



# TESIS DOCTORAL

*CARLA COLLAZO RIOBÓ*

ESTUDIO DE MODIFICADORES  
AMBIENTALES EPIGENÉTICOS  
ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE  
LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON,  
Y SU RELACIÓN CON LA APATÍA.  
APLICACIONES SOCIOEDUCATIVAS  
PRÁCTICAS PARA LA TERAPIA  
OCUPACIONAL.



## DIRECTORES

Dra. Dña. Esther Cubo Delgado  
Dr. D. Jerónimo Javier González Bernal  
Dra. Dña. Josefa González Santos

2022



***Estudio de modificadores ambientales epigenéticos  
asociados a la progresión de la Enfermedad de  
Huntington, y su relación con la apatía.  
Aplicaciones socioeducativas prácticas para la  
terapia ocupacional.***

**TESIS DOCTORAL**

Dña. Carla Collazo Riobo

**DIRECTORES**

Dra. Dña. Esther Cubo Delgado

Dr. D. Jerónimo Javier González Bernal

Dra. Dña. Josefa González Santos

**UNIVERSIDAD DE BURGOS**

Doctorado en Educación

2022



*A mis padres, Jose y Marga,  
espejo de respeto, cariño y equilibrio.*



*Las cosas que hagas en la vida serán insignificantes, pero es importante  
que las hagas porque nadie más las hará por ti.*

**Mahatma Gandhi**

# AGRADECIMIENTOS





Es un orgullo, después de tantos años estudiando y trabajando, poder culminar de esta forma tan bonita mi trayectoria académica; mi tesis doctoral. Cierto es que el camino no siempre ha sido fácil de recorrer, he tropezado con muchas piedras que me han hecho ser más fuerte, pero también he tenido la suerte de encontrarme con flores y paisajes que me han hecho la vida más bonita y fácil.

Todo esto no hubiese sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia, de mis padres. Gracias mamá. Gracias papá. Gracias por enseñarme tanto, confiar siempre en mí, por acompañarme y tener una paciencia infinita conmigo. Gracias por enseñarme tanto sobre la vida. También a los que se fueron, que me guían desde arriba.

Por supuesto, esto tampoco hubiese sido posible sin mis directores de tesis, Dra. Esther Cubo Delgado, Dra. Josefa González Santos y Dr. Jerónimo González Bernal.

Gracias Jero por tu confianza en mi trabajo, en mi esfuerzo y por creer en mí. Por acompañarme en estos últimos 9 años de mi vida y enseñarme a relativizar los problemas y buscar soluciones.

Gracias Pepi. Gracias por enseñarme a disfrutar de mi trabajo, hacerlo de verdad y desde el corazón. Por confiar en mí y ser cómplice. Eres luz en mi camino.

Gracias Esther por enseñarme qué es la constancia y el compromiso. Gracias por introducirme en el maravilloso mundo de la investigación, y enseñarme tantísimo. Gracias por tu dedicación. También quiero agradecerte el haber puesto en mi camino la Enfermedad de Huntington.

Mi más sincero agradecimiento a la “Familia Huntington”, ya que sin ellos esto no se hubiese podido gestar. Gracias por enseñarme tanto y aportarme tantas cosas bonitas. Ojalá algún día os pueda devolver un poquito de todo lo que vosotros me habéis dado.

Gracias a los compañeros investigadores de la Universidad Isabel I, y al equipo de investigación del Hospital de Burgos. En especial, a Sara, que me ha enseñado muchas cosas, y no solo del trabajo.

Quiero agradecer también a todas las personas que me han acompañado en este camino, y por supuesto a las que han aparecido para darme la mano y ayudarme a caminar; bajo la luz y la sombra. Me gustaría mencionar a muchas personas, pero de forma especial, quiero dar las gracias a Celia y Ana. Gracias por ser la familia que se escoge. Gracias por ser y estar en mi vida. También a Marina, porque es un ser de luz muy especial.

En definitiva, gracias a las personas que habéis confiado y creído en mí. Gracias por enseñarme a ser cada día un poquito mejor.

GRACIAS.





# ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS .....	16
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	18
ÍNDICE DE FIGURAS .....	20
ABREVIATURAS .....	22
RESUMEN .....	25
ABSTRACT.....	31
PREÁMBULO.....	37
PRIMERA PARTE: MARCO TEÓRICO.....	42
1. INTRODUCCIÓN .....	44
1.1. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON .....	46
1.1.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.....	49
1.1.2. TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON .....	51
1.1.3. FACTORES AMBIENTALES Y ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.....	52
1.2. TERAPIA OCUPACIONAL Y ENFERMEDAD DE HUNTINGTON .....	54
1.3. JUSTIFICACIÓN .....	56
SEGUNDA PARTE: EMPÍRICA .....	61
2. OBJETIVOS .....	64
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	66
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	66
3. HIPÓTESIS .....	70
3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	72
3.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS .....	72
4. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA .....	75
4.1. Métodos y análisis .....	77
4.2. Procedimiento .....	78
4.3. Análisis estadístico.....	79
4.4. Financiación .....	80
5. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	83
5.1. Estrategia de búsqueda.....	85
5.2. Selección de estudios.....	86

<b>6. ESTUDIO 3: DOMINO-HD</b> .....	89
6.1. Métodos y análisis .....	91
6.2. Procedimiento .....	92
6.3. Análisis estadístico .....	93
6.4. Financiación .....	95
<b>7. ESTUDIO 4: BALANCE ENERGÉTICO EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON. UN ENFOQUE PARA UN PROBLEMA COMPLEJO (BEHD-EM).</b> .....	98
7.1. Métodos y análisis .....	100
7.2. Procedimiento .....	101
7.3. Análisis estadístico .....	103
7.4. Financiación .....	105
<b>8. RESULTADOS</b> .....	108
8.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA .....	110
8.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	112
8.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD.....	113
8.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM .....	119
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	125
9.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA .....	127
9.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	128
9.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD.....	129
9.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM .....	130
<b>10. LIMITACIONES</b> .....	134
10.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA .....	136
10.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	136
10.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD.....	136
10.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM .....	137
<b>11. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	140
11.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA .....	142
11.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	142
11.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD.....	142
11.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM .....	143
<b>12. CONCLUSIONES</b> .....	146
12.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA.....	148
12.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	148
12.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD.....	148

12.4.	ESTUDIO 4: BEHD-EM .....	149
13.	APLICACIÓN PRÁCTICA A LA TERAPIA OCUPACIONAL .....	152
14.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	163
15.	ARTÍCULOS ORIGINALES QUE CONFORMAN LA TESIS DOCTORAL.....	182
	ARTÍCULO ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA.....	184
	ARTÍCULO ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	227
	ARTÍCULO ESTUDIO 3: DOMINO-HD .....	236
	ARTÍCULO ESTUDIO 4: BEHD-EM .....	239







# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla adapta por Carla Collazo. Estado sobre la situación del uso y utilidades potenciales de las nuevas tecnologías para medir actividad física. Revisión sistemática. At Prim Pract. 2020; 2(6).

Tabla 2. Comparación de las características clínicas entre los pacientes con EH y los controles. Adaptación propia del artículo.

Tabla 3. Porcentaje apatía en la población en la cohorte europea. Fuente de elaboración propia.

Tabla 4. Repeticiones CAG muestra española. Fuente de elaboración propia.

Tabla 5. Puntuaciones visita basal cohorte española. Fuente de elaboración propia.

Tabla 6. Correlación de Pearson entre escala AES y otras variables. Fuente de elaboración propia.

Tabla 7. Características de la muestra del estudio. Fuente de elaboración propia.

Tabla 8. Características clínicas de los casos. Fuente de elaboración propia.

Tabla 9. Características físicas basales de las personas con EH. Fuente de elaboración propia.

Tabla 10. T de Student muestras relacionadas. Fuente de elaboración propia.

Tabla 11. Pruebas de Wilcoxon para muestras relacionadas. Fuente de elaboración propia.



# ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfica 1. Cohorte participantes estudio DOMINO-HD. Fuente de elaboración propia.

Gráfica 2. Puntuaciones escala DCL participantes España. Fuente de elaboración propia.

Gráfica 3. Evolución de la escala AES a lo largo del estudio para los 7 participantes. Fuente de elaboración propia.



# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Figura adaptada por EHDN: Andrew, S.E. y col. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nature Genetics* 4, 398–403 (1993).

