



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA
GRADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD

**Desarrollo de herramienta multimodal para el
procesado y análisis de señales
electrooculográficas en tareas de estímulo
visual y respuesta táctil**

**Development of a Multimodal Tool for the
Processing and Analysis of
Electrooculographic Signals in Visual
Stimulus and Tactile Response Tasks**

Realizado por
Ana Barrio Laguna

Tutorizado por
Gonzalo Joya Caparrós

Co-tutorizado por
Roberto A. Becerra García

Departamento
Tecnología Electrónica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA, SEPTIEMBRE DE 2025

*A todas aquellas personas que padezcan en su piel o en la de otros
una enfermedad neurodegenerativa.*

A Málaga, por haber hecho tan bonita esta etapa de mi vida.

A mi familia por apoyarme siempre.

A mis amigos.

A mi tía.

A mí.

*«Hay que seguir. El hormigón es muy duro, pero a base de pequeños golpes,
al final se rompe.»*

— Mi padre

Nota aclaratoria

El título de este Trabajo Fin de Grado hace referencia al desarrollo de una herramienta multimodal para el procesado y análisis de señales electrooculográficas (EOG). Sin embargo, la integración práctica de las EOG no pudo completarse por limitaciones técnicas en la adquisición y filtrado del canal vertical.

Para garantizar la continuidad del proyecto y alcanzar los objetivos principales, se optó por utilizar un ratón como dispositivo de entrada. Esta decisión permitió implementar el entorno experimental, programar los módulos de análisis y validar un conjunto de biomarcadores digitales en población sana, aportando una visión más completa de la interacción visomotora. El cambio metodológico no altera los objetivos generales y abre la puerta a líneas futuras que integren nuevamente EOG en coherencia con la propuesta inicial.

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas suponen un desafío sanitario creciente por su carácter progresivo, la pérdida de autonomía que conllevan y la ausencia de tratamiento. Entre ellas, la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, por sus siglas en inglés) destaca por su alta prevalencia en la región de Holguín (Cuba) y por la necesidad de estrategias de diagnóstico precoz. En este contexto, el presente Trabajo de Fin de Grado desarrolla una herramienta multimodal en formato de juego serio para la evaluación integrada de los sistemas motor y cognitivo, con el objetivo de explorar biomarcadores digitales de interés clínico.

El sistema combina tareas de coordinación visomotora (control manual del cursor) y de decisión rápida (pulsación de teclas ante cambios de color). Se definieron cuatro biomarcadores: latencia de arranque, pulsación correcta, duración de la pulsación y alineación estímulo–cursor. Aunque el objetivo último es su aplicación a la monitorización temprana de la SCA2, la validación experimental se realizó su-
jetos sanos de distinta edad, lo que permitió caracterizar el comportamiento de los biomarcadores en población control y confirmar la viabilidad de la herramienta.

Los resultados muestran un patrón dependiente de la edad: mayor variabilidad en la infancia, rendimiento más estable en la adultez intermedia y ligero deterioro en edades avanzadas. Estos hallazgos apoyan el potencial de biomarcadores digitales para detectar alteraciones sutiles en la coordinación motora y la toma de decisiones. Asimismo, se resalta la utilidad de un enfoque digital, portátil y de bajo coste, que en futuras versiones integrará EOG y otros registros fisiológicos para favorecer el diagnóstico temprano en contextos con recursos limitados.

Palabras clave: ataxia espinocerebelosa tipo 2; biomarcadores digitales; juego serio; coordinación motora; diagnóstico precoz.

Abstract

Neurodegenerative diseases pose an increasing healthcare challenge due to their progressive nature, the loss of autonomy they entail, and the absence of effective treatments. Among them, spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) stands out for its high prevalence in the Holguín region (Cuba) and for the urgent need of early diagnostic strategies. In this context, the present Bachelor's Thesis develops a multimodal tool in the form of a *serious game* for the integrated assessment of motor and cognitive systems, aiming to explore digital biomarkers of clinical relevance.

The system combines visuomotor coordination tasks (manual control of the cursor) and rapid decision-making tasks (keypresses in response to color changes). Four biomarkers were defined: start latency, correct keypress, keypress duration, and stimulus–cursor alignment. Although the ultimate goal is its application to the early monitoring of SCA2, the experimental validation was conducted in healthy subjects of different ages, allowing the characterization of biomarker behavior in a control population and confirming the feasibility of the tool.

The results show an age-dependent pattern: greater variability in childhood, more stable performance in mid-adulthood, and slight decline at older ages. These findings highlight the potential of digital biomarkers to detect subtle alterations in motor coordination and decision-making. Furthermore, the study underscores the utility of a digital, portable, and low-cost approach, which in future versions may incorporate electrooculography (EOG) and other physiological recordings, paving the way for early diagnosis in resource-limited clinical settings.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 2; digital biomarkers; serious game; motor coordination; early diagnosis.

Índice

1. Introducción	15
1.1. Contexto y motivación	15
1.2. Justificación del proyecto	16
1.3. Objetivos	17
1.4. Estructura del documento	18
1.5. Tecnologías empleadas	19
2. Terminología y definiciones	21
3. Conceptos Biológicos	25
3.1. El sistema nervioso y las neuronas	25
3.2. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2	25
3.2.1. Introducción	25
3.2.2. Edad de aparición	26
3.2.3. Epidemiología	26
3.3. Control Viso-motor como reflejo del daño de SCA2	27
4. Estado del arte	29
4.1. Métodos actuales de diagnóstico de SCA2	29
4.2. Neurodegeneración y SCA2	33
4.3. Movimientos oculares en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas	34
4.4. Juegos serios aplicados al diagnóstico biomédico	35
4.5. Trabajos previos relacionados	37
5. Materiales y métodos	39
5.1. Población de estudio	39
5.2. Equipamiento y Software	39
5.3. Inicio y desarrollo del juego	40
5.4. Registro de los datos	43

5.5. Cálculo de biomarcadores de interés	44
5.5.1. Latencia de arranque (<i>Start Latency</i>)	44
5.5.2. Análisis de la Pulsación Correcta (<i>Right Keypress</i>)	46
5.5.3. Análisis de la tecla liberada (<i>Released Key</i>)	50
5.5.4. Alineación estímulo-cursor (<i>Is Aligned</i>)	53
5.6. Procesamiento y Análisis de datos	56
6. Resultados	59
6.1. Latencia de arranque (<i>Start Latency</i>)	59
6.2. Pulsación de la tecla correcta (<i>Right Keypress</i>)	61
6.3. Tecla liberada (<i>Released Key</i>)	63
6.4. Alineación estímulo-cursor (<i>Is aligned</i>)	65
7. Discusión	67
7.1. Latencia de arranque (<i>Start Latency</i>)	67
7.2. Pulsación tecla correcta (<i>Right Keypress</i>)	68
7.3. Liberación de la tecla (<i>Released Key</i>)	70
7.4. Alineación estímulo-cursor (<i>Is aligned</i>)	72
8. Conclusiones y líneas futuras	75
8.1. Conclusiones de los biomarcadores	75
8.2. Conclusiones del proyecto	76
8.3. Limitaciones encontradas	77
8.4. Posibles mejoras y desarrollos futuros	78
Apéndice A. Sistema oculomotor y movimientos oculares	87
A.1. Sistema oculomotor	87
A.2. Respuestas oculares	88
A.2.1. Reflejos oculares	88
A.2.2. Movimientos oculares	89
A.3. Relación entre movimientos oculares y SCA2	90

Apéndice B. Las enfermedades neurodegenerativas: definición y características

generales 93

Apéndice C. Manual de usuario 95

C.1. Objeto 95

C.2. ¿Quién debe usarla? 95

C.3. Requisitos técnicos 95

C.4. Cómo empezar 96

C.5. Instrucciones para el paciente 96

 C.5.1. Objetivo 96

C.6. Estructura de cada ronda (hasta 15 iteraciones) 96

C.7. Detalles del estímulo 97

C.8. Registro de datos 97

C.9. Errores comunes y soluciones 99

C.10. Análisis de datos 99

C.11. Contacto 100

Índice de figuras

1. Degeneración del cerebelo. Vista coronal cerebelo con SCA2 (a y b) comparado con cerebelo sano (c). Adaptado de [15].	27
2. Morfometría cerebral en portadores presintomáticos de SCA2 mostrando atrofia en tronco encefálico y cerebelo. Adaptado de [20].	34
3. Disposición para la realización de la prueba	40
4. Pantalla inicial NeuroTouch Game	41
5. Presentación de estímulos en <i>NeuroTouch Game</i>	42
6. Colores RGB disponibles durante el juego	43
7. Resultados de Biomarcador Latencia de arranque para un caso individual. Sujeto ABP	47
8. Relación entre tiempos de respuesta, acierto o error y color del estímulo para caso individual. Sujeto ABP	50
9. Análisis del redimiento ipsi y contralateral según mano dominante para caso individual. Sujeto ABP	50
10. Distribución de las pulsaciones durante la prueba en un caso individual. Sujeto ABP	52
11. Evolución de las pulsaciones durante la prueba en un caso individual. Sujeto ABP	52
12. Estudio lateralidad y tiempos de pulsación en un caso individual. Sujeto ABP	53
13. Porcentaje de alineación durante la prueba y trayectoria del movimiento en caso de no alineación para un caso individual. Sujeto ABP	55
14. Error relativo de alineación en un caso individual a lo largo de toda la prueba (15 iteraciones). Sujeto ABP	56
15. Flujo de procesamiento de datos y análisis de biomarcadores a partir de datos digitales de interacción cursor-estímulo.	58
16. Resultados generales de la velocidad de movimiento de ratón media para el grupo de estudio. N = 12	60

17. Resultados generales de la latencia media de arranque para el grupo de estudio.	
N = 12	61
18. Resultados generales de la pulsación de tecla correcta. N = 12	62
19. Resultados generales de la liberación de la tecla. N = 12	63
20. Resultados generales de la duración de la pulsación según la lateralidad del	
teclado, teniendo en cuenta la mano dominante y la edad. N = 12	65
21. Resultados generales del tiempo (%) y error medio de alineación (%). N = 12	66
22. Resultados generales del tiempo (%) y error medio de alineación (%) excluyen-	
do outliers. N = 11	73
23. Esquema de fichero .parquet	98
24. Ruta de guardado de archivos .parquet en máquina local	99

Índice de cuadros

1. Principales reflejos oculares y sus funciones	89
2. Tipos de movimientos oculares y sus funciones	90
3. Posibles problemas durante la prueba y sus soluciones	100

1

Introducción

1.1. Contexto y motivación

Las enfermedades neurodegenerativas representan uno de los principales desafíos para los sistemas sanitarios del siglo XXI. Se caracterizan por el deterioro progresivo e irreversible del sistema nervioso central, comprometiendo funciones esenciales como el movimiento, la memoria, el habla o la toma de decisiones. Además del impacto clínico, estas enfermedades generan una pérdida progresiva de autonomía en los pacientes y una elevada sobrecarga emocional, social y económica en su entorno familiar.

A nivel mundial, se estima que más de 3.400 millones de personas, es decir, más de un tercio de la población, viven actualmente con alguna afección neurológica, lo que convierte a estas patologías en la principal causa de enfermedad y discapacidad a nivel global [46]. Dentro de este amplio grupo, las enfermedades neurodegenerativas constituyen un reto sanitario prioritario, dado su carácter progresivo, irreversible y su profundo impacto en la autonomía personal y la calidad de vida.

En España, más de un millón de personas convive con alguna patología neurodegenerativa. El 26,4 % de los afectados requiere cuidadores profesionales, el 40 % abandona su actividad laboral debido a su estado de salud, y más de la mitad declara haber sufrido dificultades económicas [11]. Este escenario se agrava debido al progresivo envejecimiento de la población: el 69 % de las personas afectadas supera los 65 años. Todo ello implica una creciente presión sobre los sistemas sociosanitarios y resalta la necesidad urgente de reforzar los mecanismos de diagnóstico precoz, seguimiento y atención integral a los pacientes.

Además de su elevada incidencia, las enfermedades neurodegenerativas presentan un enorme reto desde el punto de vista clínico: la detección temprana. Un diagnóstico precoz es esen-

cial para retrasar la progresión de los síntomas, iniciar intervenciones terapéuticas de manera oportuna y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Diversas investigaciones han señalado que los primeros signos fisiológicos y conductuales pueden aparecer años antes de la manifestación clínica evidente, lo que refuerza la necesidad de desarrollar herramientas sensibles y accesibles para su detección [4].

Este trabajo se centra en la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, por sus siglas en inglés), una patología neurodegenerativa de base genética que presenta una prevalencia excepcionalmente alta en regiones como la provincia de Holguín, Cuba, con una incidencia hasta 100 veces superior a la media mundial [42]. La SCA2 provoca una degeneración progresiva del cerebelo que afecta a la coordinación, el habla y los movimientos oculares. A día de hoy, no existe cura, por lo que las estrategias se centran en mitigar los síntomas y detectar la enfermedad en sus fases más tempranas.

1.2. Justificación del proyecto

Este trabajo se centra en la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, por sus siglas en inglés), una enfermedad neurodegenerativa de origen genético con una prevalencia excepcionalmente alta en regiones como Holguín, Cuba, donde alcanza 47,9 casos por cada 100.000 habitantes, frente a la media mundial de 0.4 casos [42]. Esta elevada incidencia convierte a la SCA2 en un problema de salud pública prioritario en dicha región.

La enfermedad provoca una degeneración progresiva del cerebelo y de otras estructuras del sistema nervioso, ocasionando alteraciones graves en la coordinación motora, los movimientos oculares y diversas funciones cognitivas superiores. El diagnóstico precoz y la intervención temprana resultan esenciales para frenar el avance de la patología antes de que se produzca un daño neuronal irreversible [4].

Diversos estudios han demostrado que las alteraciones del control motor fino constituyen uno de los primeros signos detectables en las ataxias espinocerebelosas. De hecho, los portadores de la mutación SCA2 pueden mostrar fallos motores sutiles, como errores en la escritura, incluso antes del inicio clínico de la enfermedad [16]. No obstante, en instituciones como el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH), principal

referente en Cuba, aún persisten limitaciones significativas derivadas de la obsolescencia de su tecnología diagnóstica, lo que pone de manifiesto la necesidad urgente de herramientas más modernas y accesibles.

Para responder a este reto, el presente trabajo propone el desarrollo de una plataforma en formato de "juego serio", basada en trabajos previos centrados en el análisis ocular [9, 22, 3]. La principal aportación de esta propuesta radica en su enfoque multimodal y en la combinación de tareas motoras y cognitivas. Para ello, se han programado los módulos de control del cursor, detección de estímulos y registro de respuestas, así como el procesamiento de señales para extraer los biomarcadores definidos. Finalmente, se ha llevado a cabo un estudio experimental con un grupo de 12 sujetos sanos de distintas edades, cuyos resultados permiten validar de forma preliminar la utilidad de la herramienta.

Finalmente, este proyecto se enmarca en una iniciativa de cooperación internacional (AA-CID) que involucra a la Universidad de Málaga, la Universidad de Holguín y el CIRAH, entre otros socios. El objetivo último es desarrollar una tecnología accesible y de bajo coste, diseñada específicamente para su aplicación en contextos con recursos limitados, y dar respuesta a una necesidad real planteada por especialistas en el ámbito clínico.

1.3. Objetivos

Los objetivos de este trabajo son:

Objetivo general

Implementar y validar en población sana una herramienta multimodal que evalúe de forma integrada los sistemas motor y cognitivo a través de un juego, con el fin de definir biomarcadores digitales dependientes de la edad que sirvan de base para su futura aplicación a la monitorización de SCA2.

En la tarea, el sujeto debe guiar un sensor (cursor) en pantalla hasta un objetivo mediante un control motor manual (ratón). Una vez que el sensor alcanza el objetivo, el estímulo visual cambia (de manera aleatoria entre dos colores) y el sujeto debe responder pulsando la tecla predefinida para ese color, completando así la tarea de decisión y acción.

Cabe destacar que, aunque el diseño original del proyecto contemplaba el uso de señales

electrooculográficas (EOG) para guiar el cursor con la mirada, pero debido a fallos en la implementación, se optó por el uso del ratón, enfocando así la evaluación en la coordinación motora manual.

Objetivos específicos

- **OE1:** Realizar un estudio bibliográfico sobre los conceptos implicados en el trabajo: biomarcadores usados en el diagnóstico de Ataxia u otras enfermedades neurodegenerativas, métodos de procesamiento de señales, propuestas experimentales similares.
- **OE2:** Identificar el conjunto de marcadores relevantes a estudiar.
- **OE3:** Definir e implementar (dentro del software ya disponible) los diferentes módulos que integran nuestra aplicación:
 - Módulo que genere el movimiento del cursor en la pantalla.
 - Módulo que detecte cuando el sensor alcanza la zona objetivo (estímulo) y genere la señal luminosa.
 - Módulo que registra el proceso de pulsar y soltar la tecla y obtenga valores para los diferentes biomarcadores asociados (latencia de la respuesta, duración del pulsado, errores cometidos, posibles intermitencias en el mismo y otros que puedan considerarse de interés durante el trabajo).
- **OE4:** Programar una interfaz para que la persona que vaya a utilizar la tecnología pueda introducir los parámetros de la prueba.
- **OE5:** Llevar a cabo un estudio experimental con un grupo de personas sanas de diferentes edades y analizar la dependencia de los marcadores con la edad como medio de validar el sistema.

1.4. Estructura del documento

El presente documento está formado por seis capítulos, incluyendo el actual. Se organizan como sigue:

- **Capítulo 1: Introducción.** Se presenta el contexto sobre la problemática actual, la motivación del proyecto, los objetivos del trabajo y la estructura del documento.
- **Capítulo 2: Terminología y definiciones.** Se recogen los términos clave utilizados a lo largo del documento, con el fin de garantizar una comprensión precisa y homogénea
- **Capítulo 3: Conceptos biológicos.** Presenta una visión general del sistema nervioso y se centra en la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 (SCA2), incluyendo aspectos como su origen genético, epidemiología y edad de aparición. Asimismo, se describe los centros de control visomotor, destacando su relación con las alteraciones propias de esta enfermedad.
- **Capítulo 4: Estado del arte.** Proporciona un contexto sobre trabajos relacionados y precedentes que sirven de apoyo o guía en la realización del proyecto actual.
- **Capítulo 5: Materiales y métodos.** Describe el diseño de la herramienta, los procedimientos experimentales, el funcionamiento del sistema y el cálculo de los biomarcadores de interés.
- **Capítulo 6: Resultados.** Reúne los hallazgos obtenidos a partir de la aplicación del juego experimental y el posterior análisis de los datos.
- **Capítulo 7: Discusión.** Interpretación de los resultados obtenidos, contrastándolos con la literatura existente y analizando sus implicaciones clínicas y metodológicas.
- **Capítulo 8: Conclusiones y líneas futuras.** Presenta las principales conclusiones del trabajo, señala las limitaciones identificadas durante el desarrollo y plantea posibles mejoras e implementaciones que orienten futuras líneas de investigación.

1.5. Tecnologías empleadas

Para el desarrollo de este proyecto se han hecho uso de las siguientes herramientas o tecnologías:

- **Python:** Lenguaje de programación utilizado para desarrollar los algoritmos encargados de obtener los distintos biomarcadores. Se han utilizado las librerías Numpy, para trabajar con las señales obtenidas, y PyGame, para crear el entorno de juego.

- **Visual Studio Code:** Editor de código fuente empleado para realizar las pruebas y obtener los valores de los distintos biomarcadores.
- **Jupyter Lab:** Entorno de computación interactivo para desarrollo software que permite generar gráficas de manera dinámica. Facilitó la exploración y análisis de datos, así como el estudio de biomarcadores.

2

Terminología y definiciones

Definiciones

- **Potencial evocado:** Señal eléctrica generada por el sistema nervioso en respuesta a un estímulo sensorial específico (visual, auditivo o táctil). Se mide mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo (electroencefalograma, EEG). Refleja cómo el cerebro procesa información sensorial y cognitiva, permitiendo detectar alteraciones en el funcionamiento cerebral de forma objetiva y no invasiva.
- **Correlación de Pearson:** Medida estadística que cuantifica el grado y dirección de asociación lineal entre dos variables, indicando qué tan relacionadas están entre sí.
- **Latencia:** Tiempo transcurrido desde la presentación de un estímulo hasta la aparición de una respuesta fisiológica específica.
- **Amplitud:** Magnitud o intensidad máxima de una señal eléctrica medida, indicando la fuerza o grado de activación neuronal.
- **Biomarcador:** Indicador medible objetivamente, utilizado para evaluar la presencia, progreso o tratamiento de una enfermedad.
- **Outlier:** Valor atípico. Dato que se aleja de manera considerable del resto de los valores en un conjunto de datos, pudiendo ser extremadamente alto o bajo.
- **Preclínico o etapa prodromal:** Fase inicial de una enfermedad en la que los síntomas clínicos aún no son evidentes, pero pueden detectarse alteraciones mediante pruebas específicas.

