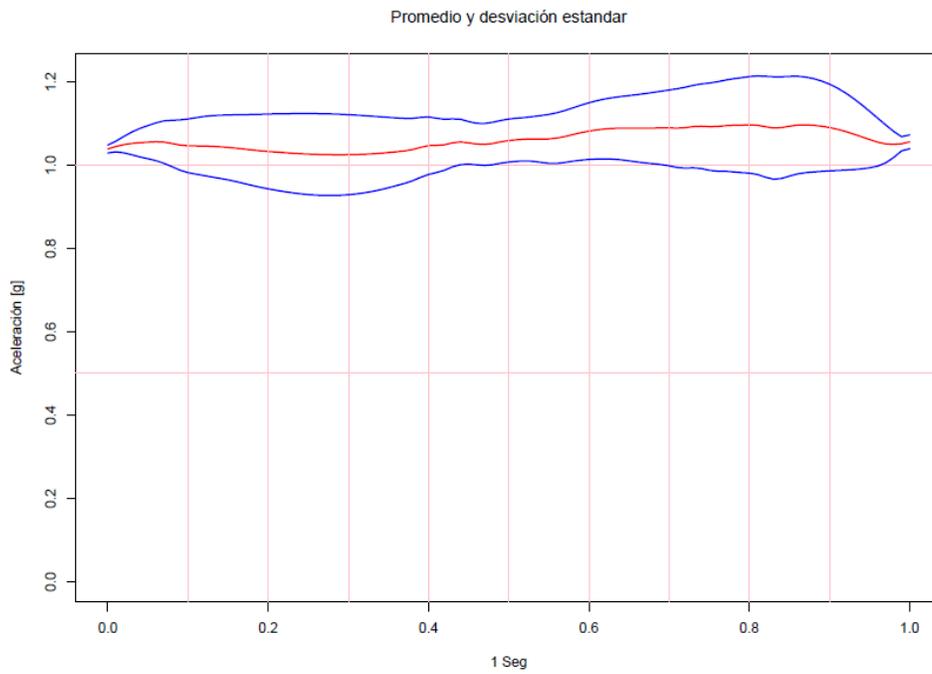


Figura 6.4 Aceleración Promedio de Mano derecha en reposo.

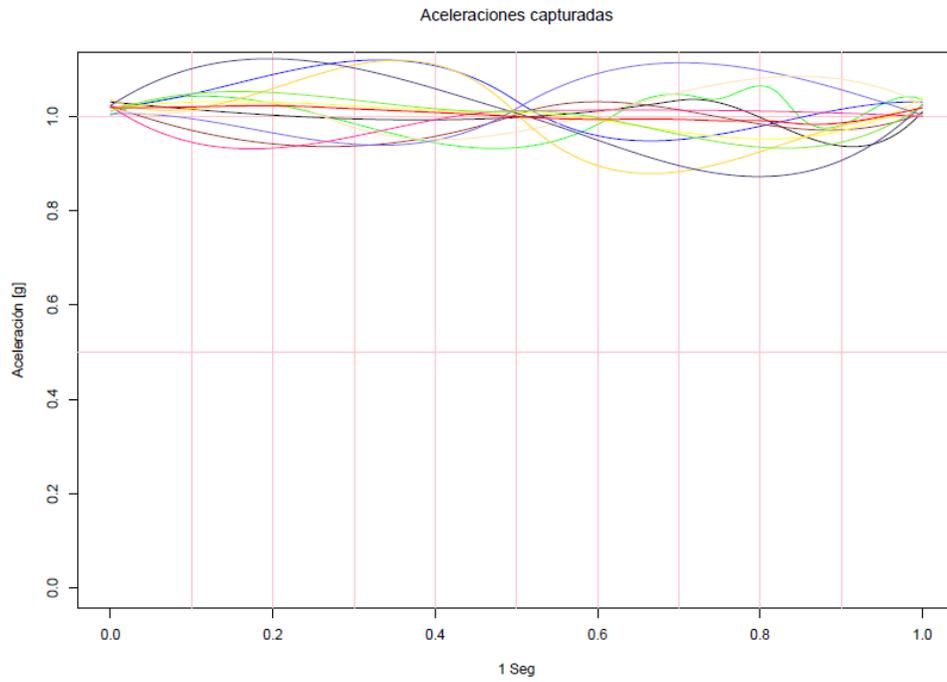


Figura 6.5 Aceleraciones Mano izquierda en postural.

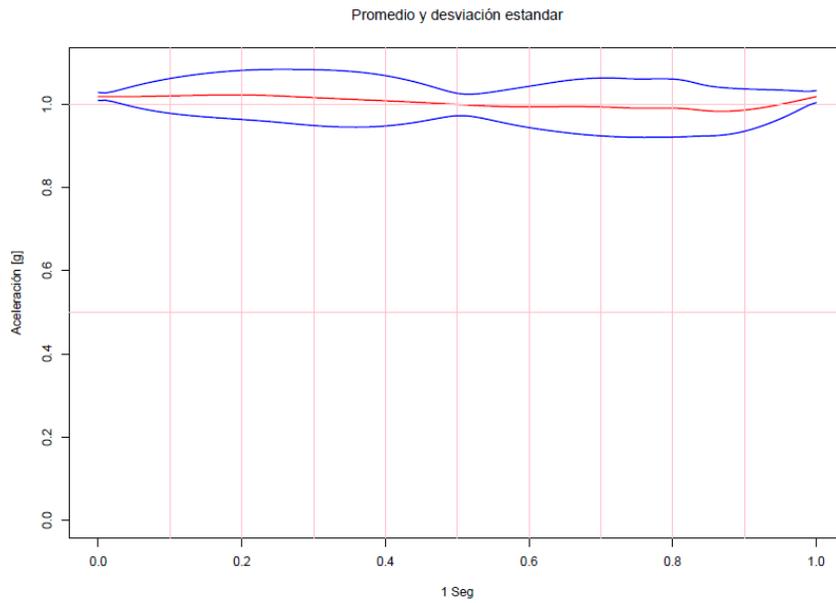


Figura 6.6 Aceleración Promedio de Mano izquierda en postural.

