

Aprendizaje automático para identificar episodios de esquizofrenias tratadas con clozapina

Julieta Guadalupe Rodríguez-Ruiz, Carlos Eric Galván-Tejada,
Jorge Issac Galván-Tejada, Hamurabi Gamboa-Rosales,
José María Celaya-Padilla

Universidad Autónoma de Zacatecas,
Unidad Académica de Ingeniería Eléctrica,
México

{jr.ruiz68, ericgalvan, gatejo,
hamurabigr, jose.celaya}@uaz.edu.mx

Resumen. El aprendizaje automático ha sido bastante utilizado en el campo del cuidado de la salud para lograr asistencia en el diagnóstico, detección temprana de padecimientos, monitoreo de pacientes, monitoreo de tratamientos e incluso sub clasificación de enfermedades. Para la psiquiatría de precisión, este tipo de técnicas de inteligencia artificial se vuelven primordiales para dar un mejor estilo de vida a los pacientes. La esquizofrenia es uno de los desórdenes psiquiátricos que causa mayores efectos negativos tanto en los pacientes como en sus familiares y, al menos 30 % de ellos tienen algún tipo de resistencia al tratamiento. La clozapina es un medicamento neuroléptico que se ha establecido como la primera opción para este tipo de pacientes. Sin embargo, es necesario aumentar la cantidad de investigación sobre este tipo de pacientes y su tratamiento para corroborar su eficacia y descartar posibles efectos secundarios. Existen diversos enfoques sobre los datos que pueden utilizarse con pacientes psiquiátricos para lograr identificar tratamientos, eficacia y respuesta, entre ellos destaca el uso de imagen de resonancia magnética, datos clínicos y datos de actividad física. En este trabajo se presenta una clasificación de episodios de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que usan clozapina como tratamiento y pacientes que usan otro tipo de neurolépticos. La clasificación se realiza empleando una señal de actividad física recolectada a través de un acelerómetro minuto a minuto, el mejor modelo obtuvo una exactitud de 0.81 usando Regresión Logística y episodios de día completos. Este tipo de modelo puede hacer sinergia con otros análisis para una atención integral de pacientes con esquizofrenia.

Palabras clave: Clozapina, actividad física, clasificación, aprendizaje automático.

Machine Learning for Identifying Episodes of Schizophrenias Treated with Clozapine

Abstract. Machine learning has been widely used in the field of health care to assist in diagnosis, early detection of conditions, patient monitoring, treatment

monitoring and even sub-classification of diseases. For precision psychiatry, this type of artificial intelligence techniques become essential to give patients a better lifestyle. Schizophrenia is one of the psychiatric disorders that causes the greatest negative effects on both patients and their families, and at least 30% of them have some type of resistance to treatment. Clozapine is a neuroleptic medication that has been established as the first option for this type of patient. However, it is necessary to increase the amount of research on this type of patients and their treatment to corroborate its effectiveness and rule out possible side effects. There are several approaches to data that can be used with psychiatric patients to identify treatments, efficacy, and response, including the use of magnetic resonance imaging, clinical data, and physical activity data. This paper presents a classification of episodes of patients diagnosed with schizophrenia who use clozapine as treatment and patients who use other types of neuroleptics. The classification is made using a signal of physical activity collected through an accelerometer minute by minute, the best model obtained an accuracy of 0.81 using Logistic Regression and full day episodes. This type of model can synergize with other analyzes for comprehensive care of patients with schizophrenia.

Keywords: Clozapine, physical activity, classification, machine learning.

1. Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad grave que afecta alrededor del 1% de la población y a pesar de su baja prevalencia, se mantiene en las principales causantes de discapacidad tanto laboral como en el ámbito personal [19].

Entre los principales síntomas se encuentran alucinaciones, delirios, deterioro cognitivo, depresión, manía, trastorno compulsivo, entre otros, estos síntomas deben perdurar por al menos un mes para ser diagnosticados como causados por esquizofrenia [17]. Es un padecimiento que generalmente aparece durante la niñez o juventud a raíz de posibles cambios abruptos en la interacción cotidiana con su entorno [4].