Figura 2. Diagrama de flujo que resume los pasos involucrados en la búsqueda bibliográfica. Fuente de elaboración propia.

Figura 3. Áreas corporales analizadas. Fuente de elaboración propia.



# ABREVIATURAS

AES – Escala evaluación apatía

AES-C – Escala evaluación apatía – clínico

AF – Actividad física

OTA – American Occupational Therapy Association

APS – Proyecto de Aprendizaje Servicio

AVDS – Actividades de la vida diaria

BE – Balance energético

BEHD-EM – Balance energético en la enfermedad de Huntington. Un enfoque multidisciplinar para un problema complejo.

BIA – Análisis de impedancia bioeléctrica

CAG – Citosina-Adenina-Guanina

CBI – Inventario de carga del cuidador

CE – Consumo energético

CI – Calorimetría indirecta

DCL – Nivel de confianza diagnóstica

DE – Desviación estándar

DEI – Dispositivo electrónico inteligente

DOMINO-HD – Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving ProgNosis in Huntington's Disease

DXA – Absorciometría de rayos X de energía dual

EH – Enfermedad de Huntington

ES – Efecto secundario

FC – Frecuencia cardíaca

FFQ – European Prospective Investigation into Cancer and nutrition Food Frequency Questionnaire



GE – Gasto energético

GER – Gasto energético en reposo

GET – Gasto energético total

HAD – Hospital Anxiety and Depression

HTT – Huntingtina

ICC – Índice de correlación intraclase

IMC – Índice de masa corporal

IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

LEQ – Lifetime of Experiences Questionnaire

LPTA – Lifetime Total Physical Activity Questionnaire

MET – Equivalente metabólico

MGS – Masa grasa subcutánea

MMAE – Masa magra apendicular esquelética

MME – Masa muscular esquelética

MMSE – Mini-Mental State Examination

MUST – Malnutrition Universal Screening Tool

OMS – Organización Mundial de la Salud

PBA – Evaluación de la conducta psiquiátrica

PGC – Porcentaje grasa corporal

RQ – Rango intercuartílico

ROC – Análisis de la curva de características operativas del receptor

TFC – Capacidad funcional total

TO – Terapia Ocupacional

UHDRS – Escala unificada de la enfermedad de Huntington



# RESUMEN



La presente tesis doctoral titulada “*Estudio de modificadores ambientales epigenéticos asociados a la progresión de la Enfermedad de Huntington, y su relación con la apatía. Aplicaciones prácticas para la terapia ocupacional*”, sigue la modalidad de compendio de publicaciones.

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante, caracterizada por la progresión de los síntomas motores, deterioro cognitivo y aparición de síntomas neuropsiquiátricos. El curso clínico de esta enfermedad presenta un comienzo insidioso en la edad adulta, generalmente en torno a los 40 años, con un diagnóstico curso de 15-20 años hasta la muerte. Cabe señalar que las personas no fallecen como consecuencia directa de la EH, sino por problemas médicos subyacentes. Se conoce que, diferentes factores como son la actividad física, el sueño o la dieta, influyen en la progresión de la enfermedad.

Por esto, el objetivo principal es evaluar la influencia de los modificadores ambientales sobre factores intrínsecos en la progresión de la EH y su relación con la apatía.

Para poder dar respuesta al objetivo planteado, se realizan 4 investigaciones, que son las que se presentan en esta tesis doctoral.

1. Estudio de la **oxitocina**, niveles plasmáticos y modificaciones en su receptor y su asociación con la apatía y alteración en la cognición social en la enfermedad de Huntington.

*Justificación:* se han asociado niveles bajos de oxitocina con alteración en la conducta social en diferentes trastornos neuropsiquiátricos. En estadios iniciales de la enfermedad de Huntington, se han observado reducción de las neuronas que expresan oxitocina en el hipotálamo, lugar donde la oxitocina es producida, sugiriéndose un papel de la oxitocina en las diferentes manifestaciones neuropsiquiátricas en la enfermedad de Huntington.

*Objetivo:* Analizar la función hipotalámica y su asociación con la cognición social, apatía y la estructura cerebral en la enfermedad de Huntington.