- **Escala SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia):** Herramienta clínica validada utilizada para evaluar y cuantificar la gravedad de los síntomas motores asociados a la ataxia, incluyendo coordinación, equilibrio y motricidad fina.
- **Microsácadadas:** Pequeños y rápidos movimientos oculares ($<1^\circ$) que ocurren durante la fijación visual, típicamente una o dos veces por segundo. Suelen ser binoculares y ayudan a evitar el desvanecimiento de la imagen en la retina, manteniendo la percepción visual estable.
- **Sácadadas anticipadas:** Movimientos oculares rápidos que ocurren antes de que aparezca el estímulo o antes de procesarlo completamente. Reflejan una ejecución prematura no guiada por una necesidad visual clara, y suelen estar asociadas a déficits en el control inhibitorio y la atención. En pacientes con SCA2, pueden indicar disfunción en circuitos frontocerebelosos implicados en la planificación y control de los movimientos oculares.
- **Trail Making Test:** Test neuropsicológico utilizado para evaluar la atención, la flexibilidad a la hora de pensar y la habilidad visuoespacial.
- **Capping (del inglés cap, “tapa” o “límite”):** Técnica de limpieza de datos que consiste en establecer un valor máximo y/o mínimo para una variable (normalmente se establece usando percentiles). Cualquier dato que se encuentre fuera de este rango es ajustado al límite más cercano. Su objetivo es limitar la influencia de los valores atípicos (outliers).

Terminología

- **SCA2:** Spinocerebellar Ataxia Type 2 (por sus siglas en inglés). Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.
- **MCI:** Mild Cognitive Impairment (por sus siglas en inglés) o Deterioro Cognitivo Leve.
- **VCI:** Vascular Cognitive Impairment (por sus siglas en inglés) o Deterioro Cognitivo Vascular.
- **MoCA.:** Montreal Cognitive Assessment (por sus siglas en inglés). Prueba de cribado de deterioro cognitivo

- **TDAH:** Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.
- **RT:** Response Time por sus siglas en inglés o tiempo de respuesta.

3

Conceptos Biológicos

3.1. El sistema nervioso y las neuronas

El sistema nervioso es la red encargada de coordinar las funciones corporales y permitir respuestas motoras, cognitivas y sensoriales. Se divide en sistema nervioso central (SNC), que incluye encéfalo y médula espinal, y sistema nervioso periférico (SNP), que conecta el SNC con el resto del cuerpo. Las neuronas son las unidades básicas que reciben información (estímulos) procedente de todo el cuerpo y envían respuestas dirigidas a órganos y sistemas para coordinar sus funciones.

En enfermedades neurodegenerativas, como la SCA2, se produce una pérdida progresiva de neuronas, interrumpiendo funciones clave y afectando a capacidades motoras, cognitivas, sensoriales o emocionales, según las áreas neuronales afectadas.

En el Apéndice **B** se incluye una introducción a las enfermedades neurodegenerativas, donde se abordan sus características generales y causas más frecuentes.

3.2. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2

3.2.1. Introducción

La SCA2 es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica dominante causada por una expansión anómala del triplete CAG en la región codificante del gen *ATXN2*, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.1). Esta expansión genera un dominio poliglutamínico anormalmente largo en la proteína ataxina-2 (*ATXN2*), provocando su disfunción y adquisición de propiedades tóxicas.

En individuos sanos, el número de repeticiones CAG en *ATXN2* suele oscilar entre 15 y 24. Cuando se superan las 33 repeticiones, se asocia con manifestaciones clínicas de SCA2 [36].

Las proteínas resultantes de esta expansión alteran funciones celulares críticas, inducen estrés celular y disfunción metabólica, y finalmente conducen a la muerte neuronal. Las células de Purkinje del cerebelo son las principales afectadas; su degeneración provoca síntomas motores como ataxia progresiva en la marcha, movimientos sacádicos oculares lentos, limitaciones en los movimientos oculares, así como trastornos cognitivos que pueden incluir dificultades en el habla, la concentración y la toma de decisiones. [36, 29, 35]

3.2.2. Edad de aparición

La edad promedio de inicio de los síntomas, se sitúa alrededor de la cuarta década de vida, con una duración de la enfermedad de 10 a 15 años [27].

Esta variabilidad en la edad de aparición se atribuye, en parte, a la longitud de las repeticiones del triplete CAG en el gen *ATXN2*, donde un mayor número de repeticiones se asocia con un inicio más temprano de la enfermedad [40].

Asimismo, se ha documentado el fenómeno de anticipación genética en la SCA2, en el cual la enfermedad tiende a manifestarse a edades más tempranas y con mayor severidad en generaciones sucesivas. Este fenómeno, reportado en aproximadamente el 80 % de las transmisiones familiares de SCA2, es especialmente evidente cuando la mutación es heredada del padre. [27, 40]

3.2.3. Epidemiología

La SCA2 presenta una distribución geográfica heterogénea, siendo particularmente prevalente en ciertas regiones del mundo. Representa aproximadamente entre el 13 % y el 18 % de todas las SCAs a nivel mundial y es la segunda ataxia poliglutamínica más frecuente, sólo superada por la SCA3 [5]. Su distribución global es muy heterogénea.

La mayor concentración de casos a nivel mundial se encuentra en la región de Holguín, en Cuba, donde estudios recientes reportan una prevalencia de hasta 154,3 casos por 100.000 habitantes [30]. Este dato contrasta dramáticamente con los 47.86 casos reportados en la misma región en 2001 y la media mundial de 0.4 [42]. Este incremento subraya la gravedad del

problema en la isla.

Este fenómeno se ha atribuido a un fuerte efecto fundador, probablemente originado durante la colonización española, junto con elevados niveles de endogamia en la población local. Análisis genéticos han confirmado la similitud de haplotipos entre las poblaciones cubanas y españolas, respaldando esta teoría [30].

3.3. Control Viso-motor como reflejo del daño de SCA2

La SCA2 provoca una degeneración temprana y severa en el cerebelo y el tronco encefálico, estructuras clave para la coordinación motora.

El cerebelo se encarga de regular el equilibrio y el aprendizaje de movimientos, asegurando la precisión de tareas como la postura o el seguimiento visual. Su función depende de las células de Purkinje, que integran información sensorial y motora. En la SCA2, estas células son especialmente vulnerables y sufren una degeneración progresiva [35]. Como se aprecia en la Figura 1, esta atrofia no es uniforme, lo que indica un patrón de deterioro específico de la enfermedad [15]. Por su parte, el tronco encefálico contiene los núcleos motores que ejecutan los movimientos y coopera estrechamente con el cerebelo para planificar y ajustar la acción. [24]

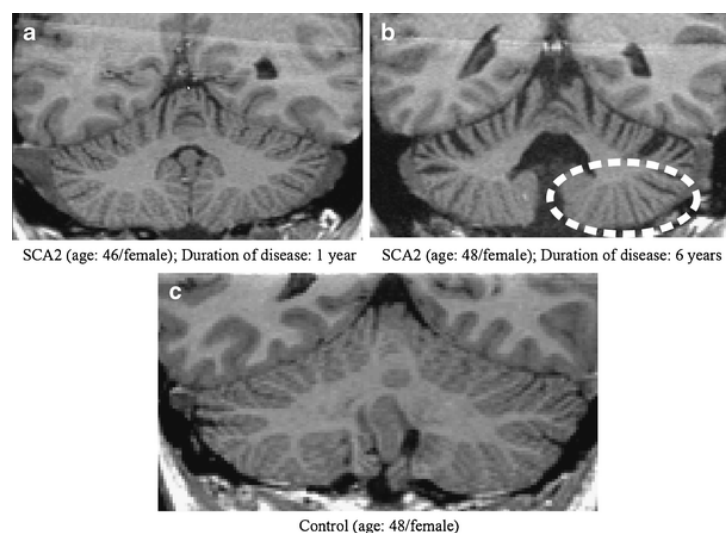


Figura 1: Degeneración del cerebelo. Vista coronal cerebelo con SCA2 (a y b) comparado con cerebelo sano (c). Adaptado de [15].

El síntoma más sensible a este daño celular es la pérdida de control sobre los movimientos oculares finos. Las sácadas se han consolidado como un biomarcador clave, ya que se vuelven lentas e imprecisas debido a esta degeneración y es detectable incluso en fases presintomáticas [2].

En este punto se establece el nexo lógico de este trabajo: los circuitos neuronales que controlan la mirada y la mano no son independientes. En neurociencia la coordinación mano-ojo se entiende como un único sistema integrado que el cerebro gestiona de manera conjunta. [41] Esta idea se apoya en estudios clínicos que utilizan los movimientos de alcance de la mano como una forma de medir la ataxia, demostrando que los fallos en el cerebelo se reflejan claramente en las extremidades [25].

Además, el hecho de que el aprendizaje motor pueda transferirse entre diferentes sistemas, como la mano y los ojos, refuerza la idea de que usan circuitos neuronales compartidos [18]. Todo esto justifica que el uso del ratón en una tarea de coordinación viso-motora, como la de este proyecto, es una forma válida y funcional de investigar la progresión y degeneración en SCA2.

El Apéndice A recoge un resumen del sistema oculomotor y de los principales tipos de movimientos oculares.

4

Estado del arte

En este capítulo, se describen las herramientas y/o documentos teóricos de la investigación llevadas a cabo como trabajo previo al desarrollo de este trabajo. Proporciona además una visión clara de cómo se abordan actualmente y pone a disposición información precisa y detallada sobre la SCA2, su abordaje y otros aspectos clave.

4.1. Métodos actuales de diagnóstico de SCA2

Genético

El diagnóstico actual de la SCA2 se basa principalmente en pruebas genéticas para detectar expansiones anómalas en el gen ATXN2, especialmente en pacientes con antecedentes familiares o fenotipo compatible. Sin embargo, en los últimos años se han identificado biomarcadores con potencial para detectar la enfermedad en fases preclínicas, monitorizar su progresión o evaluar la respuesta terapéutica.

Análisis de biomarcadores

Según [17], destacan como prometedores la ralentización sacádica (movimientos oculares lentos), la atrofia del puente del tronco encefálico visible en resonancia magnética, y el aumento de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) en sangre o líquido cefalorraquídeo. Aunque todavía están en fase de validación, estos indicadores podrían permitir detectar la enfermedad antes de que aparezcan los primeros síntomas motores.

El potencial evocado P300 es una señal neurofisiológica que refleja procesos cognitivos como la atención y la memoria de trabajo. Estudios recientes han mostrado que en pacientes con SCA2 esta señal presenta una latencia aumentada (mayor tiempo de respuesta cerebral) y una

amplitud reducida (menor intensidad), sugiriendo un deterioro temprano en estos procesos cognitivos, incluso antes de manifestarse claramente los síntomas motores. Estos hallazgos apoyan su utilidad como biomarcador para evaluar alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la enfermedad. [32]

La pérdida del control motor corporal en la SCA2 no solo se manifiesta clínicamente en fases avanzadas, sino que puede detectarse años antes mediante estudios de conducción nerviosa. Un seguimiento prospectivo de 20 años realizado en portadores de la mutación SCA2 ha demostrado que las primeras alteraciones electrofisiológicas (como la disminución de las amplitudes sensoriales en los nervios mediano y sural) pueden observarse hasta ocho años antes del inicio clínico de la enfermedad. Estas alteraciones progresan con el tiempo y permiten definir tres etapas distintas en la evolución de la neuropatía periférica, afectando en fases posteriores también a los nervios motores. Este estudio propone el uso de las amplitudes sensoriales como biomarcadores objetivos de progresión de la afectación periférica, con especial relevancia en el diseño y evaluación de futuras terapias clínicas dirigidas a modificar el curso de la enfermedad. [43]

Se ha observado que los portadores de mutaciones para las SCA1–2–3–6 pueden presentar alteraciones clínicas, neurofisiológicas y estructurales antes del inicio evidente de la ataxia. En SCA2, destacan la inestabilidad en la marcha, reflejos anormales, disminución de amplitudes sensoriales y cambios en potenciales evocados, todos relacionados con la cercanía del inicio clínico. Además, se han descrito fallos motores sutiles como errores al lanzar objetos o escribir. Estos indicios tempranos sugieren que el control motor del cuerpo empieza a deteriorarse incluso antes de que aparezcan síntomas evidentes, lo que resalta la necesidad de contar con biomarcadores capaces de detectar estos cambios de forma precoz (como el biomarcador Right Keypress propuesto en este trabajo). [16]

Por otro lado, existen estudios en los que se ha observado que ciertos parámetros oculomotores, como la velocidad de los movimientos sacádicos, se ven afectados incluso en portadores presintomáticos, siendo posible su identificación mediante técnicas no invasivas [26]. En otro estudio, se evidenció cómo la velocidad sacádica presenta un componente hereditario muy elevado, con una heredabilidad cercana al 94 %, lo que permite su seguimiento dentro de familias con antecedentes genéticos [31]. Estos resultados muestran que es posible realizar un prediagnóstico funcional y objetivo, lo que respalda el desarrollo de herramientas que faciliten

la detección precoz en personas en riesgo, incluso antes del inicio clínico de la enfermedad.

En este contexto, los movimientos oculares emergen como biomarcadores prometedores para la detección temprana de alteraciones neurológicas, dado que reflejan de manera sensible y objetiva el estado funcional de múltiples circuitos cerebrales. [39]

Métodos de detección precoz en SCA2

Diversos estudios han identificado un conjunto de técnicas clínicas, de imagen, neurofisiológicas y moleculares capaces de detectar alteraciones sutiles en portadores premanifestantes de ataxias espinocerebelosas, incluso años antes del inicio clínico de la ataxia. En el caso de la SCA2, destacan los siguientes métodos [16]:

■ **Evaluaciones electrofisiológicas:**

- *Video-oculografía (VOG)*: errores y latencias aumentadas en tareas antisacádicas, lentitud en sacadas horizontales.
- *Estimulación magnética transcraneal (TMS)*: umbrales motores elevados, tiempo de conducción central prolongado y aumento del período de silencio cortical.
- *Estudios de conducción nerviosa*: reducción de las amplitudes sensoriales en nervios mediano y sural.
- *Potenciales evocados somatosensoriales (SSEPs)*: alteraciones morfológicas y en la latencia P40.
- *Coherencia EEG-EMG*: disminución de la conectividad cortico-muscular e intermuscular.

■ **Evaluaciones por imagen:**

- *Resonancia magnética estructural (RM)*: reducción de volumen en el tronco encefálico y el cerebelo.
- *Imágenes por tensor de difusión (DTI)*: disminución de la anisotropía fraccional y aumento de la difusividad en pedúnculos cerebelosos y otras regiones.
- *Espectroscopía por RM*: alteraciones en metabolitos cerebrales, observadas principalmente en SCA1.

- *fMRI*: cambios en la conectividad funcional cerebral en etapas preclínicas.

■ **Biomarcadores moleculares:**

- Niveles elevados de neurofilamentos de cadena ligera y eotaxina, asociados al daño neuronal.
- Alteraciones en el ADN mitocondrial y en la expresión de genes relacionados con la apoptosis.

■ **Evaluaciones clínicas y complementarias:**

- Inestabilidad sutil en la marcha y la postura, medible mediante oscilación corporal o variabilidad espaciotemporal.
- Disfunción autonómica detectada mediante cuestionarios como el SCOPA-AUT.
- Alteraciones del sueño, como menor densidad de husos y reducción del sueño REM.
- Dificultades cognitivas en funciones ejecutivas, memoria visual y fluidez verbal.
- Reflejos anormales, calambres musculares y signos neurológicos sutiles como el nistagmo.

Molecular

Por otro lado, el diagnóstico molecular de las ataxias hereditarias sigue siendo un reto debido a su gran heterogeneidad genética. [21] evaluaron una cohorte de 147 pacientes con sospecha de ataxia mediante un algoritmo diagnóstico escalonado. Primero realizaron pruebas específicas para expansiones repetitivas (TREs), seguido por paneles dirigidos y, en casos negativos, exoma clínico.

Este enfoque permitió diagnosticar a más de un tercio de los pacientes, y confirmó que la SCA2 es una de las formas más frecuentes. El trabajo subraya la importancia de empezar el análisis con pruebas dirigidas a expansiones, ya que muchas técnicas estándar de secuenciación no las detectan.

En conjunto, estos avances apuntan hacia un enfoque diagnóstico multimodal que combine genética, imagen y biomarcadores funcionales, y refuerzan la necesidad de herramientas

complementarias, como la que se propone en este trabajo, para identificar signos tempranos de SCA2.

4.2. Neurodegeneración y SCA2

Comprender cómo afecta la SCA2 al sistema nervioso es clave para mejorar el diagnóstico y el seguimiento clínico.

Estudios recientes han caracterizado los patrones estructurales de neurodegeneración en SCA2 mediante neuroimagen avanzada. En [45], se compararon imágenes cerebrales y medulares de pacientes con SCA2, ATXN2-ALS, ELA esporádica y controles sanos. SCA2 mostró una afectación difusa de definición y carac subcorticales, mientras que ATXN2-ALS presentaba un patrón más localizado en el tronco encefálico y médula. Además, la expresión cerebral del gen ATXN2 se correlacionó con el patrón de atrofia en SCA2, lo que sugiere mecanismos neurodegenerativos distintos entre ambas enfermedades, a pesar de compartir alteraciones genéticas y su origen común.

Complementando lo anterior, [6] analizaron la médula espinal en pacientes con SCA2, SCA3 y SCA6 mediante resonancia magnética estructural y análisis por tensor de difusión (DTI). En SCA2, observaron atrofia cervical y daño microestructural en tractos de sustancia blanca que transmiten información propioceptiva (fascículos cuneatus y gracilis). Además, observaron que cuanto mayor era la duración de la enfermedad, menor era el área transversal de la médula, lo que sugiere que este dato podría usarse como biomarcador de progresión.

Estos estudios confirman que la SCA2 no solo afecta al cerebelo, sino también a otras estructuras clave del sistema nervioso. La combinación de análisis cerebrales y medulares puede ofrecer un panorama más completo de la enfermedad y servir como base para desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico y seguimiento.

Diversos estudios de neuroimagen han demostrado que la neurodegeneración en la SCA2 comienza incluso antes de la aparición de síntomas clínicos. Técnicas como la morfometría basada en resonancia magnética (MRI) han permitido detectar atrofia selectiva en el cerebelo y el tronco encefálico en portadores presintomáticos del gen SCA2 [20]. En la Figura 2 se presenta una comparación entre controles sanos, portadores presintomáticos y pacientes con la enfermedad manifiesta, en cuanto a sus volúmenes normalizados del tronco encefálico y del

cerebelo. Los resultados muestran una reducción significativa de volumen en ambos grupos de portadores con respecto a los controles (**p < 0.0001 y *p < 0.05**), lo que confirma que la atrofia estructural comienza en etapas muy tempranas. Esta evidencia respalda el uso de la neuroimagen como herramienta para la detección precoz de la SCA2.

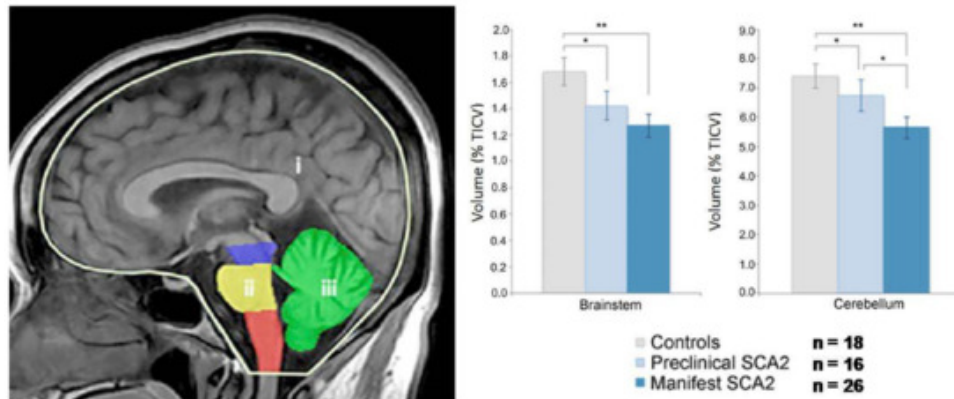


Figura 2: Morfometría cerebral en portadores presintomáticos de SCA2 mostrando atrofia en tronco encefálico y cerebelo. Adaptado de [20].

4.3. Movimientos oculares en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas

El análisis de los movimientos oculares se está consolidando como una herramienta útil para detectar alteraciones neurológicas en fases tempranas. En una revisión reciente, [12] evaluaron 89 estudios con más de 1500 pacientes y concluyeron que ciertos parámetros, como la velocidad, la latencia y la precisión de las sacadas, son especialmente sensibles para diferenciar a los pacientes con ataxias hereditarias de los controles sanos. Además, estos parámetros permiten valorar la gravedad de la enfermedad y, en algunos casos, seguir su evolución en el tiempo.

En la SCA2, por ejemplo, se ha observado que la velocidad sacádica se reduce incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas motores. Esta alteración se ha relacionado con marcadores clínicos como la escala SARA y con cambios estructurales cerebrales, como la atrofia del puente troncoencefálico. Aunque se necesitan más estudios a largo plazo, los datos actuales apoyan el uso del seguimiento ocular como una herramienta sencilla y no invasiva para detectar cambios tempranos y sutiles en pacientes con riesgo genético.