Su descripción, técnicas de diagnóstico, clasificaciones y posibles tratamientos se encuentran en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM por sus siglas en inglés), cuyos conceptos se han modificado y actualizado acorde a las ediciones publicadas y el conocimiento nuevo adquirido [17].

La clozapina se conoce como la primera opción de tratamiento para esquizofrenias con resistencia al tratamiento y cuyos síntomas no se ven afectados por los neurolepticos convencionales [10]. Sin embargo, es un tratamiento aún en etapa experimental y se requiere un monitoreo constante y eficiente para evitar efectos secundarios graves a mortales [5].

Es importante señalar que el promedio de psiquiatras por cada 100 mil habitantes alrededor del mundo es de 4.1, y en México, al menos en la mitad del país, tenemos una taza de menos de dos psiquiatras por cada 100 mil habitantes [9]. La psiquiatría se mantiene en constante actualización y a la par del avance tecnológico, se han optado por nuevas técnicas para el mayor conocimiento de este y otros padecimientos, como el uso

de inteligencia artificial usando diferentes tipos de datos como imágenes, biomarcadores, entre otros.

Con el afán de aprovechar la gran cantidad de datos que se generan actualmente y la necesidad de incrementar la eficiencia en la atención médica para la población, se han introducido diversas técnicas para la asistencia en el diagnóstico, monitoreo de tratamiento, identificación temprana de enfermedades, entre otras, usando inteligencia artificial [7, 15].

Debido a la complejidad para diagnosticar y tratar la mayoría de las enfermedades, se requiere un esfuerzo conjunto para resolver los retos que se presentan en el sector de cuidados de la salud. Para ello se ha recomendado recolectar datos desde el hogar del paciente a través de dispositivos que puedan vestirse y combinarlos con datos clínicos recolectados por médicos y otros especialistas [8].

El uso de actígrafos han mostrado gran capacidad para reconocer patrones de comportfunamiento en la actividad física de pacientes con esquizofrenia y depresión, incluso se ha podido reconocer una reducción significativa de actividad durante las horas de sueño en pacientes con esquizofrenia usando clozapina [1, 13].

En otra revisión sistemática, Wee, Z. Y., Yong et al. incluyeron 38 estudios donde se utilizan satisfactoriamente distintos actígrafos para la recolección de datos de actividad física y, con ello, diferenciar entre pacientes con esquizofrenia y controles (personas sin enfermedades psiquiátricas) [18].

Los actígrafos están compuestos regularmente por un acelerómetro y algún dispositivo de almacenamiento, debido a los resultados que se han obtenido con este y otros padecimientos se ha catalogado como dispositivo médico capaz de monitorear pacientes [16].

Existen otro tipo de investigaciones además del uso de actividad física, entre los más destacados está el trabajo de Bo Caol et al. donde usando imágenes de resonancia magnética en estado de reposo, obtienen un mapa de conexiones funcionales de diversas regiones corticales. Esto con objetivo de identificar los primeros episodios de pacientes esquizofrénicos sin tratamiento previo con un 78.6 % de precisión y 82.5 % para la predicción de la respuesta al tratamiento [2].

En este artículo se presenta la clasificación de esquizofrenias tratadas con clozapina y otro tipo de tratamientos. Usando actividad física diaria se pretende encontrar un modelo que logre identificar patrones entre los niveles de actividad física de un paciente que tiene en su tratamiento el medicamento clozapina y con ello diferenciarlos de aquellos episodios que correspondan a un paciente sin tratamiento de clozapina.