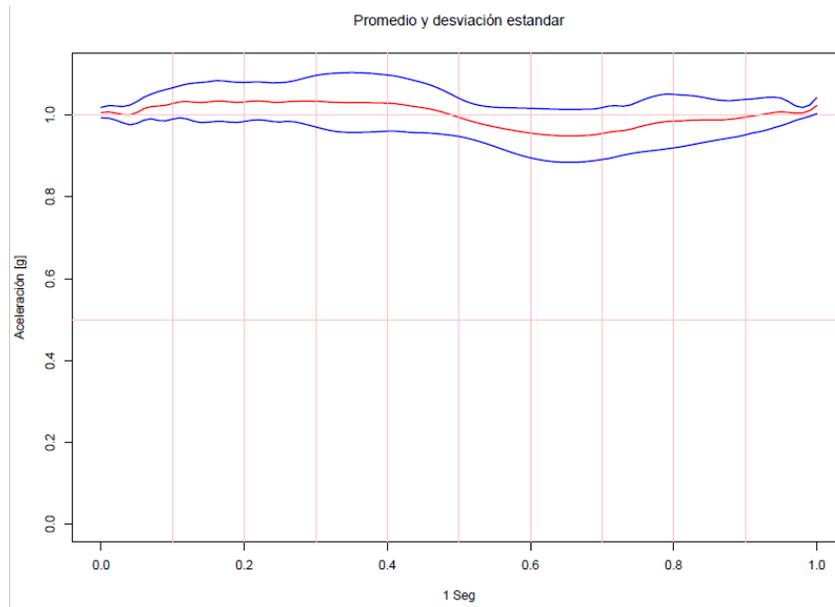


Figura 6.7 Aceleraciones Mano derecha en postural.

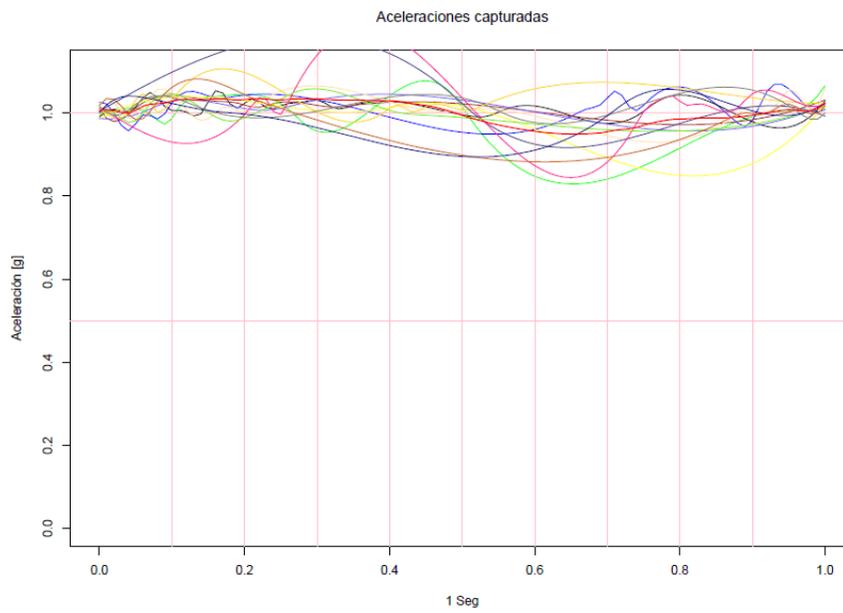


Figura 6.8 Aceleración Promedio de Mano derecha en postural.

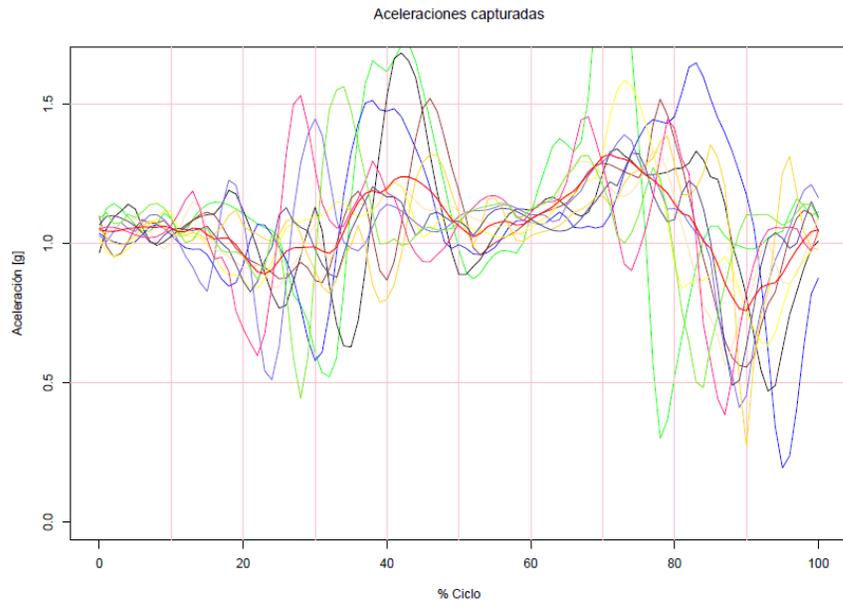


Figura 6.9 Aceleraciones Mano izquierda en movimiento.

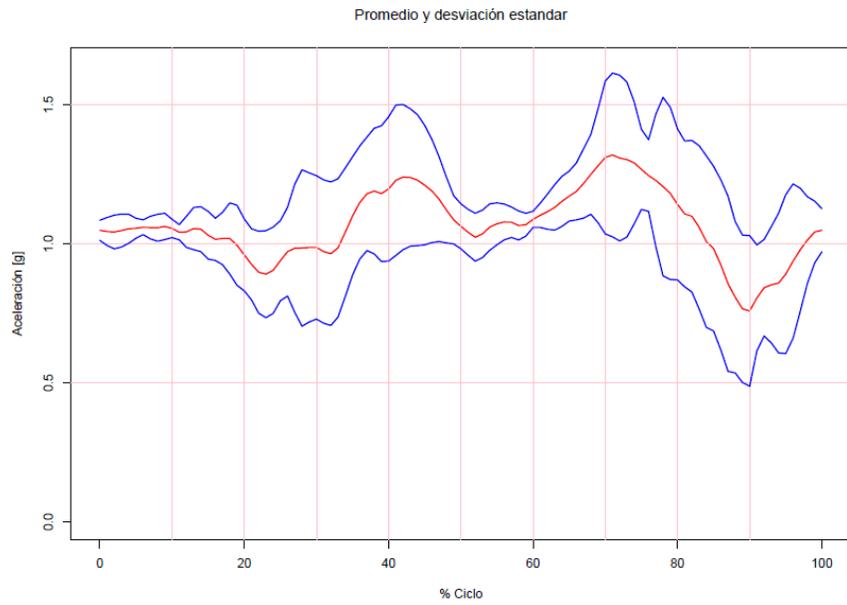


Figura 6.10 Aceleración Promedio de Mano izquierda en movimiento.