Además, estudios como el de [33] han descrito las alteraciones oculares más comunes en distintos subtipos de ataxias espinocerebelosas. Aunque muchas de ellas son similares entre subtipos, hay algunas diferencias relevantes. En el caso de la SCA2, destaca la marcada ralentización de las sacadas horizontales, un signo que puede ayudar al diagnóstico. También se han observado dificultades en tareas que implican atención y control inhibitorio, lo que sugiere que otras áreas del cerebro, más allá del cerebelo, también se ven afectadas en fases más avanzadas.

Relacionado con lo anterior, [28] estudiaron los movimientos oculares horizontales en pacientes con SCA1, SCA2 y SCA3, y vieron que parámetros como la velocidad, la amplitud sacádica y la presencia de nistagmo permitían distinguir con alta precisión el tipo de ataxia. En el caso de la SCA2, lograron identificar correctamente al 90 % de los pacientes. Esto demuestra que los movimientos oculares reflejan de forma clara el estado de varias regiones cerebrales, y que su análisis puede ser una forma eficaz de detectar alteraciones neurológicas incluso en fases iniciales.

De forma similar, un estudio realizado en el Massachusetts General Hospital [39] analizó a 134 pacientes con SCAs, muchos de ellos en fases presintomáticas. Encontraron que el 94,8 % ya mostraba alteraciones en los movimientos oculares en su primera revisión clínica, incluso si no presentaban síntomas motores evidentes. Estas alteraciones incluían sacadas lentas, movimientos imprecisos e intrusiones sacádicas, así como nistagmo provocado por la mirada. También se observó una relación directa entre la gravedad de estas alteraciones y la duración o el estadio de la enfermedad. Todo esto refuerza el valor del análisis ocular como una forma fiable, accesible y temprana de detectar y seguir la progresión de enfermedades como la SCA2.

Estos hallazgos refuerzan la utilidad clínica de los movimientos oculares como biomarcadores funcionales sensibles, no solo para el diagnóstico y seguimiento de la progresión, sino también para la detección precoz de disfunciones neurológicas en personas genéticamente predisuestas, incluso antes de la aparición de síntomas clínicos manifiestos.

4.4. Juegos serios aplicados al diagnóstico biomédico

Además del análisis clásico de movimientos oculares, cada vez hay más evidencia que respalda el uso de herramientas digitales interactivas como medio para evaluar funciones cogni-

tivas en enfermedades neurológicas.

Un ejemplo de ello es el estudio de validación del *Smart Aging Serious Game* (SASG) [14], una plataforma digital diseñada para detectar deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) y deterioro cognitivo vascular (VCI, por sus siglas en inglés) a través de tareas que simulan situaciones de la vida cotidiana. En dicho estudio, se evaluaron más de 160 personas y se demostró que el SASG era capaz de distinguir entre individuos sanos, con MCI y con VCI, con una precisión comparable a las pruebas neuropsicológicas tradicionales, como la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés) o el Trail Making Test. Además, los autores destacaron que el SASG puede utilizarse de forma potencialmente autoadministrada, lo que facilita su implementación en contextos reales fuera del entorno clínico.

Por otro lado, se ha propuesto el uso combinado de entornos de realidad virtual (RV) con modelos de aprendizaje profundo en casos de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) infantil, con el fin de desarrollar herramientas diagnósticas más sensibles y accesibles. Estas plataformas permiten evaluar la atención y el comportamiento del niño en entornos virtuales similares a situaciones reales, reduciendo el estrés asociado a las pruebas convencionales y generando datos cuantificables que pueden ser analizados automáticamente mediante redes neuronales convolucionales [44].

El proyecto Sea Hero Quest [38], analizó la capacidad de orientación espacial en más de 3,9 millones de personas mediante una app para móvil y tablet con el fin de estudiar sus capacidades cognitivas. El juego incluía tareas que imitaban situaciones reales, como encontrar rutas o recordar caminos, mientras se registraban datos como la precisión de la navegación, los tiempos de decisión y los trayectos recorridos. Estos parámetros permitieron estudiar cómo cambia la orientación con la edad, el sexo o el lugar donde creció la persona, pero también algo aún más importante: algunos patrones de rendimiento estaban relacionados con un mayor riesgo genético de desarrollar Alzheimer. Esto sugiere que este tipo de juegos pueden identificar señales tempranas de alteración neurológica, incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos. Este proyecto está muy relacionado con el que llevamos acabo en este Trabajo de Fin de Grado, ya que mediante un entorno lúdico se realizó un análisis cuantitativo de respuestas oculares y cognitivas para facilitar la detección precoz de enfermedades neurodegenerativas.

Estos resultados refuerzan la viabilidad de utilizar plataformas digitales con un enfoque

lúdico para la evaluación temprana de alteraciones cognitivas, especialmente en poblaciones con riesgo genético. En este sentido, el desarrollo de una herramienta portátil basada en captura de señales (por control manual, en este caso) y toma de decisiones rápidas, como la que se propone en este proyecto, se alinea con esta nueva línea de evaluación.

4.5. Trabajos previos relacionados

Uno de los pilares fundamentales para la realización de este trabajo ha sido la tesis doctoral del Dr. Roberto Antonio García Becerra [3], centrada en la automatización del análisis sacádico mediante electrooculografía (EOG) en pacientes con SCA2. En dicha tesis se analizan las limitaciones de los sistemas clínicos actuales (como el Otoscreen) y se propone una solución basada en algoritmos automáticos y tecnología portable de bajo coste. Esta propuesta sentó las bases para desarrollar herramientas más accesibles que permitan el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, incluso antes de la aparición de síntomas, especialmente en regiones con recursos limitados.

A partir de esta tecnología, se han desarrollado diversos Trabajos Fin de Grado en esta línea. En uno de ellos, [9], se desarrolló un módulo de software específico para el análisis de movimientos antisacádicos y la extracción de sus biomarcadores asociados. En otro trabajo, [22], se diseñó un módulo independiente centrado en los movimientos de persecución suave, con el objetivo de identificar parámetros relevantes para el diagnóstico y seguimiento de la SCA2. Ambos proyectos permitieron estudiar la relación entre estos biomarcadores y la edad en sujetos sanos, ampliando así el alcance funcional de la herramienta general.

5

Materiales y métodos

5.1. Población de estudio

Ante la falta de acceso a pacientes diagnosticados con SCA2, el estudio se llevó a cabo con un grupo de doce participantes sanos, cuyas señales digitales se registraron en sesiones individuales previa obtención del consentimiento informado.

Se seleccionó un rango de edades comprendidas entre los 6 y los 60 años ($M = 30.5$, $DE = 15.8$ años), con el objetivo de explorar la relación entre el rendimiento en la prueba y el ciclo vital. Esta distribución, con una media en la cuarta década de la vida, se consideró especialmente relevante, ya que coincide con la edad de aparición más frecuente de la SCA2, lo que permite caracterizar el rendimiento normal en esta etapa.

5.2. Equipamiento y Software

La prueba se llevó a cabo en un monitor de ordenador de 14 pulgadas con una resolución de 3024 x 1964 píxeles. Los dispositivos de entrada consistieron en un ratón óptico estándar, con el que los participantes controlaban el cursor, y un teclado QWERTY con distribución en español, utilizado para registrar las respuestas. Se instruyó a los participantes para que se sentaran a una distancia aproximada de 60 cm de la pantalla, como aparece representado en la Figura 3.

El módulo software se implementó en Python utilizando como base PyGame y Jupyter Lab para el análisis de datos extraídos de los biomarcadores. Este módulo permite:

- Detectar automáticamente eventos (movimientos del cursor, pulsación de teclas) en las

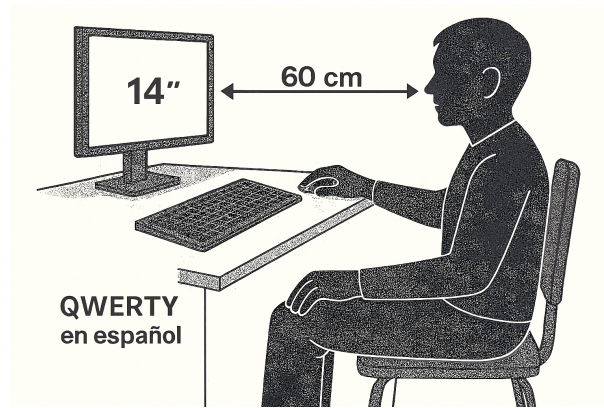


Figura 3: Disposición para la realización de la prueba

señales obtenidas.

- Calcular los biomarcadores definidos.
- Registrar la respuesta motora (pulsación) tras el estímulo.
- Asociar los resultados a cada sujeto y prueba de forma estructurada.

5.3. Inicio y desarrollo del juego

Al comenzar, se muestra una pantalla con una breve explicación sobre la dinámica de la tarea y una guía visual que muestra la correspondencia entre los colores y teclas válidas para cada uno. Esta guía aparece únicamente en esta fase inicial, por lo que el sujeto debe memorizar las combinaciones antes de comenzar.

El inicio de la prueba se activa pulsando la tecla `Espacio` y consta de 15 iteraciones. En la Figura 4 se muestra la pantalla de inicio del juego.

Cada iteración sigue los siguientes pasos:

1. Aparece un estímulo visual (círculo blanco) en una posición aleatoria de la pantalla. Figura 5a
2. El sujeto debe dirigir el cursor (ratón) hacia el estímulo. Cuando la distancia entre el cursor y el centro del estímulo sea menor que un umbral R , se considera que hay alineación. En ese momento, el estímulo cambia aleatoriamente de color (entre verde o azul). Figura 5b

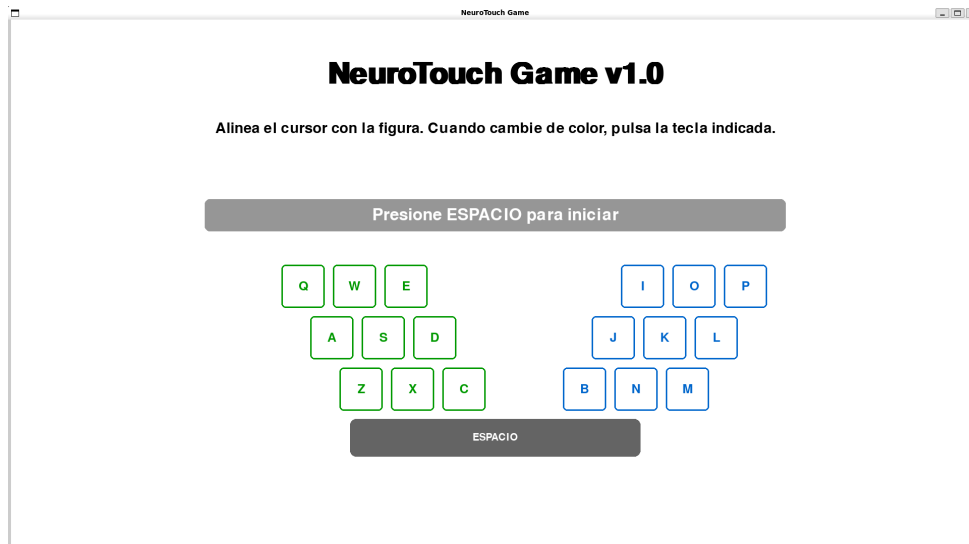


Figura 4: Pantalla inicial NeuroTouch Game

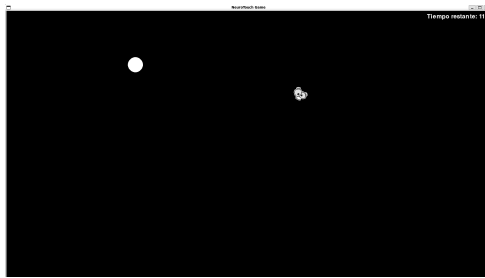
3. El sujeto debe pulsar una tecla del conjunto válido para el color mostrado.
4. El participante dispone de 20 segundos para completar la tarea. Un temporizador en la parte superior izquierda de la pantalla indica el tiempo restante.

Las condiciones de finalización de una iteración son:

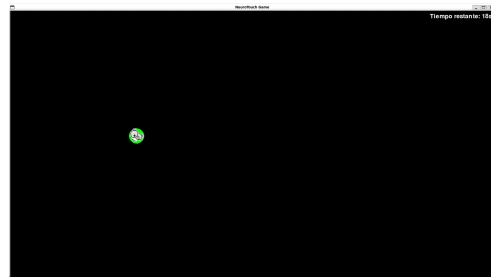
- **Ejecución correcta:** El sujeto pulsa una tecla válida del conjunto para el color que salió al alinearse. Aparece un mensaje indicando que la acción es correcta y se pasa a la siguiente iteración.
- **Error por tecla incorrecta:** Hay un máximo de 3 fallos por iteración. Si el sujeto pulsa una tecla que no corresponde al conjunto del color en pantalla, el estímulo cambia a rojo para indicar el error y el contador de fallos se incrementa en 1. Si se alcanza el número de fallos máximo, se pasa a la siguiente iteración. Figura 5c
- **Tiempo agotado:** Si no se completa la tarea antes de que el temporizador (iniciado en 20 segundos) llegue a 0, se avanza automáticamente a la siguiente iteración.

La prueba se desarrolla a pantalla completa sobre un fondo negro y está diseñada para adaptarse a todos los tamaños de pantalla (independientemente del dispositivo). El sistema registra continuamente la posición del sensor (cursor) en pantalla. El cursor tiene la imagen de unos ojos para hacerlo más atractivo y lúdico.

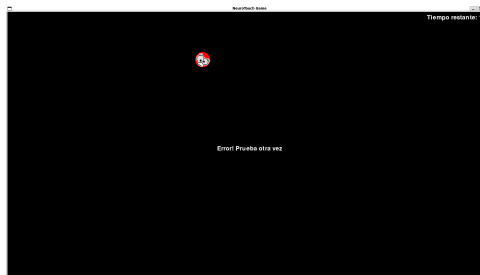
En la Figura 5 se muestra una instantánea del juego para cada caso.



(a) Estímulo en blanco



(b) Estímulo en color



(c) Estímulo tras fallo

Figura 5: Presentación de estímulos en *NeuroTouch Game*.

En el Apéndice C se encuentra el manual de usuario.

5.3.0.1 Manejo del color y posición del estímulo

En cada iteración, la posición del nuevo estímulo se define a una distancia mínima de 6 cm respecto a la posición anterior, y debe mantener una simetría espacial (horizontal, vertical o diagonal).

Se mantiene en todo momento información sobre el color y la posición del estímulo. El color por defecto del estímulo es blanco. Cuando el usuario se alinea correctamente, el color cambia aleatoriamente a verde o azul; si el usuario se desalinea, el estímulo vuelve al color blanco.

Para facilitar el juego, se guarda la información del color asignado al alinearse cursor-estímulo (`alignment_color`). De esta forma, si tras una desalineación el sujeto vuelve a alinearse, el estímulo retoma el color que se había asignado inicialmente.

De manera similar, cuando ocurre un error, el estímulo cambia a rojo (`StimuliColor.Error`)

para indicar que se cometió un fallo. Se guarda la información del color y la posición del estímulo antes de cometer el error (`color_before_error` y `pos_before_error`). Después de que el estímulo se haya vuelto rojo y se muestre un mensaje brevemente para indicar el fallo (`error_display_time`), el estímulo volverá al color asignado durante la alineación (`alignment_color`), brindando una nueva oportunidad al sujeto para pulsar la tecla correcta.

Los colores que pueden aparecer son por tanto los dispuestos en la Figura 6.



Figura 6: Colores RGB disponibles durante el juego

5.4. Registro de los datos

El diseño inicial del proyecto contemplaba el uso de un dispositivo Bitalino para registrar señales electrooculográficas (EOG). Sin embargo, esta aproximación fue descartada debido a que este instrumento generaba un nivel de ruido excesivo en la señal vertical que impedía garantizar la fiabilidad de los datos.

En su lugar, se optó por un método de control manual con ratón. Esta alternativa permitió obtener una medida directa de la capacidad de coordinación viso-motora de los participantes.

Cada sujeto completó las 15 iteraciones del juego. Se les concedió libertad para utilizar la mano de su preferencia y para seleccionar cualquier tecla dentro del conjunto de respuestas predefinido. Los datos de cada prueba se exportaron automáticamente a un archivo en formato `.parquet`, mientras que la información demográfica (edad, sexo y mano dominante) se registró en un archivo Excel.

Cada fila del *dataframe* corresponde a una iteración del juego y contiene la siguiente información:

- Tiempo de aparición del estímulo visual.

- Posición del estímulo en pantalla.
- Posición del cursor en pantalla.
- Color final del estímulo tras la alineación.
- Tecla presionada por el sujeto.

Las teclas se registran en mayúsculas cuando el evento es de tipo `KeyPress` (pulsación), y en minúsculas para `KeyUp` (liberación). Esta codificación permite diferenciar fácilmente entre el inicio y la finalización de una acción motora.

5.5. Cálculo de biomarcadores de interés

Los biomarcadores seleccionados permiten capturar información relevante sobre la coordinación viso-motora, la toma de decisiones y la ejecución motora del sujeto, aspectos clave en la detección temprana de alteraciones neurológicas como las asociadas a la SCA2. Cada biomarcador ha sido elegido por su capacidad para reflejar distintos componentes del rendimiento sensorimotor y cognitivo, así como su facilidad de extracción a partir de datos no invasivos.

Se describen a continuación cada uno de los biomarcadores seleccionados:

5.5.1. Latencia de arranque (*Start Latency*)

Definición

En este estudio, se define el tiempo de reacción como la latencia entre la aparición de un estímulo visual y la ejecución de la respuesta motora manual (desplazamiento del ratón) hacia dicho estímulo. Si bien la electrooculografía (EOG) proporcionaría una medida más directa de la latencia sacádica, el presente método evalúa de forma robusta la cadena completa de procesamiento visuomotor, valorando la velocidad de procesamiento visual y la capacidad de reacción motora del sujeto. [12] [17] [32]

Relevancia clínica

En la SCA2, la neurodegeneración progresiva en el cerebelo y tronco encefálico compromete los circuitos neuronales que rigen el control motor y la coordinación de los movimientos

oculares. Como consecuencia, se produce un enlentecimiento en el procesamiento de la información visual y en la preparación de la respuesta motora. Por lo tanto, se espera que esta disfunción se manifieste como un aumento significativo en la latencia de inicio del movimiento hacia nuevos estímulos en individuos afectados por SCA2.

Estos retrasos pueden aparecer incluso en fases tempranas de la enfermedad, por lo que el análisis de la latencia de arranque resulta especialmente útil para detectar alteraciones funcionales sutiles de forma precoz.

Extracción del biomarcador

1. **Cálculo y Pre-procesamiento de la Señal de Velocidad.** El primer paso consiste en transformar las coordenadas (x,y) del ratón en una señal de velocidad digital del cursor en pantalla, ya que permite detectar movimientos más fácilmente.

- **Cálculo de Velocidad:** Se calcula la velocidad instantánea a partir de la distancia euclidiana entre puntos de muestreo consecutivos.
- **Limpieza de la Señal:** Se aplican técnicas para limpiar la señal de velocidad cruda y asegurar su fiabilidad. Este proceso incluye:
 - **Suavizado:** Para eliminar el ruido de alta frecuencia inherente a la señal (filtro *denoise₃₅*).
 - **Recorte de artefactos (*capping*):** Se corrigen los picos de velocidad anómalos (causados por movimientos bruscos o errores de registro) sustituyendo cualquier valor superior a 3 veces el percentil 99.9 por el valor de este mismo percentil.

2. **Detección de la Respuesta Motora.** Una vez limpia la señal de velocidad, se procede a identificar los movimientos motores que constituyen una respuesta a los estímulos.

- **Identificación de Estímulos:** Se localizan los instantes exactos en que se presenta cada estímulo visual, denominados *onsets*.
- **Detección del Movimiento:** Para cada *onset*, se busca la respuesta motora en la señal de velocidad. Se emplea un **método de umbral dual (histéresis)**: el movimiento se considera iniciado cuando la velocidad supera un umbral alto, y se

confirma si se mantiene por encima de un umbral más bajo durante una duración mínima preestablecida. Esto evita contabilizar el ruido de fondo.

3. **Cálculo del Biomarcador de Latencia de arranque.** Para cada par estímulo-respuesta válido, se calcula la latencia como la diferencia de tiempo entre el *onset* del estímulo y el inicio del movimiento de ratón detectado. Para cada sujeto se calcula la media y desviación típica de todas estas latencias individuales recogidas durante la prueba. Este valor representa el tiempo de reacción promedio del sujeto.

Finalmente, se genera una gráfica como la de la Figura 7 para el análisis de los resultados. Esta se compone de varios gráficos:

- a) **Señal Completa:** una visualización que muestra las velocidades original y procesada a lo largo de toda la prueba.
- b) **Zoom:** una vista de primer plano para observar en detalle cómo se detecta una reacción después de un estímulo.
- c) **Histograma de Latencias:** un gráfico que ilustra la distribución y variabilidad de los tiempos de reacción.
- d) **Evolución de la Latencia:** un análisis que compara el rendimiento al inicio, mitad y final de la prueba para detectar efectos como la fatiga o el aprendizaje.
- e) **Distribución de Velocidades:** un diagrama que presenta las velocidades máximas alcanzadas en cada movimiento.