2. Materiales y métodos

2.1. Recolección de datos

El conjunto de datos utilizado para este experimento se titula *Psykose* y fue publicado bajo licencia exclusiva para investigación y enseñanza. Está conformado por archivos CSV (Comma Separated Values, por sus siglas en inglés) de 22 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 32 personas saludables, controles. Cada archivo contiene tres columnas con la fecha, el minuto y la actividad del paciente. El valor de actividad

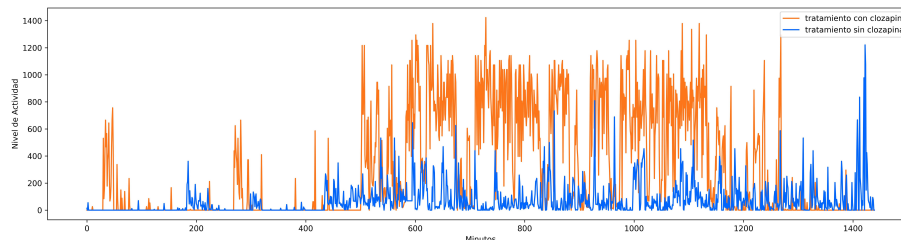


Fig. 1. Gráfica de comparación entre la señal de actividad física durante 24 h de un paciente con esquizofrenia y tratamiento con clozapina contra uno sin tratamiento con clozapina.

física se obtuvo usando un piezoeléctrico embebido en un actígrafo llamado Actiwatch, Cambridge Neurotechnology Ltd, England, model AW4, cuya frecuencia de muestreo es de 32Hz y contabiliza los movimientos mayores a 0.05g, de esta manera de cada minuto se tiene un conteo de movimientos proporcional a la cantidad de actividad motriz que se tuvo. El actígrafo se colocó en la muñeca derecha de cada paciente y cada control por 13 días en promedio [11].

Además de contar con la actividad de cada paciente, se incluye otro archivo CSV con información acerca de los pacientes incluidos en la recolección de los datos, donde se presenta información como rango de edad, tipo de esquizofrenia, padecimiento de migraña, calificación de la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica (BPRS, por sus siglas en inglés), si se usa clozapina en el tratamiento, si se usa un estabilizador emocional, edad de la primera hospitalización, entre otros.

2.2. Preprocesamiento

Debido a que el objetivo es identificar el tratamiento entre los pacientes con padecimiento de esquizofrenia, solo se utilizaron sus datos de actividad física. Una vez identificados aquellos pacientes que tuvieron tratamiento con clozapina mientras se recolectaban los datos, se concatenaron los distintos archivos CSV en uno solo. Con ello se obtiene un solo archivo para los que tuvieron tratamiento con clozapina y otro para los que no.

Teniendo los datos agrupados en una sola matriz, se utilizó la traspuesta para obtener un solo arreglo de toda la señal de actividad física. Para segmentar la señal de actividad física y convertir una sola señal en episodios, se utilizó una ventana de 1440 minutos. De esta manera se generan observaciones de un día, cada una con un conteo de actividad por minuto, siendo esto último las características (columnas) de cada observación (renglón).

Finalmente, los días incompletos, es decir, las observaciones que no alcanzaron los 1440 minutos de un solo día, fueron eliminadas para evitar datos faltantes, en total se eliminaron 86 observaciones. En la Figura 1 se puede observar la comparación de las señales de actividad física de un paciente esquizofrénico que usa clozapina y otro que no; es evidente las diferencias entre ambas señales, principalmente el aumento de la actividad física a través del uso de clozapina.

Los primeros 420 minutos corresponden al lapso de las 00:00 horas hasta las 07:00, el cual correspondería al tiempo de sueño. Berle, J. O. et al. utilizaron el mismo conjunto