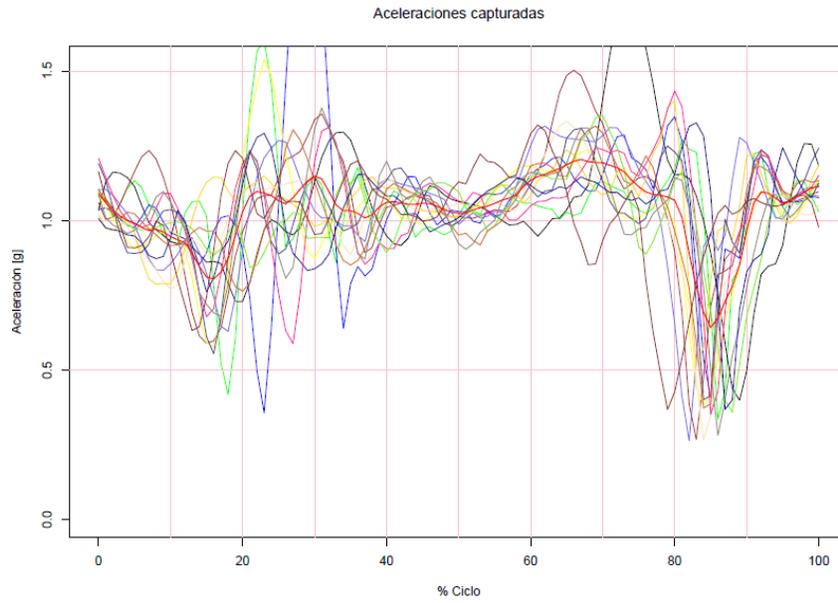


Figura 6.10 Aceleraciones Mano derecha en movimiento.

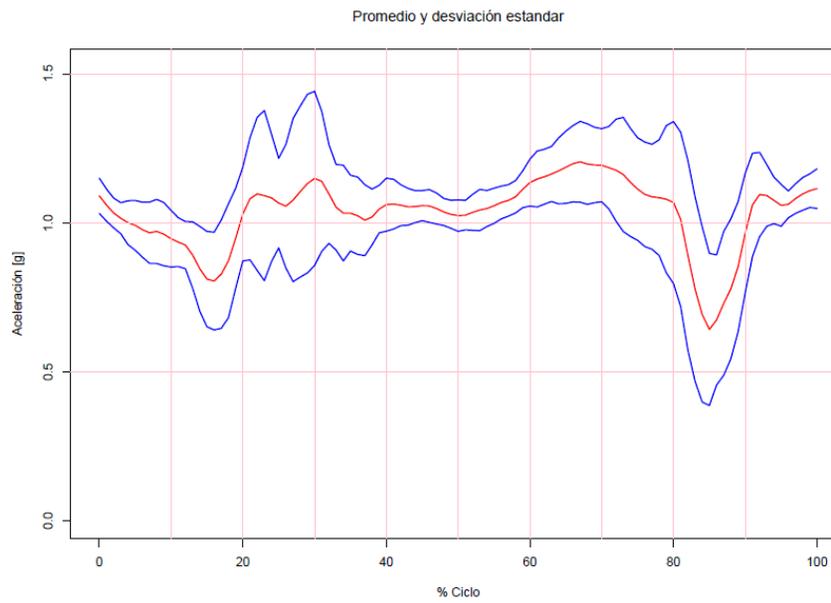


Figura 6.11 Aceleración Promedio de Mano derecha en movimiento.

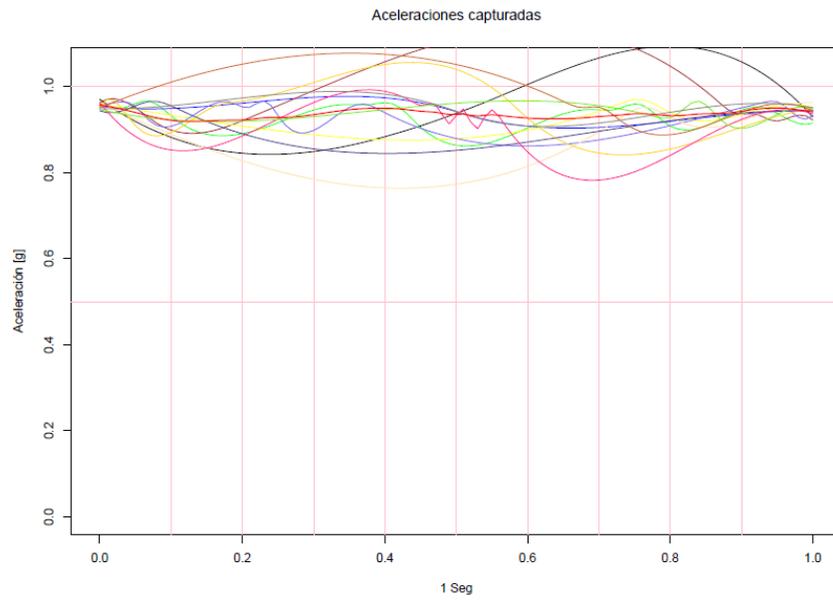


Figura 6.12 Aceleraciones Pie izquierdo en reposo.

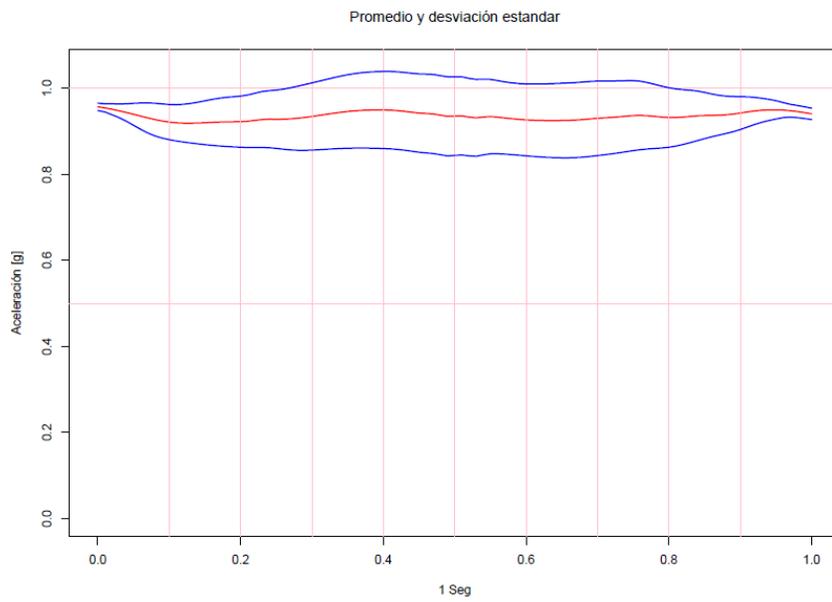


Figura 6.13 Aceleración Promedio de Pie izquierdo en reposo.