5.5.2. Análisis de la Pulsación Correcta (Right Keypress)

Definición

Este biomarcador evalúa la precisión del sujeto para asociar el color del estímulo con el conjunto de teclas válidas. Permite medir el porcentaje de aciertos y errores, así como analizar si ciertos colores inducen mayor número de fallos, lo que puede estar relacionado con sesgos cognitivos o déficits en la memoria de trabajo. [43] [16]

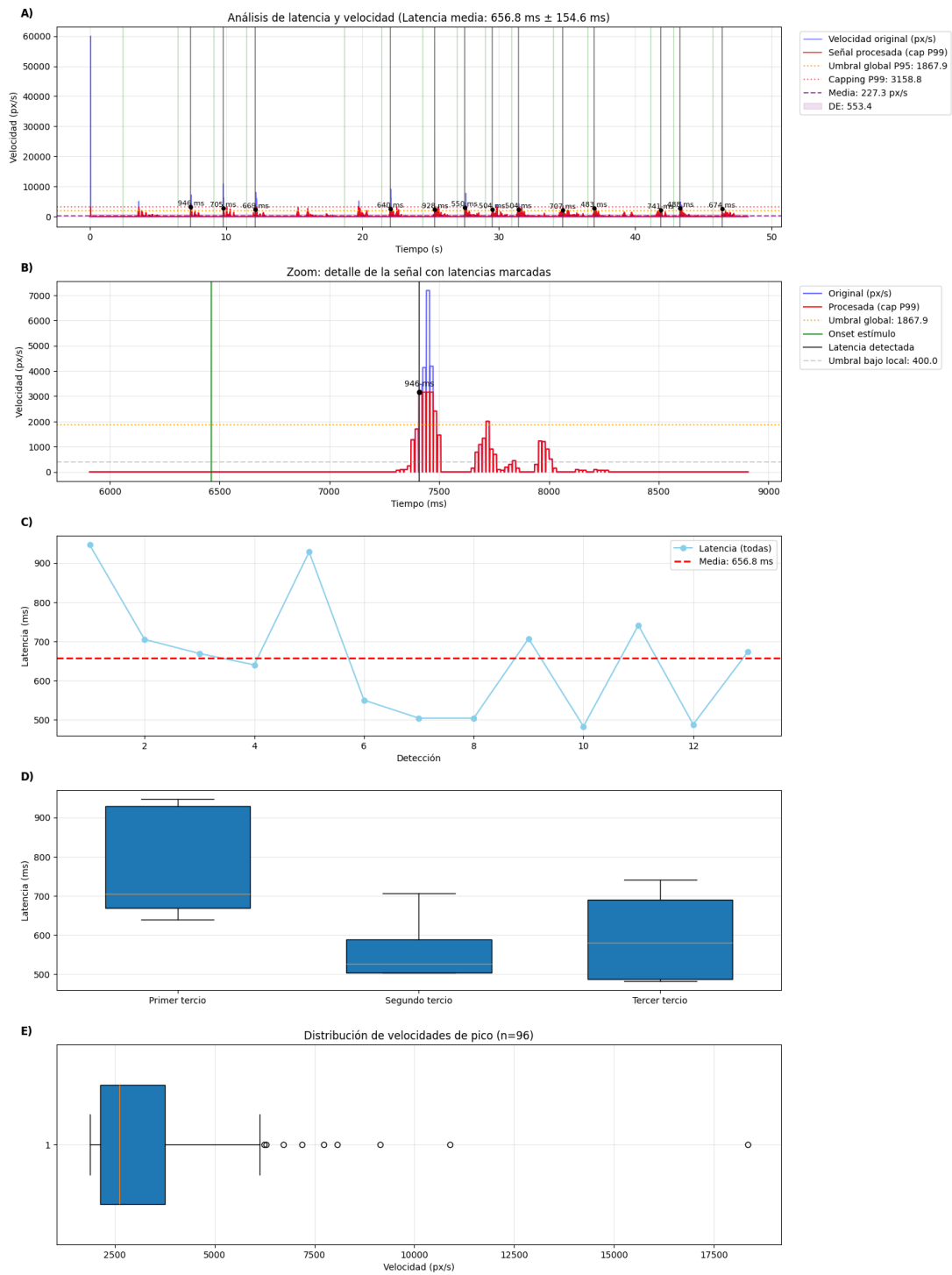


Figura 7: Resultados de Biomarcador Latencia de arranque para un caso individual. Sujeto ABP

También se calcula el tiempo medio de respuesta tras la alineación, desglosado por color del estímulo. Esto permite explorar si el sujeto responde con mayor rapidez ante ciertos estímulos, lo que podría indicar diferencias en el procesamiento perceptivo o en la toma de decisiones. [32, 15]

Además, se genera una gráfica temporal que relaciona aciertos y errores con los tiempos de reacción, aportando una visión dinámica del rendimiento a lo largo del experimento y analizar si existe una correlación entre la rapidez de respuesta y la probabilidad de cometer errores.

Finalmente, se compara el rendimiento del sujeto cuando realiza movimientos contralaterales frente a ipsilaterales, todo ello agrupado por su mano dominante. Este análisis permite determinar si la precisión del sujeto disminuye al realizar movimientos que cruzan la línea media del cuerpo (contralaterales) en comparación con aquellos que se mantienen en el mismo lado (ipsilaterales).

Relevancia clínica

En la SCA2, la afectación de estructuras cerebelosas y corticales no solo impacta en el control motor, sino también en funciones cognitivas como la memoria de trabajo, la atención selectiva y la velocidad de procesamiento [6, 32].

Alteraciones en la asociación estímulo-respuesta, especialmente ante tareas simples como la identificación de colores y pulsación de teclas, pueden ser indicativas de un deterioro cognitivo leve o de dificultades en la coordinación entre percepción y acción. [26, 35, 15]

Por eso, analizar el porcentaje de aciertos y errores, junto con los tiempos de reacción según el tipo de estímulo, permite identificar patrones de respuesta alterados que podrían no ser evidentes mediante evaluaciones tradicionales. Este biomarcador, por tanto, aporta una medida funcional aparentemente sencilla pero clave en la evaluación del estado cognitivo del paciente y su evolución.

Extracción del biomarcador

Para obtener este biomarcador se siguieron los siguientes pasos:

1. **Detección de Eventos Clave:** El primer paso es analizar la secuencia de datos para encontrar los momentos en los que el estímulo visual cambia de color (de blanco a azul o verde), para evitar errores.
2. **Ventana de Análisis de Respuesta:** Una vez que se detecta un cambio de color, el código abre una ventana de análisis temporal de cinco segundos, en el que el sujeto debe pulsar una tecla.
3. **Evaluación de la Pulsación:** Dentro de esa ventana de cinco segundos, el script busca si se ha pulsado una tecla. Si se detecta una pulsación, realiza dos acciones:
 - **Verifica la Precisión:** Comprueba si la tecla pulsada es la correcta para el color del estímulo que acaba de aparecer. El resultado se anota como “acierto” o “error”. Si el sujeto no pulsa ninguna tecla en los cinco segundos, se anota como una omisión (con valores nulos como None).
 - **Calcula el Tiempo de Reacción:** Mide el tiempo exacto transcurrido desde el cambio de color hasta el momento de la pulsación.
4. **Registro de Resultados:** Toda esta información se almacena de forma ordenada en una nueva tabla de resultados.
5. **Agregación y Estadísticas Finales:** Por último, con la tabla de resultados completa, el código agrupa todos los ensayos por el color del estímulo (azul y verde). Para cada color, calcula:
 - **Tiempo Medio de Reacción:** El promedio de todos los tiempos de reacción registrados. Figura 8.
 - **Precisión (% de Aciertos):** El porcentaje de veces que la respuesta fue correcta para ese color. Figura 8.
 - **Relación entre tiempos de respuesta y acierto o fallo:** Cada segmento representa un tiempo de respuesta y se colorea en verde o rojo según haya sido acierto o fallo. Además, se observa el color de estímulo. Figura 8.
 - **Resultados Contralaterales e Ipsilaterales (%):** Se calcula el rendimiento del sujeto comparando para cada lado de teclado, y teniendo en cuenta su mano domi-

nante, los aciertos y fallos. De esta manera es posible comprobar si tienen un mejor desempeño en el lado de su mano dominante o no. Figura 9.

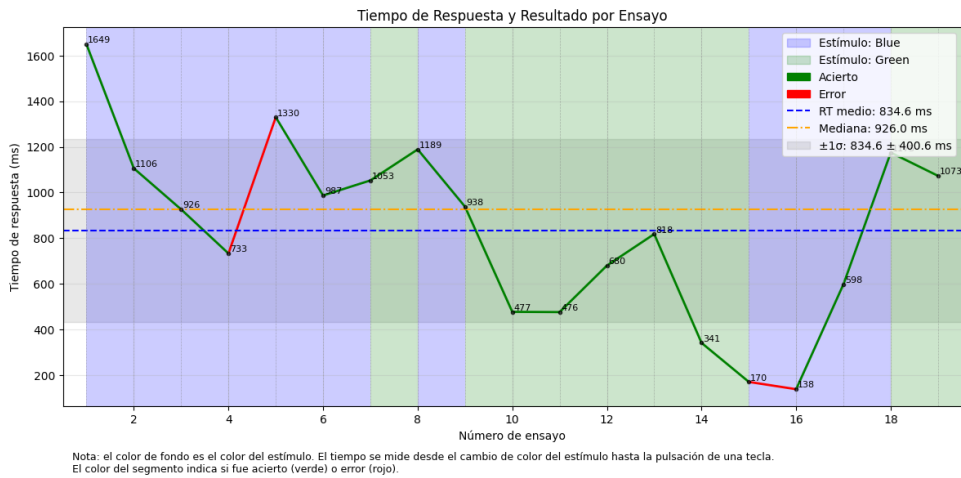


Figura 8: Relación entre tiempos de respuesta, acierto o error y color del estímulo para caso individual. Sujeto ABP

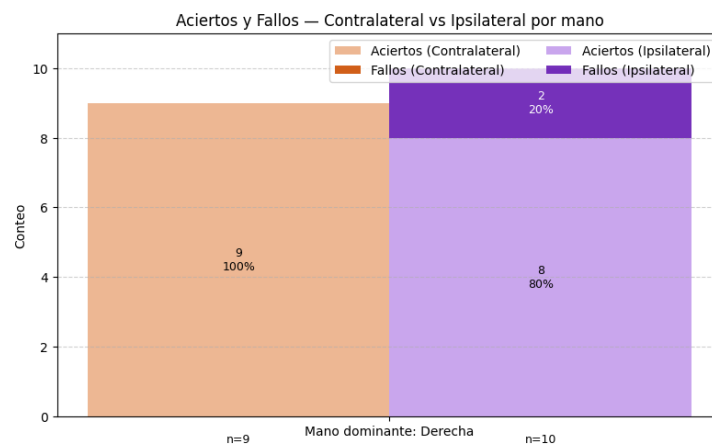


Figura 9: Análisis del rendimiento ipsi y contralateral según mano dominante para caso individual. Sujeto ABP

5.5.3. Análisis de la tecla liberada (Released Key)

Definición

Este biomarcador cuantifica el tiempo durante el cual la tecla permanece pulsada. Aunque menos común, este parámetro puede revelar alteraciones motoras finas o dificultades en el

control voluntario, especialmente si el sujeto mantiene pulsaciones excesivamente largas o inconsistentes.

Se analiza por tanto el tiempo medio de la duración de las pulsaciones, una evolución de la temporalidad para ver si los sujetos mantienen ritmos constantes o variables. Se evalúa también la tendencia, para observar si se dan situaciones de aprendizaje o fatiga. Finalmente, se compara la duración de las pulsaciones con los lados del teclado teniendo en cuenta la mano dominante. La idea es ver si hay diferencia de duración entre ellos. Esto puede indicar dudas, anticipaciones, despistes, entre otras. Todo ello que puede ayudar a identificar patrones motores anómalos o indicadores de deterioro cognitivo.

Relevancia clínica

La capacidad para mantener y soltar una tecla de forma controlada y consistente depende de la integridad de los circuitos neuronales, afectados en fases tempranas de enfermedades neurodegenerativas como la SCA2.

Este biomarcador puede ser útil para detectar alteraciones sutiles en la motricidad fina, como las que pueden aparecer en fases preclínicas. Una duración anómala o inconsistente en el tiempo de mantenimiento de la tecla podría reflejar una disminución en el control voluntario del movimiento, fatiga neuromuscular o dificultades en la ejecución motora planificada.

Cabe destacar que no se han encontrado estudios que analicen directamente el efecto de la lateralidad en la duración de la pulsación en esta población. Explorar esta variable se alinea con investigaciones que proponen el uso de tareas digitales para identificar marcadores en fases preclínicas [16, 35].

Extracción del biomarcador

- **Cálculo de la Duración de Pulsación.** El primer paso consiste en filtrar el *dataframe* para aislar cada evento de "tecla presionada" (*Keydown*) y su correspondiente "tecla liberada" (*Keyup*). Restando las entradas de tiempo (*timestamps*) de ambos eventos, se calcula la duración exacta de cada pulsación individual, que sirve como métrica base para los análisis posteriores.

- Distribución pulsaciones.** Identifica si el sujeto teclea de forma rápida o, por el contrario, si mantiene pulsaciones prolongadas o presenta picos anómalos. Estas variaciones podrían reflejar errores, pausas o un control motor deficiente. Se calcula mediante el cálculo de las variables estadísticas (media, mediana, desviación estándar y percentiles) de la propia señal. Figura 10

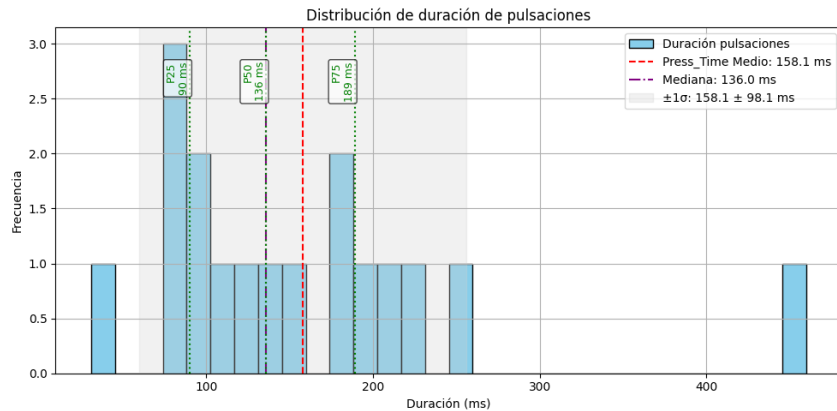


Figura 10: Distribución de las pulsaciones durante la prueba en un caso individual. Sujeto ABP

- Análisis Temporal y Control Motor.** Esta parte del análisis se centra en cómo se pulsaban las teclas a lo largo del tiempo. Se crea un gráfico que muestra la duración de cada pulsación en el orden en que ocurrió, lo que permite evaluar el ritmo y la consistencia del sujeto. Un patrón de pulsaciones cortas y regulares sugiere una ejecución eficiente, mientras que picos altos o una gran variabilidad pueden indicar dudas, errores o un control motor deficiente, como se observa en la Figura 11.

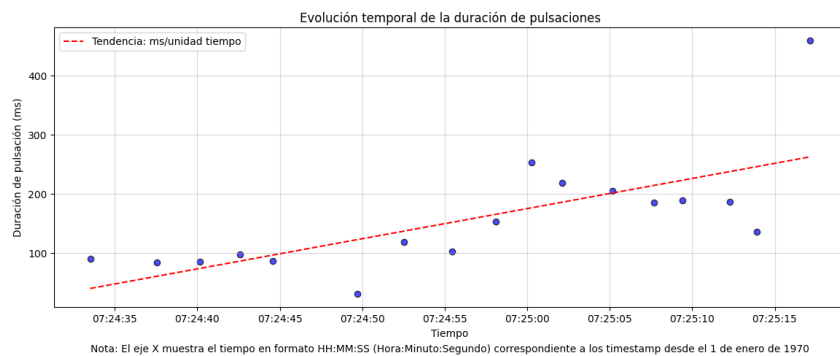


Figura 11: Evolución de las pulsaciones durante la prueba en un caso individual. Sujeto ABP

- Análisis de Pulsaciones por lado de teclado.** Se analiza la duración de las pulsaciones

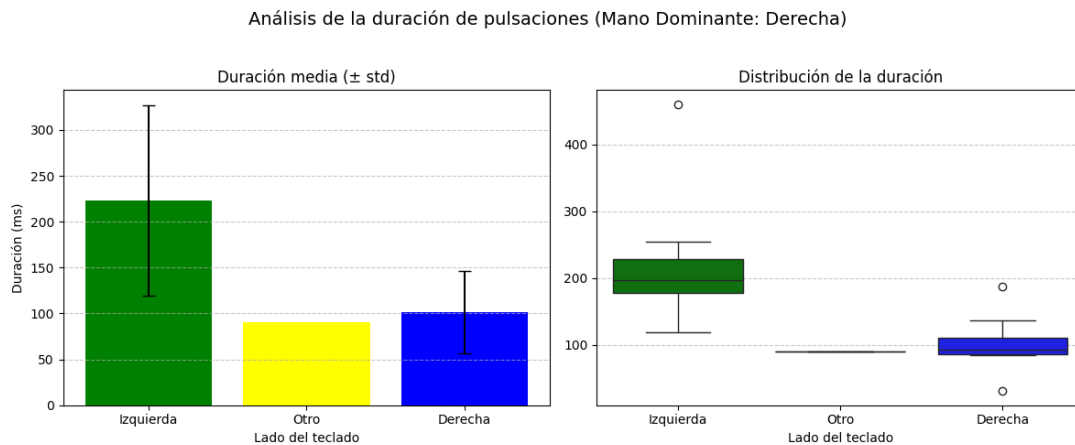


Figura 12: Estudio lateralidad y tiempos de pulsación en un caso individual. Sujeto ABP

de teclas clasificando cada una según su lado en el teclado (izquierda, derecha u otro) ¹. A continuación, calcula la duración media y la distribución de estas pulsaciones para cada lado y las representa en un gráfico de barras y un boxplot comparativos. El objetivo es investigar si el control motor del sujeto, reflejado en el tiempo que mantiene presionada una tecla, varía en función de la lateralidad del movimiento y su relación con la mano dominante, buscando diferencias entre respuestas ipsilaterales y contralaterales. Figura ¹².

5.5.4. Alineación estímulo-cursor (Is Aligned)

Definición

Este biomarcador detecta los momentos en los que el cursor (controlado por el sujeto) está correctamente alineado con el estímulo visual, es decir, cuando la distancia entre el cursor y el estímulo cae por debajo de un umbral definido.

El análisis se centra en dos métricas complementarias: el **porcentaje de tiempo total** en que el cursor permanece sobre el objetivo (Figura ¹³) y la **evolución del error medio de alineación** durante esos periodos de éxito (Figura ¹⁴). La primera métrica ofrece

¹**Nota:** Para este caso concreto, en el que se estudia la duración de las pulsaciones según la lateralidad (no por color), se entienden como teclas de la zona izquierda: “12345qwertasdfgzxcvb”; de la zona derecha: “67890yuiopñhklm,-”; y cualquier tecla fuera de ambos grupos se clasificó como “otro”.

una visión global de la eficacia y atención del sujeto, mientras que la segunda detalla la calidad y estabilidad de su control motor fino a lo largo de la prueba.

Relevancia clínica

La fijación ocular y motora son procesos activos que dependen de la integración de señales sensoriales, motoras y cognitivas. En sujetos sanos, permite estabilizar la imagen en la retina y sostener la atención visual y un control fino de los movimientos. En la SCA2, la degeneración cerebelosa y cortical altera estas funciones, comprometiendo tanto control motor general como el control ocular.

Los pacientes pueden presentar un control impreciso de las manos, con movimientos erráticos o anticipados, lo que dificulta mantener el cursor centrado en estímulos concretos. Este biomarcador cuantifica esta capacidad, midiendo el porcentaje de tiempo en que el cursor permanece correctamente alineado con el estímulo.

Un porcentaje bajo de alineación puede reflejar un mal control motor manual y déficits cognitivos, incluso en fases tempranas de la enfermedad. Esto puede afectar funciones tan cotidianas como llevar los ojos a un punto concreto, hacer clic en iconos o interactuar con una pantalla táctil. Por ello, no solo tiene valor diagnóstico, sino que también aporta información funcional sobre cómo la enfermedad impacta en la interacción digital diaria.

Extracción del biomarcador

El cálculo de estas dos medidas se detalla a continuación:

1. **Porcentaje de Tiempo Alineado:** Se suman las duraciones de todos los periodos en los que el cursor estuvo alineado. El resultado se expresa como un porcentaje del tiempo total del experimento, ofreciendo una visión global de la eficacia del control motor y la atención sostenida a lo largo de la prueba.