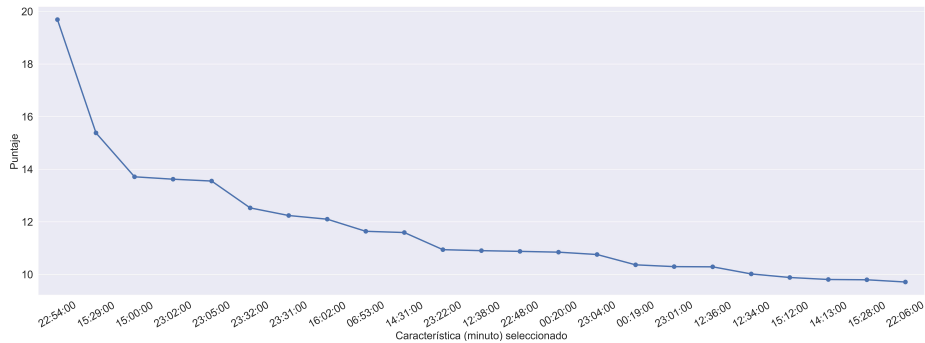


Fig. 2. Gráfica con las mejores veintitrés características seleccionadas a través del puntaje.

de datos para hacer un análisis estadístico de las señales y encontraron que los pacientes que usan clozapina tienen mayor estabilidad en la actividad física diaria y ciclos de sueño más estables y duraderos [1].

2.3. Reducción de dimensionalidad

A pesar de que diversos algoritmos de aprendizaje automático tienen la capacidad de clasificar usando datos complejos y de dimensiones elevadas, se recomienda simplificar los modelos para evitar redundancia o ruido en los datos y lograr mayor precisión [20]. En este caso se realizó una selección secuencial de características hacia adelante, este algoritmo toma una a una cada característica y decide si seleccionarla o eliminarla del conjunto dependiendo si la exactitud aumenta o disminuye.

El selector secuencial de características se implementó con Regresión Logística (RL) y una validación cruzada de 5 observaciones. Y, para definir si se queda o no la característica nueva seleccionada, se tomó en cuenta la exactitud en la clasificación de los episodios. Una vez realizada la selección se obtuvo que el mejor modelo para la clasificación está formado por veintitrés características y para obtenerlas se ponderó cada una usando el valor F de ANOVA entre ellas. En la Figura 2 se pueden observar los puntajes obtenidos de las mejores características obtenidas para formar el modelo de clasificación.

2.4. Aprendizaje automático

El aprendizaje automático puede tener dos objetivos; aprendizaje supervisado, algoritmos que basados en un entrenamiento identifican patrones en los datos para separarlos en clases, o aprendizaje no supervisado, cuyos algoritmos no tienen un entrenamiento previo y automáticamente intentan descubrir patrones que les permitan agrupar o clasificar los datos.

En este caso se optó por los algoritmos supervisados Random Forest (RF), Super Vector Machine (SVM), y Regresión Logística (RL), cuyos resultados en el campo de la psiquiatría han sido favorables [3].

Los tres algoritmos fueron entrenados con el 70 % de los datos, lo que corresponde a 140 instancias con 23 características. Y el entrenamiento se realizó con las 60 observaciones restantes.

Evaluación. Para llevar a cabo la evaluación de cada uno de los modelos es necesario calcular distintas métricas basadas en las principales salidas que obtenemos de clasificaciones binarias; verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP), y falsos negativos (FN). Estas medidas son los conteos de instancias clasificadas correcta o incorrectamente y de qué manera fueron clasificadas. Con estos conteos obtenemos métricas como precisión, exhaustividad, medida F1 y la exactitud.

La precisión es la proporción de verdaderos positivos correctos, es decir, del total de clasificaciones marcadas como positivas, cuántas realmente eran positivas, se puede calcular con la ecuación 1:

$$\text{precision} = \frac{VP}{VP + FP}. \quad (1)$$

La exhaustividad, ecuación 2, calcula el total de instancias clasificadas como positivas y que realmente son positivas:

$$\text{exhaustividad} = \frac{VP}{VP + FN}. \quad (2)$$

La medida F1, como se muestra en la ecuación 3 calcula el promedio entre la precisión y la exhaustividad, permitiendo conocer de manera general cómo se comporta el modelo hablando específicamente de las clasificaciones positivas.

$$F1 = 2 \times \frac{\text{precision} \times \text{exhaustividad}}{\text{precision} + \text{exhaustividad}}. \quad (3)$$

Y, finalmente la exactitud se define en la ecuación 4:

$$\text{exactitud} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}. \quad (4)$$

La exactitud obtiene la proporción de clasificaciones hechas correctamente sin importar si fuese una clasificación positiva o negativa. Nos da el comportamiento general del modelo teniendo en cuenta ambas clases. Es necesario retomar distintas métricas para observar qué tan bueno es un modelo para clasificar una clase o la otra.

3. Resultados

Del ranking de características seleccionadas para formar el modelo se puede observar que 12 de ellas, poco más de la mitad, son de los minutos entre las 10 pm y las 12:30 am. Y, el resto son minutos de entre las 12:30 pm y las 4:30 pm.

Estos horarios se pueden relacionar con horarios de poca actividad, ya sea por los momentos previos al sueño o por la tarde relacionarlo con horario de comida. Es importante recalcar esto porque entonces estos horarios de baja actividad física son los que están marcando una diferencia significativa en las señales.

Tabla 1. Resultados de la clasificación de episodios de pacientes que sufren esquizofrenia usando clozapina.

Model		Precisión	Exhaustividad	F1	Exactitud
Regresión Logística	0	0.82	0.93	0.87	0.81
	1	0.80	0.60	0.69	
Random Forest	0	0.78	0.95	0.85	0.78
	1	0.82	0.45	0.58	
Super Vector Machine	0	0.77	0.75	0.76	0.68
	1	0.52	0.55	0.54	

0 = tratamiento sin clozapina, 1 = tratamiento con clozapina

La clozapina funciona sobre sistema nervioso central y se recomienda su prescripción únicamente si se ha probado con al menos otros dos medicamentos. Este medicamento intenta regular los ciclos circadianos del paciente y reducir considerablemente los brotes psicóticos. Por lo tanto, el hecho de que estos momentos de menor nivel de energía nos describa mucho mejor la señal que el total de 1440 minutos, puede señalar que efectivamente los pacientes con uso de clozapina tienden a regular y tener actividades más estables que aquellos pacientes que no incluyen clozapina en su tratamiento. Una vez obtenido el conjunto con las actividades seleccionadas, se ejecutaron los algoritmos de aprendizaje automático RL, RF y SVM usando lenguaje Python y la librería de sklearn. Los resultados obtenidos por cada modelo se pueden observar en el cuadro 1.

Los algoritmos de regresión se basan en buscar relaciones entre las variables independientes para describir o identificar a la variable dependiente, en contraste con los algoritmos de árboles de decisiones, donde asemejando un diagrama de flujo utiliza los datos para tomar decisiones.

RF, es un algoritmo de aprendizaje automático supervisado que genera varios árboles de decisiones y selecciona los más eficientes para realizar la clasificación [6]. Y SVM, a su vez buscando las relaciones entre las variables independientes, realiza un análisis de regresión para construir un hiperplano con el mayor rango posible y con ello realizar la clasificación [12].

El mejor modelo para esta clasificación fue el de Regresión Logística, donde se obtuvo un 81 % de exactitud en la clasificación. Se debe recalcar que el 30 % con el que se probó cada modelo corresponde a 60 instancias, pero los valores de precisión y exhaustividad son calculados por el total de cada clase y son proporcionales.

De este modelo de RL y del resto se puede observar una mayor capacidad de reconocer episodios de pacientes sin clozapina en su tratamiento que aquellos que usan clozapina. Para el modelo de RL la exhaustividad de la clase con clozapina es de 60 % en contraste con la precisión de 80 % y la exhaustividad de pacientes sin clozapina en 93 %, esto indica que se están confundiendo más pacientes con clozapina y se les está clasificando como pacientes que no usan clozapina.

El segundo modelo con mayor exactitud es el de RF con 78 % y finalmente SVM con 68 %. Ambos tienen una mayor capacidad de reconocer actividad física de pacientes que no usan clozapina.

4. Conclusiones y trabajo futuro

Finalmente, se obtuvo un modelo con la exactitud adecuada para que a través de señal de actividad física se pueda reconocer el tratamiento de clozapina en pacientes esquizofrénicos con 80 %.

Este reconocimiento de tratamiento puede aportar en el análisis de eficacia del medicamento mediante la observación de los minutos específicos donde se está obteniendo mejor resultado, además de un posible seguimiento de los síntomas para observar si existe o no una diferencia a los pacientes que no tienen el tratamiento.

Algunas de las investigaciones previas mencionadas en la introducción se limitan a realizar un análisis estadístico de las señales. En este artículo proponemos un modelo de clasificación con un 81 % de exactitud al clasificar. Sin embargo, se puede ser más exhaustivo, para el trabajo futuro, un análisis univariado de esos veintitrés minutos que se seleccionaron puede dar más indicios sobre como modifica la actividad física el uso de clozapina.

También será interesante describir de otra manera la señal de actividad física a través de extracción de características. Esto pudiera darnos más nociones sobre el comportamiento total de cada paciente y obtener mejores resultados en la clasificación.

Además, por esta ocasión se decidió realizar segmentación por 24 h debido al modo de acción de la clozapina, pero se podrían hacer otro tipo de segmentación, ya sea por hora o por día y noche, para establecer mejores resultados y además identificar en qué momento existe mayor capacidad del modelo para diferenciar las señales, así como se ha hecho anteriormente con episodios de pacientes con depresión [14].

Finalmente, este tipo de investigación puede aportar en el campo de la psiquiatría de precisión y en el uso de inteligencia artificial para analizar la efectividad del tratamiento de clozapina y cuál es el comportamiento de este tipo de pacientes.

La identificación del primer episodio de esquizofrenia es vital para regresar la funcionalidad del paciente y con eso su integración a un ambiente familiar y laboral favorable. Para lograrlo se requiere atención psiquiátrica y tratamiento de inmediato, sin embargo, la tasa de psiquiatras por población en México impacta en la capacidad del sector salud para resolver esta problemática.

Implementar técnicas de inteligencia artificial a la par del sector salud podría mejorar tanto diagnóstico, tratamiento y reintegración de pacientes con desórdenes psiquiátricos.

Referencias

1. Berle, J. O., Hauge, E. R., Oedegaard, K. J., Holsten, F., Fasmer, O. B.: Actigraphic registration of motor activity reveals a more structured behavioural pattern in schizophrenia than in major depression. *BMC research notes*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7 (2010) doi: 10.1186/1756-0500-3-149
2. Cao, B., Cho, R. Y., Chen, D., Xiu, M., Wang, L., Soares, J. C., Zhang, X. Y.: Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naive schizophrenia using brain functional connectivity. *Molecular psychiatry*, vol. 25, no. 4, pp. 906–913 (2020) doi: 10.1038/s41380-018-0106-5