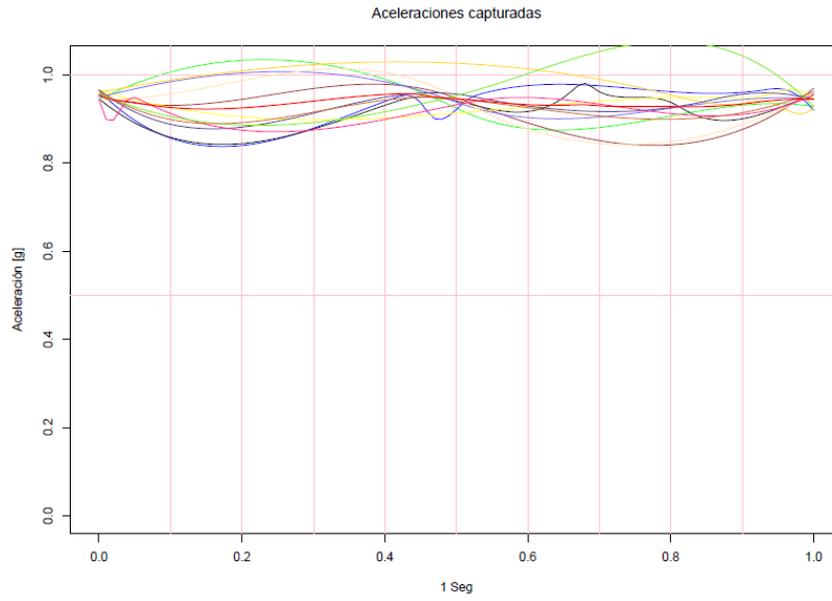


Figura 6.14 Aceleraciones Pie derecho en reposo.

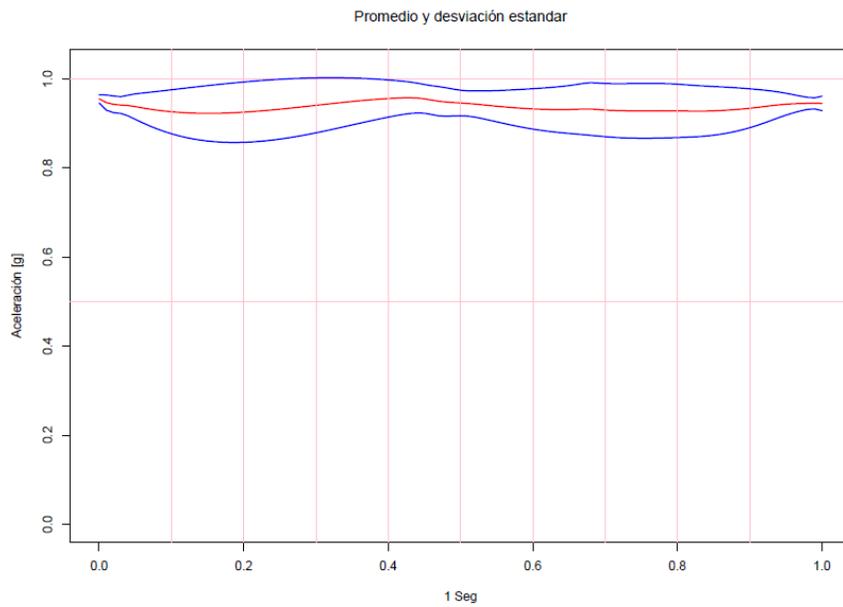


Figura 6.15 Aceleración Promedio de Pie derecho en reposo.

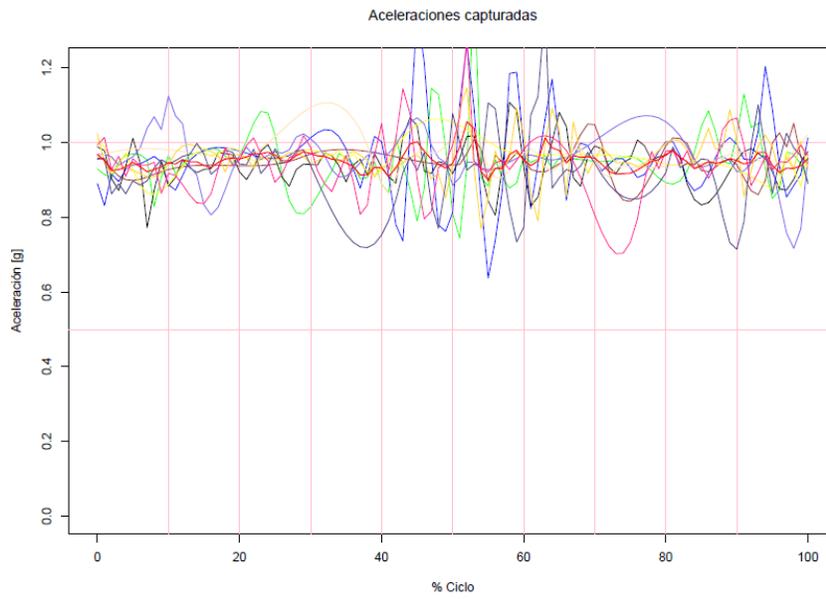


Figura 6.16 Aceleraciones Pie izquierdo en movimiento.

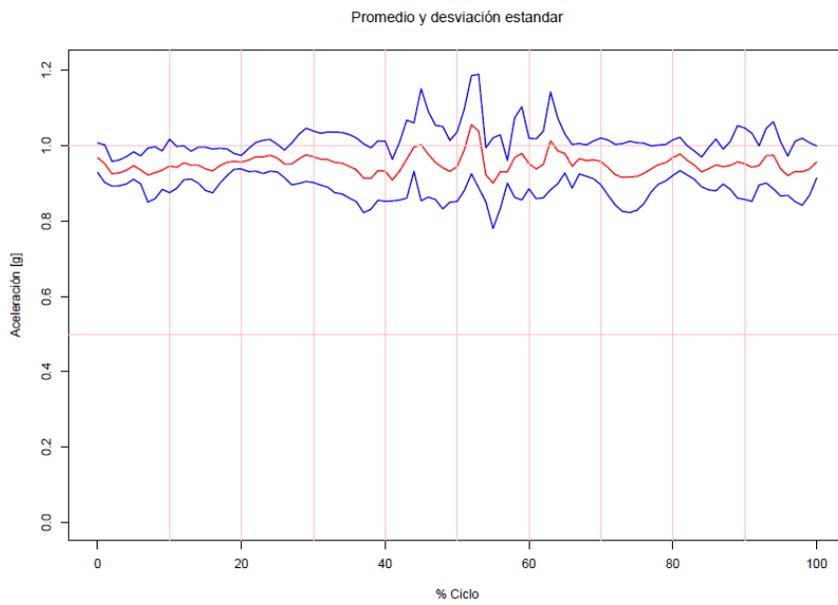


Figura 6.17 Aceleración Promedio de Pie izquierdo en movimiento.

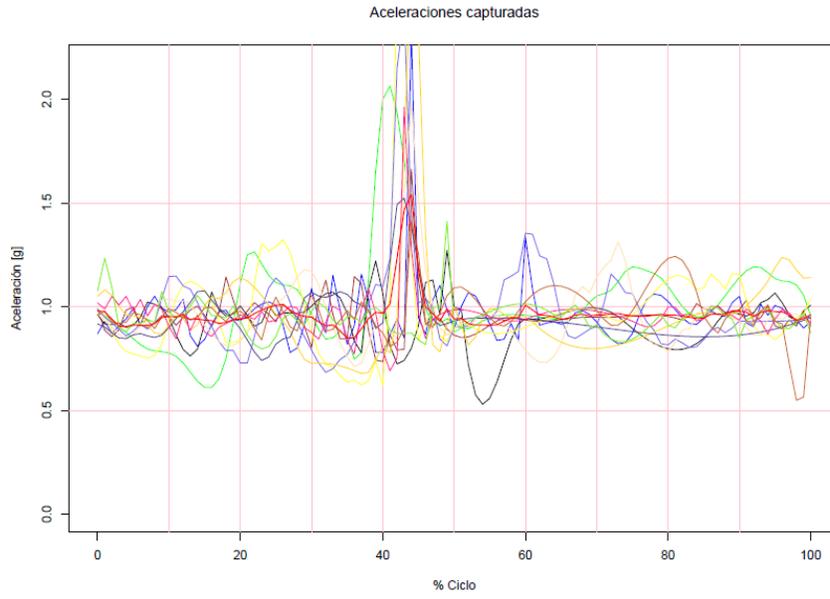


Figura 6.18 Aceleraciones Pie derecho en movimiento.

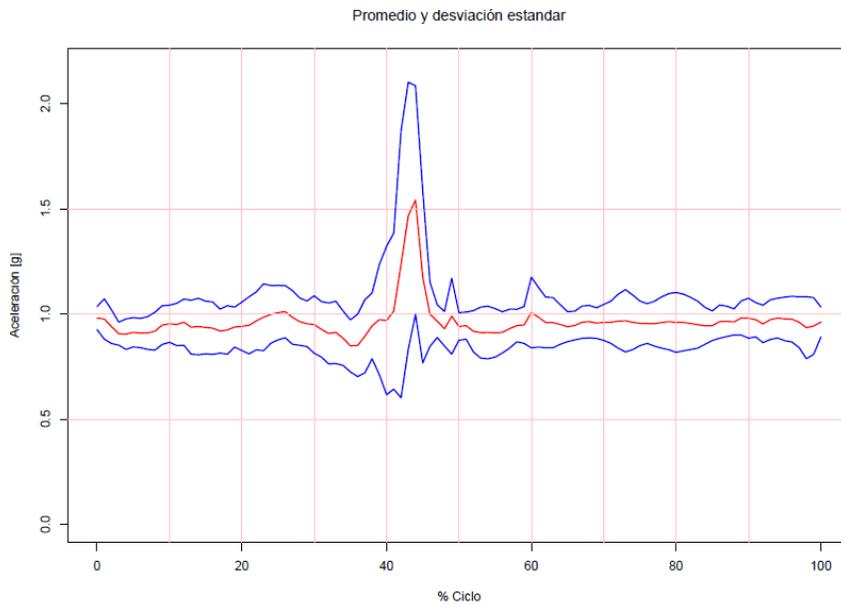


Figura 6.19 Aceleración Promedio de Pie derecho en movimiento.

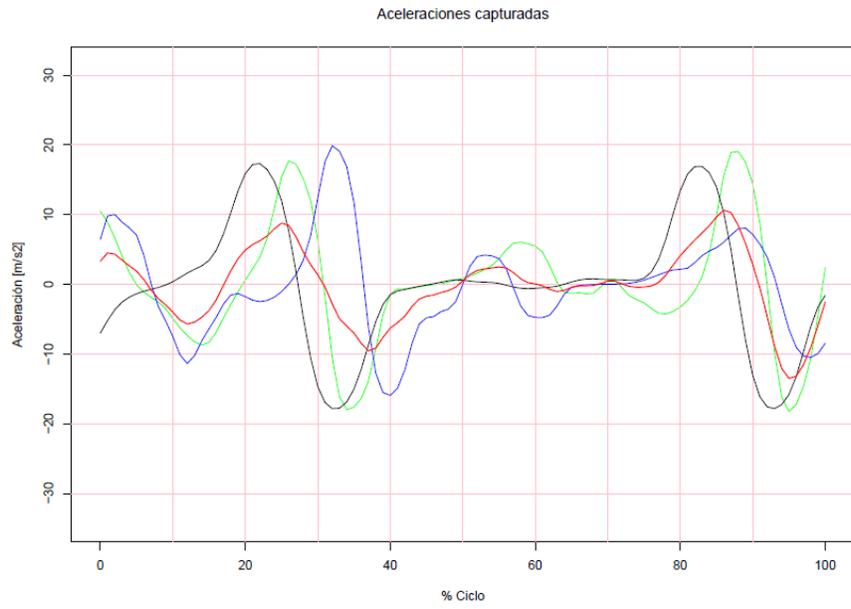


Figura 6.20 Aceleraciones Índice izquierdo en movimiento.

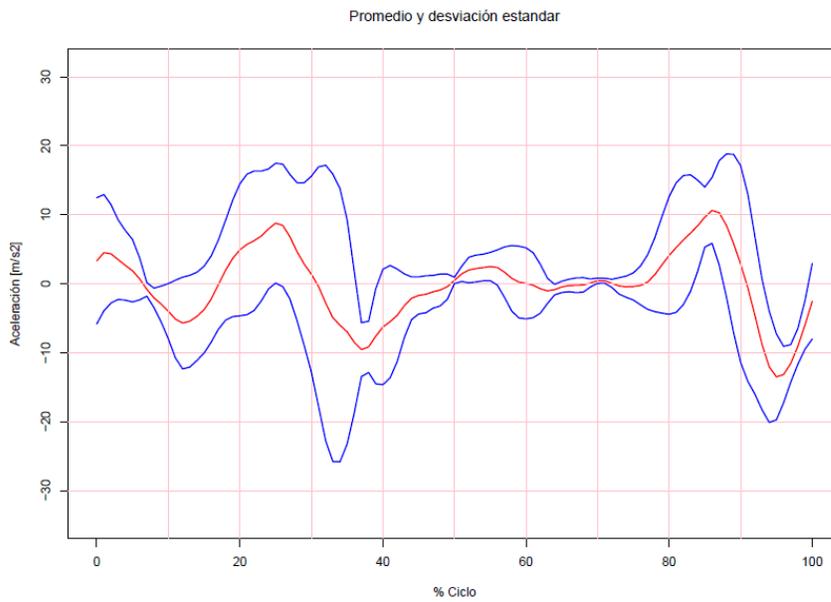


Figura 6.21 Aceleración Promedio de Índice izquierdo en movimiento.

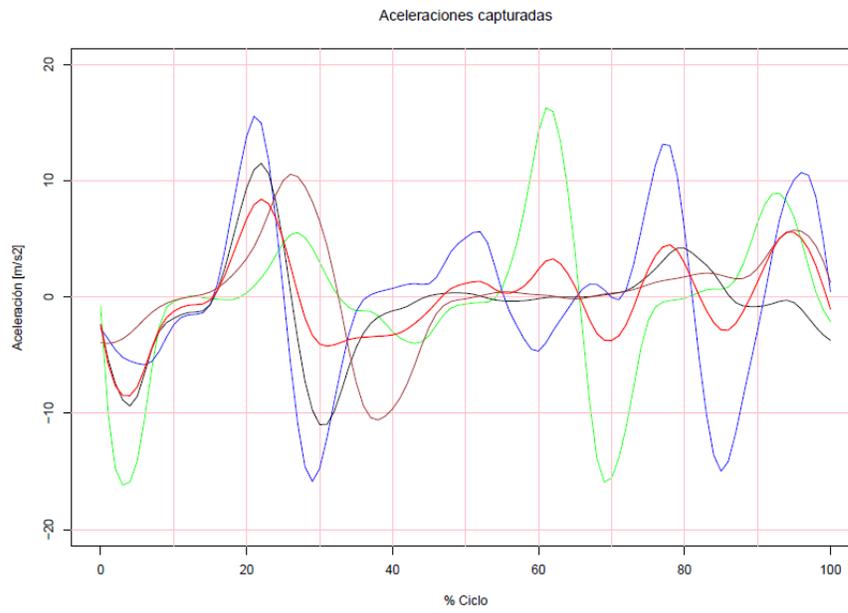


Figura 6.21 Aceleraciones Índice derecho en movimiento.

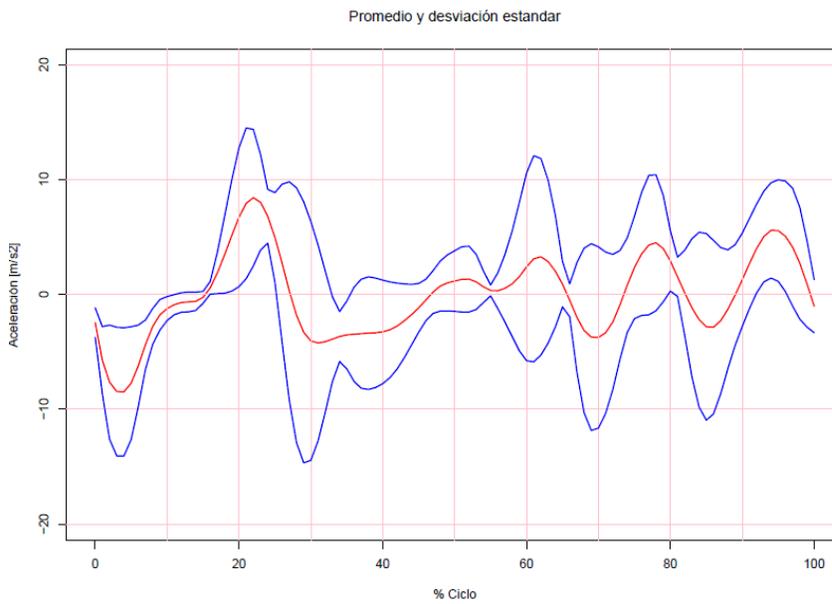


Figura 6.22 Aceleración Promedio de Índice derecho en movimiento.

Consentimiento Informado



“Análisis cinemático de síntomas motores en la Enfermedad de Parkinson por medio de acelerometría y fotogrametría secuencial”

Académico:

Dr. Lázaro Morales Acosta

Dra. Elisa Otero Cerdeira

Ing. Diego Arturo Martínez Arango

Estimado Señor (a):

El Posgrado en Ingeniería de la UNAM, la Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias de México y el Hospital Español de México están colaborando para realizar un estudio para cuantificar los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson, en el cual consideramos que usted cumple con los criterios para participar.

Procedimiento:

1. Se coloca los acelerómetros previamente calibrados en las manos por medio de unas cintas.
2. Se graba las manos en estado de reposo por un mínimo de 10 segundos.
3. Se graban las manos en estado de postural por un mínimo de 10 segundos.
4. Se graban las manos en movimiento por un mínimo de 10 ciclos.
5. Se quitan los acelerómetros de las manos y se procede a colocarlos en los pies.
6. Se graban los pies en estado de reposo por un mínimo de 10 segundos.
7. Se graban los pies en movimiento por un mínimo de 10 ciclos.
8. Se quitan los equipos de los pies y se procede a calibrar la cámara de alta velocidad enfocando el dorso del paciente.
9. Se graba al mismo tiempo que el paciente realiza un mínimo de 10 movimientos de toques entre dedos.
10. Se quita los guantes
11. Se finaliza el proceso de captura.

Beneficios: Los estudios cinemáticos generados quedarán en su expediente médico, con el cual se pudiese dar un posterior seguimiento a la evolución o tratamiento de la enfermedad.

Compensación: Usted o su familiar no recibirá beneficio monetario alguno por participar en este estudio, tampoco tendrá costo extra sobre la consulta.

Confidencialidad. Toda información generada y que nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se representarán de tal manera que no podrá ser identificado. Durante las grabaciones con la cámara no hay imágenes de su rostro.

- | | Si | No |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado? | | |
| b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio? | | |
| c. ¿Ha recibido respuesta satisfactoria a todas sus preguntas? | | |
| d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido tiempo suficiente para tomar la decisión? | | |
| e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho? | | |
| f. ¿Entiende los posibles riesgos? | | |
| g. ¿Entiende que no puede recibir algún beneficio directo de participar en este estudio? | | |
| h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación? | | |
| i. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta forma de consentimiento para sus registros personales? | | |

Número a contactar: En dado de dudas relacionadas con el estudio podrá dirigirse con el Dr. Lázaro Morales Acosta (lazaroo.fi@gmail.com) al 56228058, con el ingeniero Diego Arturo Martínez Arango (diego_martinez.arango@hotmail.com) al 5574766155 y con la Dra. Elisa Otero Cerdeira al 01 55 6841 3746.

Declaración del participante.

Si usted acepta participar, le entregaremos una copia de este documento que consta de 3 hojas y le pedimos sea tan amable de firmar.

Yo, nombre del participante _____ declaro que es mi decisión participar como sujeto de investigación en el estudio. Mi participación es voluntaria y se me ha informado todas las condiciones que implica, así como la posibilidad de negarme sin que sufra alguna pérdida de beneficios ni sufriré perjuicio en mi atención.