Para mayor comprensión, se muestra la posición del estímulo durante la prueba y si hubo alineación o no. En caso negativo, se muestra además la trayectoria que siguió el sujeto, con el fin de comprender si fue un error por falta de precisión (el

cursor se movió pero no se alcanzó el objetivo) o por falta de reacción (el cursor no se movió).²

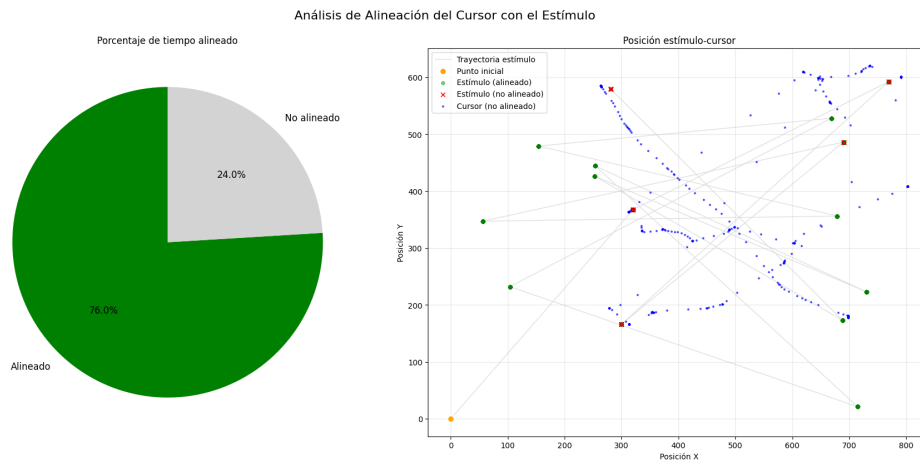


Figura 13: Porcentaje de alineación durante la prueba y trayectoria del movimiento en caso de no alineación para un caso individual. Sujeto ABP

2. Evolución del Error Medio de Alineación:

- **Cálculo del Error Relativo:** Para cada instante, se calcula la distancia entre el cursor y el centro del estímulo (error absoluto). Para hacer esta medida más intuitiva, se normaliza como un porcentaje del error máximo ocurrido, obteniendo así un error relativo.
- **Agrupación por Bloques de Tiempo:** Para poder observar una tendencia clara, estos errores relativos se promedian en bloques de un segundo.
- **Interpretación del Gráfico:** El resultado muestra la evolución del error medio segundo a segundo. La forma de esta línea es clave para la interpretación clínica: una **tendencia ascendente** puede sugerir fatiga o pérdida de atención; una **tendencia descendente** puede indicar un proceso de aprendizaje; y una **alta variabilidad** (picos pronunciados y planos) refleja un control motor inestable y poco consistente.

²**Nota:** Esta última visualización muestra un caso individual y su propósito es puramente ilustrativo. Sirve para entender cualitativamente los tipos de fallo (precisión vs. reacción), pero no se realizará un análisis agregado de la posición del cursor durante los errores, ya que dicho análisis queda fuera de los objetivos de este estudio.

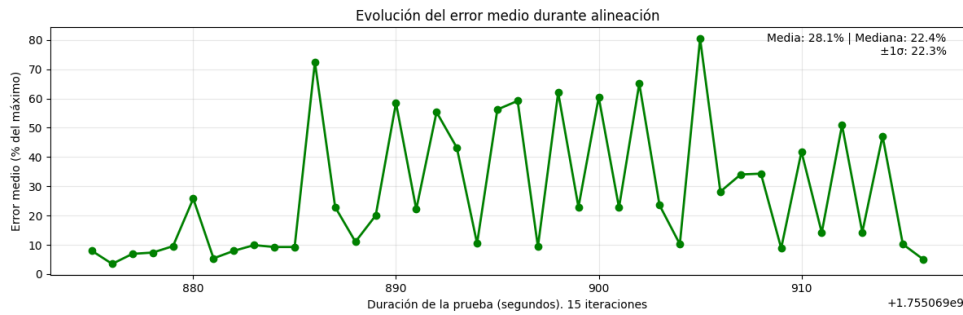


Figura 14: Error relativo de alineación en un caso individual a lo largo de toda la prueba (15 iteraciones). Sujeto ABP

En conjunto, mientras que el porcentaje de tiempo alineado ofrece una visión general de *cuánto* tiempo el sujeto tuvo éxito, el análisis de la evolución del error detalla *qué tan bien* lo hizo durante esos momentos de éxito y cómo su rendimiento cambió con el tiempo.

5.6. Procesamiento y Análisis de datos

1. **Consolidación de Datos:** Se combinaron dos fuentes de información: los archivos `.parquet` generados automáticamente por la prueba y el archivo Excel con los datos demográficos de los participantes.
2. **Preprocesado de los datos:**
 - **Rellenado de muestras:** La señal original presentaba un muestreo no uniforme. Para corregirlo, se aplicó un método de relleno hacia adelante ("forward fill"), donde los timestamps faltantes entre dos muestras consecutivas se rellenaron repitiendo el valor de la última muestra conocida. Esto generó una serie temporal uniforme y continua.
 - **Recorte de la señal:** Se eliminaron las primeras y últimas 100 muestras de cada registro para descartar el ruido asociado al inicio y final de la prueba.
 - **Filtrado paso bajo:** Se aplicó un filtro de Butterworth de tercer orden con una frecuencia de corte de 0.035. Se utilizó la función `signal.filtfilt` para garantizar una limpieza de la señal sin introducir desfase temporal.

- **Corrección de artefactos de velocidad:** Ciertas pruebas presentaban *outliers* que no correspondían a movimientos reales del sensor, afectando a la integridad de los datos. Para solucionarlo se definió el percentil 99.9 % como la velocidad máxima de los movimientos más rápidos que todavía se consideran normales. Aquellos picos tres veces más grandes que este valor se definían como errores y se corregían mediante *capping* (reemplazando este error por el valor del percentil 99.9 %). Se eligió este método ya que la señal del sensor era muy sensible y métodos más agresivos o estrictos, eliminaban picos reales.

3. **Extracción de biomarcadores:** Se aplicaron algoritmos detallados en [5.5](#) para calcular los biomarcadores definidos.

4. **Exportación:** Se exportaron los resultados numéricos a un archivo Excel consolidado y se guardaron las gráficas correspondientes a cada biomarcador para su visualización.

La Figura [15](#) resume el flujo completo de captura, análisis y representación de los biomarcadores descritos.

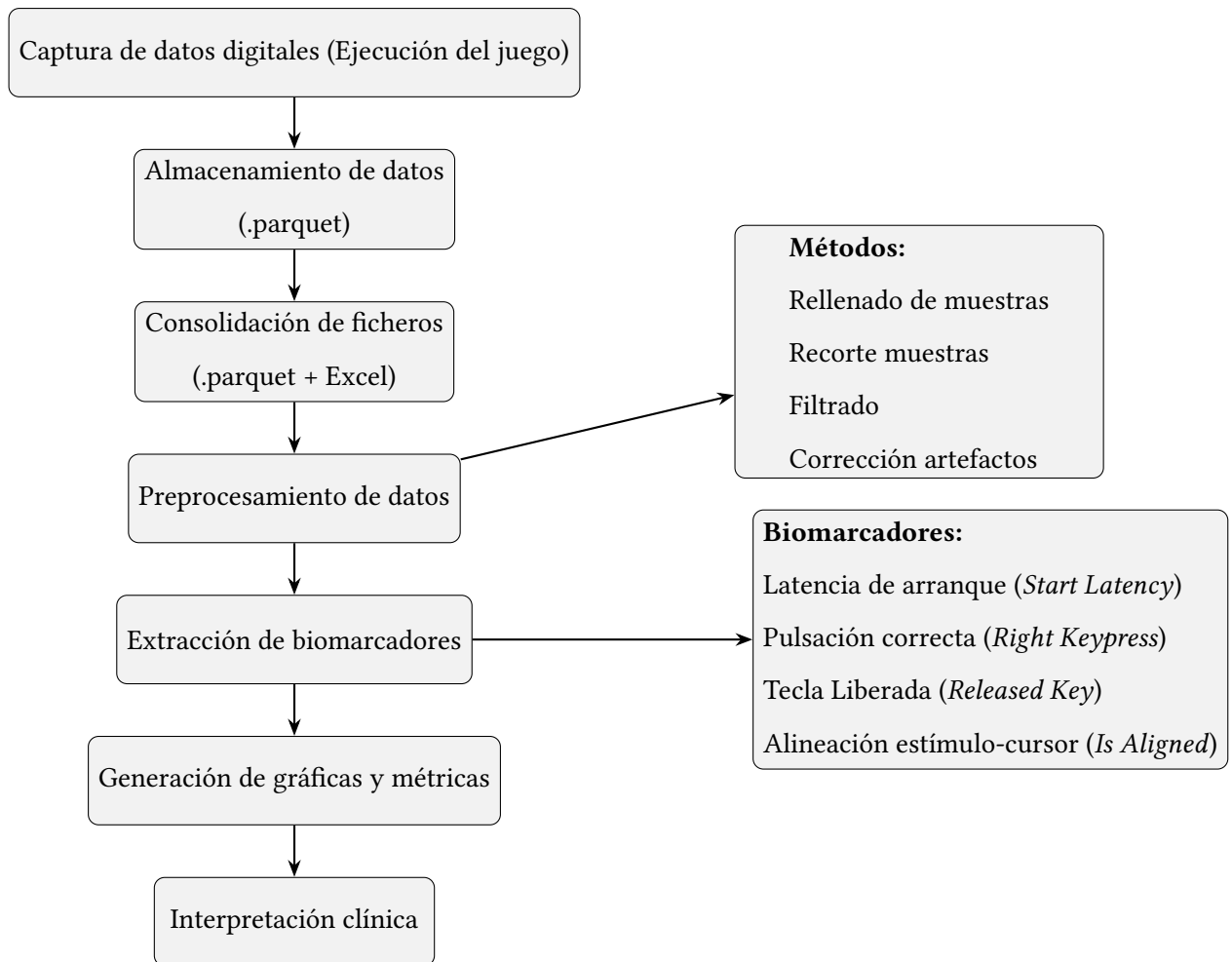


Figura 15: Flujo de procesamiento de datos y análisis de biomarcadores a partir de datos digitales de interacción cursor-estímulo.

6

Resultados

A continuación, se presentan los principales resultados obtenidos del análisis de los datos.

6.1. Latencia de arranque (*Start Latency*)

En la Figura 16 se presenta la relación entre la velocidad media de los movimientos del ratón y la edad de los participantes, incluyendo sus desviaciones estándar como medida de variabilidad entre sujetos. Los valores de velocidad media oscilaron entre aproximadamente 180 px/s y 570 px/s. El valor medio global de la muestra fue de 280.8 px/s (DE = 103.5 px/s).

Las desviaciones estándar individuales fueron elevadas en todos los casos, con valores comprendidos entre 536 px/s y 1535 px/s. Esto indica que, aunque la media de la velocidad se mantiene en un rango relativamente acotado, la variabilidad de los movimientos de cada sujeto es notablemente alta.

La recta de regresión lineal muestra una pendiente positiva muy próxima a cero, lo que sugiere que no existe una tendencia clara de incremento o decremento de la velocidad media con la edad en el rango analizado (6–60 años). En consecuencia, los datos reflejan que la dispersión inter e intra-sujeto es mucho mayor que cualquier posible efecto asociado a la edad.

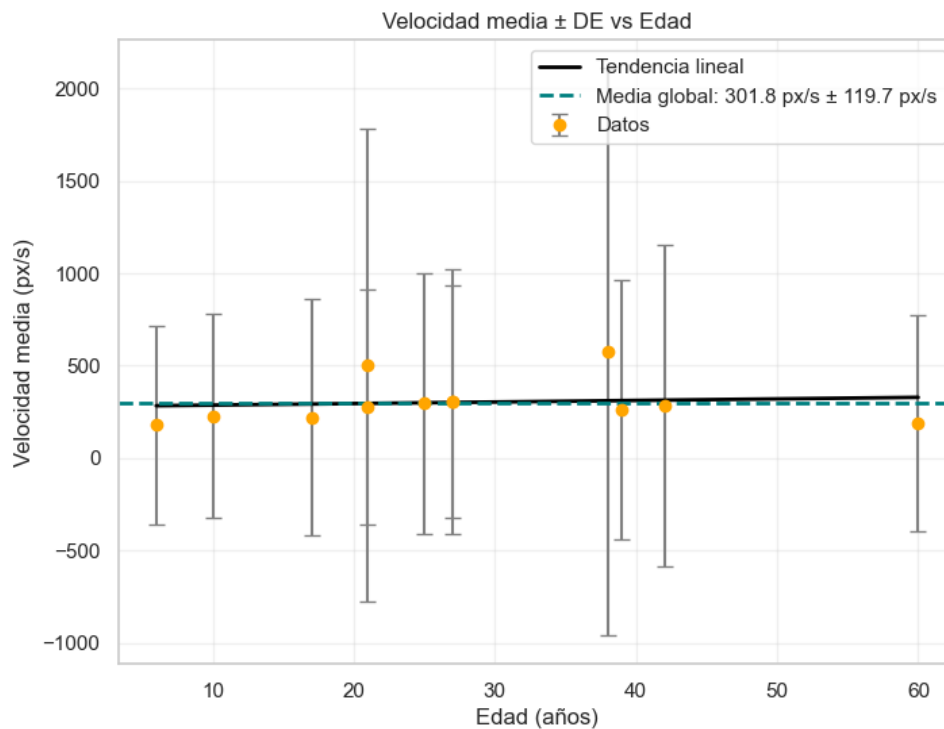


Figura 16: Resultados generales de la velocidad de movimiento de ratón media para el grupo de estudio. N = 12

Por otro lado, en la Figura 17 se muestra la relación entre la latencia media de los movimientos y la edad de los participantes. Los valores medios oscilaron entre aproximadamente 300 ms y 680 ms. El valor global de la muestra fue de 459.4 ms (DE = 123.3 ms).

Las desviaciones estándar individuales variaron entre 47 ms y 286 ms, lo que indica inconsistencia en la respuesta entre sujetos.

En comparación con la velocidad, la variabilidad entre los sujetos estudiados es menor en términos absolutos, aunque sigue siendo considerable.

Es importante señalar que en este análisis la latencia no corresponde de forma directa al tiempo de reacción ocular, sino al tiempo empleado por el participante en desplazar el ratón. Por tanto, los valores obtenidos reflejan tanto procesos motores y atencionales como la ejecución manual de la respuesta.

La regresión lineal presenta una pendiente positiva, lo que sugiere un ligero aumento de la latencia media con la edad. No obstante, la dispersión de los datos y el solapamiento

entre grupos impiden establecer una conclusión firme a partir de estos resultados.

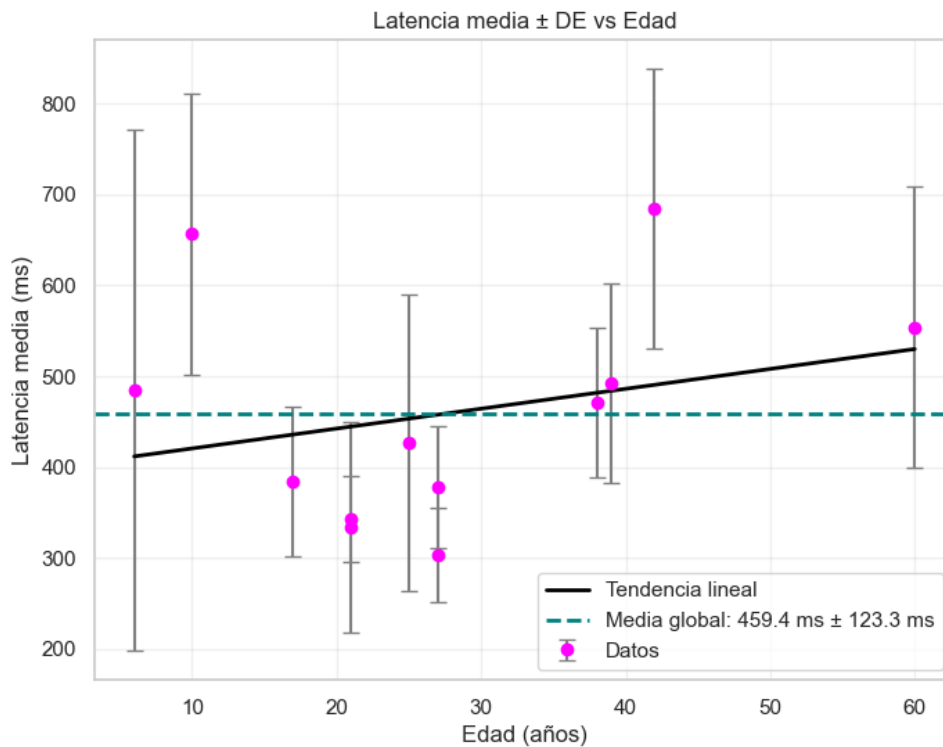


Figura 17: Resultados generales de la latencia media de arranque para el grupo de estudio. N = 12

6.2. Pulsación de la tecla correcta (*Right Keypress*)

En la Figura 18 se representa la relación entre la edad de los participantes, su tiempo de respuesta (RT, por sus siglas en inglés) medio y su precisión global.

El tiempo de respuesta (línea negra) muestra una clara tendencia no lineal en forma de “U” con respecto a la edad. Los participantes en los extremos del rango de edad, concretamente el sujeto de 6 años (RT \approx 2938 ms) y el de 60 años (RT \approx 1529 ms), presentaron los tiempos de respuesta más prolongados.

El rendimiento más rápido se observa en la franja de la adultez joven e intermedia (aproximadamente entre los 20 y 40 años). La variabilidad del RT, indicada por las barras de error (DE), también fue notablemente mayor en los participantes más jóvenes, lo que sugiere una mayor inconsistencia en su rendimiento.

Cabe destacar, que todos los participantes realizaron la prueba controlando el ratón con la mano derecha (incluido el sujeto zurdo), mientras que tuvieron libertad para utilizar la mano de su preferencia al teclear. En el caso de los sujetos diestros, todos usaron su mano dominante para teclear, lo cual puede haber incrementado sus tiempos de respuesta, al requerir soltar momentáneamente el ratón para presionar la tecla correspondiente. En el caso del sujeto zurdo, empleó la mano izquierda para pulsar las teclas.

En cuanto a la precisión global (barras), la mayoría de los participantes obtuvieron un rendimiento cercano al 100 % de aciertos. Sin embargo, se observaron errores significativos en el participante más joven (14 % de fallos) y, en menor medida, en algunos sujetos alrededor de los 20 años.

Al examinar la relación entre el tiempo de respuesta y la precisión, se observa que los errores (barras rojas) no se asocian a un único patrón de velocidad. Concretamente, se registraron fallos tanto en el participante con el tiempo de respuesta más prolongado (sujeto de 6 años) como en varios de los más rápidos (sujetos entorno a los 20 años).

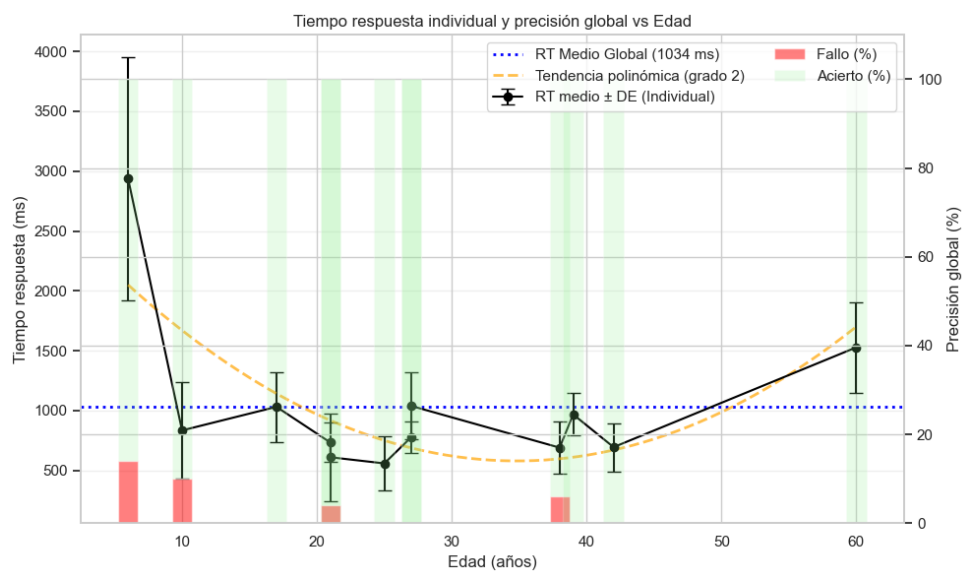


Figura 18: Resultados generales de la pulsación de tecla correcta. N = 12

6.3. Tecla liberada (*Released Key*)

Duración media de la pulsación vs Edad

En la Figura 19 se presenta la duración media de la pulsación de tecla (*Press Time*) en función de la edad. A diferencia del tiempo de reacción medido en 6.2 *Right Keypress*, esta métrica no sigue una tendencia, sino que los valores fluctúan a lo largo del ciclo vital.

Por el contrario, la variabilidad del rendimiento, representada por las barras de error (DE), sí muestra un patrón claro según la edad, siendo mucho más inconsistente en la infancia. El sujeto de 10 años muestra la desviación típica más grande de toda la muestra, seguido por el de 6 años, lo que indica un control motor muy poco estable. Esta variabilidad se reduce y se estabiliza durante la edad adulta (entre los 20 y 40 años), para finalmente vuelve a mostrar un ligero aumento en el participante de mayor edad.

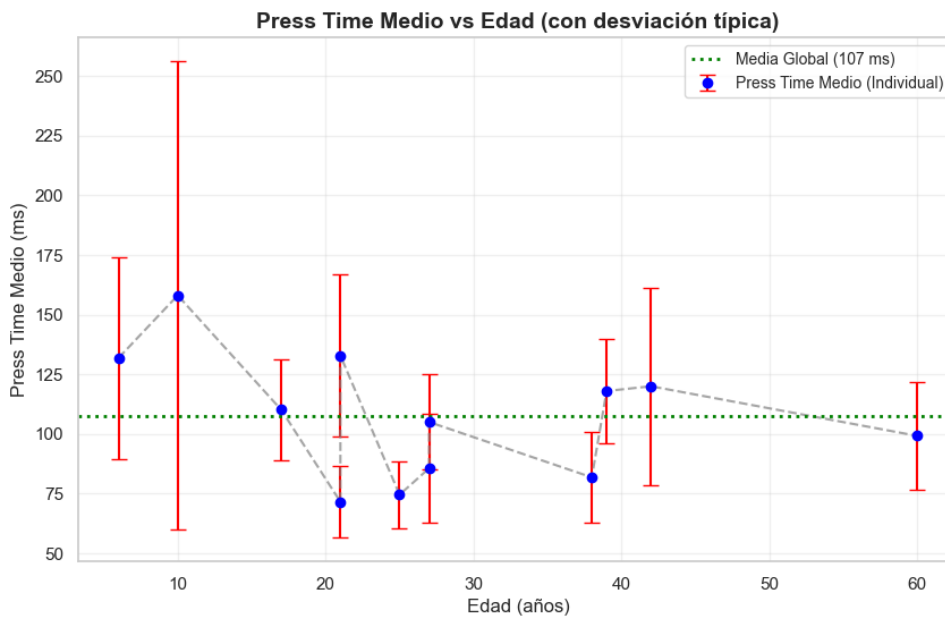


Figura 19: Resultados generales de la liberación de la tecla. N = 12

Duración media de la pulsación con lateralidad vs Edad

En la Figura 20 se representan las duraciones medias de pulsación en diferentes zonas del teclado (izquierda, derecha y otras) en función de la edad de los participantes. Los valores muestran una alta dispersión entre los participantes, con diferencias notables tanto por la edad como por la zona del teclado.

En los participantes más jóvenes (6 y 10 años) se observa una gran variabilidad. Destaca un valor atípico en la zona izquierda para el sujeto de 10 años, que alcanza una duración de pulsación superior a 220 ms, mientras que otros sujetos de la misma franja presentan valores más bajos (entre 90 y 145 ms). Esta tendencia sugiere que, en edades tempranas, el control motor fino todavía no está consolidado, lo que se refleja en oscilaciones marcadas en la ejecución de la tarea.

En el rango de 17 a 27 años los tiempos de pulsación tienden a estabilizarse. En general, las duraciones se sitúan entre 60 y 120 ms, mostrando una mayor homogeneidad y consistencia entre sujetos. Las diferencias entre zonas del teclado son menos destacables en esta franja, lo que sugiere un rendimiento más equilibrado entre ambas manos.

En los adultos de mayor edad (a partir de 38 años) se aprecia nuevamente un incremento progresivo en la duración de las pulsaciones. Por ejemplo, el participante de 39 años muestra un valor de 160 ms en la zona izquierda, claramente superior a los registros previos. De forma similar, a los 42 años (participante zurdo) y a los 60 años se observan pulsaciones más prolongadas respecto al grupo de adultos jóvenes.

Considerando que la mayoría de los participantes eran diestros ($N = 11$), las medias globales por zona (líneas horizontales discontinuas en la figura) muestran que la zona izquierda del teclado presenta una duración media más alta que las otras dos. La zona derecha registra valores intermedios, mientras que la categoría “otro” tiende a mostrar los tiempos más bajos.

Finalmente, se destaca el caso del único participante zurdo de 42 años (marcado con X en el gráfico). Aunque su mano dominante es la izquierda, realizó la prueba con la derecha. Esto provocó que, al usar la mano no dominante para accionar teclas en el lateral izquierdo, sus tiempos de pulsación en esa zona fueran mucho más altos que los

del resto de participantes, todos diestros.

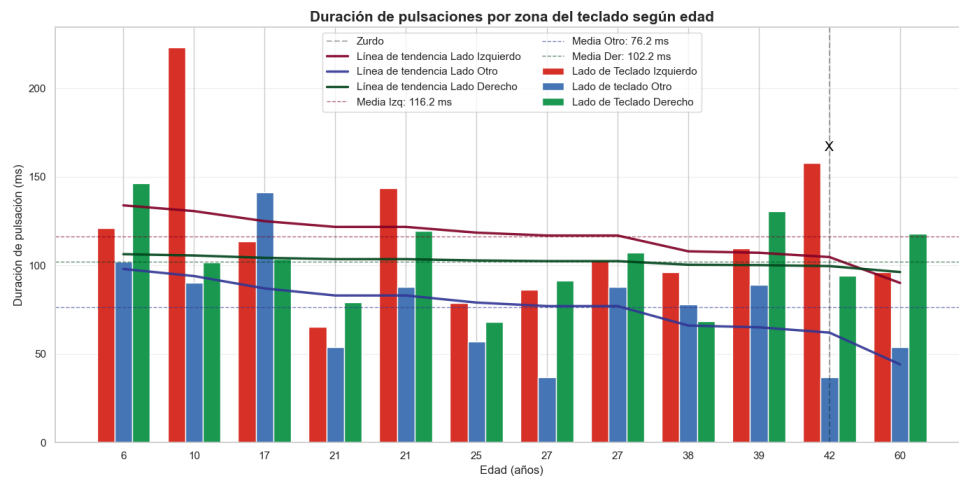


Figura 20: Resultados generales de la duración de la pulsación según la lateralidad del teclado, teniendo en cuenta la mano dominante y la edad. N = 12

6.4. Alineación estímulo-cursor (*Is aligned*)

En la Figura 21 se muestran los valores del tiempo alineado (%) y error medio de alineación (%) para todos los participantes. El tiempo alineado varió entre un 24,7% y un 75,9%, siendo este último valor alcanzado por el participante de 10 años. En cuanto al error medio, se situó en un rango entre el 7,1% y el 28,1%, correspondiendo también el valor más elevado al mismo participante.

El análisis de correlación reveló una relación positiva ($r = 0.85$) entre ambas variables, resultado condicionado principalmente por el caso atípico (sujeto de 10 años). En el resto de los participantes se observa el patrón esperado: un mayor tiempo de alineación tiende a asociarse con un menor error medio.

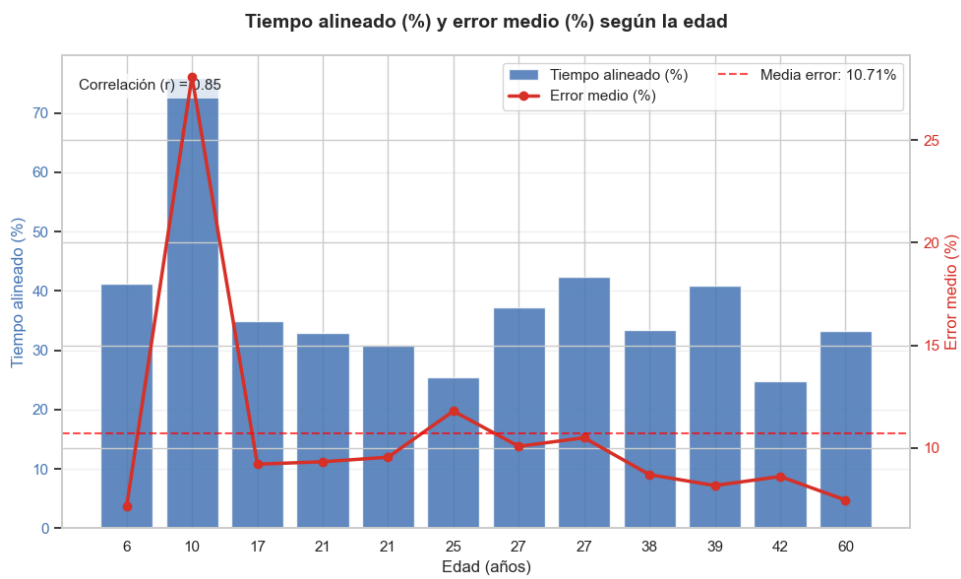


Figura 21: Resultados generales del tiempo (%) y error medio de alineación (%). N = 12

7

Discusión

7.1. Latencia de arranque (*Start Latency*)

Velocidad media vs Edad

En los datos analizados no se encontró una relación clara entre la edad y la velocidad media de los movimientos del cursor. La dispersión fue amplia tanto entre sujetos como dentro de cada individuo, con desviaciones estándar muy elevadas. Esto sugiere que la velocidad del cursor, al ser medida mediante un dispositivo manual como el ratón, puede estar influenciada por factores como: nivel de atención, comprensión de la tarea, familiaridad con el manejo del ratón o incluso estrategias individuales de abordaje de la prueba.

Desde una perspectiva clínica, este resultado indica que la velocidad media del cursor, aislada, no constituye un biomarcador robusto de cambios asociados a la edad o al deterioro neurológico. Sin embargo, sí aporta información útil cuando se interpreta junto con otros parámetros, ya que refleja la variabilidad en el control motor fino y en la ejecución manual. Esta irregularidad podría ser especialmente relevante en pacientes con alteraciones cerebelosas, donde se espera un patrón de movimientos menos consistente.

Latencia media vs Edad

En el caso de la latencia de respuesta, los datos mostraron una pendiente positiva en la regresión y un incremento progresivo de la latencia media con la edad. Los valores oscilaron entre aproximadamente 300 y 680 ms, con una media global de 459.4 ms (DE = 123.3 ms). Estos valores concuerdan con la literatura que describe un enlentecimiento

tanto en los procesos de atención como en la ejecución motora a medida que avanza la edad. [16, 34, 12].

No obstante, debe subrayarse que esta medida no corresponde de forma exclusiva a la latencia oculomotora. Al haberse registrado con el ratón, incluye tanto el tiempo de procesamiento visual y atencional como la ejecución motora manual. Esto implica que los valores obtenidos probablemente sobreestimen la latencia ocular pura.

Aun así, este aspecto también es relevante, ya que captura de forma integrada la cadena completa de aparición del estímulo percepción por parte del sujeto - respuesta motora, un proceso que se encuentra alterado en muchas enfermedades neurodegenerativas. En particular, en la SCA2, donde el deterioro cerebeloso afecta tanto a los movimientos oculares como a la coordinación manual, este tipo de biomarcador multimodal podría ser especialmente valioso como herramienta de cribado preliminar.

Interpretación clínica

El análisis de la latencia aporta información sobre la capacidad del sistema nervioso para integrar la percepción visual, la atención y la ejecución motora. Aunque los valores obtenidos pueden estar influenciados por el uso del ratón, la métrica sigue siendo relevante como indicador global de la cadena estímulo–respuesta. En un contexto clínico, un incremento de la latencia o una alta variabilidad entre intentos podría interpretarse como signo de disfunción en los circuitos cerebelosos. Esto la convierte en una medida con potencial como biomarcador de cribado en patologías como la SCA2, siempre que se complemente con registros oculomotores directos.

7.2. Pulsación tecla correcta (*Right Keypress*)

La Curva en “U” del Tiempo de Respuesta

Los resultados obtenidos para el tiempo de respuesta se ajustan a la curva en forma de “U” que se describe habitualmente en la literatura sobre el desarrollo neuromotor [34, 7, 41, 18]. Se observa que los tiempos de respuesta son más altos en la infancia

(participante de 6 años) y en la vejez (participante de 60 años), mientras que alcanzan su punto óptimo de rapidez en la edad adulta (20 - 40 años). Este patrón es consistente con el desarrollo y posterior envejecimiento de las vías neuronales que controlan la velocidad de procesamiento y la ejecución motora. [7, 12]

Cabe destacar que todos los participantes manejaron el ratón con la mano derecha, aunque solo uno era zurdo. Al pulsar la tecla correspondiente, los sujetos diestros utilizaron su mano dominante, mientras que el zurdo usó la izquierda. Esto introduce un factor de lateralidad que puede haber influido en los tiempos de respuesta. Aunque en este estudio la muestra es reducida, en investigaciones futuras será importante controlar de forma sistemática la dominancia manual para evitar sesgos.

Compromiso entre Velocidad y Precisión (Speed-Accuracy Trade-off)

Más allá de la velocidad, el análisis de la precisión revela estrategias cognitivas diferentes entre los participantes. Este comportamiento se explica a través del principio de “compromiso velocidad-precisión” (*SAT, speed-accuracy trade-off* en inglés) [10]. Este principio describe la tendencia a cometer más errores cuando se intenta actuar más rápido, y a ser más lento cuando se prioriza la precisión. Las personas más jóvenes priorizan la rapidez, mientras que los mayores priorizan la exactitud de la respuesta [34]. En este caso, se ha observado que los sujetos con fallos son aquellos con menor tiempo de reacción y más jóvenes, mientras que las personas con mayor tiempo de reacción (por lo general, más mayores), no fallaron. El participante de 6 años fue a su vez el más lento y uno de los más imprecisos. En este caso, el *trade-off* no aplica. Esto puede deberse a la etapa de inmadurez neuromotora propia de su edad o a una dificultad general con la tarea.

Interpretación clínica

El biomarcador de pulsación de tecla refleja tanto la rapidez de procesamiento como la precisión en la toma de decisiones. La identificación de un patrón en forma de “U” con la edad confirma su sensibilidad a cambios en el desarrollo y el envejecimiento neuro-

motor. En la práctica clínica, este tipo de tarea puede servir para detectar desviaciones respecto al rendimiento esperado en cada etapa vital. Además, el análisis conjunto de velocidad y precisión permite discriminar si un enlentecimiento responde a una estrategia compensatoria (priorizar exactitud) o a una disfunción real en la ejecución motora, lo cual es de gran utilidad para diferenciar entre envejecimiento normal y alteraciones patológicas.

7.3. Liberación de la tecla (*Released Key*)

Duración media de pulsación vs Edad

La duración media de la pulsación de la tecla no mostró una tendencia lineal clara con la edad, pero sí se observaron diferencias relevantes en la variabilidad. Los participantes más jóvenes (6 y 10 años) presentaron desviaciones estándar muy elevadas, reflejo de un control motor poco estable. En contraste, la franja de adultos jóvenes (17–27 años) mostró valores más homogéneos y consistentes, lo que se corresponde con el momento de máximo rendimiento neuromotor. Finalmente, en edades medias y avanzadas (38 años) se observó un incremento de la duración de las pulsaciones, lo que puede relacionarse con la ralentización motora propia del envejecimiento. [7, 12]

Desde el punto de vista clínico, este patrón es relevante porque la irregularidad en la duración de movimientos finos se asocia a disfunción cerebelosa [15, 26]. Aunque en este estudio los participantes eran sanos, los resultados sugieren que este biomarcador podría ser sensible a detectar alteraciones en la regularidad de la ejecución motora, un aspecto característico en la SCA2.

Duración media de pulsación con lateralidad vs Edad

Los resultados muestran que la edad es un factor determinante en la duración de las pulsaciones en teclado, identificándose tres patrones principales:

- **Infancia (6–10 años):** valores elevados y dispersos, lo que refleja la posibilidad de un control motor fino aún en desarrollo. [41, 18]

- **Adulthood joven (17–27 años):** pulsaciones más cortas y homogéneas, que corresponden al pico de rendimiento motor y cognitivo. [41, 34]
- **Edad adulta media y avanzada (≥ 38 años):** incremento progresivo de la duración de pulsaciones, característico de los signos asociados al envejecimiento (ralentización nerviosa, pérdida de control fino, menor velocidad de reacción). [7, 41]

En cuanto a las zonas del teclado, la izquierda presenta mayores duraciones que la derecha, lo que se explica por la dominancia diestra de la mayoría de los participantes.

El caso del participante zurdo de 42 años es especialmente relevante. Aunque su mano dominante es la izquierda, realizó la prueba con la derecha. Esto provocó que, al utilizar su mano no dominante para accionar la parte izquierda del teclado, sus tiempos de pulsación en esa zona fueran notablemente más altos que los del resto de la muestra. Este hallazgo subraya la importancia de considerar no solo la lateralidad, sino también la mano efectivamente empleada en la tarea, ya que ambas variables pueden condicionar de manera significativa el rendimiento.

En conjunto, los resultados reflejan un máximo de destreza motora en la adultez temprana y un descenso posterior, además de poner de manifiesto la influencia de la lateralidad en el control y la coordinación de ambas manos.

Interpretación clínica

En conjunto, los resultados sugieren que la duración de la pulsación y su variabilidad son medidas sensibles para evaluar el control motor fino. Este parámetro podría ser de gran utilidad en la práctica clínica como biomarcador temprano de disfunción cerebrosa, al reflejar la capacidad de mantener movimientos regulares y precisos. Aunque los valores obtenidos en este trabajo corresponden a sujetos sanos, la diferencia observada entre grupos de edad y la influencia de la lateralidad apuntan a que este biomarcador puede capturar tanto efectos del desarrollo como del envejecimiento, además de posibles alteraciones patológicas.

7.4. Alineación estímulo-cursor (*Is aligned*)

La hipótesis inicial proponía una relación inversa entre el tiempo alineado y el error medio, de modo que los sujetos con mayor porcentaje de alineación presentaran menos errores [41, 10]. No obstante, los resultados obtenidos no confirman esta tendencia de manera consistente.

El participante de 10 años resultó ser un valor atípico: a pesar de haber mantenido el mayor tiempo de alineación, registró también el error más alto. Este comportamiento rompe con la lógica anterior y condiciona la correlación observada.

Por un lado, podría explicarse por el aumento de la variabilidad en edades tempranas, en las que el control motor y la capacidad de atención aún no están en su desarrollo óptimo [18, 41]; y, por otro, porque el biomarcador analizado muestra una alta sensibilidad a valores extremos, lo que limita su robustez en muestras pequeñas.

Al excluir este caso atípico (Figura 22), los errores se concentraron en un rango estrecho (7–11 %), con una media del 9,1 %, mientras que los tiempos de alineación se situaron entre el 25 % y el 42 %. En estas condiciones, la correlación pasó a ser negativa ($r = -0,30$), un resultado más coherente con la hipótesis inicial, ya que indica que un mayor tiempo de alineación tiende a asociarse con un menor error. Esto pone en evidencia que un único valor extremo puede alterar en gran medida la interpretación, aunque la estabilidad relativa del resto de participantes apunta a cierta consistencia del biomarcador en población joven y adulta. No obstante, será necesario ampliar la muestra para confirmar la solidez de esta relación.

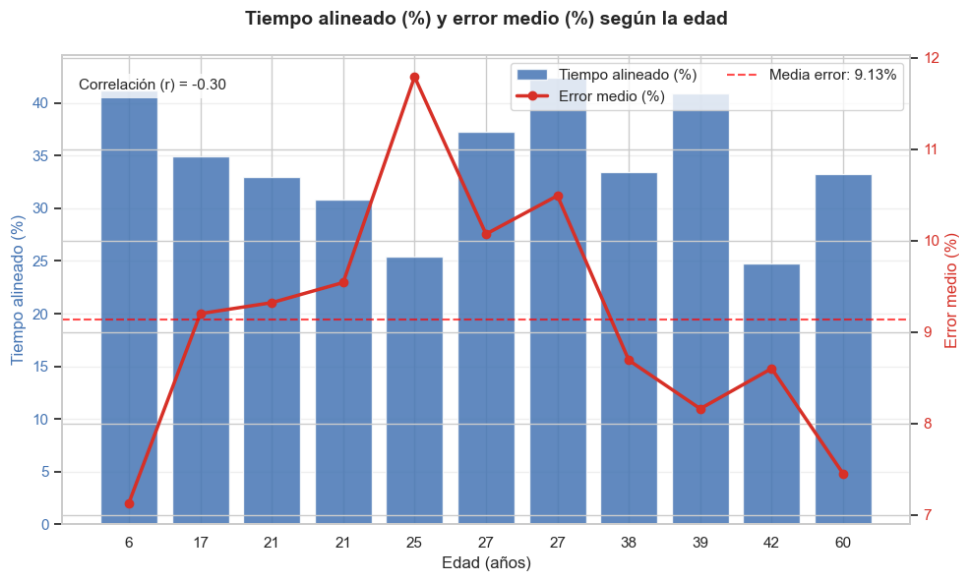


Figura 22: Resultados generales del tiempo (%) y error medio de alineación (%) excluyendo outliers. N = 11

Interpretación clínica

El análisis de la capacidad de alineación refleja la calidad de integración de información visomotora de manera sostenida, una función estrechamente vinculada al cerebelo. En enfermedades como la SCA2, se espera una reducción del tiempo de alineación junto con un incremento del error, debido a la pérdida de precisión en el control motor y la alteración en la regulación atencional. Por tanto, este biomarcador podría resultar especialmente útil en fases iniciales de la enfermedad, ya que capta simultáneamente la eficacia del seguimiento del estímulo y la estabilidad de la ejecución motora.