2. Estado sobre la situación del uso y utilidades potenciales de las nuevas tecnologías para medir actividad física. **Revisión sistemática.**

*Justificación:* A fin de poder mejorar el conocimiento sobre los diferentes dispositivos que miden actividad física y sueño, se realiza esta revisión bibliográfica. Sobre todo, teniendo en cuenta la cantidad de diferentes aparatos electrónicos que hay en el mercado, y la importancia de escoger unos u otros para hacer el monitoreo de los usuarios.

*Objetivo:* Revisar la mejor evidencia científica disponible sobre el uso de las nuevas tecnologías para evaluar la actividad física y su relación con la salud y apatía.

3. Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving ProgNosis in Huntington's Disease (**DOMINO-HD**).

*Justificación:* Este estudio observacional está investigando como relojes de actividad física pueden usarse para ayudar a las personas con EH, gracias a la recogida de datos sobre actividad física, sueño e ingesta dietética.

*Objetivo:* Entender como interactúan la actividad física, el sueño, la dieta y los modificadores genéticos con la progresión de la EH para desarrollar nuevos enfoques de actividad y vida sana para mejorar la calidad de vida y la apatía de las personas con EH.

4. Balance energético en la enfermedad de Huntington. Un enfoque multidisciplinar para un problema complejo (**BEHD-EM**).

*Justificación:* Hasta la fecha actual existen muy pocos estudios sobre balance energético en las enfermedades neurodegenerativas, abordándolas desde un punto de vista integral y analizando cada uno de sus componentes contribuyentes. Un mejor conocimiento del balance energético en la EH puede conllevar el desarrollo de estrategias terapéuticas no farmacológicas, fácilmente accesibles y coste-efectivas

como son las modificaciones de estilos de vida, a través de la realización de una adecuada actividad física e ingesta nutricional.

*Objetivo:* Estudiar el impacto del balance energético en la capacidad funcional, gravedad de las manifestaciones motoras, apatía y otras psiquiátricas y cognitivas en los pacientes con EH.

Es decir, gracias a la información recogida en estos estudios, se puede concluir con que se ha aumentado el conocimiento científico debido a la divulgación de artículos, *abstracts* y presentaciones en congresos llevada a cabo. A mayores, indicar que en los próximos meses se va a continuar publicando sobre los mismos.





# ABSTRACT



This PhD entitled "*Study of epigenetic environmental modifiers associated with the progression of Huntington's disease, and its relationship with apathy. Practical applications for occupational therapy*", is a compendium of publications.

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disease, characterised by the progression of motor symptoms, cognitive impairment and the appearance of neuropsychiatric symptoms. The clinical course of this disease has an insidious onset in adulthood, usually around the age of 40, with a diagnostic course of 15-20 years until death. It should be pointed out that people do not die as a direct consequence of HD, but from underlying medical problems. Different factors, such as physical activity, sleep and diet, are known to influence the progression of the disease.

Therefore, the main objective is to assess the influence of environmental modifiers on intrinsic factors in HD progression and their relationship with apathy.

In order to respond to this objective, 4 investigations were carried out, which are the ones presented in this doctoral thesis.

1. Study of **oxytocin**, plasma levels and modifications in its receptor and its association with apathy and alteration in social cognition in Huntington's disease.

*Justification:* low levels of oxytocin have been associated with alterations in social behaviour in different neuropsychiatric disorders. In early stages of Huntington's disease, reduced oxytocin-expressing neurons have been observed in the hypothalamus, where oxytocin is produced, suggesting a role for oxytocin in the different neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease.

*Aim:* To analyse hypothalamic function and its association with social cognition, apathy and brain structure in Huntington's disease.

2. Status of the use and potential utilities of new technologies to measure physical activity. **Systematic review.**

*Justification:* In order to improve knowledge about the different devices that measure physical activity and sleep, this literature review is carried out. Above all, taking into account the number of different electronic devices on the market, and the importance of choosing one or the other to monitor users.

*Aim:* To review the best available scientific evidence on the use of new technologies to assess physical activity and its relationship with health and apathy.

3. Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving ProgNOsis in Huntington's Disease (**DOMINO-HD**).

*Justification:* This observational study is investigating how physical activity clocks can be used to help people with HD by collecting data on physical activity, sleep and dietