



**UNIVERSIDAD
DE BURGOS**

TESIS DOCTORAL

**MONITORIZACIÓN CON FITBIT
EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE
HUNTINGTON**

SARA CALVO SIMAL

Directora: Esther Cubo Delgado
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Burgos, 2026

A Lope, Ruy y Tello

En la fórmula del éxito siempre está el esfuerzo, el trabajo y la pasión.

Para recibir, hay que dar.

Agradecimientos

Lo primero, a la Dra. Lucía Simón, con la que he ido de la mano en todo este proceso y sin ella no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

A la directora de esta tesis, Dra. Esther Cubo, por creer en las personas incluso antes de que ellas lo sepan.

A todo el personal sanitario que ha confiado en mí y me ha retado para sacar sus investigaciones adelante, enseñándome día a día.

A mis compañeros de la Unidad de Investigación, presentes y pasados, con los que he ido creciendo profesionalmente.

A él, que siempre me dice que sí, y lidia con lo que toque.

A las columnas que soportan mi vida desde que tengo uso de razón: padres y hermana, siempre es bien a su lado.

Solo puedo deciros GRACIAS, GRACIAS y GRACIAS.

RESUMEN / ABSTRACT

Introducción. La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante caracterizado por disfunción motora, deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos. El uso de dispositivos *wearables* ha aumentado notablemente, tanto en la vida cotidiana como en la investigación clínica, ofreciendo nuevas oportunidades para monitorizar de forma continua y objetiva parámetros relacionados con la salud. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de dispositivos wearables de muñeca (Fitbit) en pacientes con EH, con el fin de caracterizar de manera objetiva los patrones de actividad física y sueño en esta población, y contrastarlas con la percepción reportada por los pacientes. **Metodología.** Se realizó un estudio observacional longitudinal de un año con pacientes sintomáticos y ambulatorios con EH. La actividad física y el sueño se registraron de forma objetiva mediante dispositivos Fitbit, mientras que la percepción subjetiva del paciente sobre estos aspectos se evaluó mediante el cuestionario IPAQ y el cuestionario específico de sueño HD-SLEEP. Además, se midieron parámetros clínicos y de sarcopenia tanto al inicio como a los 12 meses. Posteriormente, los participantes se clasificaron en dos clústeres según su edad, función motora y función cognitiva. **Resultados.** Se incluyeron 34 sujetos con EH, con una edad mediana (IQR) de 54 años (40;60) años, un número de repeticiones CAG de 43 (41;45) y, de las cuales, el 53% eran mujeres. El grupo de pacientes con mejores características clínicas (Clúster 1) mostró mejor calidad del sueño y menor presencia de sarcopenia. Aunque al inicio no se observaron diferencias claras en los niveles de actividad física, al cabo de un año este clúster presentó una tendencia a la disminución de dicha actividad. Los pacientes con menor fuerza muscular tenían un sueño de peor calidad; y, aquellos con peor calidad del sueño caminaron menos pasos por día. La concordancia entre Fitbit e IPAQ fue baja. **Conclusiones.** La disminución de la actividad física podría considerarse un indicador temprano de progresión de la enfermedad, además, la autopercepción de la actividad capta dimensiones diferentes a las registradas de forma objetiva. Un estado clínico más avanzado se asoció con una peor calidad del sueño y mayor sarcopenia. Los dispositivos Fitbit se presentan como herramientas útiles para la monitorización continua de personas con EH y para apoyar decisiones clínicas tempranas.

Palabras clave: enfermedad de Huntington, dispositivos portables, actividad física, sueño, sarcopenia.

Introduction. Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder characterized by motor dysfunction, cognitive impairment, and psychiatric disturbances. The use of wearable devices has increased notably both in daily life and in clinical research, offering new opportunities to continuously and objectively monitor health-related parameters. **Objective.** To evaluate the usefulness of wrist-worn wearable devices (Fitbit) in patients with HD, with the aim of objectively characterizing physical activity and sleep patterns in this population, and to contrast these measures with the patients' self-reported perceptions. **Methodology.** A one-year longitudinal observational study was conducted with symptomatic and ambulatory patients with HD. Physical activity and sleep were objectively recorded using Fitbit devices, while the patients' subjective perception of these aspects was assessed through the IPAQ questionnaire and a specific sleep questionnaire. In addition, clinical and sarcopenia parameters were measured both at baseline and after 12 months. Participants were subsequently classified into two clusters based on age, motor function, and cognitive function. **Results.** A total of 34 subjects with HD were included, with a median age (IQR) of 54 years (40;60), a CAG repeat length of 43 (41–45), and of whom 53% were women. The group of patients with better clinical characteristics (Cluster 1) showed better sleep quality and a lower presence of sarcopenia. Although no clear differences were observed in physical activity levels at baseline, after one year this cluster showed a tendency toward decreased activity. Patients with lower muscle strength had poorer sleep quality, and those with poorer sleep quality walked fewer steps per day. Agreement between Fitbit and IPAQ was low. **Conclusions.** The decline in physical activity may be considered an early indicator of disease progression; moreover, self-perceived activity captures dimensions different from those recorded objectively. A more advanced clinical stage of the disease was associated with poorer sleep quality and greater sarcopenia. Fitbit devices represent a useful tool for the continuous monitoring of HD patients and to support early clinical decision-making.

Keywords: Huntington's disease, wearables, physical activity, sleep, sarcopenia.

ÍNDICE

Índice de Figuras	7
Índice de Tablas	9
Abreviaturas	10
1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.....	12
1.1.1. Descripción de la enfermedad	12
1.1.2. Historia de la enfermedad.....	12
1.1.3. Epidemiología.....	13
1.1.4. Diagnóstico y manifestaciones clínicas	15
1.1.5. Tratamiento.....	16
1.1.6. Investigación.....	18
1.1.7. Enfermedad de Huntington en Burgos	18
1.2. DISPOSITIVOS WEARABLES	20
1.2.1. Marco introductorio	20
1.2.2. Historia de los dispositivos.....	20
1.2.3. Clasificación	22
1.2.4. Dispositivos para la monitorización de actividad física y sueño.....	23
1.2.5. Fitbit	24
1.2.6. Utilidades clínicas	26
1.2.7. Limitaciones y retos	28
1.2.8. Consideraciones éticas y de privacidad	30
1.3. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y DISPOSITIVOS WEARABLES	31
1.3.1. Primeras evidencias	31
1.3.2. Investigación reciente	32

1.3.3.	Aplicaciones en otras enfermedades neurodegenerativas	35
1.3.4.	Conclusión.....	36
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	37
2.1.	HIPÓTESIS	37
2.2.	OBJETIVOS GENERALES	37
2.3.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	38
3.1.	PROYECTO DOMINO-HD.....	38
3.2.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	39
3.2.1.	Consideraciones éticas.....	39
3.2.2.	Participantes	40
3.3.	PROTOCOLO DEL ESTUDIO	40
3.4.	FITBIT CHARGE 4	41
3.5.	DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	43
3.6.	ESCALAS CLÍNICAS	43
3.7.	MEDIDAS DE ACTIVIDAD FÍSICA.....	51
3.7.1.	Fitbit	51
3.7.2.	Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ).....	52
3.8.	MEDIDAS DE SUEÑO	54
3.8.1.	Fitbit	54
3.8.2.	Cuestionario de Sueño para la Enfermedad de Huntington (HD-SLEEP)	55
3.9.	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SARCOPENIA	55
3.10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	59
3.11.	RESUMEN DE LAS VARIABLES.....	60
4.	RESULTADOS	63

4.1.	DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA	63
4.2.	CLÚSTER	67
4.2.1.	Escalas clínicas	68
4.2.2.	Sarcopenia	69
4.3.	ACTIVIDAD FÍSICA	76
4.3.1.	Descriptivos	76
4.3.2.	Escalas clínicas	76
4.3.3.	Clúster.....	78
4.3.4.	Sarcopenia	80
4.3.5.	IPAQ.....	81
4.4.	SUEÑO.....	84
4.4.1.	Datos sociodemográficos y escalas clínicas	84
4.4.2.	Sarcopenia	87
4.4.3.	Clúster.....	88
4.4.4.	Fármacos.....	88
4.4.5.	Cuestionario HD-SLEEP	89
4.5.	ACTIVIDAD FÍSICA Y SUEÑO	90
5.	DISCUSIÓN.....	91
5.1.	ACTIVIDAD FÍSICA	91
5.2.	CUESTIONARIO IPAQ	94
5.3.	SUEÑO.....	96
5.4.	CUESTIONARIO HD-SLEEP	97
5.5.	SARCOPENIA	97
5.6.	SUEÑO Y ACTIVIDAD FÍSICA	99
5.7.	LIMITACIONES.....	99
6.	CONCLUSIONES.....	102

	Declaración de uso de Inteligencia Artificial generativa	103
7.	BIBLIOGRAFÍA	104
8.	PUBLICACIONES.....	116
8.1.	ARTÍCULO PUBLICADO 1	116
8.2.	ARTÍCULO PUBLICADO 2	125
8.3.	ARTÍCULO EN REVISIÓN	137
9.	ANEXOS.....	138
9.1.	APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	138
9.2.	CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	139

Índice de Figuras

Figura 1. Mortalidad por enfermedad de Huntigton en España por grupo de edad y sexo	14
Figura 2. Hitos en la evolución de los dispositivos portátiles	21
Figura 3. Modelos de Fitbit a lo largo de los años	25
Figura 4. Características de la EH evaluadas mediante sensores portables.....	32
Figura 5. Fitbit Charge 4	42
Figura 6. Sarcopenia: Algoritmo EWGSOP2 para la detección de casos, el diagnóstico y la cuantificación de la gravedad en la práctica	57
Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes de las variables que intervienen para el cálculo de la sarcopenia	66
Figura 8. Dendrograma de la solución de los dos clústeres obtenidos	67
Figura 9. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de la variable edad.....	68
Figura 10. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de las escalas clínicas relevantes	69
Figura 11. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de las medidas de sarcopenia	70
Figura 12. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de la actividad física y su tendencia.....	78
Figura 13. Diagrama de dispersión y recta de tendencia de la actividad física registrada (número de pasos) durante los tres primeros meses. Para cada individuo y diferenciados por clúster	79
Figura 14. Gráfica de trayectorias: media de las trayectorias de actividad física diaria por clúster	80
Figura 15. Diagrama de dispersión entre las calorías totales consumidas y las medidas de sarcopenia	81
Figura 16. Correlación Rho de Spearman entre los valores del cuestionario IPAQ y actividad física, escalas clínicas y sarcopenia.	83

Figura 17. Sueño. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de las medidas de sarcopenia	
.....	88

Índice de Tablas

Tabla 1. Relación de variables.....	61
Tabla 2. Descriptivos sociodemográficos.....	63
Tabla 3. Descriptivos de las escalas clínicas y comparativa entre el momento basal y al año de seguimiento.	64
Tabla 4. Descriptivo de los parámetros de sarcopenia y comparativa entre el momento basal y al año de seguimiento.	65
Tabla 5. Clúster. Datos sociodemográficos.	71
Tabla 6. Clúster. Escalas clínicas.	72
Tabla 7. Clúster. Sarcopenia.....	74
Tabla 8. Clúster. Actividad física.	75
Tabla 9. Descriptivo de las variables que miden actividad física y comparativa entre el momento basal y al año de seguimiento.	76
Tabla 10. Correlación Rho de Spearman entre las variables de actividad física y características demográficas y escalas clínicas.	77
Tabla 11. Correlación Rho de Spearman entre las variables de actividad física y las de sarcopenia.	81
Tabla 12. Descriptivo cuestionario IPAQ.	82
Tabla 13. Descriptivos del sueño registrados por Fitbit.	84
Tabla 14. Sueño. Características sociodemográficas.....	85
Tabla 15. Sueño. Escalas clínicas.....	85
Tabla 16. Sueño. Sarcopenia.	87
Tabla 17. Relación entre el sueño medido con Fitbit y con el cuestionario HD-SLEEP	89
Tabla 18. Modelos mixtos con datos diarios de sueño y actividad física.....	90

Abreviaturas

- AES: Apathy Evaluation Scale
- BIA: Análisis de Bioimpedancia
- CAP: CAG-Age-Product
- cUHDRS: Progresión clínica de la enfermedad
- DCL: Nivel de Confianza Diagnóstica
- DEXA: Absorciometría de rayos X de Energía Dual
- DOMINO-HD: Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving Prognosis in Huntington's Disease
- EEG: electroencefalograma
- EH: Enfermedad de Huntington
- EHDN: European Huntington Disease Network
- EP: Enfermedad de Parkinson
- EWGSOP: Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores
- EWGSOP2: Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores actualización 2018
- FAS: Fatigue Assessment Scale
- FFQ: Cuestionario de Frecuencia de Alimentos
- HD-SLEEP: Cuestionario de Sueño para la Enfermedad de Huntington
- HSG: Huntington Study Group
- HUBU: Hospital Universitario de Burgos
- IC: Intervalos de Confianza
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física
- IQR: Rango Intercuartílico (percentil 25; percentil 75)
- Max: máximo
- MCS-12: Componente mental de SF-12
- MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- MeDi Score: Escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea
- MET: Metabolic Equivalent Task
- MET-min-sem-Caminando: MET semanales de actividad caminando (IPAQ)

- MET-min-sem-Moderado: MET semanales de actividad moderada (IPAQ)
- MET-min-sem-Total: MET semanales de actividad (IPAQ)
- MET-min-sem-Vigorous: MET semanales de actividad vigorosa (IPAQ)
- mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias
- min/sem-Caminando: Minutos totales semanales de actividad caminando (IPAQ)
- min/sem-Moderado: Minutos totales semanales de actividad moderada (IPAQ)
- min/sem-MV: Minutos totales semanales de actividad vigorosa y moderada
- min/sem-Total: Minutos totales semanales de actividad (IPAQ)
- min/sem-Vigorous: Minutos totales semanales de actividad vigorosa (IPAQ)
- Min: mínimo
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- mUHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale Motor Assessment
- n: frecuencia
- PBA: Problem Behaviours Assessment–Short
- PCS-12: Componente físico de SF-12
- SDMT: Symbol-Digit Modality Test
- SF-12: Short Form Health Survey-12
- SF-36: Short-Form 36 Health Survey
- SPPB: Short Physical Performance Battery
- SUN: Seguimiento Universidad de Navarra
- SWR: Stroop Word Reading
- TFC: Total Functional Capacity
- TMS: Total Motor Score
- UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

1.1.1. Descripción de la enfermedad

La enfermedad de Huntington (EH) se define como un trastorno neurodegenerativo, hereditario, autosómico dominante que se caracteriza por trastornos del movimiento, alteraciones cognitivas y trastornos de la personalidad. La edad de inicio de la enfermedad suele ser entre los 35 y los 50 años con un deterioro lento pero implacable de 15 a 20 años. En Europa, se estima que tiene una prevalencia de 5 a 10 personas por cada 100.000 habitantes, caracterizándose por ser un grupo de personas frágiles, dependientes y con tendencia a la pérdida de peso, esta condición, sumada a la inactividad física, incrementa el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares y sepsis. Con el transcurso de la enfermedad, las habilidades de la persona para participar en las actividades de la vida diaria van estando más comprometidas (1).

1.1.2. Historia de la enfermedad

La historia de la EH comienza con las primeras referencias al término *corea*, derivado del griego *choreia*, que significa danza. Este nombre se debe a los movimientos involuntarios que caracterizan la enfermedad y que recordaban pasos de baile. Durante la Edad Media, entre los siglos XI y XVI, se describieron episodios de *manía danzante* en Europa, asociados a creencias religiosas y penitencias. En ese contexto, se invocaba a San Vito para curar estos síntomas, lo que dio origen al término *baile de San Vito*, con el que se ha conocido la enfermedad hasta nuestros días (2).

En el siglo XIX, la EH fue reconocida como una entidad clínica específica, debido principalmente a que, en 1872, el médico estadounidense George Huntington publicó el artículo *On chorea*, en el que definió tres características esenciales: su naturaleza hereditaria, la aparición en la edad adulta y su curso progresivo hacia la discapacidad y un desenlace vital anticipado. Otros neurólogos como Charcot, Gowers y Lund también contribuyeron a diferenciar la corea hereditaria de otras formas de corea, consolidando el conocimiento clínico sobre la enfermedad (2).

En 1955, el neurólogo venezolano Américo Negrette descubrió en su país una comunidad, en la región del Lago de Maracaibo, con una alta prevalencia de EH, lo que permitió realizar estudios genéticos masivos. En 1968 se creó la *Hereditary Disease Foundation*, que impulsó la investigación genética y sentó las bases para el descubrimiento del gen responsable. Unos años más tarde, en 1983, se localizó el gen en el cromosoma 4 y, una década después, en 1993, se identificó la mutación causante: una expansión de repeticiones CAG en el gen HTT, que codifica la proteína huntingtina. Se comprobó que el número de repeticiones influye en la edad de inicio y la gravedad de la enfermedad, lo que supuso un hito para el diagnóstico y la investigación (2).

A partir de este descubrimiento, se crearon asociaciones internacionales y redes colaborativas para mejorar la atención y acelerar la investigación. Entre ellas destacan la *European Huntington's Disease Network* (EHDN), que agrupa clínicos, investigadores y familias para impulsar ensayos clínicos y mejorar la calidad asistencial; y la *International Huntington Association*, que conecta asociaciones de pacientes en todo el mundo. Estas organizaciones no solo promueven la investigación, sino que también ofrecen apoyo psicosocial y recursos educativos para las familias afectadas (2).

En el año 2003 se creó el registro de Enroll-HD, el estudio observacional más grande del mundo sobre la EH, promovido por la *CHDI Foundation*. Esta plataforma global recoge datos clínicos, genéticos y biológicos de miles de participantes para comprender mejor la historia natural de la enfermedad, identificar biomarcadores y acelerar el desarrollo de tratamientos (3).

Gracias a estas iniciativas, la comunidad científica y las asociaciones de pacientes han transformado el panorama de la EH, evolucionando de una enfermedad sin opciones terapéuticas, a un campo de investigación activo con perspectivas prometedoras para modificar su curso en el futuro (2).

1.1.3. Epidemiología

La EH es considerada una enfermedad rara, ya que la prevalencia mundial indica cifras promedio de 4,88 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia global de aproximadamente 0,48 casos por 100.000 personas/año (4). Estas cifras han aumentado en la última década debido a mejoras en el diagnóstico genético y a una mayor esperanza de vida en pacientes.

En Europa, donde se cree que se originó la enfermedad (2), la prevalencia estimada es de 6,37 por cada 100.000 habitantes. En Norteamérica la cifra se eleva hasta los 8,87 por 100.000 habitantes; en América Latina la cifra es de 11,42, pero hay que tener en cuenta que en comunidades en Colombia o Venezuela la prevalencia es de hasta 54 por 100.000 habitantes, o incluso 500-1.000 veces mayores que la media mundial. En el caso de los continentes asiático y africano, esta cifra disminuye a 2,39 y 0,25 respectivamente (4).

En España se estima una prevalencia de 1-9 casos por cada 100.000 habitantes (5), lo que equivale a 2.000-5.000 personas afectadas y unas 15.000 en riesgo genético. Algunos estudios regionales, ofrecen cifras por comunidades autónomas como en Navarra: 4,94 por 100.000 habitantes (datos de 2017) (6), Comunidad Valenciana: 1,97 por 100.000 (2018) (7) o Islas Baleares: 2,6 por 100.000 (2010-2013) (8).

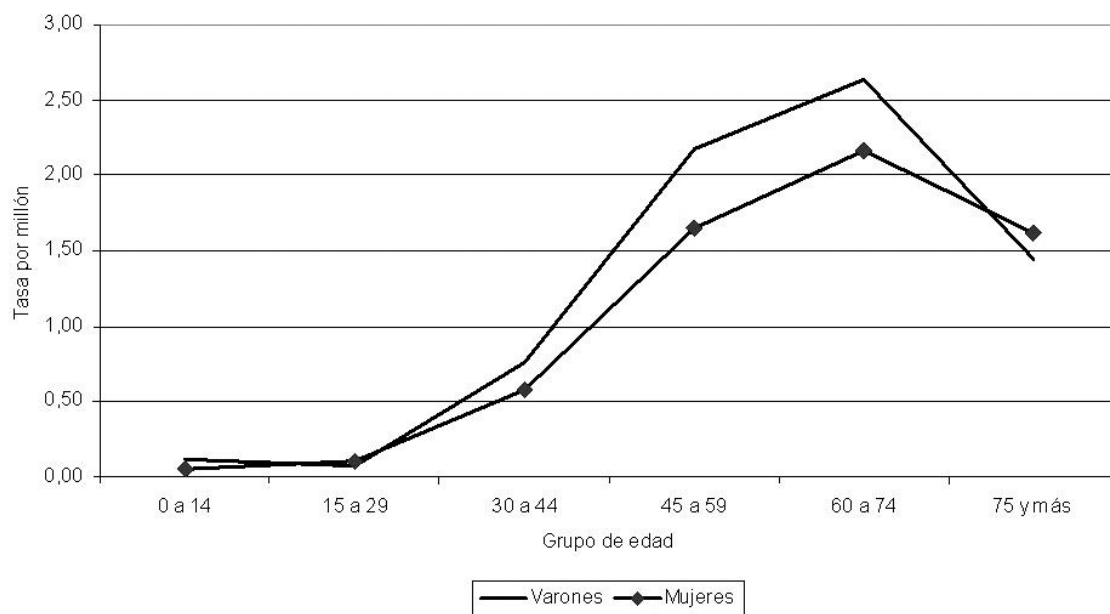


FIGURA 1. Mortalidad por enfermedad de Huntington en España por grupo de edad y sexo (9).

La enfermedad presenta una edad media de inicio de síntomas en torno a 40 años, no obstante este comienzo es altamente variable y puede oscilar en un rango desde los 4 a los 70 años (1), afectando por igual a varones que a mujeres. Su duración mediana es de algo más de 21 años, siendo algo menor en los pacientes que comienzan de forma precoz (< 20 años) y de forma tardía (≥ 50 años). Por sexos, las mujeres viven de mediana 1,2 años más que los hombres (10).

E. Ramalle-Gómaraa et al. (9) publicaron como era la mortalidad por la EH según edad y sexo en España en el periodo 1981-2004: en general había más tasa de fallecimiento en varones y esta alcanzaba su pico más alto en la edad comprendida entre los 60 y los 74 años (FIGURA 1).

1.1.4. Diagnóstico y manifestaciones clínicas

El diagnóstico se confirma mediante el análisis del gen HTT en el cromosoma 4, con expansión de repeticiones CAG. Si el número de CAG es menor de 27, entonces no hay riesgo; entre 27 y 35 repeticiones no desarrolla la enfermedad, pero puede transmitirla; y por encima de 35, hay riesgo de enfermedad. Además, cuanto mayor es el número de repeticiones, más precoz es el inicio de las manifestaciones de la enfermedad (11). Dado que es una enfermedad hereditaria, las pruebas genéticas se llevan a cabo a personas con antecedentes familiares que deseen saber si son portadores de la enfermedad o, en su caso, con características compatibles de la misma.

Además, se debe realizar una evaluación clínica completa: historia clínica detallada y antecedentes familiares, exploración neurológica (reflejos, fuerza muscular, equilibrio, movimientos involuntarios (corea), rigidez), evaluación neuropsicológica (memoria, razonamiento, lenguaje, funciones ejecutivas) y valoración psiquiátrica (estado emocional, conducta, conciencia de la enfermedad, presencia de depresión, psicosis o tendencias suicidas) (12).

Las principales manifestaciones clínicas que se dan a lo largo de la enfermedad son (12):

- Síntomas motores:
 - Corea: movimientos involuntarios, bruscos e irregulares, que afectan a cara, tronco y extremidades.
 - Rigidez muscular y distonía en fases avanzadas.
 - Alteraciones de la marcha, pérdida de equilibrio, caídas frecuentes.
 - Movimientos oculares lentos o anormales.
 - Disartria y disfagia.
- Alteraciones cognitivas:
 - Deterioro progresivo de funciones ejecutivas: planificación, organización, concentración.
 - Lentitud de pensamiento, problemas de memoria.

- Evolución hacia demencia en fases tardías.
- Trastornos psiquiátricos y conductuales:
 - Depresión, ansiedad, irritabilidad, apatía.
 - Conductas impulsivas, agresividad, psicosis.
 - Riesgo elevado de suicidio en fases iniciales.

1.1.5. Tratamiento

A pesar de que ha pasado más de un siglo desde la descripción inicial de la enfermedad, todavía no existe un tratamiento curativo que detenga su progresión. No obstante, los tratamientos sintomáticos han demostrado eficacia para controlar diversas manifestaciones de la enfermedad. El abordaje actual se centra en estandarizar los regímenes farmacológicos, quirúrgicos y no farmacológicos con el fin último de optimizar el cuidado y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este enfoque multidisciplinar es esencial debido a que la EH presenta un espectro clínico complejo que abarca trastornos motores, cognitivos, psiquiátricos y síntomas somáticos. Además, es crucial reconocer que la sintomatología puede verse agravada por factores externos como el estrés, la fatiga, infecciones o dolor, los cuales deben ser evaluados y tratados de forma paralela. Dada la dificultad de realizar estudios a gran escala en enfermedades raras, la práctica clínica actual se apoya en una combinación de medicina basada en la evidencia y el consenso de expertos internacionales, integrando disciplinas que van desde la neurología y la psiquiatría hasta la fisioterapia, la logopedia y la nutrición (13).

La guía internacional de tratamiento de EH (13) recomienda lo siguiente:

- Tratamiento de síntomas motores:
 - Corea: fármacos de primera línea como tetrabenazina y deutetrabenazina (inhibidores VMAT2) puede ser útil para reducir la corea, pero pueden causar depresión y parkinsonismo. Agente neurolépticos como olanzapina o risperidona pueden ser útiles para reducir la corea y síntomas psiquiátricos (14).
 - Distonía y rigidez: fármacos dopaminérgicos en fases tardías, aunque con eficacia limitada.
 - Cirugía: estimulación cerebral profunda, no recomendada de forma rutinaria; todavía sin evidencia suficiente.

- Síntomas psiquiátricos (siempre teniendo en cuenta que hay que evitar fármacos que empeoren la corea):
 - Depresión y ansiedad: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina, fluoxetina), como primera elección.
 - Psicosis y agresividad: antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina).
 - Irritabilidad: estabilizadores del ánimo (valproato, carbamazepina).
- Alteraciones cognitivas: no hay tratamiento farmacológico específico. Se recomienda:
 - rehabilitación cognitiva multidisciplinar: logopedia, terapia ocupacional y psicomotricidad
 - soporte funcional: adaptando el entorno y brindando apoyo organizativo en actividades diarias para preservar la autonomía del paciente
 - estrategias compensatorias: estableciendo rutinas diarias regulares y respetando los tiempos de procesamiento.
- Trastornos del sueño: medidas higiénicas del sueño como primera línea e hipnóticos solo en casos graves, con precaución por riesgo de caídas y empeoramiento cognitivo.
- Otras manifestaciones:
 - Dolor y síntomas somáticos: manejo individualizado, analgésicos según necesidad.
 - Disfagia y pérdida de peso: soporte nutricional, espesantes, alimentación asistida.
 - Fisioterapia y terapia ocupacional: intervención en la movilidad y prevención de caídas.
 - Logopedia: intervención en disartria y disfagia.
- Aspectos sociales: intervención de trabajadores sociales, planificación anticipada, apoyo a cuidadores. Las asociaciones de pacientes juegan un papel fundamental para dar soporte emocional y planificación anticipada.
- Cuidados paliativos: control del dolor, manejo de disfagia, soporte psicológico y decisiones éticas en fases avanzadas.

1.1.6. Investigación

La EH continúa siendo un desafío clínico y científico, ya que no existe un tratamiento curativo y su evolución es progresiva. A pesar de la identificación y caracterización del gen y la mutación causante y de los avances significativos en la comprensión de la patología celular en los últimos años, aún no se ha aprobado clínicamente una intervención modificadora de la enfermedad (15). Las investigaciones actuales se centran en estrategias para modificar el curso de la enfermedad, reducir la toxicidad de la proteína huntingtina mutada y preservar la función neuronal.

Entre las principales líneas cabe destacar: 1) las terapias genéticas y silenciadoras: fármacos como Tominersen buscan reducir la producción de huntingtina mutada mediante silenciamiento génico (16) y el uso de siRNA y shRNA para inhibir la expresión del gen HTT, cuya administración se investiga mediante vectores virales y nanopartícula (17); 2) terapias basadas en edición genética: para eliminar o corregir expansiones CAG en el gen HTT (18); 3) moduladores de la proteína huntingtina: buscan reducir la agregación proteica y mejorar el plegamiento (por ejemplo: inhibidores de HSP90 y moduladores de proteostasis) (19); 4) terapias celulares: trasplante de células madre neuronales para restaurar circuitos neuronales dañados (15); 5) neuroprotección y metabolismo: modulación de glutamato y GABA y terapias mitocondriales (20), estrategias que buscan reducir la excitotoxicidad y mejorar la función mitocondrial para proteger las neuronas.

1.1.7. Enfermedad de Huntington en Burgos

La primera descripción inequívoca en España de pacientes detectados con EH fue realizada por Sanchís Banús en 1923, en Berlanga de Duero (Soria). Este hallazgo impulsó la búsqueda de otros focos en la geografía española, destacando la concentración de casos en Castilla y León y la Comunidad Valenciana (21).

Se desconoce cuál fue el primer caso en Burgos, pero la enfermedad estaba patente en la región y el 28 de octubre de 2000 se creó la Asociación *Corea de Huntington de Castilla y León* con sede, desde el año 2008, en el Centro Socio-Sanitario *Graciliano Urbaneja* situado en Burgos. Esta asociación atiende a los pacientes y familiares de toda la comunidad de Castilla y León dando apoyo, información y formación sobre la enfermedad, tramitación y gestión de ayudas y subvenciones, coordinación socio-

sanitaria, comunicación y fomento de la investigación y divulgación de avances médicos; además de organizar diversas actividades (22).

El Hospital Universitario de Burgos (HUBU) cuenta con una unidad específica para la EH, considerada referencia en Castilla y León. Participa en ensayos clínicos internacionales y en proyectos europeos. El equipo que trabaja en dicha unidad, ha publicado numerosos artículos relevantes y de muy diversa índole que buscan dar respuesta a la EH, enfocados en aspectos como el estilo de vida y mortalidad (23), impacto de la enfermedad en las ocupaciones y actividades de la vida diaria (24–26), cognición social e insulina tipo 1 (27), característica de homocigotos y heterocigotos (28,29) y alelos intermedios (30), sobre el efecto placebo (31), polimorfismos de OXTR (32), adherencia a la dieta mediterránea (33), termorregulación (34), fármacos (35), bioimpedancia (36) y composición corporal (37,38) o nutrición (39). La asociación de pacientes es fundamental en el proceso para poder llevar a cabo dichas investigaciones (22). Además, el HUBU participa en el estudio Enroll-HD, evaluando a los pacientes cada año (3).

1.2. DISPOSITIVOS WEARABLES

1.2.1. Marco introductorio

Los dispositivos wearables (traducido como *se pueden llevar puestos en el cuerpo o son portables*) han emergido en las últimas décadas como una de las tecnologías más influyentes en el ámbito de la salud digital, integrando sensores portátiles, computación ubicua y monitorización continua del paciente. Su desarrollo se sustenta en una evolución histórica que va desde los primeros prototipos de wearable computers en la década de 1960 hasta los actuales dispositivos comerciales capaces de registrar actividad física, frecuencia cardíaca, consumo de calorías, sueño y múltiples parámetros fisiológicos. Dentro de este ecosistema, marcas como Fitbit han desempeñado un papel central en la popularización y adopción masiva de estas tecnologías, favoreciendo su transición desde el mercado del bienestar hacia aplicaciones clínicas y de investigación.

1.2.2. Historia de los dispositivos

La evolución de los dispositivos wearables se remonta al siglo XIII y se extiende hasta la actualidad, pasando por hitos clave que marcaron su desarrollo. Aleksandr Ometov et al. detallan la historia de los dispositivos en su artículo *A Survey on Wearable Technology: History, State-of-the-Art and Current Challenges* (40):

Antes del siglo XX. El origen de los wearables se sitúa en la invención de las gafas en el siglo XIII por Roger Bacon, quien estableció los principios científicos para el uso de lentes correctivas en su obra *Opus Majus*. Este avance representó el primer dispositivo diseñado para mejorar la experiencia del usuario de forma integrada. En el siglo XVI surgió el primer reloj mecánico portátil, conocido como *Pomander* (1505), obra de Peter Henlein, aunque poco preciso, este diseño inició la tendencia hacia relojes portables, que evolucionaron con la miniaturización y dieron lugar a los relojes de pulsera en el siglo XIX, impulsados principalmente por necesidades militares. Por otro lado, el primer anillo inteligente documentado fue el *Anillo Ábaco*, creado en el siglo XVII durante la Dinastía Qing, este accesorio compacto permitía realizar cálculos básicos, facilitando el comercio.

Siglo XX. Marcó el inicio de los wearables electrónicos. En 1955 se concibió el primer ordenador portátil para predecir el comportamiento de la ruleta usada en los casinos, culminando en un prototipo funcional desarrollado por Claude Shannon y Edward Thorp en 1961, este dispositivo analógico, del tamaño de una cajetilla de cigarrillos, se probó en

Las Vegas y demostró una ganancia esperada del 44% en apuestas, aunque su existencia se mantuvo en secreto hasta 1966. En 1975 apareció la primera calculadora de pulsera, la *Pulsar Calculator Watch*, que integraba funciones de cálculo en un formato compacto. Durante las décadas siguientes, los avances en miniaturización y circuitos integrados impulsaron dispositivos como audífonos electrónicos y relojes con funciones adicionales (cronómetros, alarmas...), sentando las bases para la integración de sensores biométricos.

Siglo XXI. A partir de los años 2000, los wearables evolucionaron hacia dispositivos inteligentes conectados. La introducción de relojes inteligentes con pantallas táctiles, pulseras de actividad y gafas inteligentes supuso un cambio radical, incorporando sensores para monitorización de salud, GPS y conectividad inalámbrica. Estos dispositivos dejaron de ser simples accesorios para convertirse en plataformas tecnológicas capaces de ofrecer experiencias personalizadas, integrando procesamiento de datos, comunicación en tiempo real y aplicaciones orientadas al bienestar, la productividad y el entretenimiento.

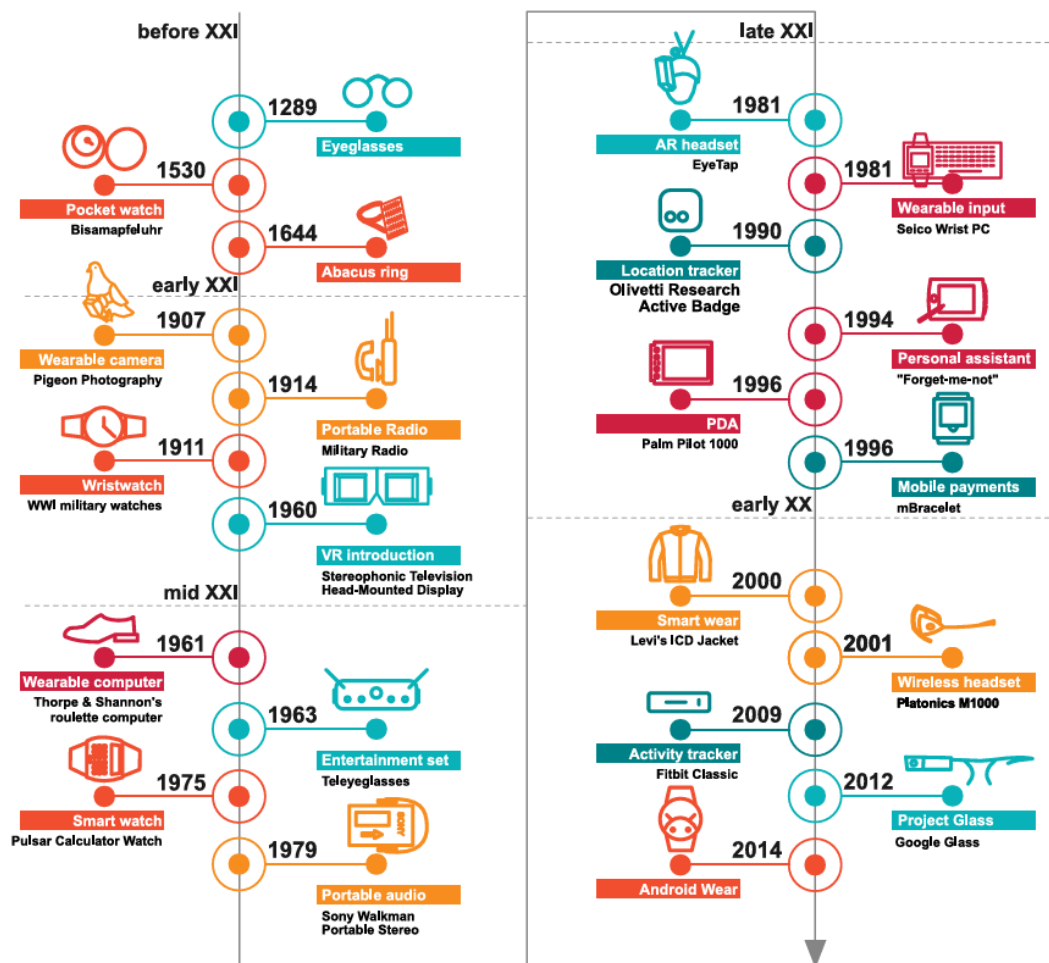


FIGURA 2. Hitos en la evolución de los dispositivos portátiles (40).

1.2.3. Clasificación

Aleksandr Ometov et al. (40) también presentan una clasificación detallada de los dispositivos wearables que nos permite comprender la diversidad del mercado y las aplicaciones actuales. Un resumen de dicha clasificación se expone a continuación:

- Por ubicación en el cuerpo:
 - Cabeza y ojos: gafas inteligentes y visores de realidad aumentada.
 - Oídos: auriculares inteligentes y dispositivos auditivos.
 - Cuello, muñeca y manos: relojes inteligentes, pulseras de actividad y guantes sensorizados.
 - Dedos: anillos inteligentes.
 - Torso y piernas: prendas inteligentes y chalecos con sensores biométricos.
 - Pies: calzado con sistemas de monitorización.
- Por funcionalidad:
 - Salud y bienestar: dispositivos para monitorización cardíaca, control de glucosa, seguimiento del sueño y parámetros fisiológicos. Esta categoría incluye parches médicos y wearables clínicos para diagnóstico y seguimiento remoto.
 - Fitness y deporte: pulseras y relojes que registran actividad física, frecuencia cardíaca y rendimiento deportivo.
 - Entretenimiento y comunicación: auriculares inteligentes, gafas de realidad aumentada y dispositivos integrados con asistentes virtuales.
 - Seguridad y aplicaciones industriales: wearables para protección laboral, cascos inteligentes y sistemas para entornos críticos.
- Por interacción:
 - Dispositivos pasivos: se limitan a recopilar datos sin ofrecer retroalimentación inmediata.
 - Dispositivos activos: procesan información y proporcionan respuestas en tiempo real, mejorando la experiencia del usuario.
- Por tecnología incorporada:
 - Sensores: biométricos, ambientales y de movimiento.
 - Conectividad inalámbrica: Bluetooth, Wi-Fi, NFC y tecnologías emergentes como comunicaciones D2D basadas en ondas milimétricas.

- Arquitectura y procesamiento: sistemas integrados para análisis local o en la nube, optimizados para eficiencia energética y seguridad de datos.

1.2.4. Dispositivos para la monitorización de actividad física y sueño

Los dispositivos wearables se han consolidado como herramientas fundamentales para la monitorización objetiva y continua de la salud en entornos de vida real, superando las limitaciones de los cuestionarios de autoinforme (41,42). Esta tecnología permiten capturar datos fisiológicos y de comportamiento de manera no invasiva durante períodos prolongados, facilitando el seguimiento de parámetros de actividad física y sueño que son críticos en poblaciones con enfermedades crónicas o neurodegenerativas (43).

Estos dispositivos están equipados para cuantificar múltiples dimensiones del comportamiento humano. En el ámbito de la actividad física, las métricas universales incluyen el recuento de pasos, la distancia recorrida y las calorías diarias; los modelos más avanzados pueden clasificar la intensidad del ejercicio y el comportamiento sedentario, identificando periodos prolongados de inactividad (41). En relación con el sueño, los dispositivos miden la duración total del sueño, la eficiencia, el tiempo de vigilia tras el inicio del sueño y la latencia; además, mediante la integración de diversos sensores, intentan estimar las etapas del sueño y la calidad del mismo (41,42).

La obtención de estas métricas se realiza mediante la combinación de hardware especializado y software de procesamiento:

- Acelerometría triaxial: es el componente central, mide la aceleración del cuerpo en tres ejes para inferir la intensidad y el tipo de movimiento (41,44).
- Fotopletismografía: utiliza sensores ópticos para medir cambios en el volumen sanguíneo, lo que permite calcular la frecuencia cardíaca y su variabilidad, datos esenciales para distinguir las etapas del sueño (41,42).
- Algoritmos: los datos brutos de los sensores se procesan mediante algoritmos (muchas veces basados en aprendizaje automático o *machine learning*) que clasifican los patrones de señal en estados biológicos específicos, como por ejemplo caminar o sueño REM (42–44).

La literatura actual clasifica los dispositivos principalmente por su ubicación en el cuerpo y su propósito tecnológico:

- Relojes inteligentes (*smartwatches*) y pulseras de actividad: son los más comunes y se sitúan en la muñeca, utilizando acelerómetros y sensores ópticos para medir el movimiento y la frecuencia cardíaca (41,42).
- Anillos inteligentes: dispositivos como el *Oura Ring* que ofrecen una alternativa menos intrusiva para la monitorización continua, especialmente del sueño y la recuperación (42).
- Cintas para la cabeza y parches cutáneos: utilizados frecuentemente en investigación para obtener señales electrofisiológicas más precisas, como la electroencefalografía simplificada para el sueño (42).
- Dispositivos especializados: como los comercializados por *ActiGraph* o *Axivity*, diseñados específicamente para capturar datos brutos de movimiento con alta fidelidad clínica (44).

Existe una distinción crítica entre los dispositivos destinados al consumo general y aquellos diseñados para la práctica clínica o investigadora. Los dispositivos de investigación suelen permitir el acceso a los datos brutos, mientras que los comerciales ofrecen resultados ya procesados por algoritmos propios que actúan como *cajas negras*, dificultando la comparación directa entre estudios (42,44,45). Además, se estima que solo un 11% de los dispositivos comerciales han sido validados científicamente contra estándares (como la polisomnografía para el sueño o el agua doblemente marcada para el gasto energético), los dispositivos comerciales tienden a sobreestimar el tiempo total de sueño y subestimar el recuento de pasos en ciertas condiciones (43). También hay que tener en cuenta que los dispositivos comerciales, como los modelos de Fitbit, tienen una mayor aceptación por parte del usuario debido a su diseño y facilidad de uso, lo que favorece el cumplimiento en estudios a largo plazo (41,43).

Por estas razones, aunque los dispositivos de grado de investigación siguen siendo los criterios de referencia, los dispositivos comerciales de alta penetración en el mercado se utilizan cada vez más en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos de gran escala por su capacidad de monitorización remota y longitudinal (42,44,45).

1.2.5. Fitbit

El 26 de marzo de 2007 fue fundada *Healthy Metrics Research, Inc.* en San Francisco por James Park y Eric Friedman (46). Su visión inicial se basaba en que los sensores y la

tecnología inalámbrica ya estaba lo bastante madura para permitir dispositivos portátiles y pensaron que podían aprovechar acelerómetros en dispositivos wearables para medir la actividad física. En octubre de 2007 la empresa cambió su nombre a Fitbit. El primer dispositivo comercial de Fitbit, *Fitbit Tracker*, se lanzó en 2009, era un clip que se sujetaba a la ropa para contar pasos, estimar calorías gastadas y medir la calidad del sueño (47).

Con el paso del tiempo, Fitbit evolucionó: ampliaron sus productos a pulseras más avanzadas, relojes inteligentes, sensores de frecuencia cardíaca, además de integrar conectividad Bluetooth y una app para móvil o web. En 2015 Fitbit hizo su salida a bolsa, y poco después empezó una transformación estratégica *de empresa de electrónica de consumo a empresa digital de salud* según anunció su CEO. En los años siguientes, Fitbit adquiere otras compañías (48) y en enero de 2021 pasó a formar parte de Google (49), lo que ha reforzado su apuesta por el segmento salud y bienestar.



FIGURA 3. Modelos de Fitbit a lo largo de los años (50).

Gracias a esa evolución de hardware también han podido mejorar el software: la app de Fitbit permite registrar la alimentación, el peso, objetivos de actividad, y sincroniza con

la plataforma para hacer seguimiento a lo largo del tiempo. Además, Fitbit desarrolló una línea orientada a empresas, aseguradoras y programas de salud poblacional, actualmente integrada en su plataforma *Fitbit Care*, diseñada para bienestar corporativo y gestión de salud digital (51).

1.2.6. Utilidades clínicas

En este contexto, los dispositivos wearables empiezan a ser relevantes no solo como gadget de consumo, sino como herramienta para la salud.

Por un lado, su utilización en intervenciones para promover estilos de vida saludables han demostrado tener evidencia científica: las intervenciones que incluyen dispositivos Fitbit pueden mejorar la actividad física y apoyar la pérdida de peso. El metaanálisis y revisión sistemática de 37 ensayos controlados aleatorios realizado por Mickael Ringeval et al. (52) en 2020 concluyó que usar Fitbit se asocia con un aumento significativo de pasos diarios, con un incremento de actividad moderada-vigorosa, y una ligera disminución de peso frente a grupos control. Megan A Kirk et al. (53) realizó un metaanálisis con 35 estudios sobre intervenciones con wearable en pacientes con enfermedades cardiometabólicas, señalando que, igualmente, los wearables tipo Fitbit aumentaron significativamente los pasos diarios y la actividad moderada-vigorosa. También se realizó un estudio de intervención con mujeres posmenopáusicas con sobrepeso: aquellas que usaron Fitbit durante 16 semanas aumentaron su actividad moderada-vigorosa en minutos y frecuencia semanal, y los pasos realizados, frente al grupo control medido con podómetros (54).

Otra utilización recurrente es el uso para monitorización clínica y predicción de deterioro: un estudio pionero usó *Fitbit Charge HR* para monitorizar a pacientes con insuficiencia cardíaca tras el alta hospitalaria, recopilaron datos de pasos, frecuencia cardíaca y sueño, y usaron modelos de *machine learning* para predecir deterioro clínico, reingresos, y fallecimiento con buena precisión. Este tipo de monitorización continua con wearables es especialmente prometedora para atención remota, ya que permite ver cambios en el comportamiento y en signos vitales fuera del hospital, lo que podría llevar a intervenciones más tempranas (55,56). En un estudio de predicción basada en datos multivariados (pasos, sueño, ritmo cardíaco) recogidos por *Fitbit Charge HR*, mediante modelos de aprendizaje automático se identificó deterioro clínico con una precisión alta,

lo que sugiere que los datos wearables podrían predecir reingresos o empeoramiento clínico (55). En otro campo, con datos de frecuencia cardíaca de wearables, se han entrenado redes neuronales para predecir riesgos cardiovasculares (diabetes, colesterol alto, hipertensión, apnea del sueño), lo que apunta al potencial de los wearables para estratificación de riesgo clínico (57).

La adherencia al uso de dispositivos wearables en entornos clínicos ha sido objeto de múltiples estudios y revisiones que señalan una variabilidad importante en los niveles de compromiso y uso a lo largo del tiempo. Por ejemplo, una revisión sistemática reciente publicada en *International Journal of Medical Informatics* analizó 27 estudios (más de medio millón de sujetos) y constató que solo un pequeño número de investigaciones reportaron métricas claras de adherencia; además, la definición del número de horas para considerar el día de uso del dispositivo como válido para el análisis, variaba sistemáticamente entre estudios (58). Por su parte, una revisión en pacientes con enfermedades cardiometabólicas mostró que intervenciones con rastreadores se asocian con aumentos significativos de actividad física, aunque los mayores efectos se observaron cuando existía un componente adicional de soporte (consultas con profesionales) (59). Otros estudios, como el estudio longitudinal publicado en *European Heart Journal – Digital Health*, llegan a la misma conclusión; en una cohorte de pacientes con desfibrilador implantable, reportó una adherencia extremadamente alta (88,2 %) al uso continuado de un dispositivo wearable durante seis meses, aunque los autores destacan que mantener este nivel de uso requiere un balance entre interacción con el paciente, motivación y estructura del estudio (60). De igual manera, en un análisis secundario, 75 supervivientes de cáncer de mama usaron Fitbit durante la intervención de 12 semanas, con un seguimiento posterior hasta los dos 2 años; la adherencia y los niveles de actividad moderada e intensa decrecieron con el tiempo, pero las que recibieron una intervención más activa mantuvieron mejor uso y actividad que las que recibieron menos soporte (61). En un contexto hospitalario, un metaanálisis publicado en *JAMA Network Open* analizó 15 estudios y concluyó que las intervenciones con wearables en pacientes hospitalizados se asociaba con mayores niveles de actividad física y menor comportamiento sedentario en comparación con la atención habitual, lo que implica que los pacientes aceptan y usan estos dispositivos incluso en entornos clínicos agudos (62).

1.2.7. Limitaciones y retos

Aunque el uso de los sistemas wearables es cada vez más frecuente no están libres de ciertas limitaciones y retos. Quizás la más conocida es la precisión limitada según variable medida: no todos los parámetros que ofrecen los wearables son igual de fiables. Una revisión sistemática realizada en 2022 encontró que los dispositivos Fitbit tienden a subestimar la frecuencia cardíaca, el gasto energético y el número de pasos. Esta subestimación puede ser aceptable, en promedio, para pasos y frecuencia cardíaca, sin embargo, la medición del gasto energético puede ser inexacta para algunos propósitos de investigación (63). O'Driscoll R et al. (64) publicaron anteriormente que las estimaciones de gasto energético de los dispositivos portables en muñeca y brazo difieren en precisión según el tipo de actividad. Otro estudio en el que se evaluaron las mediciones de frecuencia cardíaca en deportistas de alto rendimiento en cuatro dispositivos wearable en relación con los valores de electrocardiograma, refirió que en niveles de actividad baja todos tenían una buena precisión, no siendo así en todos los modelos en niveles altos de intensidad (65). Estos hallazgos son consistentes con la revisión sistemática realizada por Germini et al. (66) en 2022, que constataron que, aunque el recuento de pasos suele presentar una buena validez, la frecuencia cardíaca muestra una precisión más variable (aceptable en reposo y actividad ligera, pero menos fiable durante actividad vigorosa), además, la revisión confirma que el gasto energético es la métrica menos precisa, con errores sustanciales y altamente dependientes del algoritmo y del tipo de actividad; en cuanto al sueño, los dispositivos ofrecen estimaciones razonables de la duración del mismo, pero una precisión menor en la clasificación de fases.

En el mercado encontramos diferentes modelos, marcas, sensores y algoritmos que hacen que los datos no sean homogéneos, la variabilidad entre dispositivos y ausencia de estándar es otra limitación a tener en cuenta, ya que impide evaluar con precisión la calidad de los datos (67). Además, muchos protocolos de validación no usan métodos gold-standard: en la revisión más reciente solo un 40 % de los estudios en condiciones reales usaban estándares adecuados (68).

También puede afectar a la fiabilidad las condiciones de determinadas poblaciones clínicas, como la enfermedad, el movimiento o el estado postquirúrgico. En un estudio con pacientes con EPOC, el modelo *Fitbit Charge 4* difirió respecto a dispositivos médicos en la medición de parámetros como la saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca, lo que indica que monitorizar pacientes de forma remota e interpretar

parámetros requiere precaución (69). Otro estudio, con pacientes ingresados en UCI monitorizados durante 24 horas, demostró que las frecuencias cardíacas fueron inferiores y que el rendimiento fue peor entre los pacientes que no estaban en ritmo sinusal (70).

Factores técnicos y biológicos pueden afectar a la señal, como el movimiento, el tono de piel, la colocación del dispositivo, interferencias ópticas o baja perfusión, y en consecuencia, comprometen la calidad de las lecturas. Un estudio técnico muestra que los sensores de saturación de oxígeno periférica en dispositivos pueden llevar a que más del 90% de las lecturas sean inexactas en escenarios de pruebas exigentes, además, el tono de piel, los sensores IMU y la calibración a nivel del usuario afectan al error de medición (71). Una revisión más general identifica estos factores como causas habituales de imprecisión en datos biométricos: los colores de piel más oscuros influyen en la precisión de determinados sensores, algunos también son más susceptibles al ruido (como mover la mano o frotar), estar acostado podría interpretarse erróneamente como sueño debido a la ausencia de movimientos, lo que lleva a una sobreestimación y, de manera similar, una velocidad de caminata más lenta y pasos inestables o desiguales influyen en la precisión (72).

No es suficiente con obtener datos; deben ser filtrados, validados e integrados adecuadamente, además, no siempre están reconocidos como dispositivos médicos, por lo que la interpretación clínica es otra limitación. En el estudio *Use of Consumer Wearables in Health Research: Issues and Considerations* se describen riesgos de ruido de datos, falsos positivos, y la necesidad de formación para profesionales que analicen esos datos (73). A su vez, usar modelos de *machine learning* con datos de wearables para predecir eventos clínicos es prometedor, pero plantea problemas metodológicos: un trabajo reciente advierte que este tipo de modelos para la monitorización continua deben lidiar con variabilidad entre usuarios, dinámicas de enfermedad y prevalencia de falsos positivos, y, añade, que los métodos tradicionales de evaluación no son suficientes (67).

En conjunto, estas limitaciones subrayan que los wearables, incluido Fitbit, son herramientas útiles para monitorización complementaria y estudios poblacionales, pero su uso clínico directo requiere validación adicional, interpretación cautelosa y protocolos estandarizados.

1.2.8. Consideraciones éticas y de privacidad

Más allá de los desafíos técnicos y metodológicos, los wearables plantean importantes cuestiones éticas que deben abordarse en cualquier aplicación clínica o de investigación.

En primer lugar, la privacidad y la protección de los datos son un problema central: los dispositivos generan volúmenes masivos de información de salud sensible y las políticas de uso y prácticas de terceros no siempre son transparentes ni suficientemente protectoras. Las revisiones recientes documentan lagunas regulatorias y variabilidad en las políticas de privacidad entre fabricantes (74). En segundo lugar, la opacidad de los algoritmos propietarios limita la interpretabilidad y la validación independiente de las métricas, lo que dificulta su uso para decisiones clínicas (75). En tercer lugar, existen riesgos de sesgo, como captación según tono de piel que ya se ha comentado (72), con implicaciones directas en equidad y seguridad clínica.

Resulta fundamental asegurar un consentimiento informado adecuado, entendido como el proceso mediante el cual los participantes reciben y comprenden la información sobre qué datos se registran y con qué propósito; del mismo modo, la gobernanza de los datos, que abarca las normas y responsabilidades asociadas a su gestión, protección y acceso, sigue siendo un ámbito complejo. Es frecuente que los participantes no comprendan plenamente qué datos se recogen, cómo se usan y con quién se comparten, por lo que se requieren soluciones tecnológicas y regulatorias que permitan un consentimiento dinámico (76). Finalmente, la brecha digital y la heterogeneidad en acceso y alfabetización tecnológica implican que la implantación masiva de wearables puede amplificar desigualdades en salud si no se diseñan intervenciones inclusivas (67).

En conjunto, estas cuestiones éticas exigen marcos de gobernanza, transparencia algorítmica y estándares regulatorios para poder confiar plenamente en mediciones wearables para decisiones clínicas

1.3. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y DISPOSITIVOS WEARABLES

1.3.1. Primeras evidencias

En el año 2021, Rosanna Tortelli et al. (77) publicaron la primera revisión sistemática enfocada al uso de los dispositivos wearable en la EH. Los autores realizaron una búsqueda sistemática para reunir todos los estudios publicados hasta abril de 2019 que emplearan sensores portables en personas con EH. Identificaron 30 estudios que cumplían criterios de inclusión: estudios originales, en humanos, que exploraran las características motoras, cognitivas o conductuales mediante sensores portables, definidos de forma amplia: desde acelerómetros y sensores IMU hasta dispositivos vestibles en muñeca, cintura o extremidades.

La revisión concluye que las tecnologías wearables muestran un potencial considerable en numerosos aspectos relevantes en la EH como la detección y cuantificación de manifestaciones motrices y no-motrices: varios estudios usaron sensores para medir la marcha, el equilibrio, los movimientos involuntarios, la actividad diaria, e incluso parámetros de sueño o la cuantificación digital de la conducta neuropsiquiátrica y la participación social, lo que permite capturar información y variabilidad que los exámenes clínicos puntuales no detectan; la capacidad para discriminar entre grupos: en muchos de los estudios, las métricas derivadas de sensores diferenciaban claramente entre sujetos con EH y controles sanos, lo que sugiere un valor discriminatorio potencial, además son prometedoras para la caracterización de las fases presintomáticas y sintomáticas temprana de la enfermedad; la medición continua y en condiciones reales: a diferencia de las pruebas realizadas en clínica, los wearables permiten recoger datos durante la vida diaria (actividades normales, caminatas, tareas cotidianas) lo que ofrece una imagen más precisa de la funcionalidad real del paciente y su fluctuación a lo largo del tiempo; y, potencial como biomarcadores digitales: los sensores podrían complementar o incluso mejorar la sensibilidad de las medidas, detectando cambios sutiles o fluctuaciones, útiles para seguimiento, terapias, ensayos clínicos o atención remota (77).

Por todo ello, los autores resaltan que los wearables constituyen una promesa importante para la investigación terapéutica, el control longitudinal y la atención en la EH. Aun así, la revisión destaca numerosas limitaciones, que concuerdan con las ya comentadas en el punto anterior: por una parte, la heterogeneidad enorme entre los diferentes estudios (dado la gran variedad en el tipo de sensores usados, en la colocación corporal, en la duración

de la monitorización, en las variables medidas y en los métodos de análisis), la falta de estandarización y de protocolos, la falta de validación de los dispositivos o el sesgo de selección (77).

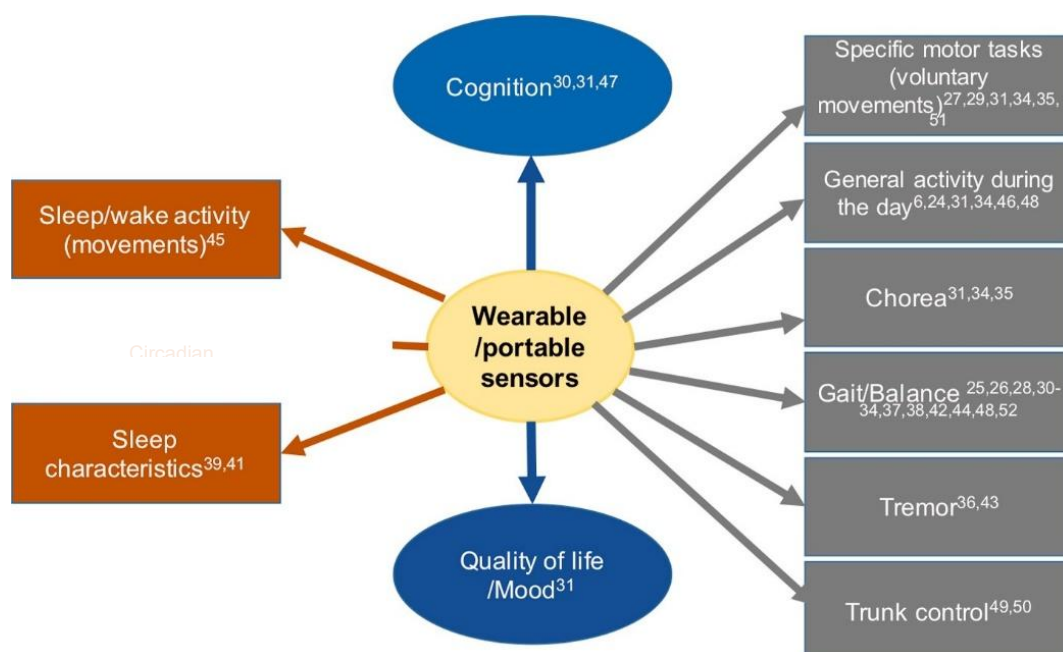


FIGURA 4. Características de la EH evaluadas mediante sensores portables, según la revisión sistemática de 2021 *The use of wearable/portable digital sensors in Huntington's disease: A systematic review* (77).

1.3.2. Investigación reciente

En el intento de demostrar que los sistemas wearables pueden distinguir entre los diferentes estados de la EH, varios estudios recientes han aportado evidencia que muestran esta capacidad. Un trabajo publicado en 2020 empleó sensores inerciales colocados en tronco y extremidades para evaluar el control postural en individuos con EH en fase presintomática, en fase sintomática y en controles sanos. Los autores observaron que, bajo condiciones exigentes, los portadores presintomáticos ya mostraban deterioro postural respecto al grupo control y los pacientes sintomáticos tuvieron alteraciones más evidentes; lo que indica un déficit de postura detectable con sensores mucho antes o de forma más sensible que en pruebas clínicas realizadas de manera puntual (78).

Más recientemente, el estudio llevado a cabo por Nunes AS et al. (79) en 2025 monitorizó la función del miembro superior en la EH mediante un sensor de muñeca durante una semana en la que los pacientes realizaban vida normal. Este trabajo identificó diferencias

significativas en parámetros cinemáticos de los movimientos voluntarios de mano entre controles, presintomáticos y sintomáticos, y muchos de esos parámetros correlacionaron fuertemente con puntuaciones clínicas, especialmente con las puntuaciones motoras y la capacidad funcional. Además, mediante aprendizaje automático, los autores consiguieron clasificar con precisión razonable a los sujetos según su grupo clínico e incluso predecir algunas puntuaciones motoras. Estos resultados sugieren que los wearables pueden capturar disfunciones motoras finas (no solo marcha o postura) en entornos cotidianos, una ventaja clave respecto a las evaluaciones periódicas en consulta.

En ese mismo año, el estudio de Brittany H Scheid et al. (80) *Predicting Severity of Huntington's Disease With Wearable Sensors* evaluó funciones motoras mediante sensores portables en combinación con escalas clínicas (incluida la *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS)) y reportó que los datos derivados discriminaron entre grupos con diferentes niveles de gravedad, lo que apoya la idea de que los wearables pueden servir como biomarcadores digitales objetivos y cuantitativos que complementen o incluso refinan las evaluaciones clínicas tradicionales.

La actividad física medida con dispositivos portables es otro indicador que permite cuantificar el deterioro motor y funcional en condiciones de vida real. Uno de los primeros estudios en este ámbito fue el de Wallace et al. (81) en 2016, que empleó relojes de actividad, *Fitbit Ultra*, observando que los valores más altos de pasos contabilizados con los dispositivos daban mejores resultados de volumen cerebral, función motora y funcionamiento diario en los participantes en fase temprana de la EH. Otro estudio realizado de manera conjunta con pacientes con la EH y pacientes con la Enfermedad de Parkinson (EP) reportó que los participantes que llevaban el dispositivo día y noche mostraron mejoras en la actividad física, en comparación con los usuarios que únicamente lo llevaron de manera diurna (82).

El estudio de Lozano-García et al. (83) de 2024 evaluó la capacidad de los wearables para cuantificar la actividad física y los parámetros de la marcha en personas con EH utilizando acelerómetros de miembro inferior y un dispositivo de muñeca de uso comercial (*Fitbit Charge 4*). El sensor de pierna mostró alta precisión, además de correlacionar con medidas clínicas, evidenciando su validez funcional. El Fitbit tendió a sobreestimar pasos y mostró menor exactitud en la detección de episodios de marcha en la vida real, especialmente en participantes con patrones de marcha más irregulares, lo que indica que los dispositivos de muñeca son más adecuados para estimar actividades globales.

También se han estudiado modelos específicos para enfermedades neurodegenerativas, como el *Parkinson's KinetiGraph*, diseñado para EP y probado con éxito en la EH, con el objetivo de medir la corea y la bradicinesia, correlacionando, de forma aceptable, con las escalas clínicas (84).

Como ya se ha comentado con anterioridad, las alteraciones del sueño son frecuentes en la EH y pueden aparecer desde fases tempranas. El primer trabajo que comparó dispositivos comerciales (*Actiwatch Spectrum Pro*, *Jawbone UP2*, *Fitbit One*) frente a polisomnografía, realizado en 2017 en una muestra pequeña, describió que todos los dispositivos sobreestimaban el tiempo total de sueño y la eficiencia, no siendo lo suficientemente precisos como para reemplazar la polisomnografía, aunque pudiendo ser adecuados para estimar los patrones generales sueño-vigilia (85). Posteriormente, en 2024, se realizó un estudio similar con *Fitbit Charge 4* y polisomnografía, evidenciando buena concordancia con el tiempo total de sueño y de vigilia, pero baja para detectar los despertares; los resultados indican que los dispositivos *wearable* de muñeca podrían emplearse para la monitorización a largo plazo de los patrones de sueño como parte del manejo de los síntomas en la EH (86).

La implementación de tecnologías digitales en la EH plantea similares retos éticos y sociales que el resto de la investigación llevada a cabo con wearables: privacidad y seguridad de los datos, riesgo de brechas de equidad respecto a factores socioeconómicos, consentimiento informado garantizando la comprensión y voluntariedad, la necesidad de transparencia en el uso de algoritmos y en la interpretación de datos, así como de involucrar a pacientes y cuidadores en el diseño de estas herramientas para asegurar que su implementación sea ética, inclusiva y centrada en la persona. Además, diversos aspectos de diseño deben considerarse para fomentar la aceptación en esta cohorte clínica (87,88).

La investigación futura debería centrarse en establecer las medidas digitales como criterios de valoración sensibles y clínicamente significativos para la EH temprana, integrándolas con los resultados reportados por los pacientes para aportar información relevante al desarrollo de nuevas terapias (87).

1.3.3. Aplicaciones en otras enfermedades neurodegenerativas

La aplicación de la tecnología de sensores corporales en la EP es el campo más explorado en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas, sirviendo de base para la investigación en otras patologías (89). La EP es un trastorno cerebral neurodegenerativo crónico, progresivo e incapacitante del sistema nervioso central, reconocida como la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. Esta enfermedad se caracteriza por una amplia variedad de síntomas motores, que incluyen el temblor en reposo, la bradicinesia, la rigidez y la inestabilidad postural, además de otros síntomas como la disquinesia. También cursa con numerosos síntomas no motores, como las alteraciones del sueño, el deterioro cognitivo, la fatiga y el dolor. La EP representa una carga importante para los pacientes y los sistemas de atención sanitaria. La complejidad del manejo de la EP se debe a la gran heterogeneidad de su presentación clínica y a que los síntomas fluctúan significativamente de día a día y de hora a hora. Esta variabilidad sintomática no se refleja adecuadamente en las evaluaciones clínicas puntuales, ya que escalas específicas tales como la MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) solo ofrecen una evaluación momentánea del estado de la enfermedad. Esto subraya la necesidad de contar con herramientas objetivas que permitan la monitorización continua de los pacientes (90,91).

La principal tecnología utilizada para la monitorización de la EP consiste en sensores inerciales que a menudo se integran en dispositivos de consumo como Fitbit o en plataformas específicas para la investigación (92,93).

Las métricas monitorizadas son numerosas y se centran en los síntomas motores, se evalúan el temblor, la bradicinesia, la disquinesia y los parámetros de marcha y equilibrio (92–94); el número de pasos, el gasto energético de la actividad física y la calidad del sueño. Se ha demostrado que la limitación menor de Fitbit de sobreestimar a velocidades más lentas es una ventaja para detectar los movimientos lentos que predominan en pacientes con EP (92).

La investigación en EP ha abarcado diversos ámbitos tales como el diagnóstico temprano, centrándose en el seguimiento de síntomas motores presintomáticos (como el temblor, la lentitud de movimiento, los trastornos del sueño o la pérdida de olfato), que aparecen antes de los síntomas motores clínicos típicos; para procesar estos datos, se emplean algoritmos de aprendizaje automático que permiten clasificar y distinguir la EP de

individuos sanos o de otras patologías con presentaciones similares (93). Por otro lado, el uso de tecnología wearable es fundamental para cuantificar objetivamente la respuesta a la medicación dopaminérgica, lo cual es crucial para ajustar y optimizar los regímenes de dosificación de forma personalizada (91), lo que conlleva una mejora de los parámetros de marcha y una reducción de la bradicinesia y el temblor (93); a pesar de los beneficios motores, los sensores han revelado que la medicación puede tener un efecto negativo en el equilibrio, manifestado como un aumento de la velocidad de balanceo (91). En relación con el sueño y los ritmos de actividad circadiana, sensores como los acelerómetros han sido validados contra polisomnografía para detectar etapas del sueño y caracterizar la hipocinesia nocturna y los movimientos nocturnos (94). También se ha comprobado la usabilidad de dispositivos como Fitbit: en el estudio de Giulia Colonna et al. (95) muestran que en pacientes de EP temprana, el *Fitbit Charge 4* mostró un sesgo bajo de latidos por minuto en comparación con el gold-estándar para medir la frecuencia cardíaca durante el ejercicio intenso, lo que lo hace un sustituto aceptable para monitorizar la intensidad del ejercicio.

A pesar de estos avances, la mayoría de los estudios en EP presentan las mismas limitaciones que el resto de estudios que utilizan wearables, lo que dificulta la comparación entre estudios y la generalización de los hallazgos a la práctica clínica (90).

1.3.4. Conclusión

En conjunto, toda esta información subraya el potencial de los wearables como herramientas clínicas en las enfermedades neurodegenerativas y, de forma específica, en la EH, donde siguen siendo necesarias medidas objetivas, sensibles y fáciles de obtener en la vida diaria. Profundizar en el uso de dispositivos de consumo como Fitbit para monitorizar la actividad física y el sueño puede ayudar a detectar cambios sutiles, caracterizar mejor la progresión y evaluar el impacto de las intervenciones, acercando la monitorización continua a la práctica clínica habitual.

Este trabajo pretende aportar evidencia científica en esa línea de investigación, caracterizar las fortalezas y limitaciones de Fitbit en la EH y contribuir a que la investigación en este campo no se detenga, sino que siga avanzando hacia una atención más personalizada y basada en datos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

El uso de dispositivos wearables de muñeca (Fitbit) permite caracterizar de forma objetiva la actividad física y el sueño en la EH, aportando información relevante para la investigación clínica y diseño de intervenciones terapéuticas.

2.2. OBJETIVOS GENERALES

Analizar la actividad física y el sueño medidos con dispositivos Fitbit en una población de pacientes sintomáticos con EH, y su relación con la gravedad de la enfermedad, la sarcopenia y la autopercepción de actividad física y el sueño.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la actividad física medida con Fitbit en pacientes con EH en distintas fases de gravedad de la enfermedad.
- Analizar la relación entre la actividad física y las distintas escalas clínicas en la EH.
- Analizar la posible relación entre la actividad física medida con Fitbit y la sarcopenia.
- Comparar la autopercepción de la actividad física de los pacientes con las medidas objetivas registradas por Fitbit.
- Describir y analizar los parámetros de sueño obtenidos mediante Fitbit en pacientes con EH.
- Analizar la relación entre los parámetros de sueño y las escalas clínicas.
- Analizar la relación entre los parámetros de sueño y la sarcopenia.
- Comparar el cuestionario específico para pacientes con EH de calidad del sueño con las medidas objetivas registradas por Fitbit.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PROYECTO DOMINO-HD

En el 2021, comenzó el proyecto *Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving Prognosis in Huntington's Disease* (DOMINO-HD), traducido como *Objetivos de Estilo de Vida Multidominio para Mejorar el Pronóstico en la Enfermedad de Huntington*, financiado por *Joint Programme for Neurodegenerative Disorders*, y coordinado por *Centre for Trials Research* de la Cardiff University. Este proyecto involucra a otras seis entidades más: *Ulm University Hospital*, *Hospital Zurich*, *Institute of Psychiatry and Neurology from Warsaw*, *University College Dublin*, *RAND Corporation from USA* y el HUBU (servicio de neurología).

La primera fase del proyecto se centró en subestudios específicos para demostrar la viabilidad de una plataforma de detección digital capaz de monitorizar objetivamente la actividad física, el sueño y la dieta en la EH. En una segunda fase, en la que se enmarca este trabajo, los objetivos fueron: establecer la viabilidad y aceptabilidad del uso de tecnologías digitales para recopilar información de manera constante sobre la actividad física, el sueño y la dieta en personas con EH; evaluar la idoneidad de los rastreadores de actividad disponibles comercialmente para medir la actividad física y el sueño en personas con EH; y, diseñar intervenciones de estilo de vida y/o conductuales destinadas a mejorar la calidad de vida de las personas con EH. Previamente al comienzo del proyecto, se realizó un estudio piloto perteneciente al mismo proyecto DOMINO-HD para verificar la viabilidad del mismo (88).

Para llevarlo a cabo se diseñó un estudio observacional, longitudinal y con un periodo de seguimiento de 12 meses para cada participante. Para el reclutamiento se escogieron participantes que formaban parte del Enroll-HD, ya que permite combinar los datos de DOMINO-HD con los datos genómicos y de evaluación clínica exhaustivos ya recopilados. Además, como criterios de inclusión tenían que ser mayores de 18 años, con EH confirmado por pruebas genéticas y pacientes ambulatorios. Se recopilaron datos durante 12 meses utilizando dispositivos portátiles y cuestionarios, además de evaluaciones clínicas en el momento inicial y a los 12 meses.

A todos los participantes se les entregó un wearable (*FitBit Charge 4*) en su visita inicial y se les pidió que se lo colocaran en la mano no dominante durante el período de 12 meses.

El objetivo era reclutar un mínimo de 60 participantes por entidad participante (mínimo total de 300), pero esto no se consiguió debido a las limitaciones presentes durante la pandemia COVID-19. La recogida de datos finalizó en marzo de 2023 con un total de 56 pacientes, siendo el HUBU la entidad que más participantes reclutó (37 pacientes).

Además, en el HUBU, de forma unilateral, y al margen del proyecto DOMINO-HD, a la vez que se administraban todas las escalas y cuestionarios, se estudió también la sarcopenia de los pacientes mediante bioimpedancia de múltiples frecuencias (mfBIA) y absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Los métodos para medir la composición corporal se validaron posteriormente, llegando a la conclusión de que mfBIA es un método fácil de usar, seguro, no invasivo y preciso para medir la composición corporal y el estado nutricional en pacientes con EH leve-moderada (36).

De estos últimos pacientes son los datos a explorar en esta investigación.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo con pacientes reclutados en el Servicio de Neurología del HUBU con EH genéticamente confirmada, incluyendo una muestra consecutiva de individuos sintomáticos y ambulatorios. Se trata de un estudio longitudinal, exploratorio y observacional. El estudio siguió las directrices STROBE para investigación observacional (96).

3.2.1. Consideraciones éticas

Se realizó de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (97) y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del área de salud de Burgos y Soria (CEIm-2429) ([Anexo 1](#)). Además, todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito, ([Anexo 2](#)).

3.2.2. Participantes

Para el reclutamiento de pacientes, los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con EH que presentaban un diagnóstico confirmado mediante prueba genética, es decir, ≥ 36 repeticiones CAG en el gen HTT
- sintomáticos
- mayores de 18 años
- con una puntuación superior a 4 en el subdominio motor de la escala UHDRS
- capaces de caminar con apoyo mínimo
- nivel de confianza diagnóstica (DCL) de 4, que significa que hay anomalías motoras inequívocas debidas a EH ($\geq 99\%$ de confianza) (98).

Y criterios de exclusión para pacientes:

- con EH de inicio juvenil
- antecedentes de comorbilidad neurológica como esclerosis múltiple o ictus
- con incapacidad para tolerar el uso prolongado de dispositivos wearables (incapacidad o falta de disposición para llevar el dispositivo al menos 10 horas al día durante un mínimo de cinco días consecutivos en un periodo de prueba preliminar)
- con cualquier condición médica grave como enfermedad cardíaca inestable o progresiva, diabetes no controlada, disfunción grave hepática, renal o tiroidea, así como otras condiciones crónicas o sistémicas que pudieran interferir con la actividad física, el sueño o el metabolismo muscular, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer activo o enfermedades autoinmunes
- con trastornos psiquiátricos agudos o inestables.

3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Los participantes fueron evaluados en dos ocasiones: al inicio y 12 meses después.

En ambas visitas se les proporcionaron a los pacientes una serie de indicaciones que debían cumplir:

- no realizar ejercicio intenso en las 12 horas previas a la cita
- no consumir alcohol en las 24 horas anteriores a la visita del estudio

- permanecer en ayunas durante 6–8 horas
- tener la vejiga vacía
- no llevar adornos metálicos

Tanto las evaluaciones iniciales como al año, incluyeron una entrevista para recopilar información sociodemográfica y clínica de los participantes que fueron evaluados por neurólogos certificados en trastornos del movimiento. En la misma visita, se evaluó el sueño y la actividad física utilizando cuestionarios específicos para ello. También se valoró la fuerza muscular, la cantidad de masa muscular y el rendimiento físico, por ello antes de la evaluación mediante análisis de bioimpedancia (BIA), los participantes descansaron al menos 10 minutos en posición de decúbito supino.

En la visita basal se proporcionaron a los participantes dispositivos de monitorización de actividad Fitbit y se les indicó que llevaran el Fitbit en la mano no dominante durante 12 meses. Se animó a los participantes a llevar su reloj inteligente todo el tiempo que se sintieran cómodos, con el objetivo de un uso continuo. Se les facilitó un número de contacto de un miembro del equipo de investigación por si necesitaban solicitar ayuda con el uso de sus relojes inteligentes. Al finalizar el estudio, el reloj pasaba a ser propiedad del paciente.

3.4. FITBIT CHARGE 4

El modelo de wearable con el que se realizó el estudio es un Fitbit Charge 4 (99). Un modelo de Fitbit que se lanzó en marzo de 2020 y que, los fabricantes presentan como el rastreador de actividad más avanzado de Fitbit en el momento de su lanzamiento, destacando que incorpora GPS integrado, control de Spotify, Fitbit Pay y hasta siete días de batería en un diseño sumergible y compacto. Introduce también la nueva métrica *Active Zone Minutes*, basada en la frecuencia cardíaca y la edad, para cuantificar el tiempo que una persona se encuentra en distintas zonas de intensidad física y alinearla con las recomendaciones internacionales de actividad física. El dispositivo ofrece múltiples modos de ejercicio con GPS, mapas de intensidad del entrenamiento en la app, monitorización de sueño mejorada (incluyendo *Sleep Score* y *Smart Wake*) y uso del sensor de SpO₂ relativo para mostrar variaciones estimadas de oxígeno durante la noche. Además, mantiene las funciones clásicas de modelos anteriores como el seguimiento

automático de ejercicio, recordatorios de movimiento, registro de alimentación y peso, y una red social integrada para motivación (100,101).



FIGURA 5. Fitbit Charge 4 (100).

Los datos se sincronizaron con la aplicación de Fitbit y se descargaron periódicamente en una base de datos central del estudio. Se registró la frecuencia cardiaca, el número de pasos realizado, las calorías totales, en reposo y en actividad y el sueño total en minutos, y en cada una de las etapas (profundo, ligero y REM).

El tiempo de uso quedaba condicionado a la presencia de datos de frecuencia cardiaca, que en ocasiones aparecían desactivados pese a mantenerse el registro de otros parámetros como actividad física o sueño. Ante la imposibilidad de emplear esta información para valorar la adherencia, esta se determinó a partir de los siguientes criterios:

- 1) se consideró que un día carecía de información válida si se registraban menos de 100 pasos o si faltaban datos de sueño
- 2) se requirió un mínimo por encima de 10 días válidos de datos para el cálculo del periodo inicial de 28 días y lo mismo para los 28 días finales
- 3) se requirió un mínimo por encima de 20 días válidos de datos para el cálculo del modelo de regresión lineal de tres meses
- 4) se incluyeron en el análisis los pacientes que disponían de datos de sueño en ambos momentos de tiempo, inicial y final
- 5) valores de calorías por encima de 6.000 fueron considerados no válidos

- 6) para los pacientes que no tenían datos durante las primeras o las últimas cuatro semanas consecutivas del periodo de registro, se consideró como semana de inicio o de finalización, respectivamente, la primera o la última semana con datos disponibles dentro del mes inicial o final.

3.5. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Las variables sociodemográficas se recogieron del registro Enroll-HD de cada paciente:

- Edad
- Sexo
- Estado civil (soltero/a, con pareja, casado/a, divorciado/a, viudo/a o legalmente separado/a)
- Nivel de estudios (sin estudios/educación infantil, educación primaria, educación secundaria, bachillerato/ciclos formativos de grado medio/enseñanzas profesionales de música y danza/grado medio de artes plásticas y diseño/enseñanzas deportivas de grado medio, curso de Orientación Universitaria, enseñanzas universitarias/ciclos formativos de grado superior/enseñanzas artísticas superiores/grado superior de artes plásticas y diseño/enseñanzas deportivas de grado superior o doctorado)
- CAG
- Peso
- Altura
- IMC (Índice de Masa Corporal)
- Fármacos (tomar antidopaminérgicos, antidepresivos y/o ansiolíticos)

3.6. ESCALAS CLÍNICAS

A continuación, se expone con detalle las escalas clínicas empleadas al comienzo y al finalizar el estudio:

➤ Unified Huntington's Disease Rating Scale Motor Assessment (mUHDRS)

La UHDRS, *Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Huntington*, fue desarrollada por el *Huntington Study Group* (HSG) como una escala clínica integral y fiable para evaluar las características clínicas de la EH. El informe que detalla su

fiabilidad y consistencia se publicó en el año 1996. La UHDRS evalúa cuatro dominios principales del desempeño y la capacidad clínica de los pacientes: función motora, función cognitiva, anormalidades conductuales y capacidad funcional (102). Es propiedad del HSG (103) y sus traducciones oficiales, incluida la española, fueron validadas en la publicación *Evaluation of Validity of UHDRS Translations in the Registry Study* (104).

El componente de Función Motora de la UHDRS, m-UHDRS, consiste en un conjunto de observaciones individuales que cubren las diversas manifestaciones motoras de la EH. Hay un total de 31 ítems, cada uno puntuado en una escala de 0 a 4 distribuidos de la siguiente forma: seguimiento ocular (horizontal y vertical), inicio de los movimientos sacádicos (horizontal y vertical), velocidad de las sacadas (horizontal y vertical), disartria, protrusión de la lengua, golpeteo con los dedos (derecha e izquierda), pronación/supinación de las manos (derecha e izquierda), luria, rigidez-brazos (derecha e izquierda), bradicinesia corporal, distonía máxima (tronco, miembro superior derecho, miembro superior izquierdo, miembro inferior derecho y miembro inferior izquierdo), corea máxima (cara, bucoorolingual, tronco, miembro superior derecho, miembro superior izquierdo, miembro inferior derecho y miembro inferior izquierdo), marcha, punta-talón y prueba de retropulsión. La interpretación se basa en la puntuación total de deterioro motor que es la suma de todas las puntuaciones motoras individuales. Las puntuaciones más altas indican un deterioro motor más grave, mientras que las puntuaciones más bajas indican un deterioro motor menos grave. Se espera que una persona sana tenga valores cercanos a 0 (102).

➤ **Total Functional Capacity (TFC)**

La TFC es el resultado de la Escala de Capacidad Funcional para EH dentro de la UHDRS. Se califica en una escala que va de 0 a 13, siendo las puntuaciones más altas una mejor capacidad funcional (102,105). Se calcula como la suma de la puntuación de los 5 ítems de la que consta:

- Ocupación (0: incapaz, 1: solo trabajo marginal, 2: capacidad reducida para el trabajo habitual, 3: normal)
- Finanzas (0: incapaz, 1: ayuda importante, 2: ayuda leve, 3: normal)
- Tareas domésticas (0: incapaz, 1: con dificultades, 2: normal)

- Actividades de la vida diaria (0: cuidado total, 1: solo tareas generales, 2: discapacidad mínima, 3: normal)
- Nivel de cuidados (0: enfermería especializada a tiempo completo, 1: atención domiciliaria o cuidados crónicos, 2: atención domiciliaria)

➤ **Escala de independencia (Independence Scale)**

Esta escala evalúa la independencia del paciente, se incluye dentro del apartado de capacidad funcional del UHDRS. Se califica como una puntuación única que va de 0 a 100, escogiendo puntuaciones cada 5 puntos dentro de ese rango (5, 10, 15, ...90, 95, 100). Puntuaciones más altas indican un mejor funcionamiento. La puntuación 100 representa la máxima independencia (102).

➤ **Progresión clínica de la enfermedad (cUHDRS)**

La cUHDRS es una medida multidimensional que proporciona una evaluación de la progresión clínica de la EH. Integra cuatro subescalas clave que abarcan los dominios motor, cognitivo y funcional:

- TFC, previamente descrita, evalúa la independencia funcional.
- Puntuación Motora Total (*Total Motor Score* (TMS)): mide la gravedad de los síntomas motores.
- Prueba de Modalidades Dígito-Símbolo (*Symbol-Digit Modality Test* (SDMT)): evalúa la función cognitiva y velocidad de procesamiento.
- Prueba de Lectura de Palabras Stroop (*Stroop Word Reading* (SWR)): mide la atención y la función ejecutiva.

Y la fórmula utilizada es la siguiente:

$$cUHDRS = \left[\left(\frac{TFC - 10.4}{1.9} \right) - \left(\frac{TMS - 29.7}{14.9} \right) + \left(\frac{SDMT - 28.4}{11.3} \right) + \left(\frac{SWR - 66.1}{20.1} \right) \right] + 10$$

La cUHDRS actúa como un marcador clínico compuesto de la progresión de la enfermedad, donde una puntuación decreciente es indicativa de un deterioro clínico global y una mayor degeneración cerebral asociada a la EH (106).

➤ **Problem Behaviours Assessment–Short (PBA)**

La PBA es una medida de resultado que evalúa los síntomas conductuales de la EH. Esta escala fue desarrollada por el Grupo de Trabajo de Fenotipo Conductual de la Red Europea de la EH (*European Huntington Disease Network* (EHDN)) como una versión concisa de la herramienta original de 40 ítems (PBA-HD). La PBA consiste en una entrevista semiestructurada de 11 cuestiones, diseñada para medir la gravedad y la frecuencia de los siguientes ítems: ánimo deprimido, ideas suicidas, ansiedad, irritabilidad, enfado o conducta agresiva, apatía, pensamientos o conductas perseverantes, conductas obsesivo-compulsivas, delirios o pensamientos paranoicos, alucinaciones y desorientación. Cada síntoma se puntúa utilizando una escala de cinco puntos (0 a 4) para la severidad y otra para la frecuencia (107).

Las distintas dimensiones de la escala se calculan como la suma del producto de la frecuencia por la gravedad de cada uno de los ítems que intervengan (108):

- Depresión (ánimo deprimido, ideas suicidas, ansiedad)
- Irritabilidad/agresión (irritabilidad, enfado o conducta agresiva)
- Psicosis (delirios o pensamientos paranoicos, alucinaciones)
- Apatía (apatía)
- Función ejecutiva (pensamientos o conductas perseverantes, conductas obsesivo-compulsivas)

Las puntuaciones más altas indican mayor gravedad.

La validación al español de la PBA fue llevada a cabo mediante un estudio multicéntrico observacional prospectivo entre enero de 2013 y diciembre de 2014. Los resultados de este estudio sugieren que la versión en español es una escala válida y fiable para medir los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EH (109).

➤ **Mini-Mental State Examination (MMSE)**

El MMSE fue desarrollado por Marshal F. Folstein et al. (110) y publicado en 1975, concebido como una forma simplificada y puntuable de la evaluación del estado mental cognitivo. Se considera un método práctico para el uso rutinario debido a su rapidez, ya que solo requiere entre 5 y 10 minutos para su administración. Se denomina *mini* porque se concentra exclusivamente en los aspectos cognitivos de las funciones mentales, excluyendo preguntas relativas al estado de ánimo, experiencias mentales anormales o la

forma de pensar, pero siendo exhaustivo dentro del ámbito cognitivo. Es una prueba de 11 preguntas que evalúa cinco áreas de la función cognitiva: orientación, registro, atención y cálculo, memoria y lenguaje. El valor resultante se calcula sumando el valor de todas las puntuaciones de la evaluación. Se encuentra incluida en Enroll-HD, esto hace que la escala cuente con una traducción validada (108). Una puntuación en el MMSE de 26 puntos o menos en pacientes con EH está asociada con una probabilidad moderada de deterioro cognitivo (111).

➤ **CAG-Age-Product (CAP)**

La carga de gravedad de la enfermedad es una medida común que indica que tanto el inicio como la progresión están impulsados por la exposición acumulativa a los efectos de la huntingtina mutante (o expandida en CAG). En 2022 Warner et al. (112) publicaron una estandarización precisa, cuya fórmula es:

$$CAP = \text{Edad} \times (\text{CAG} - 30) / 6,49$$

Esta fórmula está estandarizada para garantizar que CAP sea igual a 100 en la edad esperada de diagnóstico. Mayores valores de CAP implican una carga mayor.

➤ **Short Form Health Survey-12 (SF-12)**

La escala SF-12 fue creada por John E. Ware et al. (113) en 1996 utilizando métodos de regresión para seleccionar y puntuar 12 ítems de la escala ya existente *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) con el fin de reproducir el componente físico (PCS-12) y el mental (MCS-12). El objetivo era evaluar el estado de salud del paciente en los casos en los que el SF-36 se consideraba demasiado largo o costoso de administrar, con un cuestionario autoadministrado y tomando, en promedio, menos de 2 minutos en ser completada.

El cálculo del SF-12 es complejo y requiere algoritmos de puntuación específicos sujetos a licencia (114). Los puntajes de PCS-12 y MCS-12 fueron configurados para tener una media de 50 y una desviación estándar de 10 en la población general, por tanto, valores por debajo de 50 indican que el estado de salud (físico o mental) es peor que el promedio de la población general (113). Ha sido usado ampliamente en castellano y validada para ello (115,116).

El SF-12 ha sido utilizado numerosas veces en estudios sobre enfermedades neurodegenerativas, incluida la EH. Se encontró que la consistencia interna y validez de la escala fue muy buena para esta enfermedad (117,118).

➤ **Autoevaluación fatiga (FAS)**

La escala *Fatigue Assessment Scale* (FAS) es una medida breve de 10 ítems autoadministrada para evaluar la fatiga. Fue desarrollada en el *Departamento de Psicología de la Salud Clínica de la Universidad de Tilburg*, Países Bajos y publicada en 2003. Se considera una herramienta valiosa debido a su brevedad y facilidad de administración (119).

Se solicita al encuestado que indique cómo se siente habitualmente mediante una escala que consta de diez ítems de calificación de 5 puntos (1: nunca, 2: algunas veces, 3: regularmente, 4: a menudo y 5: siempre). Cinco de los ítems reflejan el componente físico (ítems 2, 3, 4, 5 y 6) y los otros cinco reflejan el componente psicológico de la fatiga (1, 7, 8, 9 y 10). La puntuación de la escala se calcula sumando todos los ítems en cada componente, teniendo en cuenta que los ítems 4 y 10 son inversos. Mayores valores en la escala FAS indican una intensidad de la fatiga mayor (119).

La versión en español de la FAS fue desarrollada en 2017. Se considera una herramienta válida y fiable para el estudio de la fatiga en poblaciones hispanohablantes (120). No es una escala específica para EH.

➤ **Apathy Evaluation Scale (AES)**

La Escala de Evaluación de la Apatía es un instrumento psicométrico desarrollado para cuantificar y caracterizar la apatía en pacientes adultos, desde 1991 cuando fue publicado el artículo de validación. Define la apatía como la falta de motivación que no es atribuible a una disminución del nivel de conciencia, deterioro cognitivo o malestar emocional (121).

Está desarrollada para tres modalidades de calificación diferentes: AES-C (versión calificada por el clínico), AES-I (versión calificada por el informante, como un familiar, amigo o cuidador) y AES-S (versión de autoevaluación). En el caso de esta investigación se ha utilizado AES-C, que se basa en observaciones clínicas y autoinformes del sujeto durante una entrevista (121).

Consta de 18 ítems con respuestas tipo Likert de 4 opciones (para nada característico, ligeramente característico, algo característico y muy característico). Las instrucciones indican que las preguntas deben responderse basándose en los pensamientos, emociones y acciones del sujeto durante las 4 semanas anteriores. El valor final de la escala es una suma total de dichos ítems, de manera que una puntuación más alta representa una mayor apatía (121).

La versión de autoevaluación de la AES ha sido validada para su adaptación al español en pacientes con esquizofrenia (122).

La AES es un instrumento ampliamente utilizado en la investigación sobre la apatía en la EH, siendo validado en diversas poblaciones clínicas, incluyendo la EH, y recomendado por la *International Parkinson's Disease and Movement Disorders society* para el cribado de la gravedad de los síntomas en la EH. La puntuación de corte recomendada en la AES para identificar apatía clínicamente anormal es de 41 puntos (123).

➤ **Ingesta energética**

El Cuestionario de Frecuencia de Alimentos (FFQ) es una herramienta dietética semicuantitativa. La versión en español de la FFQ fue desarrollada y validada por Martín-Moreno et al. (124) en un estudio publicado en 1993, con el objetivo principal de crear un instrumento adecuado para estimar la ingesta de calorías totales, proteínas, carbohidratos, grasas, alcohol, colesterol, fibra y ciertas vitaminas (A y C) en estudios epidemiológicos realizados en España. Posteriormente, ha sido utilizado y adaptado en el Proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra).

El Proyecto SUN consta de 136 ítems y generalmente es autoadministrado. Se pregunta a los participantes con qué frecuencia consumieron una porción de alimento específica en promedio durante el año anterior, ofreciendo 9 opciones de frecuencia de consumo (nunca o casi nunca, una a tres veces al mes, una vez a la semana, dos a cuatro veces a la semana, cinco a seis veces a la semana, una vez al día, dos a tres veces al día, cuatro a seis veces al día y más de seis veces al día). Los cuestionarios completados son revisados por un dietista para verificar su precisión e integridad (125).

Para transformar el consumo de alimentos en ingesta de nutrientes se utiliza un programa informático desarrollado específicamente para este fin. El procesamiento de la información dietética se lleva a cabo en dos pasos, utilizando como punto de partida las

tablas de composición de alimentos españolas. Primero se realiza la conversión de frecuencia: las frecuencias de consumo de cada alimento se transforman en frecuencias diarias de consumo; y, en segundo lugar, el cálculo nutricional: la frecuencia diaria de consumo se multiplica por la composición nutricional específica de una porción definida de ese ítem según la base de datos de composición de alimentos.

El resultado de esta operación es la ingesta diaria total de los diversos nutrientes para cada sujeto en el estudio, incluyendo nuestra variable de interés: calorías totales (kcal) o también llamada ingesta energética diaria (125,126).

➤ **Escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea (MeDi Score)**

La escala MeDi fue diseñada originalmente por Trichopoulou et al. (127) y se publicó en el *New England Journal of Medicine* en junio de 2003. La dieta mediterránea tradicional se caracteriza por una alta ingesta de vegetales, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y aceite de oliva, una ingesta moderadamente alta de pescado, una ingesta de baja a moderada de productos lácteos, una baja ingesta de carne y aves de corral y una ingesta regular pero moderada de etanol, principalmente vino y generalmente durante las comidas. Las respuestas del FFQ, explicado previamente, se utilizan para estimar la ingesta de nutrientes, específicamente se calcula la ingesta de cada grupo de alimentos y nutrientes en gramos por día.

La escala MeDi Score es una escala de 10 puntos que abarca desde 0 (adherencia mínima) hasta 9 (adherencia máxima) a la dieta mediterránea tradicional. Se asigna un valor de 0 o 1 a cada uno de los nueve componentes indicados de la dieta. La puntuación se basa en la mediana específica por sexo como punto de corte para la ingesta de cada componente:

1. Verduras (1: consumo $\geq$ mediana-sexo)
2. Legumbres (1: consumo $\geq$ mediana-sexo)
3. Fruta y frutos secos (1: consumo $\geq$ mediana-sexo)
4. Cereales (1: consumo $\geq$ mediana-sexo)
5. Pescado (1: consumo $\geq$ mediana-sexo)
6. Productos lácteos (1: consumo $<$ mediana-sexo)
7. Carne y aves de corral (1: consumo $<$ mediana-sexo)
8. Consumo de etanol (alcohol) (1: hombres consumo de 10-50 gramos por día/
mujeres: 5-25gramos por día)

9. Cociente entre lípidos monoinsaturados y lípidos saturados (1: consumo $\geq$ mediana-sexo)

La puntuación total es la suma de los puntos de estos nueve componentes. Una puntuación más alta en la escala MeDi Score indica una mayor adherencia a la dieta mediterránea (127).

Se ha usado previamente en investigaciones realizadas con paciente con EH: un estudio examinó si la adherencia a la dieta mediterránea modificaba el tiempo hasta el inicio clínico de la EH en portadores presintomáticos (128). El artículo al respecto más reciente es un estudio que incluye la participación de pacientes del HUBU y evalúa la adherencia dietética en participantes españoles con EH o portadores presintomáticos del gen (33,124).

3.7. MEDIDAS DE ACTIVIDAD FÍSICA

3.7.1. Fitbit

El dispositivo Fitbit se utilizó para recoger datos objetivos de actividad física.

➤ **Actividad física**

La actividad física se midió mediante el número de pasos diarios, considerando día natural (de 0 a 24h), realizados a lo largo de un año. Los días que registran menos de 100 pasos no se consideraron válidos. Para poder comparar la actividad física con la información obtenida de las dos visitas realizadas por los pacientes, al comienzo y al finalizar el año, se calculó como valor inicial y final de actividad la α -media recortada (con $\alpha=0.2$) de los primeros 28 días (4 semanas) y de los últimos 28 días de registro del Fitbit, respectivamente. Se utiliza la α -media recortada para evitar errores de valores extremos y centralizar mejor el resultado. Además, para poder realizar el cálculo es necesario tener más de 10 valores dentro de esos 28 días.

➤ **Tendencia de actividad física**

Asimismo, se calculó la tendencia de la actividad física tanto al inicio como al final del estudio. Esta medida no se emplea para cuantificar el número de pasos, sino para determinar si, a lo largo del tiempo, el paciente incrementa o reduce su nivel de actividad (tendencia positiva o negativa), así como la magnitud de dicha tendencia. Para ello se calculó el coeficiente de la recta de regresión de los primeros 90 días para la tendencia

basal y de los últimos 90 días para la final. Se requirió un mínimo por encima de 20 valores válidos en cada periodo para poder realizar el cálculo.

➤ Calorías

De igual manera a los pasos registrados por Fitbit es tratada la información de calorías totales diarias registradas por el dispositivo: se calcula la α -media recortada (con $\alpha = 0.2$) de las primeras 4 semanas y de las 4 últimas de registro del Fitbit, respectivamente, y así, disponemos de un valor basal y final de las calorías totales. Los valores por encima de 6.000 kcal son considerados incorrectos y no tenidos en cuenta, ya que se comprobó que, en esos casos anómalos extremos, no iban acorde al número de pasos ni a la frecuencia cardíaca.

3.7.2. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)

El IPAQ, *International Physical Activity Questionnaire*, es un instrumento desarrollado para la monitorización de la actividad física y la inactividad, buscando facilitar las comparaciones internacionales. Un Grupo de Consenso Internacional se reunió en Ginebra en 1998 con el objetivo de desarrollar una medida de actividad física que pudiera utilizarse de manera comparable entre distintos países, como resultado, en 2003, se obtuvieron dos versiones (una larga y otra corta), validadas en 14 centros de 12 países (129).

La versión corta, que es la utilizada en este estudio, pregunta sobre el recuerdo de actividad física de los últimos siete días en cuatro categorías: actividad vigorosa, moderada, caminando y sedentaria. De cada una de ellas se debe responder el número de días a la semana que se ha realizado y el tiempo en horas y minutos (129,130).

A partir de esta información y siguiendo la guía para el procesamiento de datos de IPAQ (*Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short Form*) se calcula las variables que indican los minutos de cada actividad y el cálculo estimado ponderado de la actividad física por semana (MET·min·wk), siendo MET la tarea metabólica equivalente (*Metabolic Equivalent Task*). Este cálculo se realiza de acuerdo con los criterios establecidos en la guía, tales como no registrar valores de menos de 10 minutos, que no exceda en 16 horas diarias

totales, ni en 4 horas las actividades vigorosas, moderadas o caminando. Calculando al final las siguientes variables (131):

- Minutos totales semanales de actividad vigorosa (min/sem-Vigoroso)
- Minutos totales semanales de actividad moderada (min/sem-Moderado)
- Minutos totales semanales de actividad vigorosa y moderada (min/sem-MV = min/sem-Vigoroso + min/sem-Moderado)
- Minutos totales semanales de actividad caminando (min/sem-Caminando)
- Minutos totales semanales de actividad (min/sem-Total = min/sem-Vigoroso + min/sem-Moderado + min/sem-Caminando)
- Minutos totales semanales sedentarios
- MET-min-sem-Vigoroso (=8 x min/sem-Vigoroso)
- MET-min-sem-Moderado (=4 x min/sem-Moderado)
- MET-min-sem-Caminando (=3,3 x min/sem-Caminando)
- MET-min-sem-Total (= MET-min-sem-Vigoroso + MET-min-sem-Moderado + MET-min-sem-Caminando)

Además, clasifica la actividad física en 3 categorías:

- HEPA activo: si lleva a cabo actividad de intensidad vigorosa al menos 3 días de la semana con $\text{MET-min-sem-Total} \geq 1.500$, o 7 o más días de cualquier combinación de actividad con $\text{MET-min-sem-Total} \geq 3.000$.
- Actividad mínima: si realiza 3 o más días de actividad vigorosa de al menos 20 minutos por día; o 5 o más días de actividad de intensidad moderada o caminata de al menos 30 minutos por día; o 5 o más días de cualquier combinación de actividad cumpliendo que $\text{MET-min-sem-Total} \geq 600$.
- Inactivo, si no cumplen ninguna de las condiciones anteriores.

La versión corta autoadministrada del IPAQ ha sido objeto de validación en población española (132,133).

EL IPAQ no es una medida específica ni validada para EH, sino para población general, pero sí que ha sido utilizada en estudios previos. El IPAQ versión corta fue incluido en el subestudio del ensayo observacional longitudinal para evaluar la asociación entre el nivel de actividad física y el volumen cerebral, el comportamiento y el funcionamiento diario

en personas con EH prodrómica y temprana (81). También se ha utilizado para evaluar resultados de intervenciones de actividad física (134,135).

En la presente investigación solo se tiene en cuenta el IPAQ realizado al finalizar el estudio (a los 12 meses), ya que la evaluación basal se administró antes de la activación del Fitbit y fue realizada por diferentes investigadores, sin homogeneidad en los criterios.

3.8. MEDIDAS DE SUEÑO

3.8.1. Fitbit

Se utilizó la información recogida por el dispositivo Fitbit, en este caso para evaluar objetivamente el sueño.

El sueño se divide en dos grandes fases (NREM y REM) y cinco estados (vigilia, N1, N2, N3 y REM), con cambios bien caracterizados en electroencefalograma (EEG) como el tono muscular, la respiración y la actividad autonómica. Durante una noche típica se completan 4-5 ciclos de sueño de unos 90-110 minutos, que siguen la secuencia N1–N2–N3–N2–REM, con predominio de N3 al inicio de la noche y de REM en la segunda mitad.

En N1 aparece sueño muy ligero con ondas theta y respiración regular; en N2 se observan husos de sueño con caída de frecuencia cardíaca y temperatura, y se asocia a consolidación de memoria; N3 es el sueño más profundo, y se suele conocer como tal, caracterizándose con máxima dificultad para despertar y papel central en reparación tisular, crecimiento, función inmune y fenómenos como sonambulismo y terrores nocturnos. El sueño REM muestra un EEG similar a la vigilia, atonía muscular casi completa, respiración irregular y es la fase típica de los sueños vívidos, con aumento del metabolismo cerebral y fenómenos como tumescencia genital (136).

La información sobre sueño registrada en Fitbit fueron los minutos totales diarios (de 0 a 24h) de sueño ligero (N1 y N2, juntas, no distingue las dos fases), sueño profundo (N3) y sueño REM. Siguiendo los mismos criterios de cálculo que con la actividad física, se calcula la α -media recortada (con $\alpha = 0.2$) de los 28 primeros días de cada una de las tres fases del sueño, y lo mismo de los 28 últimos días, obteniendo así valores medios de minutos de sueño en cada una de las fases para el momento basal y final. A partir de estos valores, se calcula el porcentaje de sueño que corresponde a cada una de las fases (para cada momento y paciente), sumando los tres 100%.

Se clasifica cada porcentaje, distinguiendo por edad y sexo, según los intervalos de confianza (IC) calculados por Redline et al. (137), en sueño normal o no. Se consideró normal para el sueño ligero si el porcentaje estaba por debajo del límite superior del IC, y normal para el sueño profundo y sueño REM si el porcentaje estaba por encima del límite inferior del IC.

Por último, se creó la variable dicotómica sueño normal o no, que se definió como sueño normal si todas las fases cumplían estos criterios de normalidad y como no-normal si una o más de una de las fases no lo cumplía. Así, se disponen de dos variables que indican si el sueño es normal, una en el momento basal y otra al finalizar el estudio.

También se calculó la variable sueño normal diario, donde, siguiendo los mismos criterios, indica, para cada día, si el sueño ha sido normal o no-normal.

3.8.2. Cuestionario de Sueño para la Enfermedad de Huntington (HD-SLEEP)

La extensión clínica de los problemas de sueño se evaluó con el cuestionario de sueño específico para la EH (*HD Sleep Questionnaire*). Este cuestionario está diseñado para identificar los patrones de sueño de los pacientes con EH y proporcionar información subjetiva para una evaluación más efectiva.

Incluye 45 preguntas centradas en diversos problemas relacionados con el sueño, como conductas nocturnas anómalas, calidad del sueño, duración y calidad de vida. Solo 13 de esas preguntas se utilizan en la puntuación final del cuestionario (asignándoles valores de 0, 1 o 2 puntos según el score de resolución propuesto por los autores), siendo la suma la puntuación obtenida final, que toma como valor máximo 19 puntos. Se clasifica como sueño normal si el valor es de 0 a 3 puntos, alteraciones leves si está entre 4 y 6, y a partir de 7 puntos alteración significativa (138). En nuestro caso, se dicotomizó la variable en normal o cualquier tipo de alteración.

La traducción al castellano se realizó por el equipo asesor del estudio DOMINO-HD, expofeso para esta investigación.

3.9. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SARCOPENIA

La sarcopenia se define como un trastorno muscular esquelético progresivo y generalizado asociado con una mayor probabilidad de resultados adversos, como caídas,

fracturas, discapacidad física y mortalidad. El Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) actualizó su definición en 2018 (EWGSOP2) para reflejar la evidencia científica acumulada, reconociendo formalmente la sarcopenia como una enfermedad o fallo muscular (139). La definición operativa de sarcopenia según el EWGSOP2 se basa en tres parámetros principales:

1. Baja fuerza muscular. Es el principal parámetro para identificar la sarcopenia probable, ya que la fuerza muscular predice mejor los resultados adversos que la masa muscular.
2. Baja cantidad o calidad muscular. Se utiliza para confirmar el diagnóstico de sarcopenia.
3. Bajo rendimiento físico. Se utiliza para determinar la gravedad de la sarcopenia.

La sarcopenia puede clasificarse como primaria (relacionada principalmente con el envejecimiento) o secundaria (debido a causas adicionales como una enfermedad sistémica, inactividad o nutrición inadecuada). Además, el EWGSOP2 distingue entre sarcopenia aguda (duración < 6 meses, usualmente relacionada con una enfermedad o lesión aguda) y crónica (duración $\geq$ 6 meses, asociada con condiciones progresivas) (139).

El EWGSOP2 recomienda seguir un algoritmo sistemático y práctico para la detección de casos, el diagnóstico y la determinación de la gravedad, conocido como F-A-C-S (por sus siglas en inglés: Find-Assess-Confirm-Severity) (139), que se puede ver con detalle en la FIGURA 6.

A continuación, se detallan, siguiendo el algoritmo, los pasos y la evaluación realizada en el estudio:

F-Find: identificación de posibles casos.

En el contexto de la EH, la propia presencia de la enfermedad constituye un factor que incrementa la probabilidad de sarcopenia. Se ha encontrado una asociación entre la pérdida de peso en pacientes con EH y la atrofia muscular generalizada, independientemente de la actividad locomotora. A nivel molecular, la patología muscular relacionada con la EH incluye disfunciones mitocondriales, alteración del metabolismo energético, activación de vías apoptóticas y autofágicas, y reducción de la expresión de reguladores metabólicos. Además del compromiso muscular, la EH se asocia con alteraciones en el tejido adiposo, caracterizadas por una reducción progresiva de la masa

grasa. La pérdida no intencionada de músculo, grasa y peso combinados define la caquexia progresiva, un síndrome de desgaste sistémico que puede afectar el pronóstico y está asociado con una mayor mortalidad. Hallazgos clínicos han observado que el IMC apendicular y la fuerza muscular se redujo en pacientes en etapa temprana, que el peso y la masa grasa corporal disminuyeron progresivamente con el avance de la EH, y que la malnutrición es una condición crítica e infravalorada, incluso en etapas tempranas de la EH (37,140).

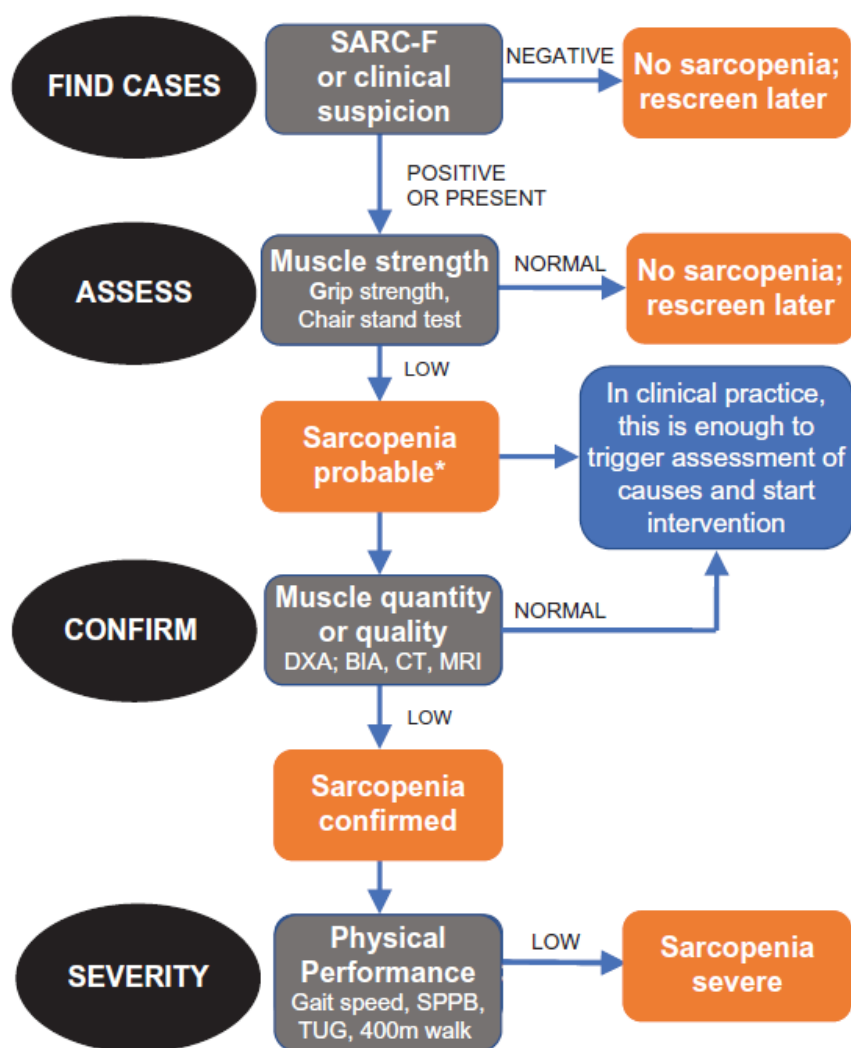


FIGURA 6. Sarcopenia: Algoritmo EWGSOP2 para la detección de casos, el diagnóstico y la cuantificación de la gravedad en la práctica. Los pasos del proceso se representan como Find-Assess-Confirm-Severity o F-A-C-S (139).

A-Assess: evaluación de la fuerza muscular.

La fuerza de prensión manual se midió utilizando un dinamómetro *Jamar*®. Para la evaluación, los participantes se sentaron con la articulación del hombro en aducción y en posición neutra, el antebrazo en posición neutra, el codo flexionado 90° y la muñeca ligeramente extendida. Se indicó a los participantes que apretaran el dinamómetro con el máximo esfuerzo en tres intentos, y se registró la media de la puntuación para cada extremidad superior. Como indica los criterios de EWGSOP2, la baja fuerza muscular se definió como < 27kg en hombres y < 16kg en mujeres.

Si esto es así, el paciente ya pasa a la categoría de sarcopenia probable.

C-Confirm: confirmación de baja cantidad o calidad muscular.

La cantidad de masa muscular se evaluó mediante BIA utilizando un analizador de composición corporal *Seca mBCA 525 (Hamburgo, Alemania)* (141), que emplea ocho electrodos. La impedancia se midió con una corriente de 100 μ A a frecuencias de 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 y 500 kHz y un rango de medición de impedancia de 10-1000 Ω . La BIA mide las propiedades eléctricas del tejido corporal y se basa en la resistencia que ofrece el agua corporal total a una pequeña corriente alterna. La masa grasa se considera un no conductor de la carga eléctrica y es igual a la diferencia entre el peso corporal y la masa libre de grasa. A su vez, la masa libre de grasa se considera el volumen conductor que permite el paso de la corriente eléctrica debido a la conductividad de los electrolitos disueltos en el agua corporal. La BIA utiliza tres métodos: frecuencia única, múltiples frecuencias (mfBIA) y bioimpedancia espectroscópica. Los participantes se colocaron en posición de decúbito supino (en el centro de la camilla) con los brazos y las piernas situados a los lados del cuerpo, y los electrodos se colocaron en las manos (entre las cabezas del cúbito y el radio, en el centro de las articulaciones, entre el nudillo del dedo corazón y el índice) y en los pies (entre las cabezas de la tibia y el peroné, y en el centro de la segunda y tercera articulaciones de los dedos). La duración media de la evaluación mfBIA fue de 30 segundos.

Según los criterios de EWGSOP2, la baja calidad muscular se definió como < 20kg en hombres y < 15kg en mujeres. Cuando se cumple este criterio la sarcopenia se considera confirmada.

S-Severity: determinación de bajo rendimiento físico.

Se evaluó con la *Short Physical Performance Battery* (SPPB) que analiza la función física y la fuerza funcional mediante tres pruebas diferentes: una prueba de equilibrio en bipedestación (se pidió a los participantes que se mantuvieran de pie sin ayuda en las posiciones lado a lado, semitándem y tándem); a continuación una prueba de marcha (se solicitó que caminaran una distancia de 4 metros desde la posición inicial de pie); y, finalmente una prueba de levantarse de la silla (debían levantarse de una silla sin usar los brazos lo más rápido posible cinco veces). La puntuación total, que oscila entre 0 y 12, se calculó sumando las puntuaciones de cada prueba, siendo las puntuaciones más altas indicativas de una mayor fuerza funcional de las extremidades inferiores (142,143).

La EWGSOP2, considera que valores de 8 puntos o menos indican bajo rendimiento físico, lo que categorizaría al individuo como sarcopenia grave.

Para el análisis de la sarcopenia se utilizan las tres variables continuas y las generadas por los puntos de corte indicados en la guía: fuerza muscular, masa muscular y rendimiento físico. Además, se cuenta con la clasificación de sarcopenia según el algoritmo, y una opción más sencilla de dos categorías, tener sarcopenia (cualquier de las categorías) o no.

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se creó una base de datos anonimizada para analizar los datos, que fue recogida y tratada inicialmente con *Microsoft Excel 365*. Se utilizó el software IBM-SPSS versión 29.0 (*IBM SPSS Statistics for Windows, IBM, Armonk, NY, EE. UU.*) y el software R (*R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria*) para el análisis estadístico y las representaciones gráficas.

Los análisis descriptivos se expresan como medianas, rango intercuartílico (IQR: (percentil 25; percentil 75)) y [mínimo (min); máximo (max)] para variables continuas, ya que raramente se cumplía la distribución normal de los datos (se comprobó con la prueba de Shapiro-Wilk), y los datos cualitativos se expresaron como frecuencias (n) y porcentajes (%).

Las comparaciones con una variable dicotómica se realizaron utilizando la prueba U de Mann–Whitney para variables continuas y la prueba Chi-cuadrado para variables categóricas independientes, a no ser que no se cumplan las condiciones de aplicabilidad,

en ese caso se utiliza la prueba de Fisher. Para relacionar dos variables continuas se utiliza el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

Para el caso de muestras relacionadas, se realizó la prueba de Wilcoxon para variables continuas y McNemar para dicotómicas, ya que se tiene dos momentos en el tiempo.

Se utilizó el índice Kappa para evaluar la concordancia entre dos variables dicotómicas.

Los pacientes se clasificaron en clústeres según la edad, mUHDRS y puntuaciones MMSE basales. Para ello, se aplicaron conjuntamente los procedimientos jerárquicos aglomerativos de Ward y no jerárquicos de k-means. Basado en la distancia cuadrada de Gower.

Se emplearon modelos lineales mixtos para examinar la influencia diaria del sueño nocturno sobre la actividad física, y modelos lineales generalizados mixtos para evaluar la influencia diaria de la actividad física sobre el sueño de la noche siguiente. El tiempo (diario) y su interacción con la variable predictora (sueño o actividad física) se incluyeron como efectos fijos en cada modelo. Todos los modelos se ajustaron por fuerza muscular, y se incluyó un intercepto aleatorio para cada participante para tener en cuenta la variabilidad intra-sujeto. Se realizó una evaluación exhaustiva de la precisión para cada modelo, evaluando supuestos clave, incluyendo normalidad y homocedasticidad (para el modelo lineal), linealidad de los predictores continuos, multicolinealidad y la presencia de heterocedasticidad o autocorrelación en los residuos. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete lme4 en R.

Los valores p se consideraron estadísticamente significativos en $p < 0,05$, ajustados mediante el método de Benjamini-Hochberg en el caso de comparaciones de más de 8 variables.

3.11. RESUMEN DE LAS VARIABLES

Dado que las variables medidas y utilizadas en el trabajo son numerosas, se adjunta la siguiente tabla que pretende ser una guía rápida para poder facilitar la lectura de los resultados (TABLA 1). En ella se puede ver el nombre abreviado de la variable, su descripción, si se dispone de información en los momentos basal y 12 meses y la interpretación si lo precisa.

TABLA 1. Relación de variables

SOCIODEMOGRÁFICAS				
Variable	Descripción	Basal	Final	Interpretación
Edad		✓	✓	
Sexo		✓		
Estado civil				
Nivel de estudios		✓		
CAG	Número de expansión de repeticiones CAG en el gen	✓		Valores mas altos indican mayor carga genética
IMC	Indice de Masa Corporal	✓	✓	
Fármacos	Antidopaminérgicos	✓	✓	Variable dicotómica
	Antidepresivos	✓	✓	Variable dicotómica
	Ansiolíticos	✓	✓	Variable dicotómica
	Tomar algún fármaco	✓	✓	Variable dicotómica
ESCALAS CLÍNICAS				
Variable	Descripción	Basal	Final	Interpretación
mUHDRS	Función motora en EH	✓	✓	Valores más altos indican mayor gravedad
TFC	Capacidad funcional en EH	✓	✓	Valores más altos indican mejor capacidad funcional
Independence Scale	Independencia en EH	✓	✓	Valores 0-100 (100=independencia total)
cUHDRS	Progresión clínica de la enfermedad	✓	✓	Puntuaciones más baja reflejan peor estado clínico
PBA	PBA depresión	✓	✓	Valores más altos indican mayor gravedad
	PBA irritabilidad			
	PBA psicosis			
	PBA apatía			
	PBA función ejecutiva			
	PBA total			
MMSE	Estado mental cognitivo	✓	✓	≤26: deterioro
CAP	Carga de gravedad de la EH	✓		>100: mayor carga
SF-12	SF-12 Componente físico SF-12 Componente mental	✓	✓	<50: estado de salud peor que la media de la población
FAS	FAS Física	✓	✓	Valores mayores indican más fatiga
	FAS Mental			
AES	Apatía	✓	✓	≥41: apatía anormal
Ingesta energética	kcal	✓	✓	
MeDi Score	Adherencia a la Dieta Mediterránea	✓	✓	Puntuaciones entre 0 y 9 (9=mejor adherencia)
CLÚSTER				
Variable	Descripción	Basal	Final	Interpretación
Clúster	Clasificación de los pacientes en dos clústeres	✓	✓	Cluster 1: mejor estado clínico Cluster 2: peor estado clínico

ACTIVIDAD FÍSICA					
Variable		Descripción	Basal	Final	Interpretación
Fitbit	Actividad física diaria	Pasos diarios			Información diaria durante un año
	Actividad física	Promedio 28 días	✓	✓	Valores mayores indican más actividad
	Tendencia actividad física	Coefficiente de la recta de regresión de 3 meses	✓	✓	Valores positivos indican tendencia a más actividad
	Calorías totales	Promedio 28 días	✓	✓	Valores mayores indican más consumo de calorías
IPAQ	min/sem-Vigoroso	Minutos totales semanales de actividad vigorosa		✓	
	min/sem-Moderado	Minutos totales semanales de actividad moderada		✓	
	min/sem-MV	Minutos totales semanales de actividad vigorosa y moderada		✓	
	min/sem-Caminando	Minutos totales semanales caminando		✓	
	min/sem-Total	Minutos totales semanales de actividad		✓	
	Minutos totales sedentarios			✓	
	MET-min-sem-Vigorous			✓	
	MET-min-sem-Moderado			✓	
	MET-min-sem-Caminando			✓	
	MET-min-sem-Total			✓	
	IPAQ clasificación			✓	Categorías: activo/actividad mínima/inactivo

SUEÑO					
Variable		Descripción	Basal	Final	Interpretación
Fitbit	% Sueño ligero	% promedio de sueño ligero	✓	✓	
	Sueño ligero normal		✓	✓	Variable dicotómica: normal/no normal
	% Sueño profundo	% promedio de sueño profundo	✓	✓	
	Sueño profundo normal		✓	✓	Variable dicotómica: normal/no normal
	% Sueño REM	% promedio de sueño REM	✓	✓	
	Sueño REM normal		✓	✓	Variable dicotómica: normal/no normal
	Sueño normal	Sueño normal ligero, profundo y REM	✓	✓	Variable dicotómica: normal/no normal
	Sueño normal diario	Diariamente, sueño normal ligero, profundo y REM			Información de cada día a lo largo de un año
HD-SLEEP		Cuestionario de sueño para EH	✓	✓	Variable dicotómica: normal/alterado

SARCOPENIA					
Variable		Descripción	Basal	Final	Interpretación
Fuerza muscular	Fuerza muscular	Kg	✓	✓	
	Fuerza muscular sarcopenia	Cumple los criterios de sarcopenia probable	✓	✓	Variable dicotómica
Cantidad de masa muscular	mfBIA		✓	✓	
	mfBIA sarcopenia	Cumple los criterios de sarcopenia confirmada	✓	✓	Variable dicotómica
Rendimiento físico	SPPB	Función física y funcional	✓	✓	
	SPPB sarcopenia	Cumple los criterios de sarcopenia grave	✓	✓	Variable dicotómica
Sarcopenia		Clasificación según consenso	✓	✓	Categorías: No/probable/confirmada/grave
Sarcopenia si/no		sí: cualquier categoría	✓	✓	Variable dicotómica

4. RESULTADOS

Se entregó el dispositivo wearable a un total de 37 pacientes con EH del HUBU, pero, al finalizar el estudio, 3 (8%) de ellos no tenían registro de ninguna variable de Fitbit, debido a que no hubo una buena transferencia de datos a la aplicación. Por lo que se dispone de un total de 34 pacientes a estudiar.

4.1. DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

El 53% de los participantes son mujeres, y tiene una mediana (IQR) de edad al comienzo del estudio de 54 (40;60) años, con CAG de 43 (41;45) y normopeso (TABLA 2).

TABLA 2. Descriptivos sociodemográficos.

		BASAL	FINAL
Edad	<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	34/54/ (40;60) [30;73]	34/55/ (41;61) [31;74]
Sexo	Maculino	16/34 (47%)	
<i>n/n tota (%)</i>	Femenino	18/34 (53%)	
Estado civil	Soltero/a	6/28 (21%)	
<i>n/n total (%)</i>	Con pareja	2/28 (7%)	
	Casado/a	19/28 (68%)	
	Divorciado/a	1/28 (4%)	
Nivel de estudios	Educación primaria	5/27 (18%)	
<i>n/n total (%)</i>	Educación secundaria	4/27 (15%)	
	Bachillerato/Ciclos formativos medios	9/27 (33%)	
	Curso de Orientación Universitaria	4/27 (15%)	
	Enseñanzas superiores	4/27 (15%)	
	Doctorado	1/27 (4%)	
CAG	<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	31/43/ (41;45) [38;50]	
IMC	<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	34/25,5/ (23,0;28,3) [17,8;38,9]	30/25,6/ (23,3;28,5) [20,9;37,9]

IQR: rango intercuartílico; CAG: número de repeticiones CAG en el gen HTT; IMC: Índice de Masa Corporal.

TABLA 3. Descriptivos de las escalas clínicas y comparativa entre el momento basal y al año de seguimiento.

<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>		BASAL	FINAL	p-valor	p-valor ajustado
mUHDRS		29/23/ (5;43) [1;85]	29/22/ (7;45) [0;70]	0,082	0,255
TFC		29/9/ (7;13) [3;13]	29/11/ (7;13) [3;13]	0,093	0,255
Independence Scale		29/85/ (73;100) [50;100]	29/80/ (70;100) [55;100]	0,077	0,255
cUHDRS		29/10,6/ (4,6;16,3) [0,1;19,0]	29/10,5/ (5,9;14,9) [1,0;19,7]	0,062	0,255
PBA	<i>PBA depresión</i>	29/1/ (0;10) [0;27]	29/2/ (0;8) [0;30]	0,420	0,504
	<i>PBA irritabilidad</i>	29/0/ (0;2) [0;9]	29/0/ (0;4) [0;17]	0,566	0,637
	<i>PBA psicosis</i>	29/0/ (0;0) [0;0]	29/0/ (0;0) [0;4]	0,157	0,281
	<i>PBA apatía</i>	29/0/ (0;5) [0;9]	29/1/ (0;5) [0;16]	0,098	0,255
	<i>PBA función ejecutiva</i>	29/0/ (0;4) [0;14]	29/0/ (0;4) [0;9]	0,887	0,939
	<i>PBA total</i>	29/6/ (0;20) [0;44]	29/9/ (2;20) [0;58]	0,294	0,441
MMSE		29/29/ (28;30) [16;30]	28/29/ (28;29) [19;30]	0,128	0,256
CAP		24/101/ (91;108) [53;118]			
SF-12	<i>SF-12 Componente físico</i>	29/50,5/ (47,1;55,0) [34,4;57,2]	29/50,2/ (43,1;54,8) [33,8;62,4]	0,325	0,450
	<i>SF-12 Componente mental</i>	29/55,0/ (51,2;57,7) [22,7;65,0]	29/51,7/ (39,1;56,1) [16,3;63,1]	0,072	0,255
FAS	<i>FAS Física</i>	34/2/ (0;5) [0;10]	30/4/ (2;6) [0;9]	0,172	0,281
	<i>FAS Mental</i>	34/3/ (2;7) [0;10]	30/4/ (2;8) [0;10]	0,099	0,255
AES		34/36/ (28;44) [22;65]	29/39/ (35;44) [30;59]	0,118	0,256
Ingesta energética		34/2.783/ (2.350;3.216) [1.493;4.037]	30/2.877/ (2.320;3.365) [1.674;4.131]	0,393	0,504
MeDi Score		33/4/ (4;5) [3;8]	33/4/ (4;5) [3;8]	>0,990	>0,990

IQR: rango intercuartílico; mUHDRS: evaluación motora; TFC: Total Functional Capacity; cUHDRS: progresión clínica de la enfermedad; PBA: Problem Behaviours Assessment; MMSE: Mini-Mental State Examination; CAP: CAG-Age-Product; SF-12: Short Form Health Survey-12; FAS: Fatigue Assessment Scale; AES: Apathy Evaluation Scale; MeDi Score: escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea.

Pruebas estadísticas: Wilcoxon (muestras relacionadas, variables continuas). Ajuste por Benjamini-Hochberg.

Las **características clínicas** se pueden observar en la TABLA 3, destaca que no hay diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en ninguna de las escalas. En el momento basal, la mediana (IQR) de función motora es de 23 (5;43) puntos; la capacidad funcional es de 9 (7;13); la independencia de los pacientes no es total; la mediana de los

ítems de los síntomas conductuales no presentan valores que indiquen preocupación clínica; la carga de la gravedad de la enfermedad si supera el valor de 100 en mediana, lo que significa que hay deterioro; SF-12 muestra valores próximos a los puntos de corte que indican un estado de salud inferior al de la población general; y, la adherencia a la Dieta Mediterránea es media/baja.

Y, en la TABLA 4, se presentan los descriptivos de las variables relacionadas con la sarcopenia. Como se puede observar en la FIGURA 7, solo en el caso del rendimiento físico hay cierta variación en el tiempo. El 65% de los pacientes no tienen sarcopenia en el momento basal, y tras el año de seguimiento, desciende al 58%.

TABLA 4. Descriptivo de los parámetros de sarcopenia y comparativa entre el momento basal y al año de seguimiento.

		BASAL	FINAL	p-valor
Fuerza muscular	<i>n/mediana/ (IQR)</i>	31/23,6/ (16,3;34,8)	31/20,5/ (16,4;25,6)	0,067
	<i>[min;max]</i>	[4,5;46,5]	[5,8;43,8]	
	indica sarcopenia <i>n/n total (%)</i>	11/31 (36%)	13/31 (42%)	0,375
mfBIA	<i>n/mediana/ (IQR)</i>	34/21,7/ (17,1;27,5)	30/21,0/ (17,5;27,6)	0,943
	<i>[min;max]</i>	[12,7;41,5]	[12,0;33,6]	
	indica sarcopenia <i>n/n total (%)</i>	3/34 (9%)	3/30 (10%)	>0,990
SPPB	<i>n/mediana/ (IQR)</i>	31/10/ (7;12)	28/9/ (8;12)	0,040
	<i>[min;max]</i>	[2;12]	[4;12]	
	indica sarcopenia <i>n/n total (%)</i>	9/31 (47%)	11/28 (39%)	0,125
Sarcopenia	<i>normal</i>	20/31 (65%)	18/31 (58%)	
<i>n/n total/%</i>	<i>sarcopenia probable</i>	9/31 (29%)	10/31 (32%)	
	<i>sarcopenia confirmada</i>	1/31 (3%)	1/31 (3%)	
	<i>sarcopenia severa</i>	1/31 (3%)	2/31 (7%)	

IQR: rango intercuartílico; mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; SPPB: Short Physical Performance Battery.

Pruebas estadísticas: Wilcoxon (variables continuas) y McNemar (variables dicotómicas), muestras relacionadas.

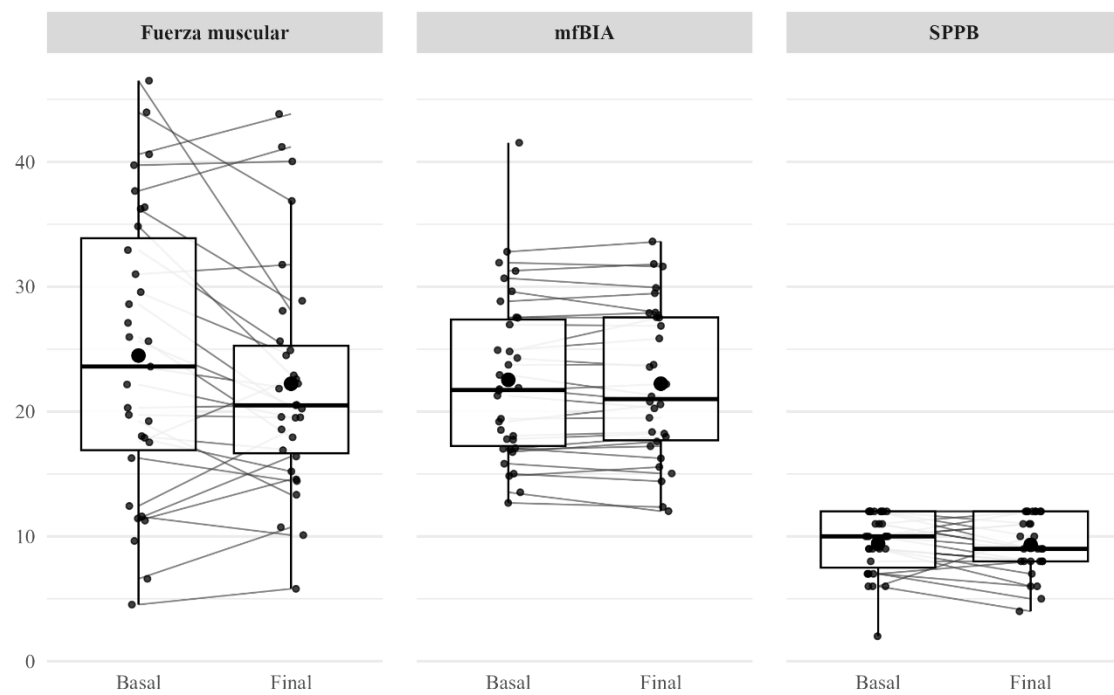


FIGURA 7. Diagrama de cajas y bigotes de las variables que intervienen para el cálculo de la sarcopenia.

mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; SPPB: Short Physical Performance Battery.

4.2. CLÚSTER

Como se ha explicado en el apartado de análisis estadístico (3.10), se crean dos clústeres a partir de variables que identifican gravedad de la enfermedad (edad, mUHDRS y puntuaciones MMSE, al inicio del estudio) con el objetivo de realizar dos grupos, uno de pacientes con menos síntomas y por lo tanto más sanas, y otro con la enfermedad más avanzada.

Primero se aplicó el método de Ward para sugerir el número óptimo de grupos y detectar valores atípicos mediante la distancia de Gower, y, posteriormente, se analizó cual era el número óptimo de clústeres (dos o tres). Se realizó mediante el coeficiente de silueta y el método del codo, en el resultando de tres clústeres, uno de ellos tiene muestra muy pequeña y es heterogéneo, por lo que se optó por la opción dos clústeres. En el dendrograma se puede ver cómo queda el agrupado final (FIGURA 8). Como se muestra a continuación, los dos clústeres presentan coherencia clínica y no destacan valores atípicos.

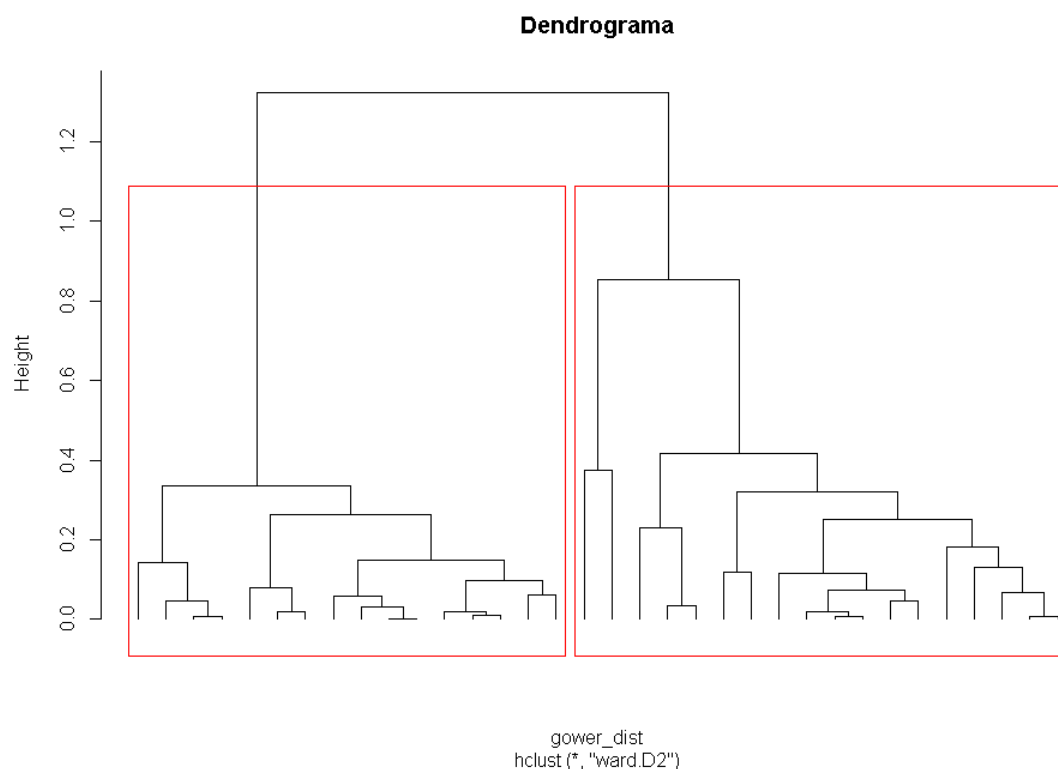


FIGURA 8. Dendrograma de la solución de los dos clústeres obtenidos.

4.2.1. Escalas clínicas

Ambos clústeres están formados por 17 pacientes cada uno, con el mismo porcentaje de mujeres (53%). El Clúster 1 son personas más jóvenes (mediana (IQR): 50 (35;45)) que el Clúster 2 (60 (59;66)) (TABLA 5)(FIGURA 9). En el momento del comienzo del estudio, el Clúster 1, además de presentar menor edad, tiene mejores características clínicas: mejor función motora (mUHDS: 5 (1;11) vs 43 (36;53)), mayor capacidad funcional (TFC: 13 (12;13) vs 7 (5;9)), mayor independencia (Independence Scale: 100 (95;100) vs 75 (64;80)), puntuaciones más altas en la progresión de la enfermedad (cUHDS: 16 (14;18) vs 6 (4;8)), menor apatía (PBA: 0 (0;0) vs 5 (1;7)) y carga más baja de la enfermedad (CAP: 92 (81;98) vs 106 (103;112)), siendo todas estas variables significativas. Además, todas estas diferencias entre ambos clústeres se siguen observando al finalizar el estudio; y no se encuentran diferencias significativas dentro de cada clúster con el paso del tiempo, es decir, a lo largo del año ninguna de las características clínicas del Clúster 1 encontró diferencias, y lo mismo sucede con el Clúster 2 (TABLA 6)(FIGURA 10).

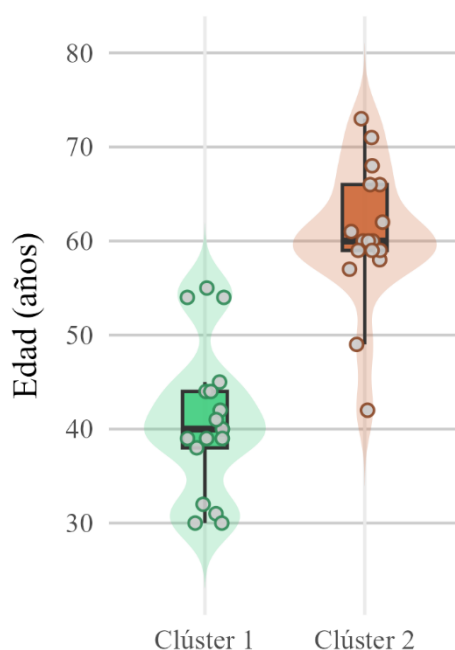


FIGURA 9. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de la variable edad.

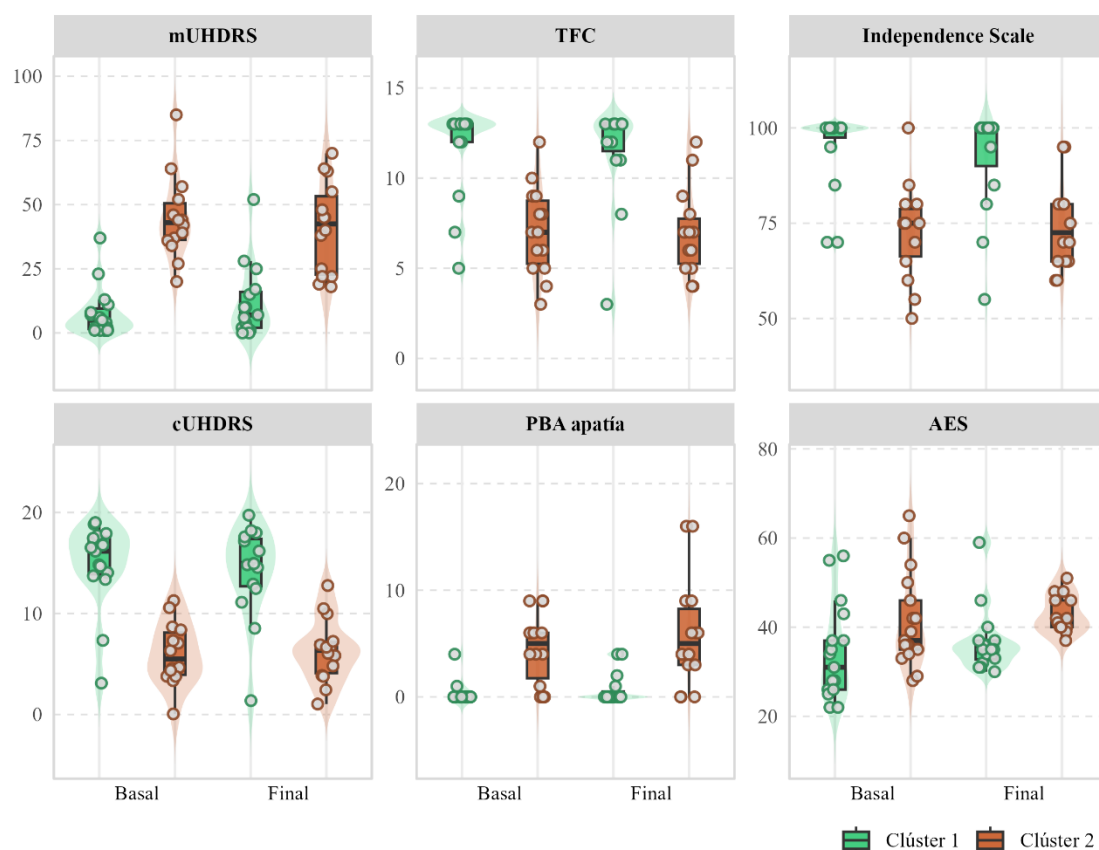


FIGURA 10. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de las escalas clínicas relevantes.

mUHDRS: evaluación motora; TFC: Total Functional Capacity; cUHDRS: progresión clínica de la enfermedad; PBA: Problem Behaviours Assessment; AES: Apathy Evaluation Scale.

4.2.2. Sarcopenia

En cuanto a las variables que miden la sarcopenia, también se encuentran diferencias entre los clústeres. En el Clúster 1, los pacientes tienen más fuerza muscular (31 (24;40) vs 19 (12;25)), lo que corresponde a niveles de sarcopenia probable mucho menores; la cantidad de masa muscular es mayor (mfBIA: 25 (19;31) vs 18 (17;24)) y tienen un mejor rendimiento físico (SPPB: 12 (10;12) vs 9 (6;9)). Todas estas variables significativas en el momento basal continúan siéndolo de nuevo tras el seguimiento de un año, a excepción de mfBIA. Igualmente, no hay diferencias entre cada clúster, de forma individual, y las medidas de sarcopenia pasados 12 meses, exceptuando un descenso del rendimiento físico en el Clúster 2. El índice de pacientes con sarcopenia no normal es del 13% en el Clúster 1, y del 56% en el Clúster 2, elevándose al 73% al cabo de un año (TABLA 7)(FIGURA 11).

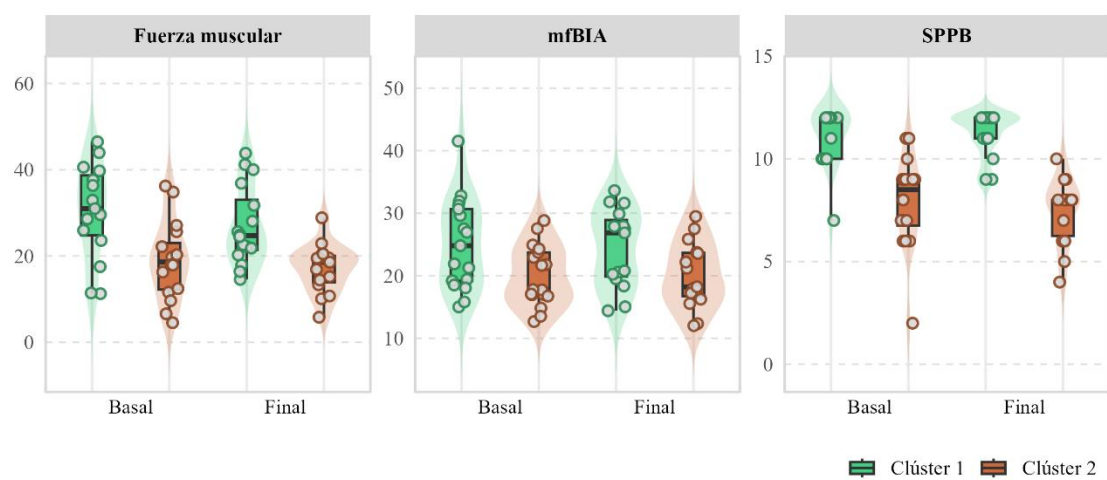


FIGURA 11. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de las medidas de sarcopenia.

mFBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; SPPB: Short Physical Performance Battery.

TABLA 5. Clúster. Datos sociodemográficos.

		BASAL			FINAL			Basal-Final	
		CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	Clúster 1	Clúster 2
								p-valor	p-valor
Edad	<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	17/40/ (35;45) [30;55]	17/60/ (59;66) [42;73]	<0,001	17/41/ (36;46) [31;56]	17/61/ (60;67) [43;74]	<0,001		
Sexo	Maculino	8/17 (47%)	8/17 (47%)	>0,990					
<i>n/n tota (%)</i>	Femenino	9/17 (53%)	9/17 (53%)						
Estado civil	Soltero/a	5/15 (33%)	1/13 (8%)						
<i>n/n tota/%</i>	Con pareja	2/15 (13%)	0/13 (0%)						
	Casado/a	7/15 (47%)	12/13 (92%)						
	Divorciado/a	1/15 (7%)	0/13 (0%)						
Nivel de estudios	Educación primaria	1/14 (7%)	4/13 (31%)						
<i>n/n tota (%)</i>	Educación secundaria	2/14 (14%)	2/13 (15%)						
	Bachillerato/Ciclos formativos medios	5/14 (36%)	4/13 (31%)						
	Curso de Orientación Universitaria	2/14 (14%)	2/13 (15%)						
	Enseñanzas superiores	4/14 (29%)	0/13 (0%)						
	Doctorado	0/14 (0%)	1/13 (8%)						
CAG	<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	16/45/ (42;46) [38;50]	15/41/ (41;43) [40;49]	0,064					
IMC	<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	17/25,8/ (22,6;34,7) [20,3;38,9]	17/24,3/ (23,1;27,2) [17,8;29,2]	0,221	15/25,7/ (22,6;34,3) [21,2;37,9]	15/24,9/ (23,3;27,7) [20,9;28,6]	0,351	0,532	0,975

IQR: rango intercuartilico; CAG: número de repeticiones CAG en el gen HTT; IMC: Índice de Masa Corporal.

Pruebas estadísticas: U de Mann-Whitney (variables continuas), Chi Cuadrado o Fisher (variables cualitativas).

Wilcoxon, muestras relacionadas.

TABLA 6. Clúster. Escalas clínicas.

<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>		BASAL				FINAL				Basal-Final			
		CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	p-valor ajust.	CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	p-valor ajust.	Clúster 1		Clúster 2	
										p-valor	p-valor ajust.	p-valor	p-valor ajust.
mUHDRS		15/5/ (1;11) [1;37]	14/43/ (36;53) [20;85]	<0,001	<0,001	15/7/ (2;17) [0;52]	14/43/ (22;57) [18;70]	<0,001	<0,001	0,012	0,216	0,814	0,964
TFC		15/13/ (12;13) [5;13]	14/7/ (5;9) [3;12]	<0,001	<0,001	15/13/ (11;13) [3;13]	14/7/ (5;8) [4;12]	<0,001	<0,001	0,581	0,774	0,084	0,504
Independence Scale		15/100/ (95;100) [70;100]	14/75/ (64;80) [50;100]	<0,001	<0,001	15/100/ (85;100) [55;100]	14/73/ (65;80) [60;95]	0,001	0,003	0,102	0,459	0,314	0,661
cUHDRS		15/16,2/ (13,7;17,7) [3,1;19,0]	14/5,5/ (3,8;8,4) [0,1;11,3]	<0,001	<0,001	15/14,9/ (12,5;17,6) [1,4;19,7]	14/6,4/ (3,8;7,9) [1,0;12,8]	<0,001	<0,001	0,041	0,369	0,480	0,785
PBA	<i>PBA depresión</i>	15/1/ (0;9) [0;27]	14/2/ (0;10) [0;18]	0,663	0,834	15/1/ (0;5) [0;30]	14/6/ (0;9) [0;19]	0,544	0,6528	0,260	0,520	0,833	0,964
	<i>PBA irritabilidad</i>	15/0/ (0;1) [0;7]	14/1/ (0;6) [0;9]	0,171	0,295	15/0/ (0;2) [0;9]	14/1/ (0;5) [0;17]	0,24	0,432	0,670	0,804	0,677	0,964
	<i>PBA psicosis</i>	15/0/ (0;0) [0;0]	14/0/ (0;0) [0;0]	>0,990	>0,990	15/0/ (0;0) [0;4]	14/0/ (0;0) [0;4]	0,96	0,96	0,317	0,571	0,317	0,661
	<i>PBA apatía</i>	15/0/ (0;0) [0;4]	14/5/ (1;7) [0;9]	<0,001	<0,001	15/0/ (0;1) [0;4]	14/5/ (2;9) [0;16]	0,001	0,003	0,197	0,507	0,182	0,661
	<i>PBA función ejecutiva</i>	15/0/ (0;5) [0;14]	14/0/ (0;4) [0;8]	0,381	0,557	15/0/ (0;4) [0;8]	14/1/ (0;4) [0;9]	0,906	0,959	0,798	0,845	0,892	0,964
	<i>PBA total</i>	15/2/ (0;16) [0;44]	14/8/ (2;22) [0;25]	0,223	0,353	15/6/ (1;13) [0;39]	14/12/ (8;26) [0;58]	0,11	0,248	0,593	0,774	0,347	0,661

TABLA 6 (CONTINUACIÓN). Clúster. Escalas clínicas.

<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>		BASAL				FINAL				Basal-Final			
		CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	p-valor ajust.	CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	p-valor ajust.	Clúster 1		Clúster 2	
										p-valor	p-valor ajust.	p-valor	p-valor ajust.
MMSE		15/29/ (29;30) [24;30]	14/29/ (27;30) [16;30]	0,169	0,295	14/29/ (29;30) [23;30]	14/28/ (28;29) [19;30]	0,084	0,216	0,157	0,486	0,365	0,661
CAP		13/92/ (81;98) [53;114]	11/106/ (103;112) [100;118]	0,001	0,003								
SF12	<i>SF12 Componente físico</i>	15/55,0/ (50,5;56,3) [42,8;57,2]	14/47,8/ (39,4;50,6) [34,4;55,0]	0,002	0,005	15/53,8/ (45,0;55,7) [35,3;57,5]	14/47,9/ (41,1;53,6) [33,8;62,4]	0,190	0,380	0,084	0,459	0,753	0,964
	<i>SF12 Componente mental</i>	15/51,5/ (51,2;56,7) [22,7;58,7]	14/55,5/ (52,8;59,8) [40,5;65,0]			15/53,9/ (40,1;56,5) [16,3;61,4]	14/44,5/ (35,7;55,6) [20,8;63,1]						
FAS	<i>FAS Física</i>	17/2/ (0;5) [0;10]	17/3/ (1;5) [0;8]	0,625	0,834	16/4/ (1;6) [0;9]	14/5/ (3;6) [0;7]	0,414	0,555	0,476	0,774	0,235	0,661
	<i>FAS Mental</i>	17/4/ (2;7) [0;10]	17/3/ (2;7) [0;9]			16/3/ (1;8) [0;10]	14/6/ (3;8) [0;10]						
AES		17/31/ (26;40) [22;56]	17/37/ (35;48) [28;65]	0,034	0,081	16/35/ (32;37) [30;59]	13/42/ (40;47) [37;51]	0,001	0,003	0,162	0,486	0,367	0,661
Ingesta energética		17/2.906/ (2.312;3.247) [1.493;4.037]	17/2.776/ (2.372;3.204) [1.548;3.883]	0,986	>0,990	15/3.211/ (2.341;3.470) [1.674;4.131]	15/2.849/ (2.258;3.241) [1.685;3.622]	0,310	0,507	0,256	0,520	0,910	0,964
MeDi Score		17/4/ (4;6) [3;8]	16/5/ (3;5) [3;7]	0,882	>0,990	17/4/ (4;6) [3;8]	16/5/ (3;5) [3;7]	0,882	0,959	>0,990	>0,990	>0,990	>0,990

IQR: rango intercuartílico; mUHDS: evaluación motora; TFC: Total Functional Capacity; cUHDS: progresión clínica de la enfermedad; PBA: Problem Behaviours Assessment; MMSE: Mini-Mental State Examination; CAP: CAG-Age-Product; SF-12: Short Form Health Survey-12; FAS: Fatigue Assessment Scale; AES: Apathy Evaluation Scale; MeDi Score: escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea.

Pruebas estadísticas: U de Mann-Whitney. Ajuste por Benjamini-Hochberg.

Wilcoxon, muestras relacionadas

TABLA 7. Clúster. Sarcopenia.

		BASAL			FINAL			Basal-Final	
		CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	Clúster 1	Clúster 2
								p-valor	p-valor
Fuerza muscular	<i>n/mediana/</i>	15/31,0/	16/18,6/		16/24,7/	15/18,6/			
	<i>(IQR)</i>	(23,6;39,7)	(11,8;24,8)	0,006	(20,6;35,6)	(13,3;20,5)	0,002	0,233	0,096
	<i>[min;max]</i>	[11,3;46,5]	[4,5;36,2]		[14,6;43,8]	[5,8;28,9]			
	indica sarcopenia								
	<i>n/n total (%)</i>	2/15 (12%)	9/16 (56%)	0,013	2/16 (13%)	11/15 (73%)	0,001	>0,990	0,250
mfBIA	<i>n/mediana/</i>	17/24,8/	17/17,8/		15/26,9/	15/18,2/			
	<i>(IQR)</i>	(18,9;31,0)	(16,9;24,0)	0,029	(19,5;29,9)	(16,3;23,8)	0,054	0,733	0,712
	<i>[min;max]</i>	[15,0;41,5]	[12,7;28,8]		[14,4;33,6]	[12,0;29,5]			
	indica sarcopenia								
	<i>n/n total (%)</i>	0/17 (0%)	3/17 (18%)	0,227	1/15 (7%)	2/15 (13%)	>0,990	>0,990	>0,990
SPPB	<i>n/mediana/</i>	15/12/	16/9/		14/12/	14/8/			
	<i>(IQR)</i>	(10;12)	(6;9)	<0,001	(11;12)	(6;8)	<0,001	0,719	0,036
	<i>[min;max]</i>	[7;12]	[2;11]		[9;12]	[4;10]			
	indica sarcopenia								
	<i>n/n total (%)</i>	1/15 (7%)	8/16 (50%)	0,015	0/14 (0%)	11/14 (79%)	<0,001	>0,990	0,125
Sarcopenia	si								
	<i>n/n total (%)</i>	2/15 (13%)	9/16 (56%)	0,013	2/16 (13%)	11/15 (73%)	0,001	>0,990	0,250

IQR: rango intercuartílico; *mfBIA*: bioimpedancia de múltiples frecuencias; *SPPB*: Short Physical Performance Battery.

Pruebas estadísticas: *U* de Mann-Whitney (variables continuas), Chi Cuadrado o Fisher (variables cualitativas). Ajuste por Benjamini-Hochberg.

Wilcoxon (variables continuas) y *McNemar* (variables dicotómicas), muestras relacionadas.

TABLA 8. Clúster. Actividad física.

<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	BASAL			FINAL			Basal-Final	
	CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	CLÚSTER 1	CLÚSTER 2	p-valor	Clúster 1	Clúster 2
Actividad física	17/11.467/ (8.771;15.012) [5.902;28.453]	16/11.490/ (8.064;14.106) [4.963;17.619]	0,606	17/9.737/ (7.885;13.206) [6.317;23.208]	11/10.465/ (6.329;15.683) [2.619;22.219]	0,817	0,035	0,248
Tendencia actividad física	17/10,0/ (-15,7;16,1) [-99,0;53,0]	16/-15,4/ (-50,5;-6,2) [-65,9;28,0]	0,006	17/-19,5/ (-55,0;22,0) [-101,0;48,9]	11/-6,8/ (-15,5;16,1) [-31,5;41,4]	0,353	0,332	0,091
Calorías totales	16/3.101/ (2.058;3.471) [1.934;4.304]	14/2.492/ (1.908;2.941) [1.124;3.467]	0,101	17/2.664/ (2.038;3.285) [1.688;3.675]	11/1.947/ (1.831;2.654) [1.633;3.216]	0,091	0,026	0,110

IQR: rango intercuartílico.

Pruebas estadísticas: U de Mann-Whitney.

Wilcoxon, muestras relacionadas.

4.3. ACTIVIDAD FÍSICA

4.3.1.Descriptivos

De los 34 pacientes que participaron en el estudio, uno carecía de datos válidos de registro de Fitbit de pasos y calorías, en consecuencia, este análisis se realizó con un total de 33 pacientes. Además, en el seguimiento se perdió información de cinco pacientes, por abandono o mal registro de la información, quedando un total de 28 pacientes al finalizar.

Como se ha comentado previamente se dispone de la variable actividad física en el momento basal y final, la tendencia a realizar más o menos ejercicio físico y las calorías. En mediana realizan 11.467 pasos diarios descendiendo más de 1.000 pasos al cabo de un año. La tendencia en el tiempo no es significativa y se mantiene negativa (es decir, cada vez realizan menos ejercicio); y las calorías basales, que en mediana son de 2.905 descienden en más de 600 kcal a los 12 meses (TABLA 9).

TABLA 9. Descriptivo de las variables que miden actividad física y comparativa entre el momento basal y al año de seguimiento.

<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	BASAL	FINAL	p-valor
Actividad física	33/11.467/ (8.680;14.313) [4.963;28.453]	28/10.169/ (7.221;13.381) [2.619;23.208]	0,019
Tendencia actividad física	33/-7,0/ (-30,5;10,9) [-99,0;53,0]	28/-12,0/ (-30,4;16,6) [-101,0;48,9]	0,838
Calorías totales	30/2.667/ (2.044;3.173) [1.124;4.304]	28/2.250/ (1.874;3.150) [1.633;3.675]	0,005

IQR: rango intercuartílico.

Pruebas estadísticas: Wilcoxon, muestras relacionadas.

4.3.2. Escalas clínicas

A continuación, se puede observar en la TABLA 10 las correlaciones entre las variables implicadas en la actividad física y las características sociodemográficas y escalas clínicas. Aunque hay algunos coeficientes de correlación en torno a 0,5, que implicaría una correlación moderada, cuando se aplicó el ajuste a los p-valores, no se dan dichas relaciones, a excepción de la correlación entre IMC y calorías en el momento basal. Cabría destacar la relación inversa entre mUHDS y la tendencia a realizar más ejercicio. Tampoco hay relación entre el sexo y la actividad física.

TABLA 10. Correlación Rho de Spearman entre las variables de actividad física y características demográficas y escalas clínicas.

		BASAL									FINAL								
		Actividad física			Tendencia actividad física			Calorías totales			Actividad física			Tendencia actividad física			Calorías totales		
		Coef.	p-valor	p ajust.	Coef.	p-valor	p ajust.	Coef.	p-valor	p ajust.	Coef.	p-valor	p ajust.	Coef.	p-valor	p ajust.	Coef.	p-valor	p ajust.
Edad		0,138	0,444	0,666	-0,505	0,003	0,057	-0,078	0,681	0,904	0,109	0,582	0,981	0,271	0,164	0,501	-0,221	0,258	0,940
CAG		-0,246	0,190	0,518	0,317	0,088	0,265	0,097	0,629	0,904									
IMC		0,092	0,612	0,740	0,083	0,647	0,764	0,630	0,000	0,004	0,094	0,649	0,981	0,392	0,048	0,475	0,400	0,043	0,427
mUHDRS		-0,057	0,773	0,831	-0,507	0,006	0,061	-0,058	0,782	0,904	0,013	0,952	0,981	0,081	0,707	0,943	0,107	0,620	0,940
TFC		0,285	0,141	0,518	0,346	0,071	0,251	0,135	0,520	0,904	0,035	0,872	0,981	-0,354	0,090	0,501	-0,141	0,511	0,940
Independence Scale		0,238	0,222	0,518	0,284	0,143	0,335	0,098	0,640	0,904	0,065	0,764	0,981	-0,298	0,157	0,501	-0,081	0,706	0,940
cUHDRS		0,181	0,356	0,578	0,417	0,027	0,192	0,102	0,629	0,904	0,023	0,916	0,981	-0,162	0,450	0,825	-0,076	0,725	0,940
PBA	PBA depresión	-0,020	0,920	0,920	-0,088	0,655	0,764	0,025	0,904	0,904	0,288	0,173	0,776	-0,291	0,167	0,501	-0,068	0,752	0,940
	PBA irritabilidad	-0,102	0,607	0,740	-0,200	0,307	0,495	0,186	0,372	0,904	-0,072	0,737	0,981	-0,160	0,454	0,825	-0,038	0,860	0,950
	PBA psicosis										0,256	0,227	0,776	-0,286	0,175	0,501	0,286	0,175	0,876
	PBA apatía	-0,278	0,152	0,578	-0,370	0,053	0,251	-0,225	0,280	0,904	0,020	0,924	0,981	0,036	0,867	0,964	0,158	0,460	0,940
	PBA función ejecutiva	-0,181	0,358	0,578	0,142	0,470	0,659	0,044	0,836	0,904	0,088	0,684	0,981	-0,049	0,818	0,963	0,145	0,499	0,940
	PBA total	-0,246	0,208	0,518	-0,070	0,724	0,767	-0,166	0,429	0,904	0,121	0,572	0,981	-0,270	0,202	0,504	0,016	0,942	0,950
MMSE		0,450	0,016	0,319	0,311	0,107	0,281	0,185	0,377	0,904	-0,005	0,981	0,981	0,128	0,561	0,838	-0,136	0,536	0,940
CAP		0,421	0,046	0,319	-0,248	0,253	0,459	0,415	0,061	0,428									
SF12	Componente físico	0,391	0,040	0,319	0,346	0,072	0,251	0,324	0,114	0,598	0,314	0,135	0,776	-0,017	0,936	0,981	0,013	0,950	0,950
	Componente mental	-0,192	0,329	0,578	-0,068	0,730	0,767	-0,225	0,278	0,904	-0,323	0,124	0,776	0,063	0,771	0,963	-0,142	0,509	0,940
FAS	FAS Física	-0,103	0,568	0,740	0,022	0,904	0,904	0,047	0,804	0,904	0,167	0,405	0,981	0,208	0,297	0,661	0,345	0,078	0,518
	FAS Mental	-0,048	0,792	0,831	0,201	0,263	0,459	0,111	0,559	0,904	0,221	0,267	0,776	-0,109	0,587	0,838	0,193	0,335	0,940
AES		-0,086	0,635	0,740	-0,171	0,342	0,514	-0,033	0,864	0,904	0,241	0,236	0,776	0,486	0,012	0,235	0,099	0,630	0,940
Ingesta energética		0,176	0,328	0,578	-0,238	0,182	0,382	0,354	0,055	0,428	0,224	0,271	0,776	-0,139	0,498	0,830	0,436	0,026	0,427
MeDi Score		0,243	0,180	0,518	0,092	0,617	0,764	0,073	0,706	0,904	0,035	0,861	0,981	0,005	0,981	0,981	0,017	0,931	0,950

Coef.: coeficiente de correlación Rho de Spearman; p ajust: p-valor ajustado; CAG: número de repeticiones CAG en el gen HTT; IMC: Índice de Masa Corporal; mUHDRS: evaluación motora; TFC: Total Functional Capacity; cUHDRS: progresión clínica de la enfermedad; PBA: Problem Behaviours Assessment; MMSE: Mini-Mental State Examination; CAP: CAG-Age-Product; SF-12: Short Form Health Survey-12; FAS: Fatigue Assessment Scale; AES: Apathy Evaluation Scale; MeDi Score: escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea.

Pruebas estadísticas: coeficiente de correlación Rho de Spearman. Ajuste por Benjamini-Hochberg.

4.3.3. Clúster

La comparación de la actividad física entre los dos clústeres muestra que no existen diferencias relevantes entre ellos en ninguno de los momentos evaluados, aunque sea, en mediana (IQR), algo inferior la del Clúster 2 (Basal: 11.467 (8.771;15.012) vs 9.737 (7.885;13.206), $p=0.606$; seguimiento: 11.490 (8.064;14.106) vs 10.465 (6.329;15.683), $p=0.8017$). En cambio, la tendencia indica que al comienzo del estudio el Clúster 1 tiene una mediana de tendencia positiva (10 (-16;16)), mientras que en el Clúster 2, que son los pacientes más afectados por la enfermedad, la tendencia es negativa (-20 (-55;22)), es decir, a reducir en el tiempo la actividad física. Pasado un año, la tendencia del Clúster 1 se asemeja a la del Clúster 2 y ya no se dan dichas diferencias (-15 (-50;-6) vs -7(-16;16)).

En cuanto a las calorías, el Clúster 1 descende su consumo a lo largo del año, pero en ninguno de los dos momentos se da la diferencia entre los clústeres (TABLA 8)(FIGURA 12). En la FIGURA 13 se puede observar esta información con valores diarios durante los primeros tres meses de registro, de forma individual en cada paciente, diferenciando a que clúster pertenece cada uno.

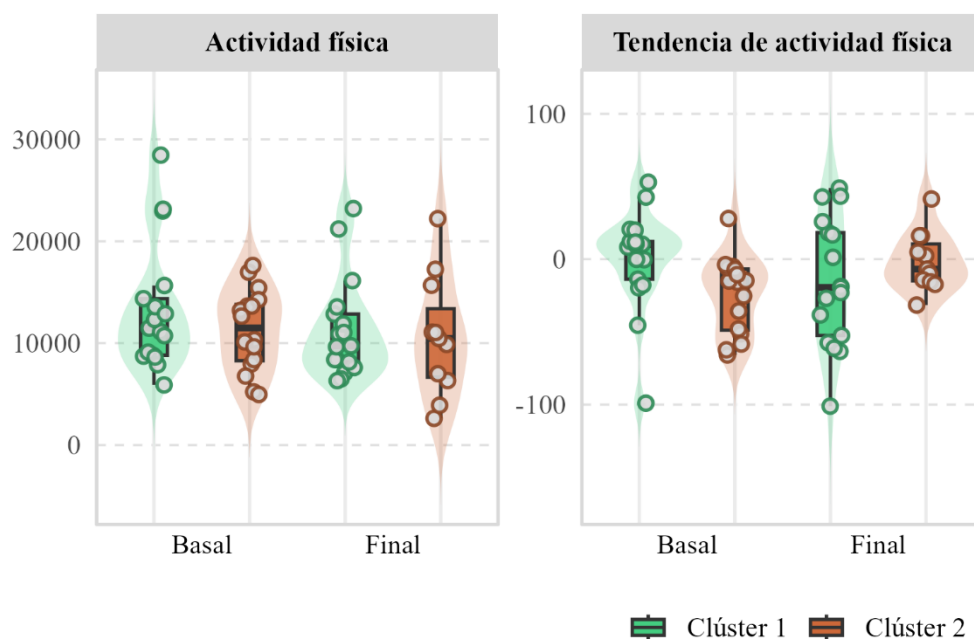


FIGURA 12. Clúster. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de la actividad física y su tendencia.

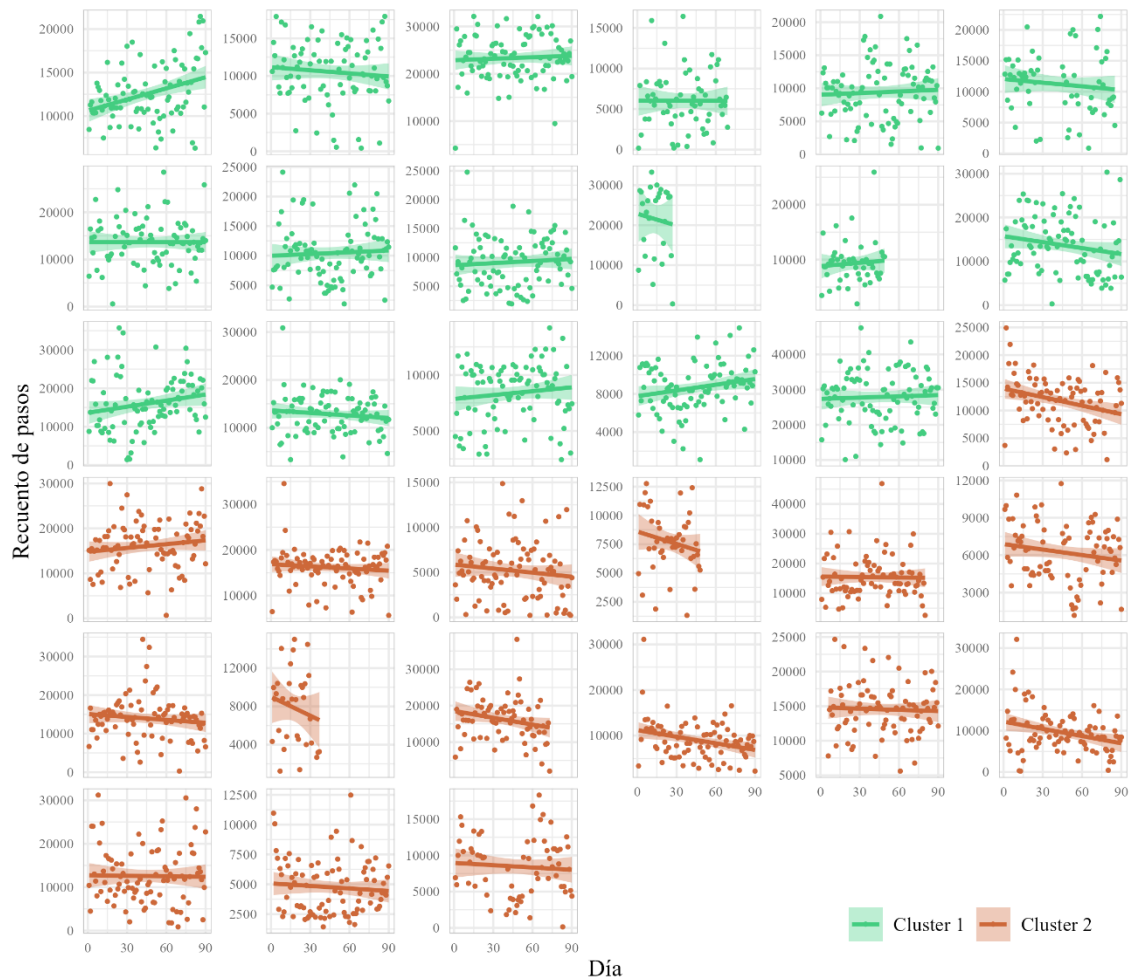


FIGURA 13. Diagrama de dispersión y recta de tendencia de la actividad física registrada (número de pasos) durante los tres primeros meses. Para cada individuo y diferenciados por clúster.

Para visualizar las trayectorias de actividad física se realiza el gráfico de la **FIGURA 14**. Para su realización se calculó el número promedio de pasos diarios para cada clúster a lo largo de todos los días disponibles durante el período de estudio. Para cada día, se estimó el intervalo de confianza del 95 % de la media utilizando remuestreo bootstrap de los participantes dentro de cada grupo. Para reducir la variabilidad diaria y resaltar las tendencias generales, se aplicó suavizado LOESS tanto a las curvas de la media como a las del intervalo de confianza. El gráfico resultante muestra el promedio suavizado de pasos por día para cada grupo, con bandas sombreadas que representan los intervalos de confianza del 95 % obtenidos mediante bootstrap.

Se puede observar la confirmación de lo dicho previamente: el Clúster 1 realiza más actividad física, pero se solapan los intervalos de confianza, por lo que no se dan diferencias con el Clúster 2. También se aprecia que, aunque la tendencia inicial del

Clúster 1 no es claramente decreciente, al final del año desciende y se acerca a la del Clúster 2.

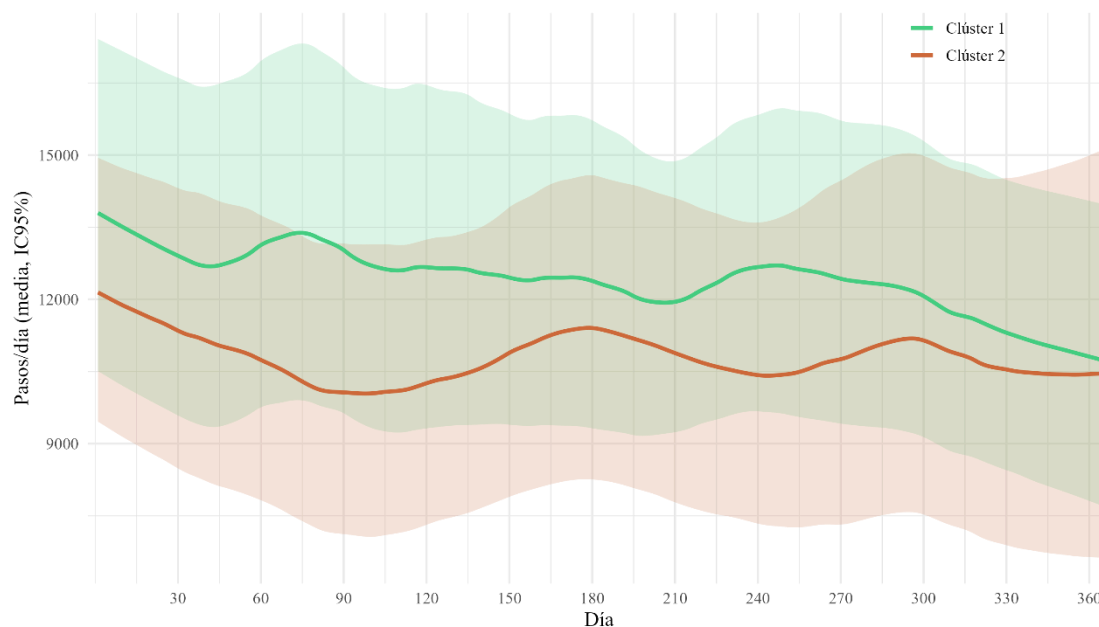


FIGURA 14. Gráfica de trayectorias: media de las trayectorias de actividad física diaria por clúster.

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

4.3.4. Sarcopenia

Las variables dicotómicas que indican sarcopenia no encuentran diferencias con la actividad física, ni en su tendencia ni con las calorías consumidas; a excepción de las calorías en el momento basal, que sí difiere entre el grupo de fuerza muscular que indica posible sarcopenia (2.392 (1794;3048)) y los que no (3.143 (2.093;3.626)), $p=0.028$. Este indicativo en la variable calorías se sigue dando con la variable continua que recoge la fuerza muscular (TABLA 11), en ambos momentos del tiempo, con un coeficiente de correlación de 0,765 al comienzo y de 0,598 a los 12 meses. Lo mismo sucede con la cantidad de masa muscular (basal: 0,739 y final: 0,809), indicando que a medida que aumenta el número de calorías, aumenta también la fuerza de agarre y la masa muscular (FIGURA 15). Además, en el momento basal, también se da una tendencia positiva en el número de pasos, respecto a la fuerza, aunque más moderada (0,485).

TABLA 11. Correlación Rho de Spearman entre las variables de actividad física y las de sarcopenia.

	BASAL						FINAL					
	Actividad física		Tendencia actividad física		Calorías totales		Actividad física		Tendencia actividad física		Calorías totales	
	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor
Fuerza muscular	0,485	0,007	0,070	0,713	0,765	<0,001	0,286	0,149	-0,095	0,637	0,598	0,001
mfBIA	0,136	0,451	0,130	0,472	0,739	<0,001	0,194	0,343	0,339	0,090	0,809	<0,001
SPPB	0,273	0,145	0,413	0,023	0,045	0,825	0,150	0,484	0,027	0,900	0,264	0,213

Coef.: coeficiente de correlación Rho de Spearman; mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; SPPB: Short Physical Performance Battery.

Pruebas estadísticas: coeficiente de correlación Rho de Spearman.

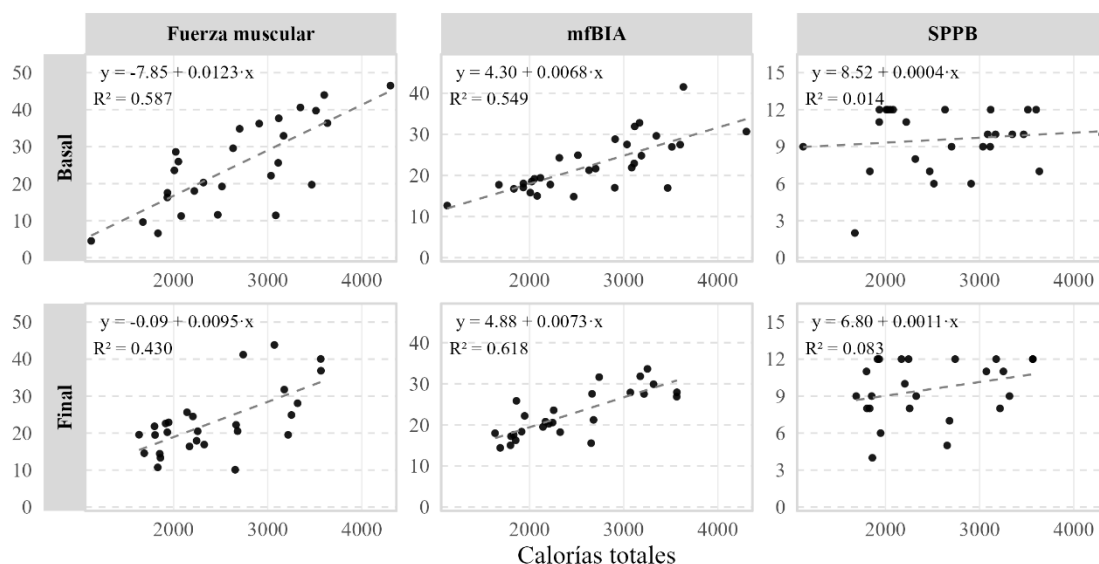


FIGURA 15. Diagrama de dispersión entre las calorías totales consumidas y las medidas de sarcopenia.

mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; SPPB: Short Physical Performance Battery.

4.3.5. IPAQ

El cuestionario IPAQ recoge información sobre autopercepción de la actividad física, aportando minutos de actividad, METs, y una categorización del nivel de actividad física. Debido a la ausencia de datos en tres pacientes, el análisis se llevó a cabo con 31 participantes, con información exclusivamente al finalizar el estudio.

En la TABLA 12 se presentan los descriptivos, donde se observa que solo el 26% de los participantes están en activo, y que los minutos y METs de actividad vigorosa y moderada son muy bajos.

TABLA 12. Descriptivo cuestionario IPAQ.

MINUTOS SEMANALES <i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>	Vigorouso	<i>min/sem-Vigorouso</i>	31/0/(0;0) [0;300]
	Moderado	<i>min/sem-Moderado</i>	31/0/(0;180) [0;1.200]
	Moderado+Vigorouso	<i>min/sem-MV</i>	31/0/(0;190) [0;1.200]
	Caminando	<i>min/sem-Caminando</i>	31/210/(105;420) [0;1.680]
	Total actividad	<i>min/sem-Total</i>	31/300/(130;820) [0;1.740]
	Sedentario		31/390/(300;600) [90;795]
MET (minutos/semanas) <i>n/mediana/(IQR) [min;max]</i>	Vigorouso	<i>MET-min-sem-Vigorouso</i>	31/0/(0;0) [0;2.400]
	Moderado	<i>MET-min-sem-Moderado</i>	31/0/(0;720) [0;4.800]
	Caminando	<i>MET-min-sem-Caminando</i>	31/693/(346;1.386) [0;5.544]
	Total actividad	<i>MET-min-sem-Total</i>	31/990/(495;2.879) [0;7.572]
CLASIFICACIÓN <i>n/n total (%)</i>	Inactivo		8/31 (26%)
	Actividad mínima		15/31 (48%)
	Activo		8/31 (26%)

IQR: rango intercuartílico.

En el total de actividad física detectada por el cuestionario, se aprecia que tiene mayor recuento, tanto de minutos como de MET, los componentes del Clúster 1 (min/sem: 425 (214;1295); MET: 1769 (740; 4730)) y menos en el Clúster 2 (min/sem: 180 (70;330); MET: 594 (231; 1299)), siendo estadísticamente significativo (p-valor: 0,033 y 0,021, respectivamente).

Por último, se observa en la FIGURA 16 que la correlación entre la actividad física y el IPAQ es casi inexistente (coeficiente de min/sem-MV: 0,263, min/sem-Total: 0,060 y MET-min/sem: 0,098) y lo mismo sucede con las calorías (0,185, -0,139 y -0,092 respectivamente). Estos resultados indican que ambas medidas no miden lo mismo, ni se pueden sustituir. En cambio, sí que tiene una correlación por encima de 0,5 con alguna de las escalas clínicas: TFC y la escala de independencia de manera directa, e inversa con la apatía de la PBA.



FIGURA 16. Correlación Rho de Spearman entre los valores del cuestionario IPAQ y actividad física, escalas clínicas y sarcopenia.

IMC: Índice de Masa Corporal; mUHDRS: evaluación motora; TFC: Total Functional Capacity; cUHDRS: progresión clínica de la enfermedad; PBA: Problem Behaviours Assessment; MMSE: Mini-Mental State Examination; CAP: CAG-Age-Product; SF-12: Short Form Health Survey-12; FAS: Fatigue Assessment Scale; AES: Apathy Evaluation Scale; MeDi Score: escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea; mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; SPPB: Short Physical Performance Battery; min/sem-MV: minutos por semana de ejercicio moderado y vigoroso.

4.4. SUEÑO

De los 34 pacientes del estudio, solo se dispone de información de sueño registrada con Fitbit en 28 (82%). Como se explicó con anterioridad, el sueño se considera normal cuando todas sus fases presentan valores normales, si, por el contrario, alguna de sus fases es no-normal se califica como no-normal. Así, en nuestra muestra, se identifica que tenían sueño no-normal el 54% de los pacientes en ambos momentos del tiempo, aunque en realidad tres de los que tenían sueño no-normal en el momento basal pasaron a sueño normal al cabo de un año, y también tres que dormían de forma normal, dejan de hacerlo (TABLA 13).

TABLA 13. Descriptivos del sueño registrados por Fitbit.

<i>n/n total (%)</i>		BASAL	FINAL
Sueño ligero	normal	19/28 (68%)	20/28 (71%)
	no-normal	9/28 (32%)	8/28 (29%)
Sueño profundo	normal	22/28 (79%)	20/28 (71%)
	no-normal	6/28 (21%)	8/28 (29%)
Sueño REM	normal	18/28 (64%)	19/28 (68%)
	no-normal	10/28 (36%)	9/28 (32%)
Sueño	normal	13/28 (46%)	13/28 (46%)
	no-normal	15/28 (54%)	15/28 (54%)

4.4.1. Datos sociodemográficos y escalas clínicas

En el momento del comienzo del estudio, la edad mediana (IQR) de los pacientes que duermen mejor es de 41 (39;47) años, siendo mucho más jóvenes que los que tienen un sueño no-normal (60 (54;62), $p=0,005$). También se diferencian en la carga genética, teniendo valores superiores de CAG los que tienen sueño normal (45 (43;46) vs 41 (40;43), $p=0,001$) (TABLA 14).

TABLA 14. Sueño. Características sociodemográficas.

		BASAL			FINAL		
		SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO-NORMAL	p-valor	SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO-NORMAL	p-valor
Edad	<i>n/mediana/</i>	13/41/	15/60/	0,005	13/45/	15/61/	0,058
	<i>(IQR)</i>	(39;47)	(54;62)		(40;55)	(42;63)	
	<i>[min;max]</i>	[30;66]	[32;73]		[31;67]	[31;74]	
Sexo	Maculino	8/13 (62%)	5/15 (33%)	0,136	8/13 (62%)	5/15 (33%)	0,136
	<i>n/n total (%)</i>						
	Femenino	5/13 (38%)	10/15 (67%)		5/13 (38%)	10/15 (67%)	
CAG	<i>n/mediana/</i>	12/45/	13/41/	0,001			
	<i>(IQR)</i>	(43;46)	(40;43)				
	<i>[min;max]</i>	[41;48]	[39;50]				
IMC	<i>n/mediana/</i>	13/24,7/	15/25,8/	0,496	12/24,0/	14/26,5/	0,145
	<i>(IQR)</i>	(22,6;27,4)	(23,2;28,2)		(21,8;26,0)	(23,4;29,0)	
	<i>[min;max]</i>	[20,3;37,3]	[21,2;38,9]		[21,2;36,5]	[20,9;35,3]	

IQR: rango intercuartílico; CAG: número de repeticiones CAG en el gen HTT; IMC: Índice de Masa Corporal.

Pruebas estadísticas: U de Mann-Whitney (variables continuas), Chi Cuadrado o Fisher (variables cualitativas).

Respecto a las escalas clínicas, en el momento basal no se observaron diferencias significativas entre ninguna de ellas y la variable dormir normal o no; al año, algunas de las escalas indican significación a favor del sueño normal (PBA total, las dos componentes de SF12 y FAS Mental), pero al realizar la corrección ninguna mantiene la significación estadística (TABLA 15).

TABLA 15. Sueño. Escalas clínicas.

<i>n/mediana/</i> <i>(IQR)</i> <i>[min;max]</i>	BASAL				FINAL			
	SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO- NORMAL	p-valor	p-valor ajust.	SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO- NORMAL	p-valor	p-valor ajust.
mUHDS	11/7/	12/29/	0,211	0,713	12/13/	12/24/	0,266	0,435
	(2;37)	(9;44)			(5;47)	(18;43)		
	[1;64]	[2;52]			[2;64]	[0;70]		
TFC	11/12/	12/9/	0,379	0,713	12/12/	12/8/	0,089	0,178
	(9;13)	(7;13)			(8;13)	(6;12)		
	[5;13]	[4;13]			[3;13]	[4;13]		
Independence Scale	11/100/	12/83/	0,487	0,713	12/100/	12/80/	0,068	0,169
	(75;100)	(75;100)			(80;100)	(70;93)		
	[60;100]	[70;100]			[55;100]	[60;100]		
cUHDS	11/13,7/	12/9,6/	0,487	0,713	12/13,7/	12/9,3/	0,291	0,437
	(6,3;16,5)	(5,3;14,5)			(6,2;15,9)	(6,1;12,4)		
	[3,1;19,0]	[3,3;17,7]			[1,4;17,6]	[1,0;18,2]		

TABLA 15 (CONTINUACIÓN). Sueño. Escalas clínicas.

<i>n/mediana/ (IQR) [min;max]</i>		BASAL				FINAL			
		SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO- NORMAL	p-valor	p-valor ajust.	SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO- NORMAL	p-valor	p-valor ajust.
PBA	<i>PBA depresión</i>	11/1/ (0;10) [0;14]	12/2/ (0;12) [0;27]	0,695	0,937	12/1/ (0;5) [0;19]	12/7/ (2;14) [0;30]	0,052	0,162
	<i>PBA irritabilidad</i>	11/0/ (0;2) [0;9]	12/1/ (0;5) [0;8]	0,449	0,713	12/0/ (0;2) [0;9]	12/1/ (0;7) [0;17]	0,41	0,568
	<i>PBA psicosis</i>	11/0/ (0;0) [0;0]	12/0/ (0;0) [0;0]	>0,990	>0,990	12/0/ (0;0) [0;0]	12/0/ (0;0) [0;4]	0,514	0,578
	<i>PBA apatía</i>	11/0/ (0;4) [0;9]	12/1/ (0;6) [0;9]	0,487	0,713	12/0/ (0;4) [0;9]	12/3/ (0;4) [0;16]	0,219	0,394
	<i>PBA función ejecutiva</i>	11/1/ (0;6) [0;14]	12/0/ (0;3) [0;9]	0,379	0,713	12/0/ (0;2) [0;8]	12/1/ (0;6) [0;9]	0,478	0,578
	<i>PBA total</i>	11/1/ (0;16) [0;22]	12/5/ (1;22) [0;44]	0,206	0,713	12/4/ (1;7) [0;37]	12/13/ (9;33) [0;58]	0,017	0,153
	MMSE	11/29/ (28;30) [24;30]	12/29/ (29;30) [18;30]	0,928	0,980	11/29/ (28;29) [23;30]	12/29/ (28;29) [19;30]	0,928	0,928
CAP		11/96/ (90;112) [71;114]	13/102/ (92;107) [53;118]	0,910	0,980				
	<i>SF12</i>	11/52,2/ (50,5;57,2) [39,3;57,2]	12/50,3/ (47,4;55,0) [34,4;56,3]	0,316	0,713	12/54,5/ (53,4;55,5) [39,3;56,0]	12/46,4/ (36,4;50,3) [33,8;62,4]	0,028	0,162
	<i>Componente físico</i>	11/51,4/ (51,2;56,7) [34,1;63,2]	12/55,2/ (49,0;56,7) [22,7;58,7]	0,740	0,937	12/54,7/ (51,0;56,5) [25,8;61,4]	12/39,8/ (28,4;51,7) [16,3;61,0]	0,014	0,153
FAS	<i>FAS Física</i>	13/2/ (1;5) [0;9]	15/3/ (0;6) [0;8]	0,892	0,980	11/2/ (1;5) [0;6]	15/4/ (3;7) [1;9]	0,054	0,162
	<i>FAS Mental</i>	13/5/ (3;7) [0;10]	15/3/ (1;7) [0;9]	0,440	0,713	11/3/ (1;7) [0;10]	15/7/ (4;9) [1;10]	0,036	0,162
AES		13/34/ (28;40) [22;55]	15/36/ (33;42) [26;65]	0,185	0,713	11/36/ (32;40) [31;48]	14/41/ (37;47) [33;59]	0,075	0,169
	Ingesta energética	13/2.679/ (2.250;3.235) [1.493;4.037]	15/2.915/ (2.627;3.197) [1.548;3.295]	0,387	0,713	11/3.211/ (2.152;3.555) [1.674;4.131]	15/2.831/ (2.526;3.241) [1.685;3.680]	0,507	0,578
MeDi Score		13/4/ (4;7) [3;8]	14/4/ (4;5) [3;7]	0,488	0,713	13/4/ (4;6) [3;8]	14/4/ (4;5) [3;8]	0,756	0,800

IQR: rango intercuartílico; mUHDS: evaluación motora; TFC: Total Functional Capacity; cUHDS: progresión clínica de la enfermedad; PBA: Problem Behaviours Assessment; MMSE: Mini-Mental State Examination; CAP: CAG-Age-Product; SF-12: Short Form Health Survey-12; FAS: Fatigue Assessment Scale; AES: Apathy Evaluation Scale; MeDi Score: escala de Adherencia a la Dieta Mediterránea.

Pruebas estadísticas: U de Mann-Whitney. Ajuste por Benjamini-Hochberg.

4.4.2. Sarcopenia

Entre las personas con sueño no-normal, el 38% presentó sarcopenia en el momento basal, y el 47% en el final, mientras que dentro de los que duermen mejor son el 23% y el 33% con sarcopenia, respectivamente. En las variables utilizadas para medir sarcopenia con sus puntos de corte indicados, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las dos categorías de sueño; en cambio, sí que se ve que hay diferencias en cuanto a la fuerza muscular: tienen valores más altos las personas que duermen mejor, tanto al comienzo como al cabo de un año. Lo mismo sucede, de forma basal en mfBIA (TABLA 16)(FIGURA 17). No se aplicó corrección por comparaciones múltiples porque los análisis dicotomizados derivan de variables continuas y los puntos de corte fueron preespecificados.

TABLA 16. Sueño. Sarcopenia.

		BASAL			FINAL		
		SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO-NORMAL	p-valor	SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO-NORMAL	p-valor
Fuerza muscular	<i>n/mediana/ (IQR)</i>	13/30/ (24;38)	13/18/ (12;27)	0,026	12/24/ (20;35)	15/19/(14;23)	0,019
	<i>[min;max]</i>	[11;47]	[7;41]		[15;44]	[10;32]	
	indica sarcopenia	3/13 (23%)	5/13 (38%)	0,673	4/12 (33%)	7/15 (47%)	0,696
	<i>n/n total (%)</i>						
mfBIA	<i>n/mediana/ (IQR)</i>	13/27/ (19;30)	15/18/ (17;24)	0,041	12/24/ (19;28)	14/19/ (17;24)	0,252
	<i>[min;max]</i>	[15;42]	[14;31]		[14;34]	[12;32]	
	indica sarcopenia	0/13 (0%)	2/15 (13%)	0,484	1/12 (8%)	1/14 (7%)	>0,990
	<i>n/n total (%)</i>						
SPPB	<i>n/mediana/ (IQR)</i>	13/12/ (9;12)	13/10/ (7;11)	0,113	11/11/ (9;12)	14/9/ (6;11)	0,058
	<i>[min;max]</i>	[6;12]	[6;12]		[7;12]	[4;12]	
	indica sarcopenia	2/13 (15%)	4/13 (31%)	0,645	2/11 (18%)	7/14 (50%)	0,208
	<i>n/n total (%)</i>						
Sarcopenia	sí	3/13 (23%)	5/13 (38%)	0,673	4/12 (33%)	7/15 (47%)	0,696
	<i>n/n total (%)</i>						

IQR: rango intercuartílico; mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; SPPB: Short Physical Performance Battery. Pruebas estadísticas: U de Mann-Whitney (variables continuas), Chi Cuadrado o Fisher (variables cualitativas).

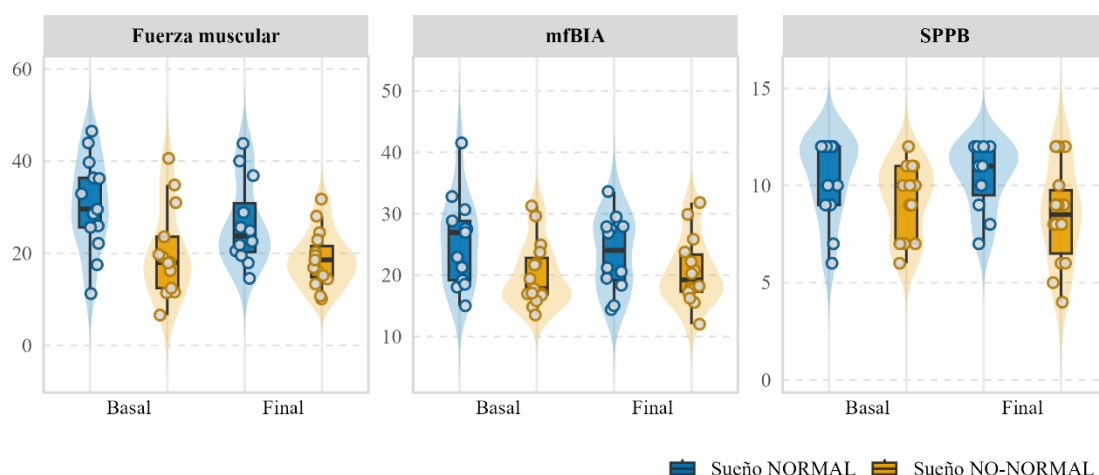


FIGURA 17. Sueño. Diagrama de cajas y bigotes y de violín de las medidas de sarcopenia.

mfBIA: bioimpedancia de múltiples frecuencias; *SPPB*: Short Physical Performance Battery.

4.4.3. Clúster

En ambos momentos del estudio, basal y a los 12 meses, el Clúster 1, formado por participantes con mejor estado general de salud, 5/15 (33%) duermen de forma no-normal, mientras que en el Clúster 2, que son pacientes con la enfermedad más avanzada, 10/13 (77%), siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0,021$).

4.4.4. Fármacos

Debido al posible efecto de ciertos fármacos sobre el sueño y la actividad física, resulta pertinente describir el tratamiento farmacológico de los participantes: 11 (39%) pacientes tomaban fármacos antidopaminérgicos (10 tetrabenazina y 1 risperidona en el desayuno), 13 (46%) antidepresivos (12 inhibidores de la recaptación de serotonina y 1 inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina), y 12 (43%) benzodiacepinas (clonazepam o diazepam). Al final del estudio, 12 (43%) pacientes estaban en tratamiento con fármacos antidopaminérgicos, 13 (46%) tomaban antidepresivos y 11 (39%) utilizaban benzodiacepinas.

Entre los pacientes que pasaron de sueño normal al inicio a sueño no-normal al final del estudio, uno suspendió la medicación antidepresiva y el resto no tuvieron cambios. Para aquellos que, al revés, pasaron de sueño no-normal al inicio a sueño normal al final del estudio, no se realizaron cambios en sus tratamientos médicos.

Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el consumir medicamentos y la calidad del sueño ($p > 0,05$).

4.4.5. Cuestionario HD-SLEEP

En uno de los casos no se le administró el cuestionario de sueño para la EH, por lo que el análisis se realizó sobre un total de 27 individuos. En el momento basal 12 (44%) tenían, según HD-SLEEP, sueño normal, 12 (44%) alteración leve del sueño y 3 (11%) alteración significativa. Al año, 11 (41%) tenían el sueño normal, 10 (37%) alteración leve y 6 (22%) alteración significativa. Se utilizó la variable de forma dicotómica, para indicar sueño normal o cualquier tipo de alteración.

El 67% de las personas que indicaban sueño no-normal según Fitbit, tenían también alteraciones según el cuestionario, frente al 42% de los de sueño normal ($p=0,194$), esto en el momento basal; pasado un año, estos valores se distanciaron más, siendo 80% y 33% respectivamente ($p=0,022$), por lo que el acuerdo entre ambas mediciones es más fuerte al final, aun así, la concordancia es baja-moderada (Índice Kappa=0,471), siendo la sensibilidad más alta que la especificidad (TABLA 17).

TABLA 17. Relación entre el sueño medido con Fitbit y con el cuestionario HD-SLEEP

		BASAL		FINAL	
		SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO-NORMAL	SUEÑO NORMAL	SUEÑO NO-NORMAL
HD-SLEEP n/n total (%)	Normal	7/12 (58%)	5/15 (33%)	8/12 (67%)	3/15 (20%)
	Alterado	5/12 (42%)	10/15 (67%)	4/12 (33%)	12/15 (80%)
<i>p-valor</i>		0,194		0,022	
<i>Kappa</i>		0,250		0,471	
<i>Se</i>		67		80	
<i>Sp</i>		58		67	
<i>PPV</i>		67		75	
<i>NPV</i>		58		73	

Kappa: índice de concordancia; *Se*: Sensibilidad; *Sp*: Especificidad; *PPV*: Valor Predictivo Positivo; *NPV*: Valor Predictivo Negativo.

Pruebas estadísticas: Chi Cuadrado o Fisher.

4.5. ACTIVIDAD FÍSICA Y SUEÑO

A partir de las variables registradas con Fitbit (actividad física medida en pasos y sueño clasificado como normal y no-normal), se obtuvieron datos diarios que se utilizaron para estimar dos modelos mixtos: el primero para analizar si cómo dormimos influye en la actividad física realizada durante el día, y, de forma opuesta, un segundo modelo, que examina si tras un sueño normal se realizar más ejercicio físico. Todo ello ajustando por la variable fuerza muscular.

En la TABLA 18 se ven ambos modelos. Los pacientes que duermen peor, en media caminan 607 pasos menos (IC 95%: (-1109;-105)) que los que duermen normal. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que indiquen que caminar más durante el día implique un sueño normal esa noche. Aunque el mal sueño se asoció con una reducción en la caminata, el aumento en la caminata no condujo a un mejor sueño, lo que indica una asociación no bidireccional.

TABLA 18. Modelos mixtos con datos diarios de sueño y actividad física.

	Actividad física (pasos Fitbit)			
	Coficiente	Error estándar	IC 95%	p-valor
Intercepto	7712,07	2186,27	(3439,31;11984,29)	0,002
Sueño previo	-607,30	256,28	(-1109,25;-104,76)	0,018
Día	-7,20	0,92	(-9,01;-5,39)	<0,001
Fuerza muscular	215,11	78,80	(61,09;369,16)	0,012
Sueño previo * Día	3,56	1,20	(1,20;5,91)	0,003

	Sueño (normal/no-normal)			
	Coficiente	Error estándar	IC 95%	p-valor
Intercepto	1,32	2,11	(0,32;2,31)	0,010
Pasos previos	$-5,7 \times 10^{-3}$	$8,6 \times 10^{-3}$	(-0,023;0,011)	0,507
Día	$3,5 \times 10^{-4}$	$5,8 \times 10^{-4}$	($-7,9 \times 10^{-4}$; $1,5 \times 10^{-3}$)	0,550
Fuerza muscular	-0,035	0,018	(-0,07; 7×10^{-3})	0,055
Pasos previos * Día	-10^{-5}	$3,9 \times 10^{-5}$	($-8,8 \times 10^{-5}$; $6,7 \times 10^{-5}$)	0,790

IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%.

5. DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como objetivo analizar la relación entre las características clínicas, la sarcopenia, los niveles de actividad física y de sueño en pacientes afectados con EH que llevaron durante un año un dispositivo wearable de muñeca (Fitbit). Se encontró que los pacientes más jóvenes, con mejor estado funcional, mejor rendimiento motor y menos síntomas psiquiátricos (Clúster 1) eran más activos físicamente al inicio que los pacientes con estadios más avanzado de la enfermedad (Clúster 2); sin embargo, el Clúster 1, compuesto por pacientes en una etapa temprana manifiesta, mostró una disminución significativa a la realización de actividad física a lo largo del tiempo, a pesar de mantener características clínicas similar durante el año. Además, estos pacientes, presentaban un sueño de mayor calidad y menor sarcopenia en comparación con los del clúster con manifestaciones más avanzadas de la enfermedad.

Los resultados también mostraron que, al inicio del estudio, los pacientes más jóvenes y aquellos con un mayor número de repeticiones CAG presentaban una mejor calidad del sueño. Asimismo, la fuerza muscular fue superior en los pacientes con sueño normal, aunque sin alcanzar niveles de sarcopenia declarada. Además, los individuos con EH que experimentaron peor calidad del sueño realizaron menos pasos diarios en promedio.

A su vez, se evaluó si el cuestionario de autopercepción de la actividad física (IPAQ) reflejaba niveles de actividad comparables y proporcionaba información clínica equivalente a la obtenida mediante el dispositivo Fitbit. Los resultados indicaron que ambos métodos no registraban el mismo perfil de la actividad física, ya que las correlaciones entre las métricas del IPAQ y del Fitbit fueron consistentemente bajas y no estadísticamente significativas. Además, pese a los recuentos diarios de pasos relativamente elevados registrados por el Fitbit, una proporción considerable de los participantes fue clasificada por el IPAQ como inactiva o únicamente mínimamente activa.

5.1. ACTIVIDAD FÍSICA

Los hallazgos de este estudio coinciden con la evidencia previa que indica que los cambios tempranos en el control motor y la movilidad preceden al deterioro clínico. Por ejemplo, Reyes et al. (144) identificaron alteraciones en el control postural en pacientes

con EH tanto presintomáticos como sintomáticos, lo que respalda la idea de que las alteraciones del equilibrio constituyen marcadores tempranos de la progresión de la enfermedad. De manera similar, Alzakerin et al. (145) describieron alteraciones en la estabilidad del patrón de la zancada en la EH, aunque sin una distinción clara entre etapas de la enfermedad. Las conclusiones derivadas de esta investigación mostraron una disminución temprana de la actividad física en el grupo levemente afectado, lo que aporta evidencia de que las medidas objetivas obtenidas en condiciones de vida real pueden detectar disfunción motora sutil en la EH. En esta línea, estudios preclínicos muestran que el ejercicio voluntario puede retrasar la aparición de la enfermedad y atenuar los cambios neuropatológicos en modelos con ratones con la EH (146,147). Estos hallazgos proporcionan un fundamento biológico sólido para plantear que la reducción de la actividad física en las fases iniciales podría no solo reflejar un deterioro funcional incipiente, sino también relacionarse con mecanismos neurodegenerativos subyacentes.

Enfoques similares se han explorado en otras enfermedades neurodegenerativas, particularmente en la EP, mostrando que la reducción de la actividad física y de la marcha preceden al diagnóstico clínico. De hecho, estudios longitudinales en EP han documentado una reducción en el recuento de pasos y una disminución en la velocidad de marcha varios años antes de la aparición de los síntomas motores, lo que respalda la utilidad de los dispositivos portátiles como herramienta de detección temprana de la enfermedad (148,149). Asimismo, un estudio reciente de Bianchini et al. (150) mostró que en pacientes con EP leve a moderada, variaciones de 581 a 1592 pasos/día se asocian con cambios clínicamente importantes en la movilidad, sustentando que el recuento de pasos puede servir como indicador temprano en la EH. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que los recuentos de pasos derivados de dispositivos portátiles son capaces de captar modificaciones relevantes en la actividad ambulatoria, apoyando la hipótesis de que patrones similares pueden servir como indicadores tempranos en la EH.

A diferencia de los hallazgos en EP y enfermedad de Alzheimer, donde los marcadores motores y no motores prodrómicos están bien definidos (151,152), en la EH, la identificación de indicadores tempranos continua siendo limitada. En esta línea, Wang et al. (153) mostraron que un mayor nivel de actividad física ligera se asoció causalmente con una edad de inicio más tardía de EH, mientras que un comportamiento sedentario se relaciona con un inicio más precoz. Los hallazgos se alinean con esta evidencia y respaldan la necesidad de monitorizar las trayectorias de actividad física a lo largo del

tiempo, especialmente en individuos en riesgo o en fases tempranas de la enfermedad. Aunque el presente análisis es exploratorio y se basa en una cohorte reducida, los resultados sugieren que la disminución de la actividad física podría preceder a un deterioro clínico manifiesto, ofreciendo así una potencial ventana de oportunidad para la intervención. Más que constituir un biomarcador definitivo, esta reducción temprana de la actividad física puede representar una señal clínicamente informativa y accesible para investigación, especialmente considerando la amplia disponibilidad de dispositivos portátiles de monitorización en contextos clínicos y comunitarios (154). No obstante, se requieren estudios de seguimiento de mayor duración para determinar si esta disminución refleja procesos neurodegenerativos, cambios conductuales o factores contextuales, como el entorno o el estilo de vida.

De forma complementaria, las intervenciones basadas en ejercicio en EP han demostrado beneficios no solo en los síntomas motores, sino también en dominios no motores, como el estado de ánimo y la cognición (155,156), lo que apunta a un papel neuroprotector de la actividad física. Dichos beneficios, se han relacionado con niveles más bajos de depresión y con una reducción de marcadores inflamatorios, aspectos especialmente relevantes dada el alto predominio de apatía, irritabilidad y neuroinflamación en la EH.

Asimismo, la práctica regular de actividad física ejerce efectos protectores y puede modular los procesos neurodegenerativos a través de mecanismos tanto periféricos como centrales (157). En conjunto, estos hallazgos destacan la relevancia de estudiar las trayectorias de actividad física en la EH, ya que mecanismos similares podrían intervenir en la progresión temprana de la enfermedad. Aunque el presente estudio no fue diseñado para evaluar relaciones causales, nuestros resultados proporcionan una base sólida para futuros trabajos centrados en determinar si el incremento de la actividad física podría ejercer efectos sintomáticos o incluso modificadores de la enfermedad en la EH.

En la interpretación de estos resultados, es importante diferenciar entre la utilidad práctica de los dispositivos wearables comerciales y su validez clínica en la EH. Dispositivos como Fitbit permiten una monitorización continua en condiciones de vida real y ofrecen ventajas claras en términos de accesibilidad y adherencia, lo que los hace particularmente atractivos para estudios en poblaciones neurodegenerativas. Sin embargo, la ausencia de validación específica en EH y la naturaleza propietaria de sus algoritmos limitan la interpretación clínica directa de las métricas derivadas. En este contexto, los parámetros de actividad física analizados deben entenderse como medidas funcionales exploratorias,

más que como biomarcadores digitales clínicamente establecidos, hasta que estudios de validación demuestren su correlación con escalas clínicas y su sensibilidad al cambio longitudinal.

5.2. CUESTIONARIO IPAQ

La discrepancia entre la actividad física derivada del Fitbit y la derivada del IPAQ sugiere que las medidas objetivas y autoinformadas pueden reflejar diferentes dimensiones de la actividad física en la EH. El Fitbit registra todo movimiento detectado por el acelerómetro, mientras que el IPAQ depende del recuerdo del participante y de su interpretación de lo que percibe como ejercicio o actividad intencional, lo que puede excluir caminatas lentas, episodios cortos y frecuentes de movimiento o movimientos involuntarios (158). En la EH, las alteraciones motoras como la corea, el deterioro de la marcha y el aumento del coste energético del movimiento han demostrado alterar el gasto energético y la calidad de la marcha, mientras que los acelerómetros de muñeca pueden verse contaminados por movimientos irregulares similares a la corea y sobreestimar el recuento de pasos (83,159,160).

Los resultados encontrados se alinean con estudios previos que muestran una concordancia limitada entre las medidas autoinformadas y las basadas en dispositivos (161). El IPAQ ha demostrado repetidamente solo una validez moderada en comparación con la acelerometría y otros métodos instrumentados. La evidencia indica que las correlaciones entre las puntuaciones del IPAQ y las mediciones objetivas suelen estar en el rango bajo a moderado, con una variabilidad sustancial entre poblaciones y entornos, y una tendencia sistemática a clasificar incorrectamente los niveles de actividad (162). En muchas poblaciones, el IPAQ muestra una validez de criterio baja a moderada en comparación con la acelerometría y tiende a subestimar o sobreestimar la actividad física real, variando según la edad, el contexto cultural y el dominio de intensidad (163,164). Este efecto parece ser particularmente pronunciado en adultos mayores y grupos clínicos, donde las limitaciones cognitivas y funcionales pueden deteriorar aún más la precisión de la actividad física autoinformada (165,166).

Patrones similares también se han observado en otras patologías neurológicas. En individuos con ictus crónico, el IPAQ (versión larga) mostró solo correlaciones bajas a moderadas con la actividad física derivada del acelerómetro, con validez aceptable

principalmente para la actividad física total en pacientes insuficientemente activos (165). En personas con esclerosis múltiple, tanto el IPAQ como otros instrumentos autoinformados han demostrado asociaciones moderadas pero limitadas con los registros de ActiGraph (167,168). Estos hallazgos, en cohortes con pacientes con patologías neurológicas, respaldan la idea de que el deterioro motor, los déficits cognitivos y la fatiga pueden debilitar la concordancia entre la actividad física percibida y la medida objetiva, un efecto que parece aún más pronunciado en la EH debido a la presencia de corea, variabilidad de la marcha y mayor coste energético del movimiento.

En el artículo de McKenzie Wallace et al. (81) se realiza la correlación entre ambas mediciones en pacientes con la EH presintomática y se obtiene una correlación de 0,470, muy por encima de la del presente trabajo, pero sigue siendo baja-moderada y en pacientes sin síntomas de la enfermedad. En la actualidad, a excepción del presente estudio, no existen publicaciones que hayan evaluado esta relación.

Curiosamente, las puntuaciones del IPAQ mostraron ciertas tendencias con variables clínicas, lo que sugiere que la actividad percibida puede capturar aspectos del estado de salud que son significativos en la EH. Aunque el IPAQ no mostró concordancia con las medidas objetivas de actividad física, su asociación con medidas motoras, cognitivas y funcionales indica que la autoinformación puede reflejar cómo los individuos experimentan su funcionamiento diario mejor que las determinaciones obtenidas por wearables. En la EH, donde la lentitud motora, la apatía, la falta de conciencia y la fatiga influyen en la capacidad para realizar actividades diarias (169), la percepción de la actividad puede representar una dimensión clínicamente relevante relacionada con la capacidad funcional, la confianza en la movilidad y la participación en la vida cotidiana (134).

En contraste, las estimaciones basadas en Fitbit no se correlacionaron con el deterioro clínico, probablemente porque el recuento de pasos no refleja la calidad ni la dificultad del movimiento en condiciones neurodegenerativas. Las personas con EH pueden registrar un número elevado de pasos debido a una marcha fragmentada o movimientos coreicos involuntarios, a pesar de una marcada disfunción motora. Así, los dispositivos portátiles cuantifican cuánto se mueve una persona, pero ofrecen información limitada sobre cómo se mueve o cuán exigente es el movimiento para ella (80,86,170).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que el Fitbit y el IPAQ capturan dos dimensiones complementarias pero distintas de la actividad física en la EH. El Fitbit ofrece una estimación objetiva del volumen de movimiento, útil para monitorizar patrones de actividad o la adherencia a programas de ejercicio. En contraste, el IPAQ puede reflejar la capacidad funcional subjetiva, la percepción del esfuerzo, la fatiga y la participación, elementos que pueden estar más estrechamente vinculados al impacto global de la enfermedad y la calidad de vida. Desde una perspectiva clínica, integrar ambos tipos de medidas puede ofrecer una visión más completa del funcionamiento físico en la EH, particularmente en la planificación de la rehabilitación y en la interpretación de los cambios a lo largo del tiempo.

5.3. SUEÑO

Los hallazgos reflejan diferencias en la carga de la enfermedad al inicio del estudio, ya que los individuos con menos repeticiones CAG suelen ser diagnosticados más tarde y presentan mayor deterioro funcional en la UHDRS. En consecuencia, las alteraciones del sueño fueron más prevalentes en este grupo. Este patrón coincide con los hallazgos de Ogilvie et al. (171), quienes informaron peor sueño en pacientes con EH juvenil y en etapas avanzadas, lo que sugiere que la alteración del sueño está más estrechamente asociada con el estado clínico que con la longitud de la repetición CAG.

La buena calidad del sueño es esencial para la salud general y puede ser aún más crítica en individuos con EH que en la población general. En nuestra cohorte, la mejor calidad del sueño pareció asociarse con individuos en estados más tempranos de la enfermedad (Clúster 1). Esta observación es consistente con hallazgos previos en los que afirman que peor calidad de sueño se asocia a mayor gravedad motora, peor capacidad funcional y peor estado cognitivo y psiquiátrico, es decir, los pacientes en fases más avanzadas tienden a tener sueño más deteriorado (172).

Además, la pérdida de sueño afecta negativamente el funcionamiento emocional al empeorar el estado de ánimo, reducir la respuesta emocional y deteriorar la regulación emocional (172). Esto resalta la importancia del sueño en pacientes con EH, ya que puede influir en síntomas psiquiátricos comunes como depresión, ansiedad, irritabilidad y apatía (12).

En la práctica clínica, la higiene del sueño en la EH puede abordarse mediante una combinación de estrategias conductuales e intervenciones. Enfoques como la educación sobre higiene del sueño, la terapia cognitivo-conductual para el insomnio y programas de actividad física adaptados pueden ofrecer beneficios no farmacológicos (173). Estos resultados subrayan la importancia de abordar la calidad del sueño en la EH, potencialmente incluso en mayor medida que en la población general, y ponen de manifiesto la necesidad de intervenciones específicas. Aunque la investigación sobre EH sigue siendo limitada, estos enfoques son factibles y clínicamente relevantes, y su integración en la atención multidisciplinaria puede contribuir a mejorar los resultados relacionados con el sueño y la calidad de vida general.

5.4. CUESTIONARIO HD-SLEEP

Una comparación entre los datos de calidad del sueño del dispositivo Fitbit y el cuestionario de sueño generado para personas con EH reveló una baja correlación. El índice Kappa entre las escalas clínicas y el Fitbit fue de 0,250 al inicio y 0,471 tras el seguimiento de 12 meses, lo que indica un bajo nivel de concordancia entre estos dos métodos de evaluación del sueño. Las escalas clínicas son herramientas subjetivas para evaluar la calidad del sueño y pueden tener una fiabilidad limitada en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, mientras que el Fitbit proporciona datos objetivos del sueño. Según nuestros hallazgos, el uso del Fitbit ofrecer una evaluación más sensible que las escalas de sueño utilizadas en la EH. En caso de detectarse alteraciones del sueño mediante este dispositivo, pueden iniciar intervenciones específicas y, cuando sea necesario, considerarse pruebas diagnósticas más precisas, como la polisomnografía.

5.5. SARCOPENIA

En el ámbito de la sarcopenia, los hallazgos de este estudio mostraron diferencias marcadas entre los clústeres en la fuerza muscular, la cantidad de músculo y el rendimiento físico, sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la composición corporal durante un año. Esto sugiere que, aunque el IMC puede permanecer relativamente estable en pacientes con EH que reciben atención estándar, la pérdida de fuerza y de rendimiento físico principalmente podría aparecer antes en etapas clínicas avanzadas. En contraste con la disminución de la actividad física, la sarcopenia no se

deterioró tempranamente en nuestra cohorte y, por lo tanto, no debe considerarse un biomarcador temprano de neurodegeneración en la EH. Cabe destacar que las intervenciones de actividad física tienen el potencial de mejorar la fuerza y la función en la EH; sin embargo, los efectos a largo plazo de la actividad física sobre la sarcopenia en esta población aún deben determinarse (174).

La calidad del sueño también puede desempeñar un papel clave en la regulación metabólica y la salud muscular en pacientes con EH. Aunque no se encontró una asociación significativa entre la calidad del sueño y la sarcopenia en nuestra cohorte, sí se halló que los pacientes presentaban menos fuerza y masa muscular. Esta tendencia es consistente con estudios previos que han mostrado una mayor prevalencia de trastornos del sueño entre individuos con sarcopenia (175). Resultados similares se han reportado en pacientes con diabetes, en quienes la sarcopenia se asoció con un mayor riesgo de alteraciones del sueño (176).

Estos hallazgos sugieren una relación bidireccional entre el sueño y el metabolismo muscular, que puede ser particularmente relevante en la EH, donde coexisten neurodegeneración y desregulación metabólica. En la EH, la malnutrición y las alteraciones del metabolismo energético pueden conducir a pérdida de peso no intencionada a pesar de una ingesta alimentaria adecuada, contribuyendo a la pérdida muscular, caquexia y reducción de la fuerza. Estos cambios metabólicos pueden deteriorar la función diaria y aumentar el riesgo de fragilidad y caídas (33,177). Las alteraciones del sueño pueden agravar aún más este ciclo al alterar la regulación hormonal, como la hormona del crecimiento, el cortisol y el factor de crecimiento similar a la insulina, afectando así la reparación muscular y el equilibrio energético.

En relación al gasto energético, las kilocalorías estimadas por el Fitbit se asocian positivamente con la fuerza y la masa muscular, mientras que la ingesta energética no mostró dicha relación. Este patrón es coherente con la literatura que vincula gasto energético y actividad física con la masa y función muscular en la EH, y respalda la idea de que el desequilibrio entre ingesta y gasto contribuye a la pérdida de peso y músculo en algunos pacientes (37,178,179).

A la luz de estos resultados, podría recomendarse la realización de ejercicio físico orientado al incremento de la fuerza y de la masa muscular en etapas presintomáticas y

tempranas de la enfermedad, con el fin de afrontar el deterioro propio de la EH en mejores condiciones de salud.

5.6. SUEÑO Y ACTIVIDAD FÍSICA

La calidad del sueño en pacientes con EH también puede tener implicaciones para la salud física y la progresión de la enfermedad. El entrenamiento de fuerza y las intervenciones de actividad física adaptadas pueden contrarrestar estos efectos al mejorar la calidad del sueño y apoyar el metabolismo muscular. Sin embargo, en nuestro estudio, el aumento en la caminata no se correlacionó con una mejor calidad del sueño. Esto contrasta con investigaciones previas que muestran que el ejercicio aeróbico mejora parámetros del sueño, como la eficiencia, la duración y el sueño profundo (180). Aunque la evidencia sigue siendo limitada, Bartlett et al. (181) informaron que sesiones combinadas de ejercicio aeróbico y de resistencia dos veces por semana durante 30 minutos redujeron la pérdida de volumen hipotalámico. Sin embargo, no se observaron mejoras subjetivas en el sueño y no se evaluaron mediciones objetivas del sueño.

Los hallazgos sugieren que, en pacientes con EH, un mayor número de pasos no implica necesariamente una mayor participación en actividad física de intensidad moderada o alta, que es la que se asocia con mejoras en la calidad del sueño. Una posible explicación es que la EH afecta las regiones cerebrales involucradas en la regulación del sueño y el ritmo circadiano, como el hipotálamo y el núcleo supraquiasmático, limitando así el impacto del ejercicio. Por lo tanto, las intervenciones futuras deben considerar no solo la cantidad, sino también la intensidad y el tipo de actividad física, adaptadas a las complejidades neurológicas y conductuales de la EH. Sin embargo, dormir mejor sí que afecta a la actividad física realizada al día siguiente, lo que puede implicar un mejor descanso y estado de ánimo.

5.7. LIMITACIONES

Esta investigación tuvo limitaciones que se exponen a continuación y que hay que tener en cuenta para futuros estudios.

El tamaño reducido de la muestra, en parte debido a la pérdida de datos de las escalas clínicas y la exclusión de pacientes que no usaron regularmente el dispositivo Fitbit, limitó la detección de efectos clínicamente relevantes, reduciendo la solidez de las

conclusiones y, pudiendo haber reducido la potencia estadística de nuestros análisis. Debido a la baja prevalencia de la EH sintomática, a los desafíos de la monitorización con dispositivos portátiles durante un año y al carácter unicéntrico del registro, el reclutamiento fue limitado. El estudio se planteó con un enfoque exploratorio, orientado a detectar patrones iniciales que puedan guiar trabajos posteriores con muestras más amplias. Estos factores pueden haber impedido la detección de efectos más pequeños, pero clínicamente significativos, limitando así la solidez de nuestras conclusiones.

La existencia de posibles errores de registro en la aplicación de Fitbit podría generar datos que no reflejen con total precisión la realidad. Aunque se han aplicado medidas para minimizar estas desviaciones y asegurar una correcta adherencia, no puede descartarse la presencia de variables u opciones desconocidas que influyan de manera sutil en el volcado y procesamiento de los datos.

La precisión del Fitbit para la cuantificación de pasos y la intensidad de la actividad carece de validación formal en esta población, a pesar de que los parámetros de variabilidad de la marcha se reconocen como biomarcadores digitales en la EH (182). Las anomalías de la marcha, la corea y otros síntomas motores pueden llevar a una estimación incorrecta de la actividad física en condiciones de vida libre mediante dispositivos de muñeca. Sin embargo, estudios sobre la precisión del Fitbit en EP, que implica lentitud de la marcha, bloqueos y discinesias, muestran alta correlación con medidas estándar (92), lo que sugiere que Fitbit es capaz de registrar adecuadamente la marcha irregular propia de estos pacientes. Se necesitan estudios de validación en la EH para establecer la precisión de las métricas.

La procedencia de la muestra, formada exclusivamente por pacientes ambulatorios de un único centro, constituye otra limitación que reduce la generalización. Así mismo, el uso de fármacos que afectan el sueño puede haber influenciado levemente estos hallazgos. Otra limitación procede del uso de escalas clínicas basadas en el recuerdo del paciente o sus familiares, por lo que pueden tener valores no completamente fieles a la realidad.

Si bien se registraron síntomas conductuales mediante la escala PBA, es posible que existan efectos confusores como las alteraciones conductuales, cognitivas y emocionales asociadas a la enfermedad (como la apatía, la depresión, la ansiedad o las alteraciones de las funciones ejecutivas), junto con otros no relacionados (como la variación estacional o la situación ocupacional), introduzcan confusión residual que afecte al sueño y la

actividad física independientemente del estado motor. Asimismo, el uso de fármacos antidopaminérgicos y otros fármacos con efectos neurotrópicos pueden haber exacerbado aspectos cognitivos como la apatía, y las dificultades motoras, repercutiendo en consecuencia en la actividad física del participante.

La ausencia de un grupo de comparación limita nuestra capacidad para determinar si ciertos hallazgos observados en nuestra cohorte son específicos de la EH o reflejan patrones más amplios observados en el envejecimiento u otras afecciones neurológicas. Esta limitación, derivada del diseño inicial del estudio y de restricciones presupuestarias, afecta la generalización de nuestros resultados, particularmente la extrapolación de patrones fisiológicos y conductuales a individuos con diferentes perfiles de enfermedad o entornos de atención. Los estudios futuros deberían incorporar grupos de control emparejados para mejorar la interpretabilidad y la validez externa de los hallazgos.

A pesar de estas limitaciones, nuestros hallazgos son innovadores: hasta donde sabemos, este es el primer estudio que examina la progresión de la EH basada en actividad física y composición corporal utilizando monitorización portátil en condiciones de vida real, que reflejan con mayor fidelidad las condiciones cotidianas, evidenciando una asociación entre los trastornos del sueño, la sarcopenia, la actividad física y la progresión clínica en individuos con EH en el transcurso de un año. A su vez, es el primer estudio en investigar la asociación entre el cuestionario IPAQ y la información registrada por el dispositivo Fitbit en pacientes con EH sintomática.

6. CONCLUSIONES

- ☆ Los dispositivos Fitbit pueden constituir una herramienta útil para monitorizar a las personas con EH en la práctica clínica habitual y apoyar decisiones tempranas que permitan anticiparse a la aparición de determinados síntomas.
- ☆ El deterioro de la actividad física puede comenzar antes de un declive clínico y podría considerarse un indicador precoz de progresión de la enfermedad.
- ☆ La autopercepción de la actividad física por parte del paciente con EH capta dimensiones diferentes y complementarias a las que refleja la medición objetiva de dicha actividad con un dispositivo portable.
- ☆ Un estado clínico de la enfermedad más avanzado se asoció con una peor calidad del sueño.
- ☆ El uso de Fitbit para medir el sueño es superior a las escalas de sueño en la EH.
- ☆ Dormir mejor se relaciona con la realización de una mayor actividad física, mientras que el aumento de actividad física no se traduce necesariamente en una mejora del sueño.
- ☆ La sarcopenia es mayor en los pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad y repercute de forma negativa tanto en la actividad física como en el sueño.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial generativa

En la elaboración de esta tesis se ha utilizado Inteligencia Artificial generativa exclusivamente para mejorar la redacción y la claridad del lenguaje, sin intervenir en el contenido científico, los análisis, los resultados ni las conclusiones. Todas las decisiones plasmadas en este documento relacionadas con el diseño del estudio, el análisis de los datos y la interpretación de los resultados corresponden íntegramente a la autora.

El uso de estas herramientas se ha realizado bajo supervisión personal y garantizando la integridad académica del trabajo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Myers RH, Sax DS, Kiely DK, Pettengill FK, Koroshetz WJ, Mastromauro C, et al. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol*. 1991;48(8):800–4. DOI:10.1001/ARCHNEUR.1991.00530200036015
2. Cubo E. La enfermedad de Huntington. Un recorrido a través de la historia. *Neurosci Hist*. 2017;4(4):160–3.
3. Taking Part in Enroll-HD – Enroll [Internet]. Available from: <https://enroll-hd.org/es/for-hd-families/taking-part-in-enroll-hd/>
4. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2022;37(12):2327–35. DOI:10.1002/mds.29228
5. Orphanet: Enfermedad de Huntington [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/es/disease/detail/399?name=Corea de Huntington&mode=name](https://www.orpha.net/es/disease/detail/399?name=Corea+de+Huntington&mode=name)
6. Vicente E, Ruiz de Sabando A, García F, Gastón I, Ardanaz E, Ramos-Arroyo MA. Validation of diagnostic codes and epidemiologic trends of Huntington disease: a population-based study in Navarre, Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):1–11. DOI:10.1186/s13023-021-01699-3
7. Páramo-Rodríguez L, Moreno-Marro S, Guardiola-Villarraig S, Zurriaga Ó, Cervero-Carbonell C. Huntington disease in the Valencian Region. *Rev Neurol*. 2023;76(11):343–50. DOI:10.33588/rn.7611.2022088
8. Cáffaro M, Magdalena S. Prevalencia y mortalidad de la enfermedad de huntington a partir del registro población de enfermedades raras de las Islas Baleares durante el período 2010-2013. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:1–6.
9. Ramalle Gómara E, González MÁ, Perucha M, Quiñones C, Lezaun ME, Posada De la Paz M. Mortalidad por la enfermedad de Huntington en España en el período 1981-2004. *Rev Neurol*. 2007;45(02):88. DOI:10.33588/rn.4502.2007203
10. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(1):52–6. DOI:10.1136/jnnp.66.1.52
11. Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, Sherr M, Codori AM, Franz ML, et al. Anticipation and instability of IT-15 (CAG)N Repeats in parent-offspring pairs with Huntington Disease. *Am J Hum Genet*. 1995;57(3):593–602.
12. Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022 Feb 1;22(1):32–41. DOI:10.1136/PRACTNEUROL-2021-003074
13. Bachoud-Lévi AC, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease. *Front Neurol*. 2019;10(JUL):1–18. DOI:10.3389/fneur.2019.00710
14. Frank S. Treatment of Huntington's Disease. *Neurotherapeutics*. 2013;11(1):153–60. DOI:10.1007/s13311-013-0244-z
15. Jiang A, Handley RR, Lehnert K, Snell RG. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 1;24(16):13021. DOI:10.3390/IJMS241613021
16. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2307–16. DOI:10.1056/NEJMOA1900907;ISSUE:ISSUE:DOI

17. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2017 Oct 1;16(10):837. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30280-6
18. Shirguppe S, Gapinske M, Swami D, Gosstola N, Acharya P, Miskalis A, et al. In vivo CRISPR base editing for treatment of Huntington's disease. *bioRxiv*. 2024 Jul 7;2024.07.05.602282. DOI:10.1101/2024.07.05.602282
19. Carroll JB, Bates GP, Steffan J, Saft C, Tabrizi SJ. Treating the whole body in Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2015 Nov 1;14(11):1135–42. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00177-5
20. McGarry A, McDermott M, Kieburtz K, DeBlieck EA, Beal F, Marder K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology*. 2017 Jan 10;88(2):152. DOI:10.1212/WNL.0000000000003478
21. Giménez-Roldán S. Historia de la enfermedad de Huntington en España: primeras observaciones. *Neurosci Hist*. 2013;1(2):71–9.
22. Asociación Corea de Huntington CyL [Internet]. Available from: <http://www.coreadeh.org/>
23. Cubo E, Rivadeneyra J, Simón-Vicente L, Aguado L, Calvo S, Saiz-Rodríguez M, et al. The association between lifestyle factors and mortality in Huntington's disease. *Neurol (English Ed)*. 2025 May;40(4):361–71. DOI:10.1016/J.NRLENG.2025.04.001
24. Simón-Vicente L, Cuesta-García C, Rivadeneyra-Posadas J, Mariscal N, Aguado L, Miguel-Pérez I, et al. Occupational performance in Huntington's disease: A cross-sectional study. *Br J Occup Ther*. 2023;86(6):432–40. DOI:10.1177/03080226231156523
25. Simón-Vicente L, Rivadeneyra J, Mariscal N, Aguado L, Miguel-Pérez I, Saiz-Rodríguez M, et al. Impact of Upper Limb Function on Activities of Daily Living and Quality of Life in Huntington's Disease. *J Clin Med*. 2024 Jan 1;14(1). DOI:10.3390/JCM14010168
26. Simón-Vicente L, Cuesta-García C, Calvo S, Mariscal N, Saiz-Rodríguez M, Aguado L, et al. Upper Extremity Motor Performance During a Shirt Buttoning Task in Huntington's Disease. *OTJR (Thorofare N J)*. 2025; DOI:10.1177/15394492251355942
27. Gil-Polo C, Martínez-Horta SI, Sampedro Santalo F, Martín-Palencia M, Gundín-Menéndez S, Álvarez-Baños P, et al. Association Between Insulin-Like Growth Factor-1 and Social Cognition in Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Feb 1;10(2):279–84. DOI:10.1002/MDC3.13613
28. Cubo E, Martínez-Horta SI, Santalo FS, Descalls AM, Calvo S, Gil-Polo C, et al. Clinical manifestations of homozygote allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2019 Apr 30;92(18):E2101–8. DOI:10.1212/WNL.0000000000007147
29. Ramos-Arroyo MA, Cubo E. Author response: Clinical manifestations of homozygote allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2020 Apr 21;94(16):723–4. DOI:10.1212/WNL.0000000000009308
30. Cubo E, Ramos-Arroyo MA, Martínez-Horta S, Martínez-Descalls A, Calvo S, Gil-Polo C. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2016 Aug 9;87(6):571–8. DOI:10.1212/WNL.0000000000002944
31. Cubo E, González M, del Puerto I, de Yébenes JG, Arconada OF, Gabriel y Galán JMT. Placebo effect characteristics observed in a single, international, longitudinal study in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2012 Mar;27(3):439–42. DOI:10.1002/MDS.24062
32. Saiz-Rodríguez M, Gil-Polo C, Díez-Fairen M, Martínez-Horta SI, Sampedro Santalo F, Calvo S, et al. Polymorphisms in the oxytocin receptor and their association with apathy and impaired social cognition in Huntington's disease. *Neurol Sci*. 2022 Oct 1;43(10):6079–85. DOI:10.1007/S10072-022-06226-1
33. Rivadeneyra J, Cubo E, Gil C, Calvo S, Mariscal N, Martínez A. Factors associated with Mediterranean diet adherence in Huntington's disease. *Clin Nutr ESPEN*. 2016 Apr 1;12:e7–13. DOI:10.1016/j.clnesp.2016.01.001

34. Simón-Vicente L, Rivadeneyra-Posadas J, Soto-Célix M, Raya-González J, Rodríguez-Fernández A, Castillo-Alvira D, et al. Preserved Thermoregulation in Huntington's Disease: Insights from an Observational Case-Control Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2025 Nov 1;12(11). DOI:10.1002/MDC3.70149
35. Cubo E, Shannon KM, Tracy D, Jaglin JA, Bernard BA, Wu J, et al. Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease. *Neurology*. 2006;67(7):1268–71. DOI:10.1212/01.WNL.0000238106.10423.00
36. Rivadeneyra-Posadas J, Simón-Vicente L, Castillo-Alvira D, Raya-González J, Soto-Celiox M, Rodríguez-Fernández A, et al. How to estimate body composition in Huntington's disease. A cross-sectional, observational study using multiple frequencies bioimpedance. *Rev Neurol*. 2024;78(1):17–25. DOI:10.33588/RN.7801.2023224
37. Cubo E, Rivadeneyra J, Gil-Polo C, Armesto D, Mateos A, Mariscal-Pérez N. Body composition analysis as an indirect marker of skeletal muscle mass in Huntington's disease. *J Neurol Sci*. 2015 May 27;358(1–2):335–8. DOI:10.1016/J.JNS.2015.09.351
38. Cubo E, Rivadeneyra J, Mariscal N, Martinez A, Armesto D, Camara RJ. Factors Associated with Low Body Mass Index in Huntington's Disease: A Spanish Multicenter Study of the European Huntington's Disease Registry. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Sep 1;3(5):452–9. DOI:10.1002/MDC3.12304
39. Cubo E, Rivadeneyra J, Armesto D, Mariscal N, Martinez A, Camara RJ, et al. Relationship between Nutritional Status and the Severity of Huntington's Disease. A Spanish Multicenter Dietary Intake Study. *J Huntingtons Dis*. 2015;4(1):75–85. DOI:10.3233/JHD-140139
40. Ometov A, Shubina V, Klus L, Skibińska J, Saafi S, Pascacio P, et al. A Survey on Wearable Technology: History, State-of-the-Art and Current Challenges. *Comput Networks*. 2021;193(December 2020). DOI:10.1016/j.comnet.2021.108074
41. da Silva JF, Germano-Soares AH, Silva LCB, Barbosa Filho VC, de Oliveira TV, Silva TC de A, et al. Smartwatches and measurement of physical activity, sedentary behavior, and sleep: a scoping review. *Rev Bras Atividade Fis e Saude*. 2024;29:1–22. DOI:10.12820/rbafs.29e0367
42. Mogavero MP, Lanza G, Bruni O, Ferini-Strambi L, Silvani A, Faraguna U, et al. Beyond the Sleep Lab: A Narrative Review of Wearable Sleep Monitoring. *Bioengineering*. 2025;12(11):1191. DOI:10.3390/bioengineering12111191
43. Doherty C, Baldwin M, Keogh A, Caulfield B, Argent R. Keeping Pace with Wearables: A Living Umbrella Review of Systematic Reviews Evaluating the Accuracy of Consumer Wearable Technologies in Health Measurement. *Sport Med*. 2024;54(11):2907–26. DOI:10.1007/s40279-024-02077-2
44. World Health Organization. Measuring physical activity in adults using wearable technologies: report of a scientific meeting. June 2025. Canada.
45. Birrer V, Elgendi M, Lamercy O, Menon C. Evaluating reliability in wearable devices for sleep staging. *npj Digit Med*. 2024;7(1):1–14. DOI:10.1038/s41746-024-01016-9
46. About Fitbit [Internet]. Available from: <https://www.fitbit.com/sg/about>
47. The First Fitbit: How the Fitness Tracker Was Engineered - IEEE Spectrum [Internet]. Available from: <https://spectrum.ieee.org/fitbit>
48. Fitbit confirma la adquisición de Pebble - Mobile World Live [Internet]. Available from: <https://www.mobileworldlive.com/spanish/fitbit-confirma-la-adquisicion-de-pebble/>
49. Google completes Fitbit acquisition [Internet]. Available from: <https://blog.google/products/platforms-devices/fitbit-acquisition/>
50. The Fitbit Watch Story: How It Rose & Iconic Collections | Strapcode [Internet]. Available from: https://www.strapcode.com/es/blogs/fitbit/the-fitbit-watch-story-part-1?srsId=AfmBOopPwCsBkMI9bmnpBeFzxaUE1KhgQkrEClclAY7_usMOWkdU-KN6

51. Fitbit Enterprise Solution – Fitbit Enterprise [Internet]. Available from: <https://fitbit.google/enterprise/fitbit-enterprise-solution/>
52. Ringeval M, Wagner G, Denford J, Paré G, Kitsiou S. Fitbit-Based Interventions for Healthy Lifestyle Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2020 Oct 1;22(10):e23954. DOI:10.2196/23954
53. Kirk MA, Amiri M, Pirbaglou M, Ritvo P. Wearable Technology and Physical Activity Behavior Change in Adults With Chronic Cardiometabolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Health Promot*. 2019 Jun 1;33(5):778–91. DOI:10.1177/0890117118816278
54. Cadmus-Bertram LA, Marcus BH, Patterson RE, Parker BA, Morey BL. Randomized Trial of a Fitbit-Based Physical Activity Intervention for Women. *Am J Prev Med*. 2015 Sep 1;49(3):414. DOI:10.1016/J.AMEPRE.2015.01.020
55. Li D, Vaidya J, Wang M, Bush B, Lu C, Kollef M, et al. Feasibility Study of Monitoring Deterioration of Outpatients Using Multimodal Data Collected by Wearables. *ACM Trans Comput Healthc*. 2020 Mar 2;1(1). DOI:10.1145/3344256
56. Mohapatra S, Issa M, Ivezic V, Doherty R, Marks S, Lan E, et al. Increasing adherence and collecting symptom-specific biometric signals in remote monitoring of heart failure patients: a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc*. 2025 Jan 1;32(1):181–92. DOI:10.1093/JAMIA/OCAE221
57. Ballinger B, Singh JHA, Sohoni N, Wang J, Pletcher GTGMJSCMJOM. DeepHeart: Semi-Supervised Sequence Learning for Cardiovascular Risk Prediction. *Proc AAAI Conf Artif Intell*. 2015;33(1):4780–9. DOI:10.1609/aaai.v32i1.11891
58. Chan A, Chan D, Lee H, Ng CC, Yeo AHL. Reporting adherence, validity and physical activity measures of wearable activity trackers in medical research: A systematic review. *Int J Med Inform*. 2022;160:104696. DOI:10.1016/j.ijmedinf.2022.104696
59. Hodgkinson A, Kontopantelis E, Adeniji C, Van Marwijk H, McMillian B, Bower P, et al. Interventions Using Wearable Physical Activity Trackers Among Adults With Cardiometabolic Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2021 Jul 20;4(7). DOI:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.16382
60. Frodi DM, Kolk MZH, Langford J, Knops R, Tan HL, Andersen TO, et al. Long-term adherence to a wearable for continuous behavioural activity measuring in the SafeHeart implantable cardioverter defibrillator population. *Eur Hear journal Digit Heal*. 2024 Sep 1;5(5):622–32. DOI:10.1093/EHJDH/ZTAE055
61. Hartman SJ, Chen R, Tam RM, Narayan HK, Natarajan L, Liu L. Fitbit Use and Activity Levels From Intervention to 2 Years After: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *JMIR mHealth uHealth*. 2022 Jun 1;10(6). DOI:10.2196/37086
62. Szeto K, Arnold J, Singh B, Gower B, Simpson CEM, Maher C. Interventions Using Wearable Activity Trackers to Improve Patient Physical Activity and Other Outcomes in Adults Who Are Hospitalized: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2023 Jun 15;6(6). DOI:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.18478
63. Chevance G, Golaszewski NM, Tipton E, Hekler EB, Buman M, Welk GJ, et al. Accuracy and Precision of Energy Expenditure, Heart Rate, and Steps Measured by Combined-Sensing Fitbits Against Reference Measures: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth*. 2022 Apr 1;10(4). DOI:10.2196/35626
64. O'Driscoll R, Turicchi J, Beaulieu K, Scott S, Matu J, Deighton K, et al. How well do activity monitors estimate energy expenditure? A systematic review and meta-analysis of the validity of current technologies. *Br J Sports Med*. 2020 Mar 1;54(6):332–40. DOI:10.1136/BJSPORTS-2018-099643
65. Martín-Escudero P, Cabanas AM, Dotor-Castilla ML, Galindo-Canales M, Miguel-Tobal F, Fernández-Pérez C, et al. Are Activity Wrist-Worn Devices Accurate for Determining Heart Rate during Intense Exercise? *Bioeng (Basel, Switzerland)*. 2023 Feb 1;10(2).

66. Germini F, Noronha N, Debono VB, Philip BA, Pete D, Navarro T, et al. Accuracy and Acceptability of Wrist-Wearable Activity-Tracking Devices: Systematic Review of the Literature. *J Med Internet Res*. 2022 Jan 1;24(1). DOI:10.2196/30791
67. Canali S, Schiaffonati V, Aliverti A. Challenges and recommendations for wearable devices in digital health: Data quality, interoperability, health equity, fairness. *PLOS Digit Heal*. 2022 Oct 1;1(10):e0000104. DOI:10.1371/JOURNAL.PDIG.0000104
68. Giurgiu M, von Haaren-Mack B, Fiedler J, Woll S, Burchartz A, Kolb S, et al. The wearable landscape: Issues pertaining to the validation of the measurement of 24-h physical activity, sedentary, and sleep behavior assessment. *J Sport Heal Sci*. 2025 Dec 1;14:101006. DOI:10.1016/J.JSHS.2024.101006
69. Hermans F, Arents E, Blondeel A, Janssens W, Cardinaels N, Calders P, et al. Validity of a Consumer-Based Wearable to Measure Clinical Parameters in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Controls: Observational Study. *JMIR mHealth uHealth*. 2024;12. DOI:10.2196/56027
70. Kroll RR, Boyd JG, Maslove DM. Accuracy of a Wrist-Worn Wearable Device for Monitoring Heart Rates in Hospital Inpatients: A Prospective Observational Study. *J Med Internet Res*. 2016 Sep 20;18(9):e253. DOI:10.2196/JMIR.6025
71. Phillips C, Liaqat D, Gabel M, De Lara E. WristO2: Reliable Peripheral Oxygen Saturation Readings from Wrist-Worn Pulse Oximeters. 2021 IEEE Int Conf Pervasive Comput Commun Work other Affil Events, PerCom Work 2021. 2021 Mar 22;623–9. DOI:10.1109/PERCOMWORKSHOPS51409.2021.9430986
72. Mahloko L, Adebisin F. A Systematic Literature Review of the Factors that Influence the Accuracy of Consumer Wearable Health Device Data. 2020; DOI:10.1007/978-3-030-45002-1_9
73. Dobson R, Stowell M, Warren J, Tane T, Ni L, Gu Y, et al. Use of Consumer Wearables in Health Research: Issues and Considerations. *J Med Internet Res*. 2023;25. DOI:10.2196/52444
74. Mariani S, Boudierhem R. Privacy and Regulatory Issues in Wearable Health Technology. *Eng Proc* 2023, Vol 58, Page 87. 2023 Nov 15;58(1):87. DOI:10.3390/ECSA-10-16206
75. Kaplan B. Seeing through health information technology: the need for transparency in software, algorithms, data privacy, and regulation. *J Law Biosci*. 2020 Jul 25;7(1):1–18. DOI:10.1093/JLB/LSAA062
76. Brückner S, Dridi A, Deshmukh A, Kirsten T, Lauber-rönsberg A, Riedel R, et al. A user-driven consent platform for health data sharing in digital health applications Check for updates. *npj Digit Med*. 2025;8, 699:1–8. DOI:10.1038/s41746-025-02147-3
77. Tortelli R, Rodrigues FB, Wild EJ. The use of wearable/portable digital sensors in Huntington's disease: A systematic review. *Park Relat Disord*. 2021;83(January):93–104. DOI:10.1016/j.parkreldis.2021.01.006
78. Porciuncula F, Wasserman P, Marder KS, Rao AK. Quantifying postural control in premanifest and manifest Huntington's disease using wearable sensors. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020 Sep 1;34(9):771. DOI:10.1177/1545968320939560
79. Nunes AS, Yıldız Potter İ, Mishra RK, Casado J, Dana N, Geronimo A, et al. Using wearable sensors and machine learning to assess upper limb function in Huntington's disease. *Commun Med*. 2025 Dec 1;5(1):50. DOI:10.1038/S43856-025-00770-5
80. Scheid BH, Aradi S, Pierson RM, Baldassano S, Tivon I, Litt B, et al. Predicting Severity of Huntington's Disease With Wearable Sensors. *Front Digit Heal*. 2022 Apr 4;4:874208. DOI:10.3389/FDGT.2022.874208/FULL
81. Wallace M, Downing N, Lourens S, Mills J, Kim JI, Long J, et al. Is There an Association of Physical Activity with Brain Volume, Behavior, and Day-to-day Functioning? A Cross

- Sectional Design in Prodromal and Early Huntington Disease. *PLoS Curr.* 2016;8(HuntingtonDisease):ecurrents.hd.cba6ea74972cf8412a73ce52eb018c1e. DOI:10.1371/CURRENTS.HD.CBA6EA74972CF8412A73CE52EB018C1E
82. Shih HJS, Quinn L, Morgan-Jones P, Long K, Schreier AR, Friel CP. Wearable activity monitors to support physical activity interventions in neurodegenerative disease: a feasibility study. *Neurodegener Dis Manag.* 2023 Jun 1;13(3):177–89. DOI:10.2217/NMT-2022-0028
 83. Lozano-García M, Doheny EP, Mann E, Morgan-Jones P, Drew C, Busse-Morris M, et al. Estimation of Gait Parameters in Huntington's Disease Using Wearable Sensors in the Clinic and Free-living Conditions. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2024;32:2239–49. DOI:10.1109/TNSRE.2024.3407887
 84. Kotschet K, Osborn S, Horne M. Measurement of bradykinesia and chorea in Huntington's Disease using ambulatory monitoring. *Clin Park Relat Disord.* 2022 Jan 1;8:100179. DOI:10.1016/J.PRDOA.2022.100179
 85. Maskevich S, Jumabhoy R, Dao PDM, Stout JC, Drummond SPA. Pilot Validation of Ambulatory Activity Monitors for Sleep Measurement in Huntington's Disease Gene Carriers. *J Huntingtons Dis.* 2017;6(3):249–53. DOI:10.3233/JHD-170251
 86. Doheny EP, Renerts K, Braun A, Werth E, Baumann C, Baumgartner P, et al. Assessment of Fitbit Charge 4 for sleep stage and heart rate monitoring against polysomnography and during home monitoring in Huntington's disease. *J Clin Sleep Med.* 2024 Jun 1;20(7):1163. DOI:10.5664/JCSM.11098
 87. Quinn L, Roché MW, Dorn J, Adams JL. The Digital Frontier in Huntington's Disease: Opportunities for Clinical Trials. *Mov Disord.* 2025 Oct 1;40(10). DOI:10.1002/MDS.30277
 88. Morgan-Jones P, Jones A, Busse M, Mills L, Pallmann P, Drew C, et al. Monitoring and Managing Lifestyle Behaviors Using Wearable Activity Trackers: Mixed Methods Study of Views From the Huntington Disease Community. *JMIR Form Res.* 2022 Jun 1;6(6):e36870. DOI:10.2196/36870
 89. Moreau C, Rouaud T, Grabli D, Benatru I, Remy P, Marques AR, et al. Overview on wearable sensors for the management of Parkinson's disease. *npj Park Dis.* 2023;9(1). DOI:10.1038/s41531-023-00585-y
 90. Morgan C, Rolinski M, McNaney R, Jones B, Rochester L, Maetzler W, et al. Systematic Review Looking at the Use of Technology to Measure Free-Living Symptom and Activity Outcomes in Parkinson's Disease in the Home or a Home-like Environment. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(2):429–54. DOI:10.3233/JPD-191781
 91. Packer E, DeBelle H, Bailey HGB, Rehman RZU, Yarnall AJ, Rochester L, et al. Systematic review of wearables assessing medication effect on motor function and symptoms in Parkinson's disease. *npj Park Dis.* 2025;11(1):1–15. DOI:10.1038/s41531-025-00943-y
 92. Abe K. Can We Use Consumer-Wearable Activity Tracker Fitbit in Parkinson Disease? *Adv Park Dis.* 2021;10(02):15–23. DOI:10.4236/apd.2021.102002
 93. Li H, Zecca M, Huang J. Evaluating the Utility of Wearable Sensors for the Early Diagnosis of Parkinson Disease: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2025;27. DOI:10.2196/69422
 94. Matos J, Ramos B, Fernandes J, Hansen C, Maetzler W, Vila-Chã N, et al. Wearable Sensors for Sleep Monitoring in Free-Living Environments: A Scoping Review on Parkinson's Disease. *Biosensors.* 2025;15(4):1–25. DOI:10.3390/bios15040212
 95. Colonna G, Hoyer J, de Laat B, Stanley G, Ibrahimy A, Tinaz S, et al. Measuring Heart Rate Accurately in Patients With Parkinson Disease During Intense Exercise: Usability Study of Fitbit Charge 4. *JMIR Biomed Eng.* 2023;8:e51515. DOI:10.2196/51515
 96. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ Br Med J.* 2007 Oct 20;335(7624):806.

DOI:10.1136/BMJ.39335.541782.AD

97. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191–4. DOI:10.1001/JAMA.2013.281053
98. Oosterloo M, de Greef BTA, Bijlsma EK, Durr A, Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, et al. Disease Onset in Huntington's Disease: When Is the Conversion? *Mov Disord Clin Pract*. 2021 Apr 1;8(3):352. DOI:10.1002/MDC3.13148
99. Fitbit Charge 4 Advanced Fitness Tracker [Internet]. Available from: <https://www.fitbit.com/sg/charge4>
100. Fitbit introduces Charge 4, its most advanced tracker [Internet]. Available from: <https://blog.google/products/fitbit/fitbit-charge4/>
101. User Manual Version 1.2 fitbit charge 4 [Internet]. Available from: https://staticcs.fitbit.com/content/assets/help/manuals/manual_charge_4_en_US.pdf
102. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Mov Disord*. 1996;11(2):136–42. DOI:10.1002/mds.870110204
103. Unified Huntington's Disease Rating Scale - UHDRS Licensing | Huntington Study Group [Internet]. Available from: <https://huntingtonstudygroup.org/uhdrs-licensing/>
104. Goncalves N, Ferreira J, de Abreu D, Correia-Guedes L, Giuliano J, Fitzner-Attas C, et al. J23 Evaluation of Validity of UHDRS Translations in the Registry Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep 1;85(Suppl 1):A73–A73. DOI:10.1136/JNNP-2014-309032.206
105. Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kiebertz K, et al. Rate of functional decline in Huntington's disease. *Neurology*. 2000;54(2):452–8. DOI:10.1212/wnl.54.2.452
106. Estevez-Fraga C, Scahill RI, Durr A, Leavitt BR, Roos RAC, Langbehn DR, et al. Composite UHDRS Correlates With Progression of Imaging Biomarkers in Huntington's Disease. *Mov Disord*. 2021 May 1;36(5):1259–64. DOI:10.1002/MDS.28489
107. McNally G, Rickards H, Horton M, Craufurd D. Exploring the validity of the short version of the Problem Behaviours Assessment (PBA-s) for Huntington's disease: A Rasch analysis. *J Huntingtons Dis*. 2015;4(4):347–69. DOI:10.3233/JHD-150164
108. PDS Documentation Hub - 4 Understand and Interpret the Data [Internet]. Available from: https://enroll-hd.org/enrollhd_documents/pds6-documentation/04-understand_and_interpret_the_data.html?utm_source#ref-brandt2018
109. Ruiz-Idiago JM, Floriach M, Mareca C, Salvador R, López-Sendón JL, Mañanés V, et al. Spanish validation of the problem behaviors assessment–short (PBA-s) for Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29(1):31–8. DOI:10.1176/appi.neuropsych.16020025
110. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98. DOI:10.1016/0022-3956(75)90026-6
111. Ringkøbing SP, Larsen IU, Jørgensen K, Vinther-Jensen T, Vogel A. Cognitive Screening Tests in Huntington Gene Mutation Carriers: Examining the Validity of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment. *J Huntingtons Dis*. 2020;9(1):59–68. DOI:10.3233/JHD-190350
112. Warner JH, Long JD, Mills JA, Langbehn DR, Ware J, Mohan A, et al. Standardizing the CAP Score in Huntington's Disease by Predicting Age-at-Onset. *J Huntingtons Dis*. 2022;11(2):153–71. DOI:10.3233/JHD-210475
113. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33. DOI:10.1097/00005650-199603000-00003

114. SF-12® / SF-12v2® | SF-12 Health Survey described in ePROVIDE [Internet]. Available from: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-12-health-survey>
115. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)*. 2008 May 1;130(19):726–35. DOI:10.1157/13121076
116. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, et al. Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2012 Dec 8;139(14):613–25. DOI:10.1016/J.MEDCLI.2011.10.024
117. Carlozzi NE, Victorson D, Sung V, Beaumont JL, Cheng W, Gorin B, et al. HD-PRO-TRIAD™ Validation: A Patient-reported Instrument for the Symptom Triad of Huntington's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Apr 14;4(0):223. DOI:10.5334/tohm.177
118. Moayeri F, Stout J, Hulme A, Disease S, Hamilton J, Mills J, et al. F103 Psychometric properties of the SF-12 survey in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Sep 1;95(Suppl 1):A114–5. DOI:10.1136/JNNP-2024-EHDN.221
119. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003;54(4):345–52. DOI:10.1016/S0022-3999(02)00392-6
120. Cano-Climent A, Oliver-Roig A, Cabrero-García J, de Vries J, Richart-Martínez M. The Spanish version of the Fatigue Assessment Scale: Reliability and validity assessment in postpartum women. *PeerJ*. 2017;2017(9):1–15. DOI:10.7717/peerj.3832
121. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res*. 1991;38(2):143–62. DOI:10.1016/0165-1781(91)90040-V
122. Martínez-Cao C, García-Álvarez L, Bobes-Bascarán T, de la Fuente-Tomás L, Fernández-Egea E, Velasco Á, et al. Validation of a European Spanish adaptation of the Apathy Evaluation Scale-self-rated version (AES-S) in patients with schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2022;15(1):22–8. DOI:10.1016/j.rpsm.2020.04.008
123. Atkins KJ, Andrews SC, Chong TTJ, Stout JC. Multidimensional Apathy: The Utility of the Dimensional Apathy Scale in Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(3):361–70. DOI:10.1002/mdc3.13147
124. Martin-moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993 Jun;22(3):512–9. DOI:10.1093/IJE/22.3.512
125. Ángel Martínez-González M. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr*. 2006 Feb;9(1A):127–31. DOI:10.1079/PHN2005935
126. De La Fuente-Arrillaga C, Vázquez Ruiz Z, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martinez-González MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr*. 2010;13(9):1364–72. DOI:10.1017/S1368980009993065
127. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608. DOI:10.1056/NEJMOA025039
128. Marder K, Gu Y, Eberly S, Tanner CM, Scarmeas N, Oakes D, et al. Relationship of Mediterranean diet and caloric intake to phenocconversion in Huntington disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1382–8. DOI:10.1001/JAMANEUROL.2013.3487
129. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–95. DOI:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
130. International Physical Activity Questionnaire (Self-administered-short). *Youthrex Res Eval Exch*. 2002; <https://youthrex.com/wp-content/uploads/2019/10/IPAQ-TM.pdf>.

131. IPAQ Research Committee. Guidelines for data processing and analysis of the IPAQ-short and long forms. *Med Sci Sport Exerc.* 2004;35(August):1–7.
132. Román Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra Majem L. Validación en población catalana del cuestionario internacional de actividad física. *Gac Sanit.* 2013;27(3):254–7. DOI:10.1016/j.gaceta.2012.05.013
133. Cancela JM, Ayán C, Vila H, María Gutiérrez J, Gutiérrez-Santiago A. Construct Validity of the International Physical Activity Questionnaire in Spanish University Students. *Rev Iberoam Diagnóstico y Evaluación-e Avaliação Psicológica RIDEP* · N°52 · 3:5–14. DOI:10.21865/RIDEP52.3.01
134. Quinn L, Playle R, Drew CJG, Taiyari K, Williams-Thomas R, Muratori LM, et al. Physical activity and exercise outcomes in Huntington’s disease (PACE-HD): results of a 12-month trial-within-cohort feasibility study of a physical activity intervention in people with Huntington’s disease. *Park Relat Disord.* 2022;101(June):75–89. DOI:10.1016/j.parkreldis.2022.06.013
135. Busse M, Quinn L, Dawes H, Jones C, Kelson M, Poile V, et al. Supporting physical activity engagement in people with Huntington’s disease (ENGAGE-HD): Study protocol for a randomized controlled feasibility trial. *Trials.* 2014;15(1). DOI:10.1186/1745-6215-15-487
136. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. *Physiology, Sleep Stages.* StatPearls. StatPearls Publishing; 2024.
137. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The Effects of Age, Sex, Ethnicity, and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):406–18. DOI:10.1001/archinte.164.4.406
138. Goodman AOG, Morton AJ, Barker RA. Identifying sleep disturbances in Huntington’s disease using a simple disease-focused questionnaire. *PLoS Curr.* 2010;2(OCT). DOI:10.1371/CURRENTS.RRN1189
139. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169
140. Peball M, Schörghuber P, Carbone F, Zinganell A, Di Pauli F, Schwarzová K, et al. Silent destruction: hidden muscle wasting and body decline in early Huntington’s disease. *J Neural Transm.* 2025; DOI:10.1007/s00702-025-02991-3
141. seca mBCA 525 medical Body Composition Analyzer [Internet]. Available from: https://www.seca.com/fileadmin/documents/product_sheet/seca_pst_525_es-mx.pdf DOI:10.1038/ejcn.2012.160
142. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2). DOI:10.1093/GERONJ/49.2.M85
143. Río X, Guerra-Balic M, González-Pérez A, Larrinaga-Undabarrena A, Coca A. Valores de referencia del SPPB en personas mayores de 60 años en el País Vasco. *Atención Primaria.* 2021 Oct 1;53(8):102075. DOI:10.1016/J.APRIM.2021.102075
144. Reyes A, Salomonczyk D, Teo WP, Medina LD, Bartlett D, Pirogovsky-Turk E, et al. Computerised Dynamic Posturography in Premanifest and Manifest individuals with Huntington’s Disease. *Sci Rep.* 2018 Dec 1;8(1). DOI:10.1038/S41598-018-32924-Y
145. Alzakerin HM, Halkiadakis Y, Morgan KD. Autoregressive modeling to assess stride time pattern stability in individuals with Huntington’s disease. *BMC Neurol.* 2019 Dec 9;19(1). DOI:10.1186/S12883-019-1545-6
146. Pang TYC, Stam NC, Nithianantharajah J, Howard ML, Hannan AJ. Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression

- deficits in huntington's disease transgenic mice. *Neuroscience*. 2006;141(2):569–84. DOI:10.1016/j.neuroscience.2006.04.013
147. Van Dellen A, Cordery PM, Spires TL, Blakemore C, Hannan AJ. Wheel running from a juvenile age delays onset of specific motor deficits but does not alter protein aggregate density in a mouse model of Huntington's disease. *BMC Neurosci*. 2008 Apr 1;9. DOI:10.1186/1471-2202-9-34
 148. Del Din S, Godfrey A, Mazzà C, Lord S, Rochester L. Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field. *Mov Disord*. 2016 Sep 1;31(9):1293–313. DOI:10.1002/MDS.26718
 149. Sotirakis C, Su Z, Brzezicki MA, Conway N, Tarassenko L, FitzGerald JJ, et al. Identification of motor progression in Parkinson's disease using wearable sensors and machine learning. *NPJ Park Dis*. 2023 Dec 1;9(1). DOI:10.1038/S41531-023-00581-2
 150. Bianchini E, Alborghetti M, Galli S, Hansen C, Zampogna A, Suppa A, et al. Minimal Clinically Important Difference of Average Daily Steps Measured Through a Consumer Smartwatch in People With Mild-to-Moderate Parkinson Disease: Cross-Sectional Study. *JMIR mHealth uHealth*. 2025;13. DOI:10.2196/64213
 151. Berg D. Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3–4):133–6. DOI:10.1159/000113682
 152. Schneider SA, Drude L, Kasten M, Klein C, Hagenah J. A study of subtle motor signs in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Oct;27(12):1563–6. DOI:10.1002/MDS.25161
 153. Wang H, Dai Y, Tai Y, Zhou Z, Zhou X, Li B, et al. Causal associations of physical activity and leisure sedentary behaviors with age at onset of Huntington's disease: A mendelian randomization study. *Park Relat Disord*. 2024 Oct 1;127. DOI:10.1016/j.parkreldis.2024.107080
 154. Willingham TB, Stowell J, Collier G, Backus D. Leveraging Emerging Technologies to Expand Accessibility and Improve Precision in Rehabilitation and Exercise for People with Disabilities. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 Jan 1;21(1). DOI:10.3390/IJERPH21010079
 155. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*. 2011 Jul 19;77(3):288–94. DOI:10.1212/WNL.0B013E318225AB66
 156. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008 Apr 15;23(5):631–40. DOI:10.1002/MDS.21922
 157. Sujkowski A, Hong L, Wessells RJ, Todi SV. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2022 Feb 1;74. DOI:10.1016/j.arr.2021.101543
 158. Brewer W, Swanson BT, Ortiz A. Validity of Fitbit's active minutes as compared with a research-grade accelerometer and self-reported measures. *BMJ open Sport Exerc Med*. 2017 Aug 1;3(1). DOI:10.1136/BMJSEM-2017-000254
 159. Mochel F, Haller RG. Energy deficit in Huntington disease: why it matters. *J Clin Invest*. 2011 Feb 1;121(2):493–9. DOI:10.1172/JCI45691
 160. Keren K, Busse M, Fritz NE, Muratori LM, Gazit E, Hillel I, et al. Quantification of Daily-Living Gait Quantity and Quality Using a Wrist-Worn Accelerometer in Huntington's Disease. *Front Neurol*. 2021 Oct 27;12. DOI:10.3389/FNEUR.2021.719442/PDF
 161. Dowd KP, Szeklicki R, Minetto MA, Murphy MH, Polito A, Ghigo E, et al. A systematic literature review of reviews on techniques for physical activity measurement in adults: a DEDIPAC study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018 Feb 8;15(1). DOI:10.1186/S12966-017-0636-2
 162. Kim Y, Park I, Kang M. Convergent validity of the international physical activity questionnaire (IPAQ): meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2013 Mar;16(3):440–52. DOI:10.1017/S1368980012002996

163. Wanner M, Probst-Hensch N, Kriemler S, Meier F, Autenrieth C, Martin BW. Validation of the long international physical activity questionnaire: Influence of age and language region. *Prev Med Reports*. 2016 Jun 1;3:250–6. DOI:10.1016/j.pmedr.2016.03.003
164. Rosa CSC, Rossi FE, Buonani C, Fernandes RA, Monteiro HL, Junior Freitas IF. The agreement between physical activity time reported by the IPAQ and accelerometer in postmenopausal women. *Motricidade*. 2015;11(3):106–13. DOI:10.6063/MOTRICIDADE.4100
165. Ruescas-Nicolau MA, Sánchez-Sánchez ML, Cortés-Amador S, Pérez-Alenda S, Arnal-Gómez A, Climent-Toledo A, et al. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Long Form for Assessing Physical Activity and Sedentary Behavior in Subjects with Chronic Stroke. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 1;18(9). DOI:10.3390/IJERPH18094729
166. Lohne-Seiler H, Hansen BH, Kolle E, Anderssen SA. Accelerometer-determined physical activity and self-reported health in a population of older adults (65–85 years): a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014 Mar 27;14(1). DOI:10.1186/1471-2458-14-284
167. Khalil H, Aburub A, Kanaan SF, Alsharman A, Khazaaleh S, Al Qawasmeh M, et al. Convergent and criterion-related validity of the short form of the International Physical Activity and the Incidental and Planned Physical Activity Questionnaires in people with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2021;49(4):597–606. DOI:10.3233/NRE-210188
168. Motl RW, McAuley E, Snook EM, Scott JA. Validity of physical activity measures in ambulatory individuals with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2006 Sep;28(18):1151–6. DOI:10.1080/09638280600551476
169. Gibson JS, Hay KR, Claassen DO, McDonell KE, Brown AE, Wynn A, et al. Apathy and Functional Status in Early-Stage Huntington’s Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2025 Apr;37(2):125–30. DOI:10.1176/APPI.NEUROPSYCH.20230225
170. Gordon MF, Grachev ID, Mazeh I, Dolan Y, Reilmann R, Loupe PS, et al. Quantification of Motor Function in Huntington Disease Patients Using Wearable Sensor Devices. *Digit Biomarkers*. 2020 Jan 2;3(3):103–15. DOI:10.1159/000502136
171. Ogilvie AC, Nopoulos PC, Schultz JL. Sleep disturbances by disease type and stage in Huntington’s disease. *Park Relat Disord*. 2021 Oct 1;91:13–8. DOI:10.1016/j.parkreldis.2021.08.011
172. Maffi S, Scaricamazza E, Migliore S, Casella M, Ceccarelli C, Squitieri F. Sleep Quality and Related Clinical Manifestations in Huntington Disease. *J Pers Med*. 2022 Jun 1;12(6):864. DOI:10.3390/JPM12060864
173. Jennum P, Santamaria J, Jennum P, Bassetti C, Clarenbach P, Högl B, et al. Report of an EFNS task force on management of sleep disorders in neurologic disease (degenerative neurologic disorders and stroke). *Eur J Neurol*. 2007 Nov 1;14(11):1189–200. DOI:10.1111/J.1468-1331.2007.01965.X
174. Cabanas-Valdés R, Llorca-Almuzara L, López-De-Celis C, Myers-Escolà A, Svoboda S, Ortiz-Miguel S, et al. ¿La actividad física mejora la función motora y la marcha en la enfermedad de Huntington? Una revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Neurol*. 2022;74(12):392. DOI:10.33588/RN.7412.2022019
175. Liu K, Luo J, Chen Y, Li B, Tian Y, Wang X, et al. Association between sarcopenia and sleep disorders: a cross-sectional population based study. *Front Nutr*. 2024;11. DOI:10.3389/FNUT.2024.1415743/PDF
176. Ida S, Kaneko R, Nagata H, Noguchi Y, Araki Y, Nakai M, et al. Association between sarcopenia and sleep disorder in older patients with diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 May 1;19(5):399–403. DOI:10.1111/GGI.13627
177. Playle R, Dimitropoulou P, Kelson M, Quinn L, Busse M. Exercise Interventions in Huntington’s Disease: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Sep 1;6(7):567–75. DOI:10.1002/MDC3.12809

178. Gil Polo C, Cubo Delgado E, Mateos Cachorro A, Rivadeneyra Posadas J, Mariscal Pérez N, Armesto Formoso D. Energy Balance in Huntington's Disease. *Ann Nutr Metab.* 2015 Nov 24;67(4):267–73. DOI:10.1159/000441328
179. Pratley RE, Salbe AD, Ravussin E, Caviness JN. Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease. *Ann Neurol.* 2000;47(1):64–70. DOI:10.1002/1531-8249(200001)47:1<64::AID-ANA11>3.0.CO;2-S
180. Rahman D. Exploring the impact of aerobic exercise on sleep quality in older adults: A systematic review. *J Patriot.* 2024 Nov 17;6(4):140–7. DOI:10.24036/PATRIOT.V6I4.1120
181. Bartlett DM, Dominguez DJF, Lazar AS, Kordsachia CC, Rankin TJ, Lo J, et al. Multidisciplinary rehabilitation reduces hypothalamic grey matter volume loss in individuals with preclinical Huntington's disease: A nine-month pilot study. *J Neurol Sci.* 2020 Jan 15;408. DOI:10.1016/j.jns.2019.116522
182. Gaßner H, Jensen D, Marxreiter F, Kletsch A, Bohlen S, Schubert R, et al. Gait variability as digital biomarker of disease severity in Huntington's disease. *J Neurol.* 2020 Jun 1;267(6):1594–601. DOI:10.1007/S00415-020-09725-3

8. PUBLICACIONES

A continuación, se presenta la producción científica generada en el marco de esta tesis doctoral.

8.1. ARTÍCULO PUBLICADO 1

- + **Título:** *Association between sleep disorder, sarcopenia, physical activity and clinical progression in people with Huntington's disease: A one-year longitudinal study using wearable technology*
- + **Autores:** Sara Calvo-Simal, Esther Cubo, Fernando Vázquez-Sánchez, María Carmen Lloria Gil, Jéssica Rivadeneyra, Lucía Simón-Vicente
- + **Revista:** Sleep medicine
- + **Fecha:** aceptado el 13 de noviembre de 2025
- + **Referencia DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2025.108675>



Association between sleep disorder, sarcopenia, physical activity and clinical progression in people with Huntington's disease: A one-year longitudinal study using wearable technology

Sara Calvo-Simal^{a,b,*}, Esther Cubo^{a,c}, Fernando Vázquez-Sánchez^c, María Carmen Lloria Gil^d,
Jéssica Rivadeneyra^b, Lucía Simón-Vicente^a

^a Health Science Department, University of Burgos, Burgos, Spain

^b Research Unit, Burgos University Hospital, Burgos, Spain

^c Neurology Department, Burgos University Hospital, Burgos, Spain

^d Servicio de Neurofisiología, Burgos University Hospital, Burgos, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Sleep
Sarcopenia
Physical activity
Huntington's disease
Wearable sleep tracker

ABSTRACT

Background: Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder characterized by motor dysfunction, cognitive impairment, and psychiatric disorders. Sleep alterations are common in HD and are a significant contributor to the disease burden, affecting the quality of life and possibly exacerbating other symptoms.

Objective: To investigate the relationship between sleep disorders, sarcopenia parameters, physical activity, and clinical characteristics in patients with HD over a one-year period.

Methods: A longitudinal observational study was conducted with 28 HD patients, assessing sleep objectively (wearable activity tracker) and subjectively (Sleep Questionnaire). Sarcopenia parameters, physical activity levels, and clinical scales were measured at baseline and after 12 months. Mixed models were used to examine the associations between the variables.

Results: Better sleep quality at baseline was associated with younger age and a higher number of cytosine-adenine-guanine (CAG) repeats. After one year, improved sleep was linked to enhanced functional capacity, fewer behavioral symptoms, higher quality of life, and reduced fatigue. Significant differences were observed in muscle strength, indicating that patients with lower muscle strength had poorer sleep. Additionally, those with worse sleep walked fewer steps per day.

Conclusions: This study highlights the importance of good sleep quality in improving clinical outcomes in HD patients. Wearable devices have proven useful for screening sleep disturbances, suggesting that regular strength training may alleviate sleep problems in this population.

1. Introduction

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant inherited disorder caused by a mutation in HTT located on chromosome four, where an abnormal repetition of the cytosine-adenine-guanine (CAG) nucleotide is produced. It is characterized by motor dysfunction, predominantly chorea, cognitive impairment, and psychiatric disturbances, such as anxiety or depression [1].

Sleep disturbance is one of the earliest clinical manifestations of HD and contributes to early cognitive dysfunction [2,3]. These disturbances

are believed to stem from neurodegeneration in the brain regions involved in sleep regulation, such as the hypothalamus, thalamus, and brainstem. In particular, the suprachiasmatic nucleus, which governs circadian rhythms, shows functional impairment in HD, leading to disrupted melatonin secretion and altered sleep-wake cycles [4]. Circadian dysregulation may contribute to neurodegeneration by impairing glymphatic clearance, increasing oxidative stress, and disrupting synaptic plasticity. Moreover, poor sleep quality has been associated with faster cognitive decline, increased psychiatric symptoms, and reduced quality of life in HD, suggesting that sleep disturbances are not only a

* Corresponding author. Universidad de Burgos. Facultad de Ciencias de la Salud. Pº Comendadores, s/n (H. Militar, 09001, Burgos, Spain).
E-mail address: scsimal@ubu.es (S. Calvo-Simal).

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2025.108675>

Received 23 June 2025; Received in revised form 8 October 2025; Accepted 13 November 2025

Available online 14 November 2025

1389-9457/© 2025 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

symptom but also a potential driver of disease progression [5,6].

These neurobiological disruptions give rise to a wide range of clinically observable sleep disturbances. Sleep is vital for survival and supports essential reparative processes [7]. The most commonly reported sleep disturbances in HD include insomnia symptoms, decreased total sleep time, prolonged sleep onset latency, frequent nocturnal awakenings, increased motor activity during sleep, decreased sleep efficiency, excessive daytime sleepiness [8,9], and periodic limb movements [2,8]. Nevertheless, sleep disturbances in HD patients have been poorly evaluated by clinicians [8]. When sleep is assessed using self-reported postal questionnaires, up to 90 % of HD patients report sleep-related problems, with approximately half rating these issues as important [10]. The number of CAG repeats does not correlate with the presence of sleep disturbances [9] but is correlated with the severity of clinical symptoms and disease duration [11]. A recent meta-analysis found polysomnographic abnormalities, such as reduced slow-wave and rapid eye movement (REM) sleep, lower sleep efficiency, and longer wake time after sleep onset, in HD [12].

Wrist-worn devices have gained popularity because of their affordability and ease of use, enabling the assessment of energy expenditure, sleep patterns, heart rate, and fitness [13]. In patients with HD, these monitors have been validated against indirect calorimetry and polysomnography, supporting their use in long-term symptom monitoring [14]. Given their ability to simultaneously track sleep and physical activity (PA), wearables offer a valuable tool for exploring the relationship between sleep and musculoskeletal health. Previous research has indicated a relationship between sarcopenia and sleep duration, and increasing evidence suggests that poor sleep patterns, including sleep disturbances and inadequate sleep duration, may contribute to the risk of developing sarcopenia [15]. Sarcopenia is a progressive loss of muscle mass, strength, and function, often linked to aging and chronic diseases, and is associated with poor health-related quality of life and adverse social and occupational outcomes [16,17]. A meta-analysis demonstrated that short sleep duration is related to an increased risk of sarcopenia [15], and sleep can affect skeletal muscle health through its influence on endocrine function [18,19].

To the best of our knowledge, no study has examined the association between sarcopenia and sleep disorders in people with HD. This study aimed to analyze the relationship between sleep disorders, sarcopenia parameters, PA, and clinical characteristics in a cohort of patients with HD for over a year. We also investigated the association between subjective (Sleep questionnaire in Huntington's disease) and objective sleep measures using a wearable device (Fitbit).

Therefore, we propose that sleep patterns and disturbances caused by HD contribute to skeletal muscle decline, leading to sarcopenia [15,20,21]. This new hypothesis is based on evidence linking sleep changes, insufficient sleep, and sleep disturbances that occur in people with HD to dysregulation of somatotrophic, gonadal, and corticotrophic activity, as well as glucose metabolism, which alters the secretion patterns of hormones involved in muscle metabolism.

2. Material and methods

2.1. Study design and participants

We conducted a longitudinal, exploratory, observational study including a consecutive sample of symptomatic, ambulatory individuals with genetically confirmed HD (>36 CAG repeats in the HTT gene) recruited from the Neurology Department of Burgos University Hospital, Spain. The study followed the STROBE guidelines for observational research [22] was conducted in accordance with the Good Clinical Practice standards [23] and was approved by the Institutional Review Board (CEIM-2429). All the participants provided written informed consent.

Symptomatic HD participants were included if they had a diagnosis of HD confirmed by genetic testing, were over 18 years old, had a score

greater than 4 on the motor subdomain of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) [24] were able to walk with minimal support, and had a diagnostic confidence level (DCL) of 4. The exclusion criteria included juvenile-onset HD, a history of comorbid neurological conditions such as multiple sclerosis or stroke, inability to tolerate long-term wearable use (inability or unwillingness to wear the device for at least 10 h per day for a minimum of five consecutive days during a preliminary trial period), and any severe medical conditions such as unstable or progressive heart disease, uncontrolled diabetes, severe liver, kidney, or thyroid dysfunction, as well as other chronic or systemic conditions that could interfere with PA, sleep, or muscle metabolism, such as chronic obstructive pulmonary disease, active cancer, or autoimmune diseases. Patients with acute or unstable psychiatric disorders were also excluded.

2.2. Study protocol

The participants were assessed twice: at baseline and 12 months later. Baseline assessments included an interview to collect socio-demographic and clinical information of the participants. During the same visit, sleep was evaluated using a validated HD-specific questionnaire, along with the assessment of muscle strength, muscle quantity, and physical performance. Participants were instructed not to engage in intense exercise or drink alcohol within 12 and 24h, respectively, prior to the study visit, fast for 6–8h, have an empty bladder, and not wear metal ornaments. Prior to the assessment of Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), the participants rested for at least 10 min in the supine decubitus position.

Activity trackers Fitbit® (FB) were provided to the participants, and they were instructed to wear the FB on their non-dominant wrist for 12 months. Participants were encouraged to wear their smartwatch for as long as they felt comfortable, with the aim of continuous use. They were provided with a contact number for a research team member to seek assistance using their smartwatches. The data were synced to the FB app and periodically downloaded to a central study database.

Adherence to wearing the FB was assessed based on the following criteria: 1) a day was considered to lack valid information if fewer than 100 steps were recorded or if sleep data were missing; 2) a minimum of 10 valid days of data was required within both the initial and final 28-day periods; 3) only patients with both initial and final sleep data were included in the analysis; and 4) for patients who did not have data during the first or last four consecutive weeks of the recording period, the first or last week with available data within the initial or final month was considered the starting or ending week, respectively.

2.3. Clinical assessments

All HD participants were evaluated by certified movement disorder neurologists at baseline and after 12 months, using a standardized HD assessment tool. Motor function was evaluated using the Unified Huntington's Disease Rating Scale total motor subscore (mUHDRS), which assesses total motor score function, indicating the highest score for the inability to perform motor tasks [24]. Behavioural problems were assessed using the Problem Behaviours Assessment (PBA), with higher scores indicating greater severity [25]. Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE), with higher scores indicating better cognitive performance [26]. Functional status was measured using the Total Function Capacity (TFC), with higher scores indicating more intact functioning [27]. Disease severity burden was assessed using the CAG-Age-Product (CAP) score, which was calculated based on the Warner [28] formula $[CAP\ score = age \times (CAG/L)/K]$, where $L = 30$ and $K = 6.49$. Energy intake was collected by a trained nutritionist using a Spanish-validated food questionnaire from the 'Seguimiento University of Navarra' (SUN) cohort study [29,30]. The clinical extent of sleep problems was evaluated using the Sleep Questionnaire for Huntington's Disease. This assessment included 45 questions that

focused on various sleep-related issues, such as abnormal nocturnal behaviours, sleep quality, duration, and quality of life. The maximum score is 19 points where a score of 0–3 represents the ‘normal’ range, scores of 4–6 reflect ‘mild’, and scores of 7 and above indicate a ‘significant’ sleep disturbance [31]. The results of the sleep scale were categorized as normal (if the score was three or lower) or ‘not normal’ (four or more points).

Finally, a Likert scale from 0 to 10 was administered, in which patients rated their physical and mental fatigue, with 0 indicating no fatigue and 10 indicating extreme fatigue.

2.4. Measurement of sleep

FB Charge 4 was used to objectively assess sleep. It is a wrist-worn PA monitor that uses data from an onboard accelerometer, gyroscope/altimeter, and heart rate sensor to estimate summary daily metrics for sleep (e.g. total minutes asleep and time spent in different sleep stages), heart rate, and PA [24].

Sleep information provided by the FB device was divided into light (undifferentiated N1 and N2), deep (N3), and REM sleep. Each type of sleep was calculated as the trimmed mean of the first 28 days (4 weeks) during which the patient wore the device (baseline) and the last 4 weeks of usage as the final value. To categorize sleep as ‘normal’ or ‘not normal’, Redline et al. used confidence intervals (CI) for normal sleep according to sex and age. We considered normal light sleep (N1 and N2) if the total percentage of these phases was below the superior frame of CI, and normal deep sleep (N3) and REM sleep if the total percentage of these phases was above the inferior frame of the CI [32]. We created a dichotomous variable once it was divided in this manner. Normal sleep was defined if all phases fulfilled these normality criteria and ‘not normal’ if any of the phases did not.

2.5. Measurement of physical activity

FB was also used to collect objective PA data. PA was measured using the number of daily steps over one year.

2.6. Diagnostic criteria of sarcopenia

Sarcopenia was defined based on the 2019 consensus update issued by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWG-SOP2) [16].

2.6.1. Muscle strength

Handgrip strength was measured using a Jamar dynamometer®. For the evaluation, the participants were seated with the shoulder joint adducted and in a neutral position, the forearm in a neutral position, the elbow bent to 90°, and the wrist slightly extended. The participants were instructed to squeeze the dynamometer with maximal effort for three trials, and the average score was recorded for each upper extremity. Low muscle strength (LMS) was defined as <27 kg in men and <16 kg in women based on the European sarcopenia criteria [16].

2.6.2. Muscle quantity

Muscle quantity was assessed by BIA using a Body Composition Analyzer Seca mBCA 525 (Hamburg, Germany), that employs eight electrodes. The impedance was measured with a current of 100 µA at frequencies of 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, and 500 kHz and an impedance measuring range of 10–1000 Ω. BIA measures the electrical properties of body tissue and is based on the resistance caused by total body water to a small alternating current. Fat mass is considered a non-conductor of electric charge and is equal to the difference between body weight and fat-free mass (FFM). FFM is considered to be the conducting volume that helps pass electric current owing to the conductivity of electrolytes dissolved in the body water. BIA uses three methods: single frequency, multiple frequencies (mfBIA), and bioimpedance

spectroscopy [27]. The participants were placed in the decubitus supine position (in the middle of the stretcher) with arms and legs placed at the sides of the body. The electrodes were placed on the hands (between the heads of the ulna and radius, in the middle of the joints, between the knuckle of the middle finger and the index finger), and feet (between the heads of the tibia and fibula, and in the middle of the second and third finger joints). The average duration of the mfBIA assessment was 30 s.

2.6.3. Physical performance

The Short Physical Performance Battery (SPPB) evaluates physical function and functional strength using three different tests: a standing balance test, walking test, and chair sit-to-stand test. For the standing balance test, participants were required to stand unassisted in the side-by-side, semi-tandem, and tandem positions. The participants were then asked to walk a 4-m distance from the start of standing. Finally, the participants were asked to stand up from a chair without using their arms as quickly as possible five times. The total score, ranging from 0 to 12, was calculated by summing the scores of each test, with higher scores indicating greater lower extremity functional strength [33].

2.7. Statistical analysis

An anonymized database was created to analyze the data. Given the lack of information in the literature on sleep, PA, and sarcopenia in HD, we did not conduct a sample size calculation. However, post-hoc power analyses suggested that the study had a power of 76%, which is close to the conventional minimum threshold of statistical power. Quantitative data were expressed as the mean (standard deviation) or median (interquartile range [IQR]), based on the normal distribution of the data (Shapiro-Wilk test), and qualitative data were expressed as frequencies (percentages). Comparisons were performed using the Mann-Whitney *U* test based on a normal distribution for numerical variables and the chi-square test (or Fisher’s test for non-parametric variables) for independent categorical variables. The Kappa index was used to assess the agreement between two dichotomous variables.

Mixed linear models were used to examine the daily influence of night time sleep on PA, and mixed generalized linear models were used to test the daily influence of PA on the subsequent night’s sleep. Time (daily) and its interaction with the predictor variable (sleep or PA) were included as fixed effects in each model. All models were adjusted for muscle strength, and a random intercept for each participant was included to account for within-subject variability. A comprehensive accuracy assessment was conducted for each model, evaluating key assumptions, including normality and homoscedasticity (for the linear model), linearity of continuous predictors, multicollinearity, and the presence of heteroscedasticity or autocorrelation in the residuals. All analyses were performed using the lme4 package in R-version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SPSS version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Patient characteristics

A total of 37 participants met the eligibility criteria for the study. Eleven patients with missing data were excluded, and the remaining 28 (76% of total sample) patients were included in the analysis. Fifty-four percent were women, and forty-six were men. At baseline, the median age was 51 (39–60) and the mean number of CAG repetitions was 43 (41–45). The participants had median TFC scores of 10 (7–13) and 29 (29–30) on the MMSS. At the end of the year, 46% of the patients exhibited normal sleep patterns as classified by the FB device. From the total sample, three patients transitioned from normal sleep to altered sleep, and three transitioned from altered sleep to normal sleep.

Of the 28 eligible patients, data on basal medication were missing for

three patients (10.7%). At baseline, 11 patients (39.3%) were treated with antidopaminergic medications (10 with tetrabenazine and 1 with risperidone at breakfast), 13 (46.4%) with antidepressants (12 with serotonin reuptake inhibitors and 1 with dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors), and 12 (42.9%) with benzodiazepines (either clonazepam or diazepam). At the end of the study, 12 patients (42.9 %) were taking antidopaminergic drugs, 13 (46.4%) were taking antidepressants, and 11 (39.3%) were taking benzodiazepines. Among the patients who transitioned from normal sleep at baseline to 'not normal' sleep at the end of the study, one had their antidepressant medication withdrawn, with no changes in the others. For those who transitioned from 'not normal' sleep at baseline to normal sleep at the end of the study, no changes were made to their medical treatments. No statistically significant differences were found between the use of these treatments and sleep quality.

3.2. Association between sleep and clinical scales

At baseline, significant statistical differences were found between sleep, age, and CAG repetitions. Younger individuals and those with a higher number of CAG repetitions slept better. After one year, no statistically significant differences were found in these variables, but differences were observed in functional capacity (TFC), behavioral problems (PBA), quality of life (physical and mental components), and self-assessment of fatigue (mental component). Participants who slept better had better functional capacity, fewer behavioral problems, better physical and mental quality of life, and less mental fatigue. The demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

3.3. Association between sleep and sarcopenia

No statistically significant differences were found between the groups with and without sarcopenia. However, statistically significant differences were found in muscle strength at baseline ($p=0.026$) and at the end of the year ($p=0.019$), indicating that patients with lower muscle strength slept worse. Significant statistical differences were also found in muscle quantity at baseline ($p=0.041$) (Fig. 1).

3.4. Association between sleep and physical activity

Mixed models revealed that patients who slept worse walked, on average (95% CI), 607 fewer steps (-1109 to -105) than those who slept better (Table 2). Conversely, no statistically significant differences were found, indicating that patients who walked more did not necessarily sleep better. Although poor sleep was linked to reduced walking, increased walking did not lead to better sleep, indicating a non-bidirectional association.

3.5. Association between sleep measured with fitbit and sleep questionnaire

We found that 56% of patients ($n=15$) reported some sleep disturbance (either mild or significant) at baseline and 59% ($n=16$) at the end of the study in the Sleep Questionnaire. The agreement between the FB and the questionnaire was stronger after one year. A low-to-moderate agreement was found, with higher sensitivity than specificity in the FB assessments compared to the Sleep Questionnaire one year later (Table 3).

4. Discussion

In the present study, we examined the association between sleep disorders, sarcopenia, PA, and clinical characteristics in a cohort of patients with HD over a one-year period. The results showed that, at baseline, younger individuals and those with a higher number of CAG repeats slept better. Additionally, after one year, patients who reported better sleep had greater functional capacity, fewer behavioral problems, better physical and mental quality of life, and less mental fatigue. Furthermore, individuals with HD who experienced poorer sleep quality walked fewer steps per day on average.

These findings may reflect differences in disease burden at study entry, as individuals with fewer CAG repeats are typically diagnosed later and exhibit greater functional impairment on the UHDRS. Consequently, sleep disturbances were more prevalent in this group. This pattern aligns with the findings of Ogilvie et al. [34], who reported poorer sleep in juvenile and late-stage HD patients, suggesting that sleep disruption is more closely associated with clinical status than with CAG

Table 1
Descriptive characteristics of the participants.

	Baseline characteristics		Follow-up (1 year)	
	Normal sleep (n = 13)	Not normal sleep (n = 15)	Normal sleep (n = 13)	Not normal sleep (n = 15)
Age (years), median (IQR)	41 (39–47)	59 (53–62)*	45 (40–55)	61 (42–63)
Sex, n (%)				
Men	8 (61.5)	5 (33.3)	8 (61.5)	5 (33.3)
CAG repeat length, median (IQR)	45 (44–46)	41 (40–43)*	44 (41–55)	41.5 (41–46)
CAP score, median (IQR)	96.15 (90.14–111.86)	101.69 (91.29–107.09)	93.68 (84.86–105.28)	104.08 (98.96–111.63)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	24.7 (23–27)	25.78 (23–28)	24.01 (22–26)	26.49 (23–29)
Handgrip strength (kg), median (IQR)	29.57 (24–38)	18.03 (12–27)	23.75 (20–35)	18.57 (14–23)
Skeletal muscle mass (kg), median (IQR)	26.96 (19–30)	17.79 (17–24)	24.04 (19–28)	19.24 (17–24)
UHDRSm, median (IQR)	7 (2–37)	28.5 (9–44)	12.5 (5–47)	23.5 (18–43)
Function, median (IQR)	25 (22–25)	22 (17–25)	25 (21–25)	20 (15–24)*
TPC, median (IQR)	12 (9–13)	9 (7–13)	12 (8–13)	7.5 (6–12)
PBA, median (IQR)	1 (0–16)	5 (1–22)	3.5 (1–7)	12.5 (9–33)*
SF12 Physical component, median (IQR)	52.23 (50–57)	50.26 (47–55)	54.47 (53–56)	46.41 (36–50)*
SF12 Mental component, median (IQR)	51.44 (51–57)	55.23 (49–57)	54.74 (51–57)	39.85 (28–52)*
Physical fatigue, median (IQR)	2 (1–5)	3 (0–6)	2 (1–5)	4 (3–7)
Mental fatigue, median (IQR)	5 (3–7)	3 (1–7)	3 (1–7)	7 (4–9)*
cUHDRS, median (IQR)	13.72 (6–17)	9.62 (5–15)	13.73 (6–16)	9.25 (6–12)
MMSE, median (IQR)	29 (28–39)	29 (29–30)	29 (28–29)	29 (28–29)
Daily Energy (kcal), median (IQR)	2679 (2250–3235)	2913 (2627–3197)	3211 (2152–3555)	2831 (2526–3241)

Note: CAP score was calculated: age x (CAG-30)/6.49.

IQR, Interquartile range; CAP, CAG-age-product; BMI, Body Mass Index; UHDRS, Unified Huntington's Disease Rating Scale (m = motor subscale); TPC, Total Functional Capacity; PBA, Problem behaviours assessment; SF-12, Short Form Health Survey 12; cUHDRS, Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination.

*Significant differences between groups.

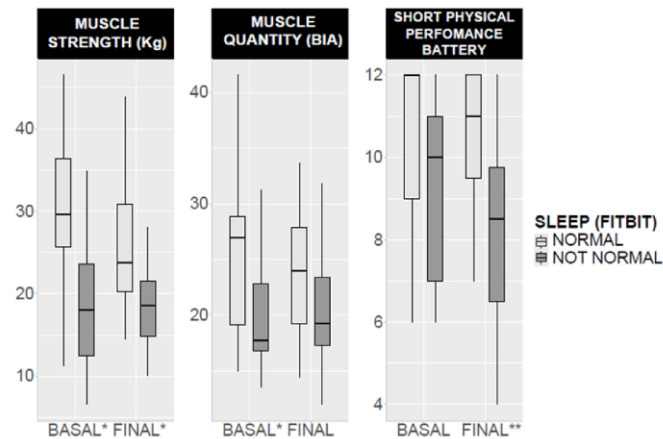


Fig. 1. Sarcopenia parameters in relation to sleep quality at baseline and 12 months. * $p < 0.05$; ** $p < 0.1$.

repeat length.

Good sleep quality is essential for overall health and may be even more critical in individuals with HD than in the general population. In our cohort, better sleep quality appeared to be associated with greater functional capacity at the one-year follow-up. This observation is consistent with previous findings in older adults, where poor sleep has been linked to a decline in intrinsic capacity (IC) and greater deterioration over time [35]. These results suggest that promoting sleep health may help preserve functional independence in patients with HD.

In the group we studied, patients with better sleep quality also reported fewer behavioural symptoms and lower levels of mental fatigue. These findings are consistent with previous research showing that sleep loss negatively affects emotional functioning by worsening mood, reducing emotional responsiveness, and impairing emotional regulation [36]. This highlights the importance of sleep in patients with HD, as it may influence common psychiatric symptoms such as depression, anxiety, irritability, and apathy [37].

Finally, better sleep quality is associated with improved physical and mental quality of life. This supports the findings of Maffi et al. [36], who observed a relationship between sleep disturbances and the common clinical features of HD. Growing evidence suggests that sleep disorders may accelerate neurodegeneration and contribute to the onset of disease [37]. In clinical practice, sleep health in HD can be addressed using a combination of behavioral strategies and interventions. Approaches such as sleep hygiene education, cognitive-behavioral therapy for insomnia, and tailored PA programs may offer non-pharmacological benefits [38]. These results underscore the importance of addressing sleep quality in HD, potentially even more so than in the general population, and highlight the need for targeted interventions. Although research on HD remains limited, these approaches are both feasible and clinically meaningful, and their integration into multidisciplinary care may contribute to improve sleep-related outcomes and overall quality of life.

Beyond its impact on clinical and emotional symptoms, sleep quality may also play a key role in metabolic regulation and muscle health in patients with HD. Although no significant association was found between sleep quality and sarcopenia in our cohort, patients with lower muscle strength and mass tended to have poorer sleep quality. This trend

is consistent with previous studies that have shown a higher prevalence of sleep disorders among individuals with sarcopenia [39]. Specifically, men with low muscle mass exhibited poorer sleep efficiency and quality, whereas reduced sleep efficiency was significantly associated with lower muscle strength in women [37]. Similar findings have been reported in patients with diabetes, in whom sarcopenia was associated with an increased risk of sleep disturbances [36].

These findings suggest a bidirectional relationship between sleep and muscle metabolism, which may be particularly relevant in HD, where neurodegeneration and metabolic dysregulation co-exist. In HD, malnutrition and altered energy metabolism can lead to unintended weight loss despite adequate food intake, contributing to muscle wasting, cachexia, and reduced muscle strength. These metabolic changes may impair daily functioning and increase the risk of frailty and falling [40,41]. Sleep disturbances may further aggravate this cycle by disrupting hormonal regulation, such as growth hormone, cortisol, and insulin-like growth factor, thereby affecting muscle repair and energy balance.

Thus, sleep quality in HD patients may also have implications for physical health and disease progression. Strength training and tailored PA interventions may counteract these effects by improving sleep quality and supporting muscle metabolism. However, in our study, although patients with poorer sleep walked fewer steps, increased walking did not correlate with better sleep quality. This contrasts with previous research showing that aerobic exercise improves sleep parameters, such as efficiency, duration, and deep sleep [42]. Although the evidence remains limited, Bartlett et al. [43] reported that twice-weekly 30-min sessions of combined aerobic and resistance training reduced hypothalamic volume loss. However, no subjective sleep improvements were observed, and objective sleep measurements were not assessed. Our findings suggest that in HD patients, walking more may not reflect engagement in moderate- or high-intensity activity, which is known to benefit sleep. A possible explanation for this is that HD affects the brain regions involved in sleep and circadian regulation, such as the hypothalamus and suprachiasmatic nucleus, thereby limiting the impact of exercise. Therefore, future interventions should consider not only the quantity but also the intensity and type of PA, tailored to the neurological and behavioral complexities of HD.

Table 2
Multivariate mixed-effects model analyses of the temporal associations between sleep and physical activity.

Variables	Physical activity (steps)				Sleep			
	β	SE	95% CI	p-value	β	SE	95% CI	p-value
Variables								
Intercept	7712.07	2186.27	[3439.31, 11984.28]	0.002	1.32	2.11	[−0.32, 2.92]	0.010
Not normal sleep on the previous night	−607.30	256.28	[−1109.25, −104.76]	0.018	−5.7 × 10 ^{−3}	8.6 × 10 ^{−3}	[−0.023, 0.011]	0.507
Day	7.20	0.92	[5.01, 9.39]	<0.001	3.5 × 10 ^{−4}	5.8 × 10 ^{−4}	[7.9 × 10 ^{−4} , 1.5 × 10 ^{−3}]	0.550
Muscle Strength	215.11	78.80	[61.09, 369.16]	0.012	−0.035	0.018	[−0.07, 7.0 × 10 ^{−4}]	0.055
Sleep × Day	3.56	1.20	[1.2, 5.91]	0.003	1.0 × 10 ^{−3}	3.9 × 10 ^{−3}	[8.8 × 10 ^{−5} , 6.7 × 10 ^{−3}]	0.790

Bold indicated that the results were statistically significant (*p < 0.05).

β , regression coefficient; SE, Standard Error; 95%CI, 95 % Confidence Interval. Adjusted for muscle strength.

A comparison between the sleep quality data from the FB device and the sleep questionnaire revealed a poor correlation. The Kappa index between the clinical scales and FB was 0.250 at baseline and 0.471 at follow-up, indicating a low level of agreement between these two methods of sleep assessment. Clinical scales are subjective tools for evaluating sleep quality and may have limited reliability in patients with neurodegenerative diseases, whereas FB provides objective sleep data. Based on our findings, we consider the use of FB to be superior to sleep scales in HD. The overall sensitivity was 67% and specificity was 80 %. If sleep abnormalities are detected using the FB device, targeted interventions can be initiated, and when necessary, more accurate diagnostic tests, such as polysomnography can be considered.

Our results should be interpreted in light of these limitations. The small sample size, partly due to data loss from clinical scales and the exclusion of patients who did not regularly use the FB device, may have reduced the statistical power of our analyses. These factors may have prevented the detection of smaller but clinically meaningful effects, thereby limiting the robustness of our conclusions. Additionally, the use of medications that affect sleep may have confounded these findings.

The absence of a comparison group limits our ability to determine whether the sleep-related findings observed in our cohort are specific to HD or reflect broader patterns seen in aging or other neurological conditions. This limitation affects the generalizability of our results, particularly the extrapolation of physiological and behavioral patterns to individuals with different disease profiles or care settings. Future studies should incorporate matched control groups to enhance the interpretability and external validity of the findings.

Despite these limitations, our study has several strengths. To our knowledge, this is the first study to provide evidence of an association between sleep disorders, sarcopenia, PA, and clinical progression in individuals with HD over the course of one year.

5. Conclusion

In conclusion, our study demonstrates that HD patients who experience better sleep have improved functional capacity, fewer psychiatric symptoms, better physical and mental quality of life, and reduced physical fatigue. Those with greater strength tended to have better sleep quality, although PA did not influence sleep quality. Wearable devices may serve as effective screening method for sleep disturbances in patients with HD. Thus, our findings support the recommendation of regular strength exercises to maintain adequate muscle mass and ameliorate sleep-related issues.

CRediT authorship contribution statement

Sara Calvo: Writing – original draft, Visualization, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Esther Cubo:** Writing – review & editing, Supervision, Resources, Methodology. **Fernando Vázquez:** Writing – review & editing, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Conceptualization. **María Carmen Lloria Gil:** Formal analysis, Data curation. **Jéssica Rivadeneira:** Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Project administration, Conceptualization. **Lucía Simón-Vicente:** Writing – original draft, Visualization, Project administration, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization.

Funding information

Open access funding provided by UNIVERSIDAD DE BURGOS.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Table 3

Analysis between fitbit and sleep questionnaire.

	Baseline characteristics		Follow-up (1 year)	
	Normal sleep (n=12)	Not normal sleep (n=15)	Normal sleep (n=12)	Not normal sleep (n=15)
Questionnaire, n (%)				
Normal	7 (58.3)	5 (33.3)	8 (66.7)	3 (20.0)
Disturbance	5 (41.7)	10 (66.7)	4 (33.3)	12 (80.0)
<i>p</i> -value		0.194		0.022
Kappa		0.250		0.471
Se		67		80
Sp		58		67
PPV		67		75
NPV		58		73

Se, Sensitivity; Sp, Specificity; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value.

Acknowledgement

We sincerely thank all the participants in this study for their invaluable contributions.

Data availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

References

- McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* [Internet] 2018 Jan 1;25(1):24–34 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817209/>.
- Piano C, Losurdo A, Marica G Della, Solito M, Calandra-Buonaura G, Provini F, et al. Polysomnographic findings and clinical correlates in huntington disease: a cross-sectional cohort study. *Sleep* [Internet] 2015 Sep 1;38(9):1489–95 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25845698/>.
- Lazar AS, Parin F, Goodman AOG, Lazic SE, Lazar ZI, Mason SL, et al. Sleep deficits but no metabolic deficits in premanifest Huntington's disease. *Ann Neurol* [Internet] 2015 Oct 1;78(4):630–48 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224419/>.
- Voysey Z, Fazal SV, Lazar AS, Barker RA. The sleep and circadian problems of Huntington's disease: when, why and their importance. *J Neurol* [Internet] 2021 Jun 1;268(6):2275–83 [cited 2025 Jul 26], <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-020-10334-3>.
- Van Wamelen DJ, Aziz NA, Anink JJ, Van Steenhoven R, Angeloni D, Fraschini F, et al. Suprachiasmatic nucleus neuropeptide expression in patients with huntington's disease. *Sleep* [Internet] 2013 Jan 1;36(1):117–25. <https://doi.org/10.5665/sleep.2314> [cited 2025 Jul 26].
- Shen Y, kun Lv Q, ye Xie W, yi Gong S, Zhuang S, yi Liu J, et al. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl Neurodegener* 2023;12(1):1–25 [Internet]. 2023 Feb 13 [cited 2025 Jul 26];12(1). <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-023-00340-6>.
- Schmid SM, Haller Schmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet] 2015 Jan 1;3(1):52–62 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731536/>.
- Goodman AOG, Barker RA. How vital is sleep in Huntington's disease? *J Neurol* [Internet] 2010 Jun;257(6):882–97 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20333394/>.
- Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, Schieffer J, Wild E, Jennum P, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in huntington disease. *Arch Neurol* [Internet] 2008 Apr;65(4):482–8 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413470/>.
- Morton AJ. Circadian and sleep disorder in Huntington's disease. *Exp Neurol* [Internet] 2013 May 1;243:34–44 [cited 2025 Jul 26], <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488612003974>.
- Wiegand M, Möller AA, Lauer CJ, Stolz S, Schreiber W, Dose M, et al. Nocturnal sleep in huntington's disease. *J Neurol* [Internet] 1991 Jul;238(4):203–8 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832711/>.
- Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhou J, Li Y, Shi J, et al. Sleep in Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep* [Internet] 2019 Oct 1;42(10) [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31328779/>.
- Topalidis P, Horea C, Egl ES, Kurapov A, Leon CAB, Schabus M. Evaluation of a low-cost commercial actigraph and its potential use in detecting cultural variations in physical activity and sleep. *Sensors* [Internet] 2021 Jun 1;21(11) [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072347/>.
- Doheny EP, Renerts K, Braun A, Werth E, Baumann G, Baumgartner P, et al. Assessment of fitbit charge 4 for sleep stage and heart rate monitoring against polysomnography and during home monitoring in Huntington's disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine* [Internet] 2024 Jun 1;20(7):1163–71 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38450553/>.
- Li X, He J, Sun Q. Sleep duration and sarcopenia: an updated systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet] 2023 Aug 1;24(8):1193–1206.e5 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37295459/>.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* [Internet] 2019 Jan 1;48(1):16–31 [cited 2024 Dec 10], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312372/>.
- Hunter GR, Singh H, Carter SJ, Bryan DR, Fisher G. Sarcopenia and its implications for metabolic health. *J Obes* [Internet] 2019 [cited 2025 Jun 9];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956817/>.
- Dockray Samantha S, Steptoe A. Chronotype and diurnal cortisol profile in working women: differences between work and leisure days. *Psychoneuroendocrinology* [Internet] 2011 Jun;36(5):649–55 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950941/>.
- Lacassen EA, Rother KL, Gizza G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. *Ann N Y Acad Sci* [Internet] 2012;1264(1):110–34 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22827862/>.
- Van Cauter E, Latta E, Nedeltcheva A, Spiegel K, Leproult R, Vandenbriel C, et al. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep. *Growth Hormone and IGF Research* [Internet] 2004;14(SUPPL. A) [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15135771/>.
- Amara AW, Wood KH, Joop A, Memon RA, Pilkington J, Tugwell SC, et al. Randomized, controlled trial of exercise on objective and subjective sleep in parkinson's disease. *Mov Disord* 2020 Jun 1;35(6):947–58.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* [Internet] 2008 Apr;61(4):344–9 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313558/>.
- World Medical Association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* [Internet] 2013 Nov 27;310(20) [cited 2025 Jun 9] 2191–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714/>.
- Kiebertz K. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Movement Disorders* [Internet] 1996;11(2):136–42 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8684382/>.
- Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RAC. Behavioural problems in Huntington's disease using the problem behaviours assessment. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet] 2008 Mar;30(2):155–61 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291297/>.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* [Internet] 1992;40(9):922–35 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1512391/>.
- Marder K, Zhao H, Myers RH, Cadkovic M, Kayson E, Kiebertz K, et al. Rate of functional decline in Huntington's disease. *Neurology* [Internet] 2000 Jun 25;54(2):452–8 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10668713/>.
- Wanner JH, Long JD, Mills JA, Langbehn DR, Ware J, Mohan A, et al. Standardizing the CAP score in huntington's disease by predicting age-at-onset. *J Huntingtons Dis* 2022;11(2):153–71.
- Ángel Martínez-González M. The SUN cohort study (seguimiento university of navarra). *Public Health Nutr* [Internet] 2006 Feb;9(1a):127–31 [cited 2025 Jun 10], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16512960/>.
- Martin-moreno JM, Boyle P, Gorgojo I, Maisonneuve P, Fernandez-rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* [Internet] 1993 Jun;22(3):512–9 [cited 2025 Jun 10], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8359969/>.
- Goodman AOG, Morton AJ, Barker RA. Identifying sleep disturbances in Huntington's disease using a simple disease-focused questionnaire. *PLoS Curr* [Internet] 2010 [cited 2025 Jun 9];2(OCT). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972477/>.
- Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* [Internet] 2004 Feb 23;164(4):406–18 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14980992/>.

- [33] Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journals of Gerontology* [Internet] 1994;49(2) [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126356/>.
- [34] Ogilvie AC, Nopoulos PG, Schultz JL. Sleep disturbances by disease type and stage in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet] 2021 Oct 1 [cited 2025 Aug 18];91:13–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450461/>.
- [35] Zhang N, Guo J, Zhang M, Yu Y, Guo M, Xu H, et al. Sleep disturbances and intrinsic capacity trajectories among Chinese older adults: the ragao longevity and ageing study. *Geriatr Nurs (Minnnap)* [Internet] 2024 Nov 1;60:150–5 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39244801/>.
- [36] Ida S, Kaneko R, Nogata H, Noguchi Y, Araki Y, Nakai M, et al. Association between sarcopenia and sleep disorder in older patients with diabetes. *Geriatr Gerontol Int* [Internet] 2019 May 1;19(5):399–403 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773802/>.
- [37] Buchmann N, Spira D, Norman K, Demuth I, Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E. Sleep, muscle mass and muscle function in older people. *Dtsch Arztebl Int* [Internet] 2016 Apr 15;113(15):253–60 [cited 2025 Aug 22], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151463/>.
- [38] Jennum P, Santamaria J, Jennum P, Bassetti C, Clarenbach P, Högl B, et al. Report of an EFNS task force on management of sleep disorders in neurologic disease (degenerative neurologic disorders and stroke). *Eur J Neurol* [Internet] 2007 Nov 1;14(11):1189–200. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01965.x> [cited 2025 Aug 22].
- [39] Liu K, Luo J, Chen Y, Li B, Tian Y, Wang X, et al. Association between sarcopenia and sleep disorders: a cross-sectional population based study. *Front Nutr* [Internet] 2024 [cited 2025 Jun 9];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38962441/>.
- [40] Rivadeneyra J, Cubo E, Gil C, Calvo S, Mariscal N, Martínez A. Factors associated with mediterranean diet adherence in Huntington's disease. *Clin Nutr ESPEN* [Internet] 2016 Apr 1 [cited 2025 Jun 9];12:e7–13, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26531758/>.
- [41] Playle R, Dimitropoulos P, Kelson M, Quinn L, Busse M. Exercise interventions in huntington's disease: an individual patient data meta-analysis. *Mov Disord Clin Pract* [Internet] 2019 Sep 1;6(7):567–75 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31538091/>.
- [42] Rahman D. Exploring the impact of aerobic exercise on sleep quality in older adults: a systematic review. *Jurnal Patriot* [Internet] 2024 Nov 1;6(4):140–7 [cited 2025 Jun 9], <https://doi.org/10.30653/38e65394919547dab564a589c3b5ec7f>.
- [43] Bartlett DM, Domínguez DJE, Lazar AS, Kordsachia CC, Rankin TJ, Lo J, et al. Multidisciplinary rehabilitation reduces hypothalamic grey matter volume loss in individuals with preclinical Huntington's disease: a nine-month pilot study. *J Neurol Sci* [Internet] 2020 Jan 15;408 [cited 2025 Jun 9], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665619/>.

8.2. ARTÍCULO PUBLICADO 2

- + **Título:** *Decreased physical activity as an early digital biomarker in Huntington's Disease: A one-year observational study*
- + **Autores:** Lucía Simón-Vicente, Sara Calvo, Natividad Mariscal, Ignacio Muñoz-Siscart, Dolores Diaz-Piñeiro, Jéssica Rivadeneyra, Esther Cubo
- + **Revista:** Brain and Behavior
- + **Fecha:** aceptado el 10 de diciembre de 2025
- + **Referencia DOI:** <https://doi.org/10.1002/brb3.71149>

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Decreased Physical Activity as an Early Digital Biomarker in Huntington's Disease: A One-Year Observational Study

Lucía Simón-Vicente⁴ | Sara Calvo¹ | Natividad Mariscal² | Ignacio Muñoz-Siscart³ | Dolores Diaz-Piñeiro³ | Jéssica Rivadeneyra¹ | Esther Cubo^{2,4}¹Research Unit, Burgos University Hospital, Burgos, Spain | ²Neurology Department, Burgos University Hospital, Burgos, Spain | ³Psychiatry Department, Burgos University Hospital, Burgos, Spain | ⁴Health Science Department, University of Burgos, Burgos, Spain

Correspondence: Lucía Simón-Vicente (lsvicente@ubu.es)

Received: 28 July 2025 | Revised: 27 November 2025 | Accepted: 10 December 2025

Keywords: activity monitors | Huntington's disease | sarcopenia | wearables | physical activity

ABSTRACT

Introduction: Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder characterised by motor dysfunction, cognitive impairment, and psychiatric disturbances. This study analyzed the relationship between clinical characteristics, sarcopenia, and physical activity (PA) levels in HD patients.**Methods:** A 1-year observational study was conducted with symptomatic, ambulatory HD patients, assessed at baseline and after 12 months. PA was monitored using a Fitbit Charge 4 activity tracker, and sarcopenia was determined through assessments of muscle strength, quantity, and physical performance. Participants were classified into two clusters based on age, motor (Unified HD Rating Scale), and cognitive function (Mini-Mental State Examination).**Results:** We included 33 subjects with HD, mean age 53 (40–60) years, 45.5% males, median TFC 9.5 (7–13). At baseline, Cluster 1 had better motor function, functional capacity, and less apathy with a positive trend for higher PA, compared with Cluster 2, which had a negative trend for decreased PA over time ($p = 0.006$). After 1 year, Cluster 1 showed a decrease in PA ($p = 0.035$), similar to Cluster 2. At baseline, 53% of participants in Cluster 2 presented probable or confirmed sarcopenia, compared with 13% in Cluster 1. Significant differences ($p < 0.05$) were observed in muscle strength, bioelectrical impedance analysis (BIA), and SPPB scores, with higher values in Cluster 1.**Conclusions:** These preliminary findings suggest that a reduction in PA using wearable technology may be a potential early indicator of functional changes in HD. Identifying when PA reduction begins can help determine the timing of interventions aimed at delaying disease progression.

1 | Introduction

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disease caused by a mutation in the HTT gene on chromosome four, with abnormal repetition of the cytosine-adenine-guanine (CAG) nucleotide. Clinically, HD is characterised by motor dysfunction, predominantly chorea, cognitive

impairment, and psychiatric disturbances such as apathy or depression (Kumar et al. 2020).

As the disease progresses, symptoms, including skeletal muscle wasting, weight loss, sarcopenia, and cachexia, become relevant, leading to decreased quality of life, increased comorbidity, and risk of mortality (Di Renzo et al. 2021; Ghosh and Tabrizi 2018).

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). *Brain and Behavior* published by Wiley Periodicals LLC.

Sarcopenia involves progressive loss of skeletal muscle mass and strength, with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life, and death (Cruz-Jentoft et al. 2019). Furthermore, this disorder causes muscle weakness, particularly in lower limbs, affecting walking, standing, climbing stairs, or transferring from a chair to a standing position, thereby reducing the patient's ability to perform basic activities of daily living (Lan et al. 2024; Nakahara et al. 2021). Frailty and sarcopenia occur more frequently in patients with neurodegenerative disorders and are associated with a more adverse disease course (Peball et al. 2019).

Despite advances in symptomatic pharmacological treatments for controlling involuntary movements, no current therapy modifies the HD course. Nonpharmacological interventions, particularly exercise and physical activity (PA), have shown beneficial effects on cognitive and motor symptoms and are associated with better functional outcomes and prolonged independence (Vizzi et al. 2020). Conversely, reduced PA has been linked to greater functional dependence and earlier institutionalisation in HD patients (Wheelock et al. 2003).

Recent technological advances have enabled continuous monitoring of PA using wearable sensors (e.g., Fitbit, ActiGraph, and Garmin), providing objective and longitudinal data on mobility in real-world environments (Ward et al. 2005). These devices assess sleep-wake patterns, heart rate, cardio fitness level, and energy expenditure, and are used by researchers to collect PA data over time. Step count has become a widely accepted outcome measure in PA research (Evenson et al. 2015; Rayward et al. 2021; Saygin et al. 2022), offering an accessible and quantifiable marker of daily activity in several neurological disorders. Unlike single-time assessments, wearables enable real-time, ecologically valid monitoring of walking behavior, reflecting motor and motivational changes over time. Monitoring and understanding whether PA is an early digital biomarker in people with HD can inform strategies to mitigate inactivity and may improve symptom management, enhancing overall health, quality of life, and prevention of functional decline (Dasmahapatra et al. 2018).

We hypothesized that declining PA, quantified by daily step count, may serve as a digital behavioral biomarker of early functional deterioration in HD. While traditional biomarkers (e.g., neuroimaging and cerebrospinal fluid markers) are typically biological and proximal to pathology, digital biomarkers are objective, quantifiable physiological and behavioral data from digital devices that indicate disease processes (Coravos et al. 2019; Lipsmeier et al. 2018). Behavioral digital biomarkers, like PA levels, can capture subtle changes in functioning that precede clinical milestones, particularly in prodromal neurodegenerative diseases (Janssen Daalen et al. 2024).

Since motor and nonmotor features (e.g., apathy, cognition, and medication side effects) can influence PA, changes in step count might reflect multiple factors in early neurodegeneration pathophysiology. Therefore, this study aimed to analyze the longitudinal relationship between clinical features, sarcopenia, and PA levels in HD patients over one year. We propose that a decline in PA, reflected by step count, precedes or parallels clinical deterioration in HD and may represent an early, ecologically valid digital biomarker of functional decline in HD patients.

2 | Materials and Methods

2.1 | Design

This exploratory, longitudinal, observational study was conducted at the Neurology Department of Burgos University Hospital, Spain. The design and methodology followed the guidelines for observational studies (STROBE) (Von Elm et al. 2007).

2.2 | Participants

We recruited a convenience sample of symptomatic, ambulatory individuals diagnosed with HD with a confirmed genetic mutation of > 36 CAG repeats in the HTT gene. Participants were evaluated by neurologists with extensive experience in HD. Symptomatic HD participants were defined with a score greater than 4 on the motor subdomain of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) (Kiebertz 1996), and a diagnostic confidence level (DCL) of 4, able to walk with minimal support. Participants diagnosed with diabetes mellitus, thyroid disturbances, active cancer, other neurodegenerative conditions, or cardiac, pulmonary, or skeletal-muscular diseases were excluded. Individuals who were pregnant, breastfeeding, or taking medications that could affect metabolism/endocrine function were also excluded. This study was conducted following the Good Clinical Practice standards (Association 2013) involving humans and was approved by the Institutional Review Board (Complejo Universitario Burgos and Soria, Certificate number: CEIM-2429). All participants provided informed consent by signing a consent form before participation.

2.3 | Study Protocol

The participants were assessed at baseline and 12 months later. Baseline assessments included an interview to gather sociodemographic and clinical information.

We collected basic information using a standard questionnaire, including age, sex, education level, marital status, and smoking history, and measured height and weight on-site to calculate the body mass index (BMI; weight/height²).

All HD participants were evaluated by certified movement disorder neurologists at baseline and at the end of the study using the UHDRS battery (Kiebertz 1996), including the motor subscale (UHDRS-TMS) (Kiebertz 1996), with high scores denoting greater impairment. The Mini-Mental State Examination (MMSE) and the cognitive test battery from the UHDRS ("cogscore"; Stroop color naming, word reading, and interference tests; the phonemic verbal fluency test with the letters F, A, and S; and the symbol digit modalities test [SDMT]) were used to evaluate cognitive function (Ringkøbing et al. 2020). The 12-item short form-12 health survey (SF-12) was used to assess health-related quality of life (Shah and Brown 2020), and functional capacity using the total functional capacity (TFC) (Marder et al. 2000). Finally, clinical disease progression was calculated using the composite unified Huntington's disease rating scale (cUHDRS) (Estevez-Fraga et al. 2021), a multidomain measure encompassing motor, functional, and cognitive scales independently associated with

HD severity. The four subscales from which the score was derived were the TFC, UHDRS-TMS, symbol-digit modality test (SDMT) (Parmenter et al. 2007), and Stroop word reading (SWR) test (Scarpina and Tagini 2017; Aylward et al. 2013; Poudel et al. 2014).

Subsequently, a series of assessments was conducted to evaluate muscle strength, quantity, and physical performance. Participants were instructed to wear an activity tracker (Fitbit Charge 4) on their nondominant wrist for 12 months, and therapists reviewed their activity levels using the Fitabase web-based program.

2.4 | Assessment of Sarcopenia

Sarcopenia was defined according to the 2019 consensus update issued by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) (Cruz-Jentoft et al. 2019).

2.4.1 | Muscle Strength

Handgrip strength was evaluated using a Jamar dynamometer. Participants were seated with shoulders adducted in a neutral position, forearms neutral, elbows flexed to 90°, and wrists slightly extended (Hamilton et al. 1992). Participants were asked to squeeze the dynamometer with maximal effort for three trials, with mean scores recorded for each upper extremity. Low muscle strength (LMS) was defined as < 27 kg in men and < 16 kg in women (Cruz-Jentoft et al. 2019).

2.4.2 | Muscle Quantity

Muscle quantity was measured using bioelectrical impedance analysis (BIA; body composition analyzer Seca mBCA 525 [Hamburg, Germany]), with eight electrodes. The impedance was measured with a current of 100 μ A at frequencies of 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, and 500 kHz and an impedance measuring range of 10 to 1000 Ω .

BIA measures the electrical properties of body tissue based on resistance from total water across the body to a small alternating current. Fat mass is considered a nonconductor of electric charge and is equal to the difference between body weight and fat-free mass (FFM). FFM is considered the conducting volume that helps pass electric current owing to the conductivity of electrolytes dissolved in body water. BIA uses three methods: single frequency, multiple frequencies (mBIA), and bioimpedance spectroscopy (Fosbol and Zerahn 2015; Khalil et al. 2014).

2.4.3 | Physical Performance

The short physical performance battery (SPPB) evaluates physical function and functional strength through three different tests: standing balance test, walking, and chair sit-to-stand. For the standing balance test, participants were required to stand unassisted in side-by-side, semitandem, and tandem positions. Participants were then asked to walk a 4 m distance from a standing start. Finally, they were asked to stand up from a chair as quickly as possible without using their arms five times. The total

score ranged from 0 to 12, with higher scores indicating greater lower extremity functional strength (Guralnik et al. 1994).

2.5 | Assessment of Daily Step Count

The Fitbit Charge 4, is a wrist-worn activity monitor (3.58 $\times$ 2.27 $\times$ 1.25 cm and weighs 20 g) that uses accelerometer, gyroscope/altimeter, and heart rate sensor data to estimate daily PA metrics (such as step counts in minutes, hours, and days granularity, number of floors climbed, and intensity of activity performed), sleep (such as total minutes asleep and time spent in different sleep stages), and heart rate. The scores were displayed and uploaded to the Fitbit website, where an overview of PA was presented. Daily step counts were extracted from the accelerometer to obtain the average daily step count. Raw data were exported to CSV and then converted into an Excel file for data interpretation.

The primary measure of PA quantity was average daily step count, defined as total steps per day averaged over device wear days (Graphical Abstract).

Adherence to wearing the FB was assessed based on the following criteria: (1) days with fewer than 100 steps were invalid; (2) minimum of 11 valid days with step data required in first and last 28-day periods; (3) more than 20 valid data days were required to perform the 3-month linear regression analysis; and (4) for patients who did not have data during the first or last 4 consecutive weeks of the recording period, the first or last week with available data within the initial or final month was considered the starting or ending week, respectively.

2.6 | Statistical Analysis

Descriptive statistics for participants and main outcomes are presented as the mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and median, and 25th–75th percentiles for nonnormally distributed or ordinal data. Normality of the variables was evaluated using the Shapiro–Wilk test. Frequency distribution and percentages describe categorical variables.

To calculate the number of daily steps recorded by the smart-watch, the trimmed mean α (with $\alpha = 0.2$) of the first 28 days (4 weeks) of Fitbit data was used to match the time at which the baseline and final assessments were performed. We used 3 months of data to calculate the regression line coefficient. Spearman's correlation coefficients examined associations between PA estimates (mean, median step count) and clinical variables, with moderate ($r = 0.40$ – 0.75) and high correlation ($r > 0.75$) (Fleiss et al. 1999).

In addition, patients were classified into clusters according to age, UHDRS, and MMSE scores at baseline. For this purpose, Ward's hierarchical agglomerative and nonhierarchical k-means procedures were applied together. Based on the squared Gower distance, Ward's method facilitated the identification of the optimal number of clusters and outlier cases. We used the Chi-Square test (or Fisher's test) for qualitative variables and the nonparametric Mann–Whitney *U*-test for quantitative variables

TABLE 1 | Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.

Total ($n = 33$)	—
Age (years), median (IQR)	53 (40–60)
Sex	—
Male, n (%)	15 (45.5)
Female, n (%)	18 (54.5)
CAG repeat length, median (IQR)	43 (41–45)
Body mass index, median (IQR)	25.55 (23–28)
UHDRS-TMS, median (IQR)	21.5 (4–43)
TFC, median (IQR)	9.5 (7–13)
cUHDRS, median (IQR)	10.92 (5–16)
SF-12, median (IQR)	—
Physical component	50.82 (47–55)
Mental component	54.69 (51–58)
PBA, median (IQR)	—
Depression	1 (0–10)
Irritability	0 (0–2)
Phsycosis	0
Apathy	0 (0–4)
Executive functions	0 (0–3)
MMSE, median (IQR)	29 (28–30)
UHDRS cogscore, median (IQR)	199 (127–285)
Fatigue self-assessment, median (IQR)	—
Physical	2 (0–5)
Mental	3 (2–7)
Energy (kcal), median (IQR)	2776.08 (2328.3–3222)

Abbreviations: UHDRS-TMS, Total Motor Score; TFC, Total Functional Capacity; cUHDRS, composite Unified Huntington's Disease Rating Scale; PBA, Problems Behavioral Assessment; IQR, Interquartile Range; MMSE, Mini-Mental State Examination; SF-12, Short-form health survey 12; UHDRS cogscore, Unified Huntington's Disease Rating Scale Cognitive Score.

to analyze differences between the study variables in the different clusters. Finally, we used the Wilcoxon and McNemar repeated-measures tests to analyze differences between clusters over time. p -values < 0.05 were considered statistically significant. The Benjamini-Hochberg correction was applied to analyses involving multiple comparisons.

We used IBM-SPSS version 29.0 software (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM, Armonk, NY, USA) and R software for analysis.

3 | Results

We included 37 subjects with HD; however, we excluded four subjects due to missing data for heart rate recordings from the Fitbit. Therefore, 33 participants were included in this study, with a median age of 53 (40–60) years (range), and 45.5% males and 54.5% females. The demographic characteristics of the participants are shown in Table 1.

3.1 | Associations Between Physical Activity and Clinical Status

We found a moderate positive correlation between MMSE scores ($r = 0.45$, $p = 0.016$) and daily step counts. No statistically significant correlations or differences were observed with the other clinical scales.

3.2 | Cluster Analysis

Two distinct clusters were identified in this study. The characteristics of the two clusters are presented in Table 2. Cluster 1 comprised 51.51% ($n = 17$) of participants, and it was characterized by significantly better motor function, functional capacity, physical health-related quality of life, and less apathy compared with Cluster 2. Likewise, Cluster 2 comprised 48.48% ($n = 16$) of the participants and was characterised by older age and greater disease progression than Cluster 1.

Regarding the level of PA performed, both Clusters were similar in terms of daily steps taken (11.467 [8.771–15.012]) versus (11.490

TABLE 2 | Demographic and clinical characteristics of the different clusters of Huntington's disease.

Clinical characteristics	BASAL			FINAL		
	Cluster 1 (N = 17)	Cluster 2 (N = 16)	p-value	Cluster 1 (N = 17)	Cluster 2 (N = 11)	p-value
Sex						
Male, n (%)	8 (47.1%)	7 (43.8%)	0.934	8 (47.1%)	5 (45.5%)	0.934
Female, n (%)	9 (52.9%)	9 (56.3%)		9 (52.9%)	6 (4.5%)	
CAG repeat length, median (IQR)	45 (41–46)	41.5 (41–43)	0.187	45 (41–46)	41.5 (41–43)	0.208
Age (years), median (IQR)	40 (35–45)	60 (58–66)	<0.001	41 (36–46)	61 (59–67)	<0.001
UHDRS-TMS, median (IQR)	5 (1–11)	44 (35–55)	<0.001	7 (2–17)	40 (22–52)	<0.001
TFC, median (IQR)	13 (12–13)	7 (5–9)	<0.001	13 (11–13)	7 (6–9)	<0.001
cUHDRS, median (IQR)	16.17 (14–18)	6.32 (4–9)	<0.001	14.93 (12–18)	6.65 (4–9)	<0.001
Independence scale, median (IQR)	100 (95–100)	75 (63–80)	<0.001	100 (85–100)	75 (65–80)	0.003
Function, median (IQR)	25 (25–25)	17 (11–22)	<0.001	25 (24–25)	19.5 (15–21)	<0.001
MMSE, median (IQR)	29 (29–30)	29 (26–30)	0.464	29 (29–30)	28 (28–29)	0.341
UHDRS cogscore, median (IQR)	282 (235–342)	154 (115–198)	0.003	285 (214–350)	160 (132–194)	0.003
PBA, median (IQR)						
Depression	1 (0–9)	2 (0–10)	0.915	1 (0–5)	5 (0–8)	0.791
Irritability	0 (0–1)	1 (0–4)	0.466	0 (0–2)	0 (0–4)	0.649
Phycosis	0 (0–0)	0 (0–0)	0.999	0 (0–0)	0 (0–0)	0.860
Apathy	0 (0–0)	4 (1–6)	0.003	0 (0–1)	4 (2–8)	0.008
Executive Functions	0 (0–5)	0 (0–2)	0.466	0 (0–4)	0 (0–3)	0.860
Total	2 (0–16)	7 (1–21)	0.466	6 (1–13)	11 (7–20)	0.369
SF-12, median (IQR)						
Physical component	55.05 (51–56)	48.39 (43–51)	0.005	53.85 (45–56)	46.29 (40–54)	0.369
Mental component	51.5 (51–57)	55.45 (52–61)	0.340	53.85 (40–57)	45.89 (33–56)	0.649
Fatigue self-assessment, median (IQR)						

(Continues)

TABLE 2 | (Continued)

Clinical characteristics	BASAL			FINAL		
	Cluster 1 (N = 17)	Cluster 2 (N = 16)	p-value	Cluster 1 (N = 17)	Cluster 2 (N = 11)	p-value
Physical	2 (0–5)	2.5 (1–5)	0.915	3.5 (1–6)	4 (3–6)	0.649
Mental	4 (2–7)	3 (2–7)	0.915	3 (1–8)	5 (3–8)	0.649
Body mass index, median (IQR)	25.78 (23–35)	24.5 (23–27)	0.464	25.71 (23–34)	25.32 (23–28)	0.649
Energy (kcal), median (IQR)	2905.9438 (2.312–3.247)	2769.3 (2.327–3.207)	0.944	3210.88 (2341–3470)	2783.85 (2232–3247)	0.525

Note: p-values adjusted using the Benjamini–Hochberg method. Statistical tests: χ^2 for dichotomous variables and Mann–Whitney U test for continuous variables. Abbreviations: UHDRS-TMS, total motor score; TFC, Total Functional Capacity; eUHDRS, composite Unified Huntington’s Disease Rating Scale; PBA, Problems Behavioral Assessment; IQR, Interquartile Range; MMSE, Mini-Mental State Examination; SF-12, Short-form health survey 12; UHDRS cogscore, Unified Huntington’s Disease Rating Scale Cognitive Score.

[8.064–14.106]; $p = 0.606$; Figure 1). In contrast, significant differences were found in PA trends over time, with Cluster 1 showing a greater and positive median trend for higher PA, while Cluster 2 had a negative trend for PA ($p = 0.006$; Figure 2).

After 1 year, no clinical differences over time were observed within each cluster. Regarding PA, patients in Cluster 1 showed a decrease in the number of steps over time (final steps: 9.737 [7.885; 13.206]); in contrast, no statistically significant differences were found in Cluster 2 (final steps: 10.465 [6.329; 15.683]; Figures 1 and 3). Interestingly, the trend of decreasing PA over the year in Cluster 1 aligned with that of Cluster 2 (Figures 2 and 3).

Regarding sarcopenia, at baseline, 13.3% of patients in Cluster 1 presented with probable sarcopenia; in Cluster 2, 40% had probable sarcopenia, 6.7% had confirmed sarcopenia, and 6.7% had severe sarcopenia. At the final assessment, 6.3% of patients in Cluster 1 had probable sarcopenia, and 6.3% had confirmed sarcopenia. In Cluster 2, at the final time point, 57.1% had probable sarcopenia and 14.3% had severe sarcopenia. Statistically significant differences were observed in the presence of sarcopenia between Clusters 1 and 2 at baseline ($p = 0.028$) and final assessment ($p = 0.002$).

Concerning sarcopenia parameters, no statistically significant differences were observed in Clusters 1 and 2 over the course of 1 year, although differences were found between the clusters (Table 3).

4 | Discussion

This study aimed to analyze the relationship between clinical characteristics, sarcopenia, and PA levels in patients with HD over a year. We found that patients with better functional status, motor performance, and lower psychiatric symptoms (Cluster 1) were more physically active at baseline than Cluster 2. Notably, Cluster 1, comprising early manifest stage patients, showed significant PA decline over time, despite initially preserved clinical function.

These findings align with evidence suggesting that early changes in motor control and mobility precede clinical deterioration. For instance, Reyes et al. (2018) identified impairments in postural control in premanifest and manifest HD patients, suggesting balance alterations as early markers of disease progression. Similarly, Alzakerin et al. (2019) reported altered stride pattern stability in HD, although there was no clear distinction between the premanifest and manifest stages. Our observation of early PA decline in the mildly affected group provides evidence that objectively measured free-living PA may reflect subtle motor dysfunction in HD. Preclinical studies show voluntary exercise can delay disease onset and attenuate neuropathological changes in HD mouse models (Pang et al. 2006; Van Dellen et al. 2008). These findings provide a biological basis for the hypothesis that PA decline in the early stages of the disease may not only reflect functional impairment but also relate to the underlying neurodegenerative mechanisms.

Similar approaches have been explored in other neurodegenerative conditions, particularly Parkinson’s disease (PD), where PA and gait declines precede clinical diagnosis. For example,



FIGURE 1 | Steps taken by each patient during the first 3 months of Fitbit recording, along with their trend line.

longitudinal studies in PD found reduced step count and lower gait speed years before motor symptoms manifest, supporting the use of wearable-based monitoring for early disease detection (Del Din et al. 2016; Sotirakis et al. 2023). Furthermore, a recent study by Bianchini et al. (2025) demonstrated that in mild-to-moderate PD, changes of 581–1592 steps/day corresponded to clinically important mobility differences, supporting that step counts may serve as early HD indicators. These findings add weight to the notion that step counts derived from everyday wearables can capture meaningful changes in ambulatory activity, thus supporting our hypothesis that similar declines in step counts may serve as early indicators of HD.

Unlike findings in PD and Alzheimer's disease, where prodromal motor and nonmotor markers are well characterised (Berg 2008; Schneider et al. 2012), identification of early indicators in HD remains limited. Wang et al. (2024) found that increased light PA was causally associated with delayed age at onset (AAO) of HD, while sedentary behavior led to earlier AAO. Our findings align with this evidence and support the need to monitor PA trajectories over time, especially in at-risk individuals or early disease stages.

Although exploratory and based on a small cohort, our results suggest that PA deterioration may begin before a major clinical decline, potentially offering a window for intervention. However, further research must determine whether PA decline reflects neurodegenerative processes, behavioral changes, or contextual factors, such as the environment or lifestyle.

Our findings suggest PA deterioration could begin earlier than previously recognised, during a window when neurodegenerative changes are detectable but before substantial clinical impairment

emerges. Rather than indicating a definitive biomarker, early PA decline may represent a potentially informative and accessible signal for investigation, given the widespread availability of wearable PA devices in clinical and community settings (Willingham et al. 2024).

Moreover, exercise interventions in PD have demonstrated benefits not only in motor symptoms but also in nonmotor domains, such as mood and cognition, suggesting PA's neuroprotective role, associated with lower levels of depression and inflammatory markers, both of which are highly relevant given the prevalence of apathy, irritability, and neuroinflammation in HD (Ahlskog 2011; Goodwin et al. 2008; Guo and Le 2024). Moreover, regular PA has protective effects and may modulate neurodegenerative processes through both peripheral and central mechanisms (Sujkowski et al. 2022). These findings highlight the relevance of studying PA trajectories in HD, as similar mechanisms may be involved in early disease expression and progression. Although our study was not designed to assess causal pathways, these findings support the rationale for future studies to investigate whether increasing PA could have symptomatic and disease-modifying effects in HD.

With respect to sarcopenia, our findings revealed clear differences between clusters in muscle strength, muscle quantity, and physical performance (SPPB), but no significant differences in body composition over one year. This suggests that while muscle mass may remain relatively stable in HD patients receiving standard care, strength loss could emerge earlier in advanced clinical stages. In contrast to the decline in PA, sarcopenia did not deteriorate early in our cohort and, therefore, should not be considered an early biomarker of neurodegeneration in HD. Notably, PA interventions have the potential to improve

TABLE 3 | Sarcopenia parameters of the different clusters of Huntington's disease.

		BASAL			FINAL		
		Cluster 1 (n = 17)		p-value	Cluster 1 (n = 16)		p-value
		Cluster 1 (n = 17)	Cluster 2 (n = 16)		Cluster 1 (n = 16)	Cluster 2 (n = 14)	
Muscle strength	Sarcopenia, %	no	19 (12–26)	0.024	25 (21–36)	18 (13–21)	0.002
		yes	46.7	0.028	87.50	28.57	0.002
Muscle quantity (BIA)	Sarcopenia, %	no	18 (17–24)	0.028	12.50	71.43	0.055
		yes	81.25	0.103	27 (20–30)	18 (16–24)	0.598
SPPB	Sarcopenia, %	no	8 (6–9)	<0.001	6.67	14.29	<0.001
		yes	46.67	0.028	100.00	23.08	<0.001
			53.33		0.00	76.92	

Note: χ^2 for dichotomous variables and Mann-Whitney U test for continuous variables.
Abbreviations: BIA, Bioelectrical Impedance Analysis; SPPB, Short Physical Performance Battery.

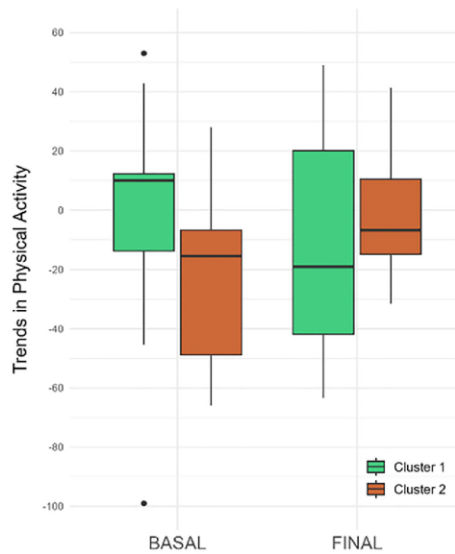


FIGURE 2 | Box plot of the physical activity trend in both clusters at the beginning and end of the study.

strength and function in HD; however, the long-term effects of PA on sarcopenia in this population remain to be determined (Cabanas-Valdés et al. 2022).

This study had limitations. First, the small sample size limited the detection of clinically relevant effects, reducing conclusion robustness. Due to the rarity of symptomatic HD and the challenges of year-long wearable monitoring, recruitment was limited. Therefore, we did not perform a formal power analysis; the study was designed as an exploratory investigation to identify trends for future research. Second, while gait variability parameters are recognised as digital biomarkers in HD (Gaßner et al. 2020), Fitbit's accuracy for step count and activity intensity lacks formal validation in this population. Gait abnormalities, chorea, and other motor symptoms may lead to misestimation of free-living PA using wrist-worn devices. However, studies of Fitbit accuracy in PD, which involves gait slowness, freezing, and dyskinesias, show high correlation with criterion-standard measures, suggesting that Fitbit can capture irregular steps reasonably well. Validation studies in HD are needed to establish metric accuracy. Third, we enrolled an ambulatory sample from an HD clinic, limiting generalisability. Fourth, although we captured behavioral symptoms with the PBA, residual confounding by behavioral, cognitive, and psychological disease-related features (e.g., apathy, depression/anxiety, executive dysfunction) and nondisease-related factors such as seasonal variation, and occupation status may influence PA independently of motor status. Future studies should incorporate multivariate analyses that explicitly adjust for behavioral domains (and other contextual factors such as age, sex, BMI, CAG repeat length, season, and occupational status) to better disentangle motor versus motiva-

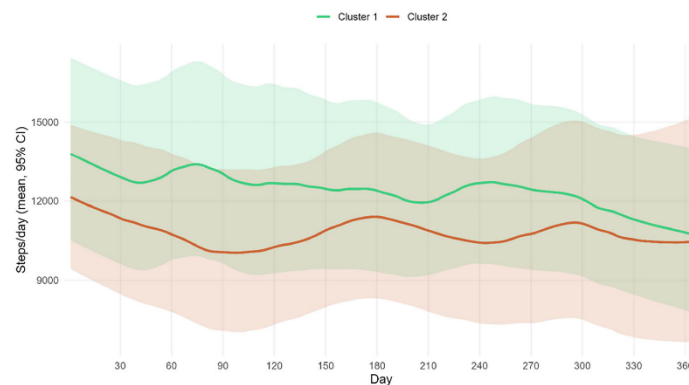


FIGURE 3 | Average daily step trajectories by cluster.

tional contributions to PA. Finally, device-derived metrics may be affected by gait abnormalities and hyperkinetic movements, requiring broader validation in HD.

Despite these limitations, our findings are innovative; to our knowledge, this is the first study to examine the progression of manifest and premanifest HD based on PA and body composition using free-living wearable monitoring that more closely reflects everyday conditions.

5 | Conclusion

In conclusion, the findings of this study provide preliminary insights into how activity-tracking technology can be implemented in clinical settings to address the common barriers to exercise among individuals with HD. Our results contribute to the characterisation of PA in people with HD and may support future efforts to use wearable technology and digital biomarkers, potentially informing the design and timing of future intervention studies. However, further research involving larger HD cohorts is required to address this therapeutic challenge more comprehensively.

Author Contributions

Lucía Simón: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, validation, visualization, writing – original draft preparation. **Sara Calvo:** conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, visualization, writing – original draft preparation. **Natividad Mariscal:** data curation, investigation. **Ignacio Muñoz:** data curation, software, methodology, supervision. **Dolores Díaz:** conceptualization, validation, writing – review & editing. **Jéssica Rivadeneira:** conceptualization, validation. **Esther Cubo:** conceptualization, methodology, investigation, writing – original draft preparation.

Acknowledgments

We thank the patients, caregivers, and all those who collaborated on this project. We also thank the Domino-HD Consortium for their support (Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving Prognosis in Huntington's Disease, DOMINO-HD, Horizon 2020) and the Enroll-HD study.

Funding

The authors have nothing to report.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author upon reasonable request.

Peer Review

The peer review history for this article is available at <https://doi.org/10.1002/brb3.71149>.

Ethics Statement

The Institutional Review Board (Complejo Universitario Burgos and Soria) approved the study (certificate number: CHIM-2429).

Patient Consent Statement for Work with Human Subjects

All participants provided informed consent by signing the consent form before participating.

References

- Ahlskog, J. E. 2011. "Does Vigorous Exercise Have a Neuroprotective Effect in Parkinson's Disease?" *Neurology* 77, no. 3: 288–294. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318225AB66>; REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:WNL;JOURNAL:JOURNAL:WNL; WGROUP:STRING:PUBLICATION.
- Alzakeri, H. M., Y. Halkiadakis, and K. D. Morgan. 2019. "Autoregressive Modeling to Assess Stride Time Pattern Stability in Individuals with Huntington's Disease." *BMC Neurology* 19, no. 1. <https://doi.org/10.1186/S12883-019-1545-6>.

- Association, W. M. 2013. "World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects." *Jama* 310, no. 20: 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.281053>.
- Aylward, E. H., D. L. Harrington, J. A. Mills, et al. 2013. "Regional Atrophy Associated with Cognitive and Motor Function in Prodromal Huntington Disease." *Journal of Huntington's Disease* 2, no. 4: 477. <https://doi.org/10.3233/JHD-130076>.
- Berg, D. 2008. "Biomarkers for the Early Detection of Parkinson's and Alzheimer's Disease." *Neurodegenerative Diseases* 5, no. 3–4: 133–136. <https://doi.org/10.1159/000113682>.
- Bianchini, E., M. Alborghetti, S. Galli, et al. 2025. "Minimal Clinically Important Difference of Average Daily Steps Measured through a Consumer Smartwatch in People with Mild-to-Moderate Parkinson Disease: Cross-Sectional Study." *JMIR MHealth and UHealth* 13, no. 1: e64213. <https://doi.org/10.2196/64213>.
- Cabanas-Valdés, R., L. Llueta-Almuzara, C. López-De-Celis, et al. 2022. "¿La Actividad Física Mejora la Función Motora y la Marcha en la Enfermedad de Huntington? Una Revisión Sistemática y Metaanálisis." *Revista de Neurología* 74, no. 12: 392. <https://doi.org/10.33588/RN.7412.2022019>.
- Coravos, A., S. Khozin, and K. D. Mandl. 2019. "Developing and Adopting Safe and Effective Digital Biomarkers to Improve Patient Outcomes." *NPJ Digital Medicine* 2, no. 1: 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0090-4>.
- Cruz-Jentoft, A. J., G. Bahat, J. Bauer, et al. 2019. "Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis." *Age and Ageing* 48, no. 1: 16–31. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFY169>.
- Dasmahapatra, P., E. Chiauzzi, R. Bhalerao, and J. Rhodes. 2018. "Free-Living Physical Activity Monitoring in Adult US Patients With Multiple Sclerosis Using a Consumer Wearable Device Keywords Activity Monitors · Biaxial/Triaxial Accelerometer Devices · Conventional Wearable Devices · Digital Devices · Mobility · Multiple Sclerosis · Objective Data · Patient-reported Outcomes · Wearable Physical Activity Monitoring." *biomarker* 2: 47–63. <https://doi.org/10.1159/000488040>.
- Del Din, S., A. Godfrey, C. Mazzà, S. Lord, and L. Rochester. 2016. "Free-Living Monitoring of Parkinson's Disease: Lessons from the Field." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 31, no. 9: 1293–1313. <https://doi.org/10.1002/MDS.26718>.
- Di Renzo, L., P. Gualtieri, and A. De Lorenzo. 2021. "Diet, Nutrition and Chronic Degenerative Diseases." *Nutrients* 13, no. 4. <https://doi.org/10.3390/NU13041372>.
- Estevez-Fraga, C., R. I. Scallan, A. Durr, et al. 2021. "Composite UHDRS Correlates with Progression of Imaging Biomarkers in Huntington's Disease." *Movement Disorders* 36, no. 5: 1259–1264. <https://doi.org/10.1002/MDS.28489>.
- Evenson, K. R., M. M. Goto, and R. D. Furberg. 2015. "Systematic Review of the Validity and Reliability of Consumer-wearable Activity Trackers." *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 12, no. 1: 1–22. <https://doi.org/10.1186/S12966-015-0314-1/TABLES/6>.
- Fleiss, J. L., B. Levin, and M. C. Paik. 1999. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. (Ne. Sons JW&C. Ed.; 2nd ed). Wiley. <https://doi.org/10.1002/0471445428>.
- Fosbol, M. O., and B. Zerahn. 2015. "Contemporary Methods of Body Composition Measurement." *Clinical Physiology and Functional Imaging* 35, no. 2: 81–97. <https://doi.org/10.1111/CPF.12152>.
- Gaßner, H., D. Jensen, F. Marxreiter, et al. 2020. "Gait Variability as Digital Biomarker of Disease Severity in Huntington's Disease." *Journal of Neurology* 267, no. 6: 1594–1601. <https://doi.org/10.1007/S00415-020-09725-3>.
- Ghosh, R., and S. J. Tabrizi. 2018. "Clinical Features of Huntington's Disease." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1049: 1–28. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_1.
- Goodwin, V. A., S. H. Richards, R. S. Taylor, A. H. Taylor, and J. L. Campbell. 2008. "The Effectiveness of Exercise Interventions for People with Parkinson's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis." *Movement Disorders* 23, no. 5: 631–640. <https://doi.org/10.1002/MDS.21922;WGROU:STRING:PUBLICATION>.
- Guo, X., and Y. Le. 2024. "The Triangular Relationship of Physical Activity, Depression, and Inflammatory Markers: A Large Cross-Sectional Analysis with NHANES Data." *Journal of Affective Disorders* 367: 589–597. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.008>.
- Guralnik, J. M., E. M. Simonsick, L. Ferrucci, et al. 1994. "A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association with Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission." *Journal of Gerontology* 49, no. 2: M85–M94. <https://doi.org/10.1093/GERONJ/49.2.M85>.
- Hamilton, G. F., C. McDonald, and T. C. Chenier. 1992. "Measurement of Grip Strength: Validity and Reliability of the Sphygmomanometer and Jamar Grip Dynamometer." *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 16, no. 5: 215–219. <https://doi.org/10.2519/JOSPT.1992.16.5.215>.
- Janssen Daalen, J. M., R. van den Bergh, E. M. Prins, et al. 2024. "Digital Biomarkers for Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: The State of the Art." *NPJ Digital Medicine* 7, no. 1: 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01144-2>.
- Khalil, S. F., M. S. Mohktar, and F. Ibrahim. 2014. "The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases." *Sensors (Basel, Switzerland)* 14, no. 6: 10895–10928. <https://doi.org/10.3390/S140610895>.
- Kiebertz, K. 1996. "Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. Huntington Study Group." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 11, no. 2: 136–142. <https://doi.org/10.1002/MDS.870110204>.
- Kumar, A., V. Kumar, K. Singh, et al. 2020. "Therapeutic Advances for Huntington's Disease." *Brain Sciences* 10, no. 1. <https://doi.org/10.3390/BRANS10010043>.
- Lan, L., S. M. Shao, and X. Zheng. 2024. "Associations Between Sarcopenia and Trajectories of Activities of Daily Living Disability: A Nationwide Longitudinal Study of Middle-aged and Older Adults in China From 2011 to 2018." *Archives of Public Health* 82, no. 1: 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13690-024-01329-X/TABLES/4>.
- Lipsmeier, F., K. I. Taylor, T. Kilchenmann, et al. 2018. "Evaluation of Smartphone-Based Testing to Generate Exploratory Outcome Measures in a Phase 1 Parkinson's Disease Clinical Trial." *Movement Disorders* 33, no. 8: 1287–1297. <https://doi.org/10.1002/MDS.27376>.
- Marder, K., H. Zhao, R. H. Myers, et al. 2000. "Rate of Functional Decline in Huntington's Disease. Huntington Study Group." *Neurology* 54, no. 2: 452–458. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.2.452>.
- Nakahara, S., M. Takasaki, S. Abe, et al. 2021. "Aggressive Nutrition Therapy in Malnutrition and Sarcopenia." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, California)* 84: 111109. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2020.111109>.
- Pang, T. Y. C., N. C. Stam, J. Nithianantharajah, M. L. Howard, and A. J. Hannan. 2006. "Differential Effects of Voluntary Physical Exercise on Behavioral and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Deficits in Huntington's Disease Transgenic Mice." *Neuroscience* 141, no. 2: 569–584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.04.013>.
- Parmenter, B. A., B. Weinstock-Guttman, N. Garg, F. Munschauer, and R. H. B. Benedict. 2007. "Screening for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Using the Symbol Digit Modalities Test." *Multiple Sclerosis* 13, no. 1: 52–57. <https://doi.org/10.1177/1352458506070750>.
- Peball, M., P. Mahlknecht, M. Werkmann, et al. 2019. "Prevalence and Associated Factors of Sarcopenia and Frailty in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study." *Gerontology* 65, no. 3: 216–228. <https://doi.org/10.1159/000492572>.
- Poudel, G. R., J. C. Stout, D. Domínguez, et al. 2014. "White Matter Connectivity Reflects Clinical and Cognitive Status in Huntington's

- Disease." *Neurobiology of Disease* 65: 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.013>.
- Rayward, A. T., C. Vandelandotte, A. V. Itallie, and M. J. Duncan. 2021. "The Association between Logging Steps Using a Website, App, or Fitbit and Engaging with the 10,000 Steps Physical Activity Program: Observational Study." *Journal of Medical Internet Research* 23, no. 6. <https://doi.org/10.2196/22151>.
- Reyes, A., D. Salomonczyk, W. P. Teo, et al. 2018. "Computerised Dynamic Posturography in Premanifest and Manifest Individuals with Huntington's Disease." *Scientific Reports* 8, no. 1. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-32924-Y>.
- Ringkøbing, S. P., I. U. Larsen, K. Jørgensen, T. Vinther-Jensen, and A. Vogel. 2020. "Cognitive Screening Tests in Huntington Gene Mutation Carriers: Examining the Validity of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment." *Journal of Huntington's Disease* 9, no. 1: 59–68. <https://doi.org/10.3233/JHD-190350>.
- Saygin, D., B. Rockette-Wagner, C. Oddis, et al. 2022. "Consumer-based Activity Trackers in Evaluation of Physical Activity in Myositis Patients." *Rheumatology (Oxford, England)* 61, no. 7: 2951–2958. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAB700>.
- Scarpina, F., and S. Tagini. 2017. "The Stroop Color and Word test." *Frontiers in Psychology* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>.
- Schneider, S. A., L. Drude, M. Kasten, C. Klein, and J. Hagenah. 2012. "A Study of Subtle Motor Signs in Early Parkinson's Disease." *Movement Disorders* 27, no. 12: 1563–1566. <https://doi.org/10.1002/mds.25161>.
- Shah, C. H., and J. D. Brown. 2020. "Reliability and Validity of the Short-Form 12 Item Version 2 (SF-12v2) Health-Related Quality of Life Survey and Disutilities Associated with Relevant Conditions in the U.S. Older Adult Population." *Journal of Clinical Medicine* 9, no. 3. <https://doi.org/10.3390/JCM9030661>.
- Sotirakis, C., Z. Su, M. A. Brzezicki, et al. 2023. "Identification of Motor Progression in Parkinson's Disease Using Wearable Sensors and Machine Learning." *NPI Parkinson's Disease* 9, no. 1. <https://doi.org/10.1038/S41531-023-00581-2>.
- Sujkowski, A., L. Hong, R. J. Wessells, and S. V. Todi. 2022. "The Protective Role of Exercise Against Age-Related Neurodegeneration." *Ageing Research Reviews* 74: 00. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101543>.
- Van Dellen, A., P. M. Cordery, T. L. Spire, C. Blakemore, and A. J. Hannan. 2008. "Wheel Running from a Juvenile Age Delays Onset of Specific Motor Deficits but Does Not Alter Protein Aggregate Density in a Mouse Model of Huntington's Disease." *BMC Neuroscience* 9: 00. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-34>.
- Vizzi, L., E. Padua, A. G. D'Amico, et al. 2020. "Beneficial Effects of Physical Activity on Subjects with Neurodegenerative Disease." *Journal of Functional Morphology and Kinesiology* 5, no. 4. <https://doi.org/10.3390/JFMK5040094>.
- Von Elm, E., D. G. Altman, M. Egger, S. J. Pocock, P. C. Gøtzsche, and J. P. Vandenbroucke. 2007. "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies." *Annals of Internal Medicine* 147: 00. www.annals.org.
- Wang, H., Y. Dai, Y. Tai, et al. 2024. "Causal Associations of Physical Activity and Leisure Sedentary Behaviors with Age at Onset of Huntington's Disease: A Mendelian Randomization Study." *Parkinsonism & Related Disorders* 2024; 127: 104188. <https://doi.org/10.1016/j.PARKRELDIS.2024.107080>.
- Ward, D. S., K. R. Evenson, A. Vaughn, A. B. Rodgers, and R. P. Troiano. 2005. "Accelerometer Use in Physical Activity: Best Practices and Research Recommendations." *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2005; 37, no. 11: Suppl: S582–S588. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000185292.71933.91>.
- Wheelock, V. L., T. Tempkin, K. Marder, et al. 2003. "Predictors of Nursing Home Placement in Huntington Disease." *Neurology* 60, no. 6: 998–1001. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000052992.58107.67>.
- Willingham, T. B., J. Stowell, G. Collier, and D. Backus. 2024. "Leveraging Emerging Technologies to Expand Accessibility and Improve Precision in Rehabilitation and Exercise for People with Disabilities." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 21, no. 1: 79. <https://doi.org/10.3390/ijerph21010079>.

8.3. ARTÍCULO EN REVISIÓN

- + **Título:** *Comparing self-reported and device-based physical activity measures in Huntington's Disease: Implications for clinical assessment*
- + **Autores:** Lucía Simón-Vicente, Sara Calvo, Ignacio Muñoz-Siscart; Dolores Díaz Piñeiro; Miriam Saiz Rodríguez; Jéssica Rivadeneyra; Esther Cubo
- + **Revista:** Archives of Physical Medicine and Rehabilitation
- + **Fecha:** enviado el 2 de febrero de 2026

9. ANEXOS

9.1. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos

D. Jorge Labrador Gómez Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Área de Salud Burgos y Soria,

CERTIFICA:

Que este Comité ha informado de la propuesta del Promotor **Universidad de Cardiff** para que se realice el Estudio, titulado: **"Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving Prognosis in Huntington's Disease. DOMINO-HD"** con código de protocolo SPON 1788-19//19/WA/0329 (Ref. CEIm 2296) para que sea realizado por la Dra. Esther Cubo Delgado del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Burgos.

Este comité constata que a dicho Estudio, no le es de aplicación el Real Decreto 1090/2015 de Ensayos Clínicos con Medicamentos y ha sido aprobado por el Research Ethics Committees, Health and Care Research Wales. Este CEIm del Área de Salud de Burgos y Soria se da por enterado.

Lo que firmo en Burgos, 5 de junio de 2020



D. Jorge Labrador Gómez



9.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



Título del proyecto de Investigación: Estudio de los diferentes factores ambientales que pueden influir en el pronóstico de la enfermedad de Huntington (DOMINO-HD)

Investigador Principal: Dra Esther Cubo Delgado

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos

Tfno de contacto: 947256533, ext 35380

Co-investigadores: Natividad Mariscal Pérez, Cecilia Gil Polo, Carla Collazo Riobo.

Introducción

Este estudio de investigación llamado DOMINO-HD, tiene como principal objetivo conocer mejor la enfermedad de Huntington, y entender mejor cómo los estilos de vida, el ejercicio físico, la nutrición y la calidad de sueño interacciona con el riesgo genético e impactan en la progresión de la enfermedad. Este estudio forma parte de un Proyecto Europeo, donde se van a incluir 300 pacientes con enfermedad de Huntington en varios centros Europeos

Este proyecto incluye muchas facetas para ser investigadas, algunas de las cuales, se van a desarrollar en Burgos. Para ello se va a realizar un estudio observacional (no se administran tratamientos experimentales) en el servicio de Neurología del Hospital Universitario de Burgos. En este estudio se incluirán entre 60-90 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Huntington

y se les seguirá durante 12 meses. Durante este seguimiento se recogerán en 2 visitas realizadas en la consulta de Neurología, datos sobre la actividad física usando un reloj inteligente, que le proporcionaremos de forma gratuita, y administración de cuestionarios sobre sus hábitos de sueño y datos alimenticios y una muestra de sangre para análisis de los compuestos metabólicos nutricionales. Debido a que el estudio de metabolitos se efectúa como parte de un estudio de investigación, los resultados son datos experimentales y, normalmente, no se le comunicarán a usted. Todos los participantes serán reclutados entre aquellos participantes que actualmente participan en el estudio en curso Enroll-HD, donde completan evaluaciones clínicas estándar anuales de los síntomas de la enfermedad de Huntington. En aquellos casos que sea necesario, para poder completar bien los cuestionarios podemos requerir ayuda de su familiar/cuidador.

Adicionalmente le propondremos realizar otro estudio para medir cuántas calorías gasta cuando se mueve. Para este sub-estudio, contaremos con la ayuda de licenciados en Educación Física que trabajan en la Universidad Isabel I de Burgos. En este sub-estudio le pediremos que acuda a la Universidad Isabel I de Burgos, haga una serie de ejercicios relacionados con la vida cotidiana, donde le registraremos el ritmo cardíaco, gasto de energía y temperatura corporal en una visita.

La información recogida de los participantes, se unirá a la información procedente de los otros centros europeos, que colaboran en este proyecto. El investigador principal a nivel general es la Dra. Monica Busse, localizada en la Universidad de Cardiff en Inglaterra.

Ventajas

Las principales ventajas asociadas a este estudio, será el poder determinar cómo los factores ambientales interaccionan en la enfermedad de Huntington, una enfermedad de causa genética. Este conocimiento puede ayudarnos a elaborar estrategias que modifiquen, y enlentecer el curso de la progresión de los síntomas de la enfermedad de Huntington, sin cura hasta la fecha actual.

Antes de confirmar su participación en el estudio es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Participación voluntaria/derecho a retirarse del estudio: usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio. Si decide participar, usted podrá abandonar el estudio en cualquier momento. Debemos informarle también que este estudio **no** contempla ninguna compensación económica por su participación.

Permiso para la revisión de las historias clínicas y extracción de información clínica: si usted da su consentimiento para participar en el estudio, los datos que se recojan serán incorporados a una base de datos informatizada y anónima (sin que figure su nombre), recogida en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

Los documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las autoridades sanitarias para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente. No obstante, su nombre no será desvelado, y se le asignará un número de identificación a efectos del estudio.

Riesgos: Al ser un estudio observacional, donde además de los diferentes exámenes físicos y cuestionarios que pasaremos, realizaremos un manejo clínico igual al de la práctica clínica habitual. Por tanto la presencia de riesgos, deben ser iguales a los previstos cuando usted acude al hospital. Además, la información que se recoge a través de los dispositivos (relojes inteligentes), llevan incorporados los sistemas de protección digital legislados por la Unión Europea. Adicionalmente, le sacaremos una analítica rutinaria de sangre con 2 tubos Edta para poder realizar el estudio de metabolitos en sangre. Los riesgos de realizar esta analítica, está dentro de los riesgos habituales al realizar extracciones de sangre. Se puede formar un coágulo en la zona e infectarse, pero no suele ocurrir. Puede desmayarse o tener una sensación de mareo

durante o poco después de la extracción de sangre. Si experimenta estos síntomas, debe acostarse de inmediato para evitar posibles lesiones e informar al personal del estudio.

Al igual que con la recogida de cualquier información personal o privada, también existe un pequeño riesgo de divulgación accidental de información o de violación de la seguridad informática. La pérdida de la confidencialidad podría tener un impacto negativo sobre usted, su familia o sobre otras personas o grupos, incluidas la asegurabilidad, la empleabilidad y/o las relaciones familiares. Hay medidas de protección para minimizar el riesgo potencial.

Confidencialidad: sus datos podrán ser revisados por representantes de las autoridades sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley. Estos datos podrán utilizarse en publicaciones sobre el estudio. Sin embargo, su nombre o datos que lo identifiquen no aparecerán en ningún informe del estudio o publicación.

Almacenamiento y compartición de información codificada y materiales biológicos para propósitos de investigación: La información clínica recogida sobre usted se incluirá mediante conexiones de Internet seguras en una base de datos confidencial computarizada que está localizada en un centro de almacenamiento de datos del investigador principal en la Universidad de Cardiff. Este centro, denominado “instalación de alojamiento”, sigue los procedimientos de seguridad para garantizar que la información esté totalmente protegida y segura. La información clínica que se incluya en la base de datos no contendrá su nombre ni ninguna otra información que pudiera identificarle.

Sólo el equipo de investigación del centro conocerá su identidad y tendrá la clave para el código que le relaciona con su información clínica y sus muestras biológicas.

Los materiales biológicos procedentes de su persona se utilizarán únicamente con fines de investigación y no se comercializará con ellos. Puede cambiar de opinión en cualquier momento acerca de la almacenamiento y utilización de sus

materiales biológicos. Simplemente póngase en contacto con el investigador del centro e infórmele de que usted ya no quiere que sus materiales biológicos sigan almacenados y se encargarán de retirarlos y destruirlos. Si sus materiales biológicos ya se han distribuido a un investigador para su uso, es posible que no podamos localizar y destruir dichos materiales biológicos.

Preguntas e información: si en cualquier momento usted o su familia tienen alguna pregunta acerca del estudio, pueden ponerse en contacto con su neurólogo o llamar por teléfono a la neuróloga responsable (Dra Cubo) al 947256533, extensión 35380

Título del proyecto de Investigación: Estudio de los diferentes factores ambientales que pueden influir en el pronóstico de la enfermedad de Huntington (DOMINO-HD)

IMPRESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Yo,.....

(Nombre completo del participante en el estudio)

DNI: _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.	☐
He podido hacer preguntas sobre el estudio.	☐
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.	☐
He recibido suficiente información sobre el estudio	☐
Consiento a la realización de análisis de sangre para estudio	☐

He hablado con.....

(Nombre del investigador-colaborador)

Y presto mi conformidad a participar en el estudio y para ser grabado durante la videoconferencia, y que mi imagen pueda ser usada en el contexto exclusivo de reuniones médicas.

En....., a de

Firma del participante

Firma del investigador

Según la ley 15/1999 de 13 de diciembre el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, que lo pondrá en conocimiento de quien corresponda.

Título del proyecto de Investigación: Estudio de los diferentes factores ambientales que pueden influir en el pronóstico de la enfermedad de Huntington (DOMINO-HD)

IMPRESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL CUIDADOR

Yo,.....

(Nombre completo del participante en el estudio)

DNI: _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado. ☐

He podido hacer preguntas sobre el estudio. ☐

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas. ☐

He recibido suficiente información sobre el estudio. ☐

He hablado con.....

(Nombre del investigador-colaborador)

Y presto mi conformidad a participar en el estudio

En....., a de

Firma del participante

Firma del investigador

Según la ley 15/1999 de 13 de diciembre el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, que lo pondrá en conocimiento de quien corresponda.