8

Conclusiones y líneas futuras

8.1. Conclusiones de los biomarcadores

El sistema fue validado en una muestra de 12 sujetos sanos de entre 6 y 60 años, lo que permitió caracterizar el comportamiento de los biomarcadores en población control. Este análisis ha permitido extraer conclusiones específicas y, además, constituye una línea base necesaria para su futura traslación a la monitorización temprana de la SCA2.

- **Latencia de arranque:** Es el tiempo desde la aparición del estímulo hasta el inicio del movimiento con el ratón. Mostró un aumento progresivo con la edad, coherente con la literatura sobre enlentecimiento motor y atencional [7, 41, 18]. Aunque los valores pueden estar influidos por el uso del ratón, la métrica capta de manera integrada la cadena estímulo–respuesta y podría ser útil como indicador preliminar de disfunción cerebelosa.
- **Pulsación de tecla correcta:** Mide la rapidez y precisión en la elección de la tecla en respuesta al cambio de color del estímulo visual. Se observó una curva en “U”, con tiempos de respuesta más elevados en la infancia y la vejez, y un rendimiento óptimo en la adultez joven. La precisión se mantuvo elevada en general, con errores concentrados en los más jóvenes. Este biomarcador refleja tanto la velocidad de procesamiento como la estrategia cognitiva de los participantes. [10, 34]
- **Duración de la pulsación:** Hace referencia al tiempo que el sujeto mantuvo la tecla presionada. No siguió una tendencia lineal con la edad, pero sí mostró una reducción clara de la variabilidad en la adultez temprana y un incremento en eda-

des avanzadas. Este biomarcador resulta útil para valorar la estabilidad del control motor fino, el cual se ve especialmente afectado en patologías cerebelosas [15, 12].

- **Alineación estímulo–cursor:** Es el porcentaje de tiempo y error medio en la alineación del cursor con el estímulo. La relación entre tiempo alineado y error no fue consistente en toda la muestra debido a valores atípicos en sujetos jóvenes. Tras excluir estos casos, se observa la tendencia esperada: mayor tiempo de alineación asociado a menor error. Este biomarcador integra aspectos motores y atencionales y podría ser especialmente valioso en fases iniciales de la SCA2.

8.2. Conclusiones del proyecto

El presente trabajo tiene como objetivo general implementar una herramienta multimodal para la evaluación conjunta de funciones motoras y cognitivas mediante una tecnología tipo juego serio. A lo largo del proyecto se han cumplido los objetivos específicos planteados: desde la revisión bibliográfica y la definición de biomarcadores relevantes, hasta el desarrollo de los módulos de software, la interfaz de usuario y la validación experimental en un grupo de participantes sanos de diferentes edades.

Este trabajo ha demostrado la viabilidad de una herramienta portátil para la evaluación multimodal de biomarcadores motores y cognitivos. Aunque la muestra fue reducida y el uso del ratón añade un componente manual que puede alterar ciertos resultados o agregar ruido, los resultados muestran patrones coherentes con la literatura sobre desarrollo y envejecimiento neuromotor.

De manera global, podemos considerar que la principal aportación de este proyecto reside en ofrecer un instrumento económico, asequible y portable que, a diferencia de tecnologías como la video-oculografía o el EEG, puede aplicarse en entornos clínicos con recursos limitados. Esto lo convierte en una herramienta potencial de prediagnóstico o cribado, complementaria a los métodos tradicionales.

En comparación con métodos habituales de evaluación neurológica, como el EEG o los registros con video-oculografía, la herramienta propuesta ofrece ventajas claras en accesibilidad y portabilidad. Puede ejecutarse en un ordenador convencional, no requiere

equipamiento especializado y permite obtener en pocos minutos métricas objetivas relacionadas con el control motor y cognitivo.

Además, la evaluación de estos procesos motores y cognitivos no se lleva a cabo de manera separada, sino combinada, lo cual resulta relevante dado que ambos comparten vías neuronales y se ven afectados de manera conjunta en diversas enfermedades neurodegenerativas.

Si bien el diseño inicial contemplaba el uso de señales electrooculográficas (EOG), la adaptación al ratón permitió completar la validación experimental de los biomarcadores y obtener información valiosa, aportando una visión más completa del proceso estímulo–percepción–respuesta motora.

8.3. Limitaciones encontradas

Durante el desarrollo del proyecto se identificaron varias limitaciones técnicas y metodológicas que condicionaron el enfoque final del estudio:

- **Imposibilidad de utilizar el dispositivo Bitalino (EOG):** La principal limitación fue la incapacidad para registrar señales electrooculográficas (EOG) de manera fiable. A pesar de que el canal horizontal era viable, el canal vertical presentó un nivel de ruido excesivo que no pudo ser mitigado mediante técnicas de filtrado. Este inconveniente técnico obligó a descartar el método de adquisición de señales inicialmente propuesto y a adaptar la prueba para un control manual con ratón.
- **Presencia de valores atípicos (*outliers*):** En el análisis de los datos del sensor se detectaron picos anómalos de gran magnitud que distorsionaban los resultados reales. Se constató que la aplicación de soluciones genéricas, como el recorte de la señal (*capping*) o filtros agresivos, resultaba contraproducente al alterar negativamente los datos de las pruebas válidas.
- **Desfase temporal sistemático (*offset*):** Se observó un retardo intrínseco del sistema de aproximadamente 1.3 segundos entre la presentación del estímulo en pantalla (*onset*) y la detección del movimiento del sensor. Este desfase derivaba en un

aumento de los tiempos de reacción medidos, requiriendo una corrección posterior en el análisis.

8.4. Posibles mejoras y desarrollos futuros

A partir de los resultados y las limitaciones identificadas en este trabajo, se proponen varias líneas de investigación y mejoras para futuras iteraciones de la herramienta.

- **Implementación del Registro Electrooculográfico (EOG):** La mejora más significativa sería superar las limitaciones técnicas encontradas con el ruido en la señal vertical del dispositivo Bitalino. La integración exitosa de la EOG permitiría volver al diseño original del proyecto, permitiendo el análisis directo de los biomarcadores con señales electrooculográficas, que son de gran relevancia clínica para el estudio de la SCA2. Alternativamente, también sería de interés explorar el uso de *eye trackers* como método no invasivo, capaz de registrar con alta precisión los movimientos oculares y complementar las medidas obtenidas con el ratón o la EOG.
- **Análisis Conductual mediante Grabación de Vídeo:** Se propone grabar a los participantes durante la ejecución de la prueba. Esto permitiría observar comportamientos sutiles como la vacilación antes de pulsar una tecla, la estrategia de posicionamiento de la mano o signos de fatiga, que resultan de interés a la hora de analizar los datos o crear estadísticas.
- **Estudio de Lateralidad Motora:** Sería de gran interés diseñar un protocolo experimental donde los participantes realicen la prueba en dos bloques separados, utilizando una mano distinta en cada bloque. Este enfoque permitiría comparar la destreza, el tiempo de reacción y la precisión entre la mano dominante y la no dominante de un mismo sujeto, ofreciendo información sobre posibles asimetrías en el control motor.
- **Ampliación de la Muestra:** Para aumentar la potencia estadística y la generalización de los resultados, sería interesante ampliar el grupo de estudio. Sería interesante analizar un número similar de diestros y zurdos para observar si existen

especificidades entre ambos grupos.

Referencias

- [1] ¿Qué son los pares craneales? Clínica Universidad de Navarra. Accedido: 12 de abril de 2025. 2023. URL: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/pares-craneales>.
- [2] S. Álvarez-Paradelo et al. «Multimodal neurophysiological study of SCA2 and SCA3 autosomal dominant hereditary spinocerebellar ataxias». En: *Revista de Neurología* (2011).
- [3] Roberto Antonio Becerra-García. «Technology for processing saccadic electro-oculograms in people with Spinocerebellar Ataxia type 2». Tesis doctoral. Universidad de Málaga, 2022. URL: <https://hdl.handle.net/10630/24739>.
- [4] L. Bertram y R. E. Tanzi. «Looking backward to move forward: Early detection of neurodegenerative disorders». En: *Science* 302.5646 (2003), págs. 830-834. DOI: [10.1126/science.1090349](https://doi.org/10.1126/science.1090349).
- [5] Jenish Bhandari, Pawan K. Thada y Debopam Samanta. «Spinocerebellar Ataxia». En: *StatPearls* (2023). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557816/>.
- [6] F. C. Borba et al. «Tract-specific spinal damage in SCA2, SCA3 and SCA6». En: *Journal of Neurology* 272.1 (2024), pág. 6. DOI: [10.1007/s00415-024-12791-6](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12791-6). URL: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12791-6>.
- [7] Roselia Bustamante Rojas. *Enlentecimiento Cognitivo en Adultos Mayores*. https://www.researchgate.net/profile/Roselia-Bustamante-Rojas/publication/328566696_ENLENTECIMIENTO_COGNITIVO_EN_ADULTOS_MAYORES/links/617ff84aa767a03c14dd64f6/ENLENTECIMIENTO-COGNITIVO-EN-ADULTOS-MAYORES.pdf. Accedido: 12 de abril de 2025. 2018.

- [8] Cun.es. *Neurodegenerativo*. Accedido: 14 mayo 2025. 2023. URL: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/neurodegenerativo>.
- [9] Sofía Fernández Blasco. *Procesado de señales electrooculográficas para el análisis de movimientos antisacádicos en sujetos sanos*. Trabajo Fin de Grado, Universidad de Málaga. Directores: Gonzalo Joya-Caparrós y Roberto Antonio Becerra-García. Departamento de Tecnología Electrónica. Málaga, España, sep. de 2024. URL: <https://hdl.handle.net/10630/38071>.
- [10] P. M. Fitts. «The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. 1954». En: *Journal of Experimental Psychology: General* 121.3 (1992), págs. 262-269. DOI: [10.1037//0096-3445.121.3.262](https://doi.org/10.1037//0096-3445.121.3.262).
- [11] Fundación Isabel Gemio. *Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social*. Accedido el 12 de abril de 2025. 2016. URL: <https://www.fundacionisabelgemio.com/wp-content/uploads/2016/03/Informe-NeuroAlianza-Completo.pdf>.
- [12] Pilar Garces et al. «Quantitative Oculomotor Assessment in Hereditary Ataxia: Discriminatory Power, Correlation with Severity Measures, and Recommended Parameters for Specific Genotypes». En: *Cerebellum* 23 (2024), págs. 121-135. DOI: [10.1007/s12311-023-01514-8](https://doi.org/10.1007/s12311-023-01514-8). URL: <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01514-8>.
- [13] Carlos R. Hernández-Castillo et al. «Unique degeneration signatures in the cerebellar cortex for spinocerebellar ataxias 2, 3, and 7». En: (2018).
- [14] S. Isernia et al. «Diagnostic Validity of the Smart Aging Serious Game: An Innovative Tool for Digital Phenotyping of Mild Neurocognitive Disorder». En: *Journal of Alzheimer's Disease* 83.4 (2021), págs. 1789-1801. DOI: [10.3233/JAD-210347](https://doi.org/10.3233/JAD-210347). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459394/>.
- [15] B.C. Jung, S.I. Choi, A.X. Du et al. «MRI Shows a Region-Specific Pattern of Atrophy in Spinocerebellar Ataxia Type 2». En: *Cerebellum* 11.2 (2012). Published online: 18 August 2011, págs. 272-279. DOI: [10.1007/s12311-011-0308-8](https://doi.org/10.1007/s12311-011-0308-8). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21850525/>.

- [16] Dae Hoon Kim et al. «Clinical, Imaging, and Laboratory Markers of Premanifest Spinocerebellar Ataxia 1, 2, 3, and 6: A Systematic Review». En: *Journal of Clinical Neurology* 17.2 (2021), págs. 187-199. DOI: [10.3988/jcn.2021.17.2.187](https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.187). URL: <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.187>.
- [17] Thomas Klockgether, Marcus Grobe-Einsler y Jennifer Faber. «Biomarkers in Spinocerebellar Ataxias». En: *The Cerebellum* 24 (2025). Open access, published online 24 May 2025, Article 104. DOI: [10.1007/s12311-025-01856-5](https://doi.org/10.1007/s12311-025-01856-5). URL: <https://doi.org/10.1007/s12311-025-01856-5>.
- [18] John W. Krakauer et al. «Generalization of motor learning depends on the history of prior action». En: *PLOS Biology* 4.10 (2006), e316. DOI: [10.1371/journal.pbio.0040316](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040316).
- [19] Fundación Pasqual Maragall. *Enfermedades neurodegenerativas*. Accedido: 14 mayo 2025. 2021. URL: <https://blog.fpmaragall.org/enfermedades-neurodegenerativas>.
- [20] Mario Mascalchi y Alessandra Vella. «Neuroimaging Biomarkers in SCA2 Gene Carriers». En: *International Journal of Molecular Sciences* 21.3 (2020), pág. 1020. DOI: [10.3390/ijms21031020](https://doi.org/10.3390/ijms21031020). URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21031020>.
- [21] Adriana Meli et al. «Diagnostic pathway in hereditary ataxias: a single-centre experience from 147 patients over 25 years». En: *Orphanet Journal of Rare Diseases* 19.1 (2024), pág. 134. DOI: [10.1186/s13023-024-03062-4](https://doi.org/10.1186/s13023-024-03062-4). URL: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03062-4>.
- [22] S. Mendoza Tarqui. «Apuntes de Neuroanatomía Funcional». Trabajo académico no publicado. 2024.
- [23] *Músculos del ojo humano*. Brill Pharma. s.f. URL: <https://www.brillpharma.com/partes-del-ojo-y-sus-funciones/musculos-del-ojo/>.

- [24] K. Nakamagoe, Y. Iwamoto y K. Yoshida. «Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration». En: *Science* 288.5467 (2000), págs. 857-859. doi: [10.1126/science.288.5467.857](https://doi.org/10.1126/science.288.5467.857).
- [25] Brandon Oubre et al. «Decomposition of Reaching Movements Enables Detection and Measurement of Ataxia». En: *Cerebellum* 20.6 (2021), págs. 811-822. doi: [10.1007/s12311-021-01247-6](https://doi.org/10.1007/s12311-021-01247-6).
- [26] Luis Velázquez Pérez et al. *Ataxia espinocerebelosa tipo 2: alteraciones prodrómicas del sistema corticoespinal y su impacto en la intervención temprana*. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba, Vol. 9, No. 3. En colaboración con Universidad Central de Las Villas “Marta Abreu” (UCLV) y Universidad de Tubingen, Alemania. 2019. URL: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/707/725>.
- [27] Stefan M. Pulst. «Spinocerebellar Ataxia Type 2». En: *GeneReviews*®. Ed. por Margaret P. Adam et al. University of Washington, Seattle, 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1275/>.
- [28] S. Rivaud-Pechoux et al. «Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type 2». En: *Annals of Neurology* 43.3 (1998), págs. 297-302. doi: [10.1002/ana.410430306](https://doi.org/10.1002/ana.410430306). URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1243594>.
- [29] R. Rodríguez Labrada. *Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Estudio de los movimientos oculares sacádicos en familias portadoras de la mutación SCA2*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2015. URL: <https://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=606>.
- [30] Ricardo Rodríguez-Labrada et al. «Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean». En: *The Cerebellum* 19.3 (2020), págs. 446-458. doi: [10.1007/s12311-020-01183-w](https://doi.org/10.1007/s12311-020-01183-w).
- [31] Roberto Rodríguez-Labrada et al. «Heritability of saccadic eye movements in spinocerebellar ataxia type 2: insights into an endophenotype marker». En: *Cerebellum & Ataxias* 4.19 (2017). doi: [10.1186/s40673-017-0078-2](https://doi.org/10.1186/s40673-017-0078-2). URL: <https://doi.org/10.1186/s40673-017-0078-2>.

- [32] Roberto Rodríguez-Labrada et al. «Insights into cognitive decline in spinocerebellar Ataxia type 2: a P300 event-related brain potential study». En: *Cerebellum & Ataxias* 6.1 (2019), pág. 3. DOI: [10.1186/s40673-019-0097-2](https://doi.org/10.1186/s40673-019-0097-2). URL: <https://doi.org/10.1186/s40673-019-0097-2>.
- [33] Francesca Rosini et al. «Eye movement changes in autosomal dominant spinocerebellar ataxias». En: *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 41.7 (2020), págs. 1719-1734. DOI: [10.1007/s10072-020-04318-4](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04318-4). URL: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04318-4>.
- [34] T. A. Salthouse. «Adult age and the speed-accuracy trade-off». En: *Ergonomics* 22.7 (1979), págs. 811-821. DOI: [10.1080/00140137908924659](https://doi.org/10.1080/00140137908924659).
- [35] W. Scherzed, E. R. Brunt y H. Heinsen. «Pathoanatomy of Cerebellar Degeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2) and Type 3 (SCA3)». En: *Cerebellum* 11 (2012), págs. 749-760. DOI: [10.1007/s12311-011-0340-8](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198871/). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198871/>.
- [36] Daniel R. Scoles y Stefan M. Pulst. «Spinocerebellar Ataxia Type 2». En: *GeneReviews* (2018). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1275/>.
- [37] C. Serrano y B. Navarro. *12 pares craneales*. Última revisión: 02 de noviembre de 2023. 2023. URL: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/12-pares-craneales>.
- [38] Hugo J. Spiers, Antoine Coutrot y Michael Hornberger. «Explaining World-Wide Variation in Navigation Ability from Millions of People: Citizen Science Project Sea Hero Quest». En: *Topics in Cognitive Science* 15.1 (2023), págs. 120-138. DOI: [10.1111/tops.12590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878689/). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878689/>.
- [39] Christopher D. Stephen y Jeremy D. Schmahmann. «Eye Movement Abnormalities Are Ubiquitous in the Spinocerebellar Ataxias». En: *Cerebellum* 18.6 (2019), págs. 1130-1136. DOI: [10.1007/s12311-019-01044-2](https://doi.org/10.1007/s12311-019-01044-2). URL: <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01044-2>.

- [40] S. Tezenas du Montcel et al. «Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes». En: *Brain* 137.9 (2014), págs. 2444-2455. doi: [10.1093/brain/awu182](https://doi.org/10.1093/brain/awu182).
- [41] E. Todorov y M. I. Jordan. «Optimal feedback control as a theory of motor coordination». En: *Nature Neuroscience* 5.11 (2002), págs. 1226-1235. doi: [10.1038/nn963](https://doi.org/10.1038/nn963).
- [42] L. Velázquez-Pérez et al. «Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana». En: *Revista de neurologia* 32.7 (2001), págs. 606-611. URL: <https://www.neurologia.com/32/7/10.33588/rn.3207.2000566>.
- [43] Luis Velázquez-Pérez et al. «Progression markers of Spinocerebellar Ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study». En: *Journal of the Neurological Sciences* 290.1-2 (2010), págs. 22-26. ISSN: 0022-510X. doi: [10.1016/j.jns.2009.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.12.013), URL: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.12.013>.
- [44] Tjhin Wiguna et al. «A Four-Step Method for the Development of an ADHD-VR Digital Game Diagnostic Tool Prototype for Children Using a DL Model». En: *Frontiers in Psychiatry* 11 (2020), pág. 829. doi: [10.3389/fpsyg.2020.00829](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00829).
- [45] P. S. Wolmer et al. «Distinct patterns of cerebral and spinal pathology along the spectrum of ATXN2-related disorders». En: *Journal of Neurology* 272.5 (2025), pág. 330. doi: [10.1007/s00415-025-13037-9](https://doi.org/10.1007/s00415-025-13037-9), URL: <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13037-9>.
- [46] World Health Organization. *Over 1 in 3 people affected by neurological conditions—the leading cause of illness and disability worldwide*. World Health Organization. 2024. URL: <https://www.who.int/es/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide>.

Apéndice A

Sistema oculomotor y movimientos oculares

A.1. Sistema oculomotor

El sistema oculomotor es la red neuronal encargada de controlar los movimientos de los ojos. Su función es esencial para una visión clara y estable, permitiendo fijar la mirada, seguir objetos y adaptar el enfoque visual. Este control depende de una coordinación precisa entre el cerebelo, el tronco encefálico y los músculos oculares.

Existen varios tipos de movimientos oculares, entre los que destacan las sácadas (movimientos rápidos para cambiar el foco de atención) y los de persecución suave (para seguir objetos en movimiento de forma fluida). Dado que el análisis de estos movimientos refleja la integridad de múltiples circuitos cerebrales, se ha convertido en una herramienta muy valiosa en la neurodiagnóstica. En el Anexo X se ofrece una descripción más detallada de los diferentes tipos de respuestas oculares.

Ver con claridad no depende únicamente de captar luz, sino también de que los ojos se muevan de forma coordinada.

El sistema oculomotor se encarga de controlar los movimientos del globo ocular, permitiendo fijar la mirada, seguir objetos en movimiento y mantener la estabilidad visual incluso durante desplazamientos de la cabeza.