Nombre del paciente: _____

Firma _____

Fecha _____

Recibí copia del documento firmado:

Bibliografía

1. Leighton, D.O.J., *Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos*. 2003.
2. *Gran Enciclopedia SALVAT*, in *Gran Enciclopedia SALVAT*, S. editores, Editor. 2000: España.
3. RAVELO, A.N.S., *ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON DE INICIO TEMPRANO: UN ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO PRE Y POST QUIRÚRGICO*, in *PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA*. 2016, Universidad Nacional Autónoma de México: Ciudad de México.
4. Rodríguez Violante Mayela, C.A.A., *Prevalencia de parkinsonismos atípicos en la clínica de trastornos del movimiento de un hospital de referencia en la Ciudad de México*, in *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2012: Ciudad de México.
5. Paul Nausieda, G.B., *Enfermedad de Parkinson: Lo Que Usted y Su Familia Deben Saber*. National Parkinson Foundation.
6. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, O.S.P., Oficina Regional de la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud* Decima ed. Vol. 1. 2003, Washington, D.C.
7. Chaná, D.P., *Enfermedad del Parkinson*, ed. E.E.R.Z.E. CETRAM. 2010, Chile.
8. Mayela Rodríguez-Violante, A.C.-A., *La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación*, in *Arch Neurocién (Mex)* 2014.
9. Neurología, S.E.d. *Clasificación por Estadios de Hoehn y Yahr*. 2017; Available from: <http://getm.sen.es/escalas-de-valoracion/clasificacion-por-estadios-de-hoehn-y-yahr/>.
10. Aracelly Castro Toro, O.F.B., *Enfermedad de parkinson: criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico*, in *Acta Neurol Colomb*. 2014: Colombia.
11. Fahn S, M.C., Calne D, Goldstein M, *Unified Parkinson's disease rating scale*. Vol. 2. 1987.
12. Goetz, C.G., *MDS-UPDRS* 2008.
13. Olanow, C.W., & Schapira, *Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. 18th ed. ed. 2012, New York.
14. Fernández, W., *Capítulo 6. Temblor: diagnóstico diferencial y tratamiento*.
15. GÓmez, G.H. *Incidencia y Prevalencia*. Available from: <https://es.slideshare.net/gloriahg02/incidencia-y-prevalencia>.
16. Sola, B., *Parkinson en México y el mundo* CRONICA, 2016.
17. Allison Wright Willis, B.A.E., Min Lian, *Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries*. 2009.
18. Sonjavn Campenhausen, B.B., Regina Wick, KaiBötzel, Cristina Sampaio, *Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe*, in *European neuropsychopharmacology*. 2005 Alemania.
19. Brito, D.F.S.L., *Punto de Acuerdo*, S.d.l. Republica, Editor. 2017.
20. *Cifras alarmantes de Parkinson en México*. UNIVERSIA, 2013.
21. *La enfermedad que complicará el futuro de México*, in *El Financiero*. 2017: México.
22. Lugo, G., *Alta incidencia de Parkinson en menores de 40 años*, in *Gaceta Digital UNAM*. 16 de abril de 2015: México.

23. Morningstar. *Convertidor de Moneda*. 2017; Available from: https://www.bing.com/search?q=%e2%82%ac+2012&filters=ex1%3a%22ez5_15671_17507%22&qsn&sp=-1&pg=undefined&sc=0-4&cvid=F861C0599A014F6E815980CF59B779B0&qpvvt=%e2%82%ac+2012.
24. Hugo E. Borrás, R.I., Bernardo Fontana, *Apuntes de Probabilidad y Estadística*, ed. F.d. Ingeniería. 1985.
25. Tagle, D.P., *Historia de la Enfermedad del Parkinson*. Departamento de Neurocirugía, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica Chile: Chile.
26. Stroke, N.I.o.N.D.a. *Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson*. 2016.
27. House, S. *Walk with Path*. Available from: <https://www.walkwithpath.com/>.
28. Parkinson, V.M. *Cuchara inteligente ayuda a las personas con temblor en las manos a comer sin estrés*. 2016; Available from: <https://vivirmejorparkinson.com/cuchara-inteligente-ayuda-a-las-personas-con-temblor-en-las-manos-a-comer-sin-estres/>.
29. Adriana Isabel Agudelo Mendoza, T.J.B.S., Vanessa Guarín Urrego, *Marcha: descripción, métodos, herramientas de evaluación y parámetros de normalidad reportados en la literatura*, in *CES Movimiento y Salud Vol. 1 No. 1 2013*. 2013.
30. Meg E. Morris, F.H., Jennifer McGinley, Karen Dodd, *The Biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease*, in *Clinical Biomechanics*. 2001.
31. Fermín Moreno Izco, J.J.P.A., José Félix Martí Massó y Adolfo López de Munáin, *Análisis de la marcha en la enfermedad de Parkinson y su respuesta al tratamiento dopaminérgico*, in *Med Clin*. 2005: España.
32. Dra. Tahimí Cardoso Suárez, D.C.R.Á.G., Dr. Amado Díaz de la Fe, Dr. Carlos Manuel Méndez Alonso, Dr. Hanoi Sabater Hernández, Dr. Lázaro M. Álvarez González, *Trastornos de la marcha en la Enfermedad de Parkinson: aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos* 2009: Cuba.
33. Ocupacional, A.T. *La marcha en la Enfermedad de Parkinson*. 2016.
34. Riascos, M.L.A., *Hallazgos acelerométricos antes, durante y después de la administración de etanol en pacientes con Temblor Esencial*, in *Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias*. 2013, Universidad Nacional de Colombia: Bogotá, Colombia.
35. Mary Ann Thenganatt, J.J., *The relationship between essential tremor and Parkinson's disease*, in *Parkinsonism and Related Disorders*. 2015.
36. Markus Bruckla, A.G., Francois Viallet, *Measurement of Tremor in the Voices of Speakers with Parkinson's Disease*, in *Procedia Computer Science*. 2018.
37. Patricia Gillivan-Murphy, N.M., and Paul Carding, *Voice Tremor in Parkinson's Disease: An Acoustic Study*, in *Journal of Voice*. 2017.
38. González, J.M.C., *Análisis del Efecto del Parkinson en el temblor de la voz: envolvente espectral*, in *Teoría de la Señal y Comunicaciones*. 2016, Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Sistemas de Telecomunicaciones.
39. Passos-Pereira, C.M., *Análisis del Efecto del Parkinson en el temblor de la voz: frecuencia fundamental*, in *Teoría de la Señal y Comunicaciones*. 2016, Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Sistemas de Telecomunicación.
40. Renato P. Munhoz, R.H., *Acute effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on tremor*. *Movement Disorders*, 2005. **18**.
41. Lana Popović Maneski, N.J., Vojin Ilić, *Electrical stimulation for the suppression of pathological tremor*. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2011. **49**.