3. Dwyer, D., Koutsouleris, N.: Annual research review: Translational machine learning for child and adolescent psychiatry. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 63, no. 4, pp. 421–443 (2022) doi: 10.1111/jcpp.13593
4. Enríquez-Sánchez, H., Ochoa-Madrigal, M. G.: Espectro de la esquizofrenia en niños y adolescentes. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, vol. 62, no. 4, pp. 9–23 (2019) doi: 10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.02
5. Escamilla-Orozco, R. I., Becerra-Palars, C., Armendáriz-Vázquez, Y., Corlay-Noriega, I. S., Herrera-Estrella, M. A., Llamas-Núñez, R. E., Meneses-Luna, Ó., Quijada-Gaytán, J. M., Reyes-Madrigal, F., Rosado-Franco, A., Rosel-Vales, M., Saucedo-Uribe, E.: Tratamiento de la esquizofrenia en México. *Gaceta médica de México*, vol. 157, no. 4, pp. S1–S12 (2021) doi: 10.24875/gmm.m21000501
6. Espinosa-Zúñiga, J. J.: Aplicación de algoritmos random forest y XGBoost en una base de solicitudes de tarjetas de crédito. *Ingeniería, investigación y tecnología*, vol. 21, no. 3 (2020) doi: 10.22201/fi.25940732e.2020.21.3.022
7. Fabrissin, J.: ¿Los datos masivos serán el futuro de la psiquiatría? *V Xerte, Revista Argentina de Psiquiatría*, vol. XXIX, pp. 379 (2018)
8. Goecks, J., Jalili, V., Heiser, L. M., Gray, J. W.: How machine learning will transform biomedicine. *Cell*, vol. 181, no. 1, pp. 92–101 (2020) doi: 10.1016/j.cell.2020.03.022
9. Heinze, G., del Carmen-Chapa, G., Santisteban, J. A., Vargas, I.: Los especialistas en psiquiatría en México: su distribución, ejercicio profesional y certificación. *Salud mental*, vol. 35, no. 4, pp. 279–285 (2012)
10. Inchauspe-Aróstegui, J. A., Valverde-Eizaguirre, M. Á.: Creer en la clozapina: fe y evidencias. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, vol. 38, no. 133, pp. 239–262 (2018) doi: 10.4321/s0211-57352018000100013
11. Jakobsen, P., Garcia-Ceja, E., Stabell, L. A., Oedegaard, K. J., Berle, J. O., Thambawita, V., Hicks, S. A., Halvorsen, P., Fasmer, O. B., Riegler, M. A.: Psykose: A motor activity database of patients with schizophrenia. In: 2020 IEEE 33rd International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). pp. 303–308. IEEE (2020) doi: 10.1109/CBMS49503.2020.00064
12. Lugo-Reyes, S. O., Maldonado-Colín, G., Murata, C.: Inteligencia artificial para asistir el diagnóstico clínico en medicina. *Revista Alergia México*, vol. 61, no. 2, pp. 110–120 (2014) doi: 10.29262/ram.v61i2.33
13. Ransing, R., Patil, P., Khapri, A., Mahindru, A.: A systematic review of studies comparing actigraphy indices in patients with depression and schizophrenia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 15, no. 8 (2021) doi: 10.7860/JCDR/2021/48760.15293
14. Rodríguez-Ruiz, J. G., Galván-Tejada, C. E., Zanella-Calzada, L. A., Celaya-Padilla, J. M., Galván-Tejada, J. I., Gamboa-Rosales, H., Luna-García, H., Magallanes-Quintanar, R., Soto-Murillo, M. A.: Comparison of night, day and 24 h motor activity data for the classification of depressive episodes. *Diagnostics*, vol. 10, no. 3, pp. 162 (2020) doi: 10.3390/diagnostics10030162
15. Rutledge, R. B., Chekroud, A. M., Huys, Q. J.: Machine learning and big data in psychiatry: toward clinical applications. *Current opinion in neurobiology*, vol. 55, pp. 152–159 (2019) doi: 10.1016/j.conb.2019.02.006

16. Strauss, G. P., Raugh, I. M., Zhang, L., Luther, L., Chapman, H. C., Allen, D. N., Kirkpatrick, B., Cohen, A. S.: Validation of accelerometry as a digital phenotyping measure of negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia*, vol. 8, no. 1, pp. 1–6 (2022) doi: 10.1038/s41537-022-00241-z
17. Valle, R.: Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, vol. 13, no. 2, pp. 95–104 (2020) doi: 10.1016/j.rpsmen.2020.01.002
18. Wee, Z. Y., Yong, S. W. L., Chew, Q. H., Guan, C., Lee, T. S., Sim, K.: Actigraphy studies and clinical and biobehavioural correlates in schizophrenia: a systematic review. *Journal of Neural Transmission*, vol. 126, no. 5, pp. 531–558 (2019) doi: 10.1007/s00702-019-01993-2
19. World Health Organization: Esquizofrenia (2022), <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
20. Zhang, H.: Comparación entre dos métodos de reducción de dimensionalidad en series de tiempo. *Revista Colombiana de Estadística*, vol. 32, no. 2, pp. 189–212 (2009)