Aunque estas funciones parecen automáticas, requieren una coordinación precisa entre estructuras del cerebro, el tronco encefálico y los músculos oculares. Estos últimos están

controlados por los nervios craneales III (oculomotor), IV (troclear) y VI (abducens), cuya acción conjunta permite realizar movimientos conjugados de ambos ojos, esenciales para mantener la visión binocular y la estabilidad de la imagen. [1, 37]

Los detalles sobre los músculos extraoculares y su inervación pueden consultarse en la Tabla ?? del Apéndice A y en la Tabla ?? del Apéndice B.

Además de ejecutar movimientos, los ojos también cumplen una función sensorial: recogen información visual del entorno (información aferente) y la envían a los centros motores del cerebro, que generan respuestas motoras reflejas o voluntarias.

Comprender el funcionamiento del sistema oculomotor es especialmente relevante en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como la SCA2, ya que la coordinación ocular suele verse alterada en etapas tempranas. Como se ha descrito en el estado del arte, los movimientos oculares ofrecen una vía objetiva y no invasiva para detectar cambios neurológicos incluso en fases presintomáticas. Por ello, este sistema no solo tiene interés funcional, sino también un valor diagnóstico creciente.

Comprender esta base funcional permite entender por qué los movimientos oculares constituyen una vía diagnóstica útil, y sienta las bases para el desarrollo de herramientas de evaluación como la que se propone en este trabajo.

A.2. Respuestas oculares

A.2.1. Reflejos oculares

Los reflejos oculares son las respuestas oculares más simples y son automáticas. Permiten adaptar la visión a diferentes entornos y proteger al ojo de daños externos. Entre los más relevantes encontramos:

Cuadro 1: Principales reflejos oculares y sus funciones

Reflejo	Función	Nervios implicados
Reflejo de parpadeo	Protege a la córnea, evitando su deshidratación y el contacto con objetos externos.	Activación → Trigémino (V), Cierre → Facial (VII)
Reflejo fotomotor	Ajusta el tamaño de la pupila ante la luz.	Oculomotor (III), vía parasimpática y simpática
Reflejo de acomodación	Ajusta el enfoque al cambiar de un objeto lejano a uno cercano y lograr una visión nítida.	Oculomotor (III), vía parasimpática

Estos reflejos afectan a ambos ojos simultáneamente y la respuesta es bilateral. Por ello, se generan respuestas en ambos al dirigirse luz a uno de ellos (constricción pupilar). [dragoi2020]

A.2.2. Movimientos oculares

El sistema oculomotor permite una amplia gama de desplazamientos precisos, fundamentales para fijar la mirada, seguir objetos en movimiento y mantener la estabilidad visual. Entre los principales tipos de movimientos oculares se encuentran [23, 22]:

Cuadro 2: Tipos de movimientos oculares y sus funciones

Movimiento	Descripción y función principal
Sacádico	Desplazamientos rápidos del ojo de un punto de fijación a otro, generalmente dirigidos hacia un nuevo estímulo visual.
Seguimiento o persecución suave	Movimientos lentos y continuos que permiten seguir un objeto en movimiento de forma fluida a lo largo de su trayectoria.
Fijación	Permite mantener la mirada estable en un objeto estático. Aunque parece inmóvil, implica pequeños movimientos involuntarios (micro-sácadas, microtemblores y derivas).
Optocinético	Movimientos involuntarios que estabilizan la imagen retiniana cuando la cabeza gira de forma sostenida o el entorno visual se desplaza.
Vestíbulo-ocular (VOR)	Compensa los movimientos de la cabeza para mantener la mirada fija en un objeto, mediante movimientos oculares contrarios.
Convergencia	Ambos ojos giran hacia la línea media para enfocar objetos cercanos, manteniendo la imagen enfocada.

En conjunto, todos estos mecanismos permiten una visión funcionalmente estable y adaptativa al entorno dinámico. La disfunción de este sistema puede comprometer gravemente la calidad de vida del paciente

A.3. Relación entre movimientos oculares y SCA2

Como se explicó en la sección 2.4 de este documento, la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 se origina por la expansión anormal de repeticiones CAG en el gen ATXN2, lo que da lugar a una proteína alterada que se acumula en distintas regiones del cerebro y desencadena un proceso de degeneración progresiva.

Las zonas más afectadas por esta neurodegeneración son el cerebelo, el tronco encefálico (especialmente la protuberancia), los ganglios basales y la corteza frontal. Estas áreas son

especialmente vulnerables debido a que presentan una alta expresión del gen ATXN2, una elevada demanda metabólica y un papel clave en la regulación del movimiento y la coordinación.

Estudios neuropatológicos, como [35], han evidenciado una pérdida significativa de células de Purkinje y una atrofia marcada de las capas cerebelosas externas en pacientes con SCA2. Estos hallazgos confirman el deterioro estructural que tiene lugar en regiones estrechamente vinculadas con la coordinación motora fina, incluidos los movimientos oculares.

Debido a que estas regiones están directamente implicadas en la planificación, inicio y coordinación de los movimientos oculares voluntarios y reflejos, su deterioro provoca alteraciones características del sistema oculomotor. Entre ellas se encuentran:

- **Sácadas lentas:** Movimientos oculares rápidos y precisos que se vuelven más lentos, dificultando el cambio de enfoque entre distintos puntos de atención.
- **Sácadas hipométricas o hipermétricas:** Movimientos incompletos o excesivos que obligan a realizar correcciones para fijar adecuadamente la mirada.
- **Aumento de la latencia sacádica:** Mayor tiempo de reacción para iniciar el movimiento ocular hacia un nuevo estímulo.
- **Dificultades en tareas de antisácadas:** Problemas para inhibir respuestas automáticas, lo que refleja afectación en las funciones ejecutivas.

Estas anomalías pueden detectarse incluso en fases presintomáticas, antes de que se manifiesten signos motores evidentes. Por ello, el análisis de los movimientos oculares representa una herramienta valiosa para la detección temprana de la enfermedad.

Estudios como el de [13] han demostrado que cada subtipo de ataxia espinocerebelosa presenta un patrón característico de degeneración cerebelosa, estrechamente asociado a síntomas específicos. En el caso de la SCA2, la atrofia se localiza especialmente en regiones involucradas en el control motor ocular. A su vez, la investigación de [2] documentó alteraciones neurofisiológicas en el tronco encefálico de pacientes con SCA2, reforzando la relación entre esta degeneración y los signos oculomotores observados.

Por tanto, el estudio de los movimientos oculares en SCA2 no solo ayuda al diagnóstico precoz, sino que también permite comprender mejor la progresión de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida.

Apéndice B

Las enfermedades neurodegenerativas: definición y características generales

La complejidad de las enfermedades neurodegenerativas refleja la extraordinaria complejidad del cerebro humano, órgano que gobierna nuestras funciones vitales, emociones y pensamientos.

Se caracterizan por una degeneración progresiva y muerte neuronal en el cerebro y/o en otras zonas del sistema nervioso central o periférico. Pueden ser hereditarias o esporádicas y sus manifestaciones neuropatológicas y clínicas son diversas, ya que dependen de los grupos neuronales o áreas cerebrales afectadas. [19]

Aun así, comparten características comunes como una progresión crónica de los síntomas, la inexistencia de cura (aunque existen tratamientos paliativos), y el daño neuronal selectivo, que afecta a grupos o regiones específicas del sistema nervioso. Su etiología es multifactorial, combinando factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Además, cursan con una fase preclínica silenciosa, en la que los cambios cerebrales se desarrollan de forma progresiva y asintomática, a menudo durante años antes de la aparición de los primeros signos clínicos [8]

La complejidad del diagnóstico radica en que algunas enfermedades neurodegenerativas comparten rasgos clínicos, así como en la inexistencia de herramientas diagnósticas capaces de identificarlas de manera precisa.

Las causas que desencadenan un proceso neurodegenerativo son desconocidas. No obstante, se han propuesto varios factores, que pueden agruparse en cuatro categorías principales [8]:

- **Factores genéticos:** mutaciones en genes específicos que predisponen al daño neuronal. En la mayoría de los casos, la genética tiene una alta influencia, aunque no suele ser determinante, salvo en enfermedades como la de Huntington.
- **Estrés oxidativo:** desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del organismo, dañando las estructuras celulares.
- **Acumulación de proteínas:** depósitos anormales de proteínas como el beta-amiloide o la alfa-sinucleína en las neuronas.
- **Inflamación crónica:** respuesta inflamatoria sostenida que contribuye al daño neuronal.

La evolución y la esperanza de vida tras el diagnóstico varían ampliamente, pudiendo superar los 20 años en algunos casos. [19]

Dado su carácter irreversible, los tratamientos actuales buscan mantener la autonomía del paciente y mejorar su calidad de vida mediante abordajes farmacológicos, rehabilitación, soporte psicológico y cambios en el estilo de vida.

Apéndice C

Manual de usuario

C.1. Objeto

Esta herramienta consiste en un juego de ordenador interactivo diseñado como alternativa de uso en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. En concreto, este trabajo aborda la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 (SCA2). Evalúa tanto el movimiento del cursor en pantalla (controlado por un ratón) guiado por el paciente como su respuesta cognitiva, a través de distintos estímulos (colores, posiciones y teclas a pulsar). Permite registrar datos útiles que luego pueden utilizarse en el diagnóstico clínico. La idea inicial es constituir una alternativa a los análisis genéticos y realizar estas pruebas en personas que tengan sospecha de padecer la enfermedad o sean familia de portadores para conseguir pre diagnosticar (incluso años antes de la aparición visible de la enfermedad) una anomalía neurodegenerativa.

C.2. ¿Quién debe usarla?

- **Usuarios finales:** Pacientes con sospecha de enfermedades neurodegenerativas. En el caso de este trabajo, se centra en pacientes con SCA2 o descendencia de portadores o enfermos.
- **Operadores:** Profesionales de la salud o personal investigador capacitado.

C.3. Requisitos técnicos

- Ordenador con Windows o Linux.
- Pantalla de cualquier tamaño (el juego se adapta automáticamente a su tamaño tomando sus valores de ancho y alto).

- Teclado estándar. Se excluyen caracteres especiales como la "ñ", para se pueda ser empleado de manera internacional.
- Ratón

No se requiere instalación: se ejecuta directamente desde un archivo ejecutable.

C.4. Cómo empezar

1. Abrir el archivo ejecutable.
2. Leer las instrucciones en pantalla: título del juego, breve descripción y teclado con la guía de colores y teclas válidas para cada uno. Esta ayuda no volverá a mostrarse a lo largo del juego, ni será posible acceder a ella mediante desplegados o botones de ayuda, por lo que deben memorizarse.
3. Pulsar la tecla `Espacio` para iniciar.

C.5. Instrucciones para el paciente

C.5.1. Objetivo

Dirigir el cursor (mediante movimiento del ratón) al círculo blanco tras su aparición en un punto aleatorio de la pantalla. Para mejorar el aspecto lúdico del juego, el cursor se presenta como un emoticono de ojos. Cuando el cursor se alinee con el estímulo visual, éste cambiará de color de manera aleatoria entre verde y azul. Entonces, el paciente deberá pulsar una de las teclas válidas para ese color lo más rápido posible.

C.6. Estructura de cada ronda (hasta 15 iteraciones)

1. Aparece un círculo blanco (estímulo) en una posición aleatoria y se inicia la cuenta atrás de un temporizador de 20 segundos.
2. El paciente alinea el cursor con el centro del estímulo.
3. Al alinearse, el estímulo cambia aleatoriamente a verde o azul.

4. El paciente pulsa una tecla.
5. Si la respuesta es correcta: se avanza a la siguiente iteración, volviendo al paso 1 de este esquema.
6. Si la tecla es incorrecta: el círculo se vuelve rojo y se muestra un mensaje de error, indicando que tiene otra oportunidad. Se permite volver a intentar hasta un total de 3 fallos, momento en el que se pasa a la siguiente iteración, volviendo al paso 1 de este esquema.
7. Si se acaba el tiempo (20 s): se avanza automáticamente a la siguiente iteración, volviendo de nuevo al paso 1 de este esquema.

C.7. Detalles del estímulo

1. Cuando ocurre una alineación, el estímulo cambia de color de manera aleatoria entre verde y azul, guardándose este valor en una variable `alignment_color`.
2. Si se pierde la alineación: el círculo vuelve a blanco (color por defecto del estímulo durante la prueba).
3. Al re-alinearse: recupera el color guardado previamente en `alignment_color`.
4. Si tiene lugar un fallo, el color del estímulo cambia a rojo. Tras un tiempo determinado (`error_display_time`) el estímulo vuelve a `alignment_color`, siempre que no haya tenido lugar la desalineación, en cuyo caso se volvería al punto 2 del presente esquema.
5. Al pasar a la siguiente iteración, el estímulo aparecerá a una distancia mínima de 6 cm y con simetría respecto al anterior (horizontal, vertical o diagonal).

C.8. Registro de datos

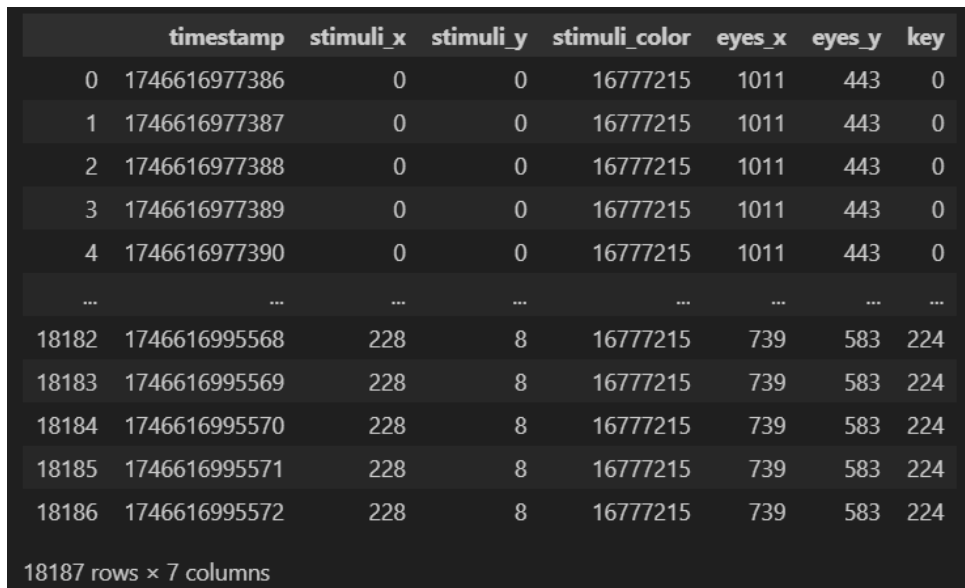
Los datos obtenidos durante las sesiones experimentales se organizan en estructuras tipo *DataFrame*, proporcionadas por la librería *Pandas* de Python.

Una vez procesados, los *DataFrames* se guardan en formato *.Parquet*, que facilita

su posterior lectura y análisis de manera eficiente gracias a su estructura tabular. Se almacenan los siguientes datos:

- Tiempo de aparición del estímulo.
- Posición del estímulo en 2D.
- Posición de la mirada en 2D.
- Color tras alineación.
- Tecla pulsada y tipo de evento. Si se ha pulsado la tecla (evento `KeyPress`) aparece en mayúsculas, en cambio, si se ha soltado (evento `Keyup`), aparece en minúsculas.

A continuación, se muestra una imagen del contenido de un fichero `.parquet`:



	timestamp	stimuli_x	stimuli_y	stimuli_color	eyes_x	eyes_y	key
0	1746616977386	0	0	16777215	1011	443	0
1	1746616977387	0	0	16777215	1011	443	0
2	1746616977388	0	0	16777215	1011	443	0
3	1746616977389	0	0	16777215	1011	443	0
4	1746616977390	0	0	16777215	1011	443	0
...
18182	1746616995568	228	8	16777215	739	583	224
18183	1746616995569	228	8	16777215	739	583	224
18184	1746616995570	228	8	16777215	739	583	224
18185	1746616995571	228	8	16777215	739	583	224
18186	1746616995572	228	8	16777215	739	583	224

18187 rows × 7 columns

Figura 23: Esquema de fichero `.parquet`

Guardado del archivo `.parquet`

El archivo generado se guarda automáticamente en la carpeta personal del usuario del sistema operativo, utilizando la función `expanduser("~/")`.

El nombre del archivo se genera dinámicamente a partir de la fecha y hora en la que se inició el guardado, con el formato:

AAAAMMDD_HHMMSS.parquet

Por ejemplo, si el nombre de usuario es Ana, el archivo se guardará en:

C:\Usuarios\Ana\20250507_132315.parquet

Este archivo contiene todos los eventos registrados durante la sesión del juego y puede ser utilizado posteriormente para su análisis.

A continuación, se muestra un esquema visual para acceder a estos ficheros:

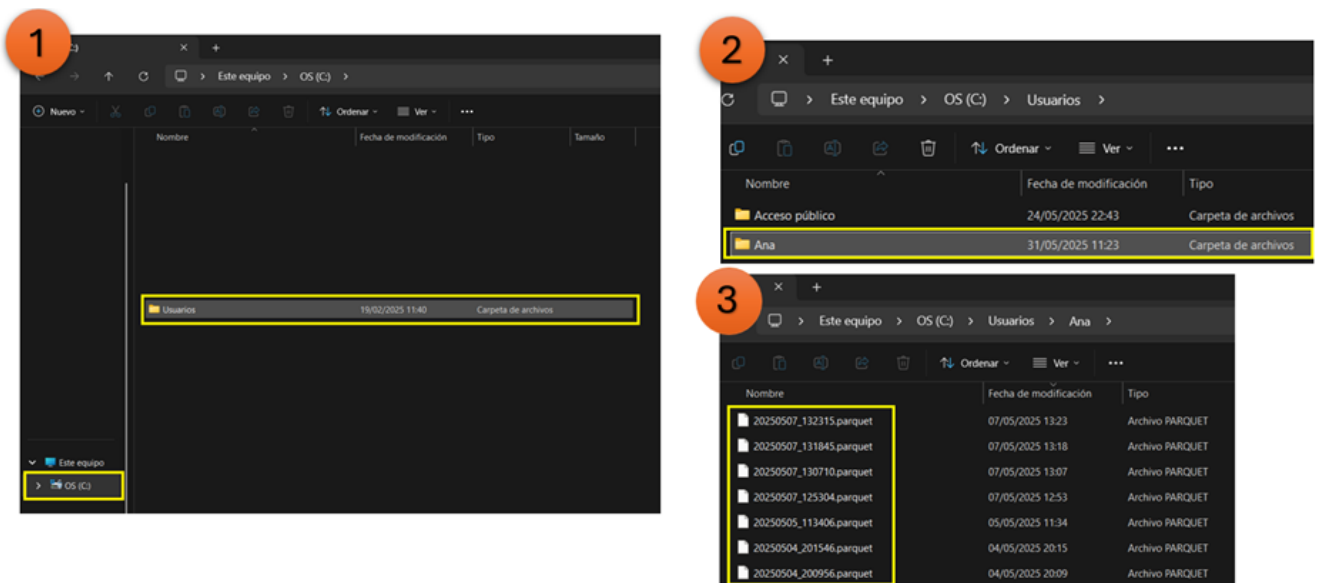


Figura 24: Ruta de guardado de archivos .parquet en máquina local

C.9. Errores comunes y soluciones

C.10. Análisis de datos

Los datos obtenidos se analizan utilizando Jupyter Lab, un entorno interactivo basado en Python. Se procesan con bibliotecas como pandas para cargar los archivos .parquet que permiten calcular y generar gráficas de biomarcadores como:

- Start Latency (tiempo hasta iniciar el movimiento ocular).
- Right Keypress (precisión al responder).

Cuadro 3: Posibles problemas durante la prueba y sus soluciones

Problema	Causa común	Qué hacer
El círculo no cambia de color	No está habiendo alineación precisa	Mover los ojos hacia el centro del estímulo (círculo).
No se registra la tecla	Tiempo agotado o tecla incorrecta	Reintentar en la misma iteración.
El círculo cambia a rojo	Ha presionado una tecla incorrecta	Recordar el conjunto de teclas correctas para ese color y reintentar.
No se guarda el archivo de datos	Error o cierre inesperado	Reiniciar y repetir la prueba.
El cursor no se mueve	Fallo en el sistema de entrada de ratón	Verificar conexión y reiniciar.

- Released Key (duración de la pulsación).
- Is Aligned (tiempo alineado con el estímulo).

Gracias a este análisis podemos extraer información relevante sobre la respuesta ocular y motora del paciente, facilitando una interpretación clínica.

C.11. Contacto

Para cualquier duda, sugerencia o incidencia relacionada con el uso de esta herramienta, puede contactar con la desarrolladora: **Ana Barrio Laguna**

Estudiante de Ingeniería de la Salud, especialidad en Ingeniería Biomédica

Universidad de Málaga

Correo electrónico: abarriol@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

| uma.es

E.T.S de Ingeniería Informática
Bulevar Louis Pasteur, 35
Campus de Teatinos
29071 Málaga

E.T.S. DE INGENIERÍA INFORMÁTICA