42. Ajit Kumar, S.M.C., Michael Schulzer, Edwin Mak, Zbigniew Wszolek, Chris Van Netten, *Clustering of Parkinson Disease*. ARCH NEUROL, 2013. **61**.
43. Roberto Erro, C.V., Marianna Amboni, Marina Picillo, Marcello Moccia, Katia Longo, Gabriella Santangelo, Anna De Rosa, *The Heterogeneity of Early Parkinson's Disease: A Cluster Analysis on Newly Diagnosed Untreated Patients*. PLOS ONE, 2013. **8**.
44. Roberto Erro, M.P., Carmine Vitale, Raffaele Palladino, Marianna Amboni, Marcello Moccia, Maria Teresa Pellecchia, *Clinical clusters and dopaminergic dysfunction in de-novo Parkinson disease*. Parkinsonism and Related Disorders, 2016. **28**.
45. Robert S. Eisinger, C.W.H., Daniel Martinez-Ramirez, Leonardo Almeida, Kelly D. Foote, *Motor subtype changes in early Parkinson's disease*. Parkinsonism and Related Disorders, 2017. **43**.
46. Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, Y.Z., Alain Dagher and Ronald B. Postuma, *Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression*. BRAIN, 2017. **140**.
47. Anna Isabel Garcia-Diaz, A.C., Maria Jose Marti, Francesc Valldeoriola, *Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis*. Parkinsonism and Related Disorders, 2018. **50**.
48. Annie Lannuzela, R.E., Angéla Lackmye, Benoit Tressière, Véronique Pelondee, Mireille Edimo Nana Kaptuéf, Sylvie Mécharlesa, Alexis Demasg, Billy François, Eavan McGovern, Marie Vidailhet, *Further evidence for a distinctive atypical degenerative parkinsonism in the Caribbean: A new cluster in the French West Indian Island of Martinique*. Journal of the Neurological Sciences, 2018. **388**.
49. George D. Vavougiou, T.D., Constantinos Kormas, Karen A. Krogfelt, Sotirios G. Zarogiannisd, *Identification of a prospective early motor progression cluster of Parkinson's disease: Data from the PPMI study*. Journal of the Neurological Sciences, 2018. **387**.
50. Mehrbakhsh Nilashi, O.I., Sarminah Samad, Hossein Ahmadi, Leila Shahmoradi, Elnaz Akbari, *An Analytical Method for Measuring the Parkinson's Disease Progression: A Case on a Parkinson's Telemonitoring Dataset*. Measurement, 2019. **136**.
51. Roberto González, A.B., Jaime del Cerro, Benito Coca, *DIMETER: A Haptic Master Device for Tremor Diagnosis in Neurodegenerative Diseases*, in *Sensors*. 2014.
52. Houde Dai, P.Z., Tim C. Lueth, *Quantitative Assessment of Parkinsonian Tremor Based on an Inertial Measurement Unit*, in *Sensor*. 2015.
53. Shyam V. Perumal, R.S., *Gait and tremor assessment for patients with Parkinson's disease using wearable sensors*, in *S.V. Perumal, R. Sankar*. 2016.
54. *Quantification of parkinsonian tremor, bradykinesia and rigidity using the Power-Glove in combination with a force sensor*, in *FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING, MATHEMATICS AND COMPUTER SCIENCE BIOMEDICAL SIGNALS AND SYSTEMS*. 2015, University Of Twente.
55. Montgomery, D.C., *Diseño y Análisis de Experimentos* ed. E. Limusa. 2004.
56. Jimarin, *Diseño de Experimentos*. 2018.
57. *Control de procesos y diseño de experimentos*. Available from: <http://adidex.com/importancia-del-diseno--de-experimentos.html#>.
58. Feliciano, M.Á.R., *El Diseño Experimental en Ciencias de la Salud*. Universidad Autónoma de Chiapas: Chiapas, México.
59. Hernández, I.J.G., *Diseño de Experimentos y su Aplicación en la Industria*, in *Ingenio y Conciencia*.

60. Vilar, J. *ESTADÍSTICA 2*. Available from: http://dm.udc.es/assignaturas/estadistica2/estadistica_2.htm.
61. Badii, M.H., J. Castillo, M. Rodríguez, A. Wong & P. Villalpando *Diseños experimentales e investigación científica in InnOvaciOnes de NegOciOs*. 2007: México.
62. Barcelona, P.d.M.i.I.D.d.I.U.d. *Diseño de Investigación en Psicología*. 2010.
63. *Handbook of Statistical Methods*. 2013; Available from: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/index.htm>.
64. Gimenez, Y., *Clasificación no supervisada: El método de k-medias*, in *Departamento de Matemática*. 2010, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES.
65. Ahmad, I., *K-Mean and K-Prototype Algorithms Performance Analysis*, in *American Review of Mathematics and Statistics* 2014.
66. ESPARDUCER, J.M.D.L. *Contenedor Hipermedia de Estadística Aplicada a las Ciencias Económicas y Sociales*.
67. Sánchez, I.J.B., *Técnicas de Agrupamiento para el Análisis de Datos Cuantitativos y Cualitativos*, in *Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática*. 2005, Universidad Politécnica de Valencia.
68. Bhalla, D. *Listen Data*. 2017; Available from: <https://www.listendata.com/>.
69. RAVI SANKAR SANGAM, H.O., *An equi-biased k-prototypes algorithm for clustering mixed-type data*, in *Sādhanā* 2018: India.
70. Leuba, E.M., *Rotoscopia y captura de movimiento. Una aproximación general a través de sus técnicas y procesos en la postproducción*. 2013, UNIVERSIDAD POLITÈCNICA DE VALÈNCIA.
71. Álvarez, B. *MoCap (Captura de movimientos)*. Available from: <http://sabia.tic.udc.es/gc/Contenidos%20adicionales/trabajos/Peliculas/Mocap/index.htm>.
72. Ashish Sharma, M., Anima Sharma, *MOTION CAPTURE PROCESS, TECHNIQUES AND APPLICATIONS*, in *International Journal on Recent and Innovation Trends in Computing and Communication*. 2013.
73. Arango, D.A.M., *Análisis Biomecánico del Movimiento Escardado en Agricultores de Hortalizas*, in *Facultad de Ingeniería*. 2016, Universidad Nacional Autónoma de México.
74. Acosta, D.L.M., *Análisis de Marcha de Equinos Mediante la Aplicación de Técnicas Combinadas*, in *Programa de Maestría y Doctorado en Ingeniería*. 2013, Universidad Nacional Autónoma de México.
75. Guzmán, E.L., *Métricas para la validación de Clustering* Universidad Nacional de Colombia Ingeniería de Sistemas y Computación
76. García Leal, J.L.P., *Diseño Estadístico de Experimentos. Análisis de la Varianza*, ed. G.E. Universitario. 1998.
77. TDV, C.M.a.S., *Statistics at Square One*. 11th ed. 2009.
78. Sullivan, L. *Nonparametric Tests*.
79. DeCoster, J., *Testing Group Differences using T-tests, ANOVA, and Nonparametric Measures*, ed. U.o.A. Department of Psychology. 2006.
80. semiconductor, f., *DRM103 Designer Reference Manual*. 2008: USA.
81. SVSI, *Operator's Manual* 2007.
82. Company, H.D., *Guía del usuario*. 2007.
83. RStudio, *RStudio*. 2019.
84. Kinovea. 2018.

85. Gallardo, D.W.G., *Apuntes de Estadística Aplicada*, ed. D.d.I.M.e.I. Facultad de Ingeniería. 2017.
86. José Antonio García-García, A.R.-B., Juan Carlos López-Alvarenga, *Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica* Investigación en Educación Médica, 2013.
87. Fernández, P., *Determinación del tamaño muestral*. Fisterra. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña., 2010.
88. Centre, S.L., *Sample size* ed. L. University. 2006.
89. *Sample size calculator*. 2004; Available from: <http://www.raosoft.com/samplesize.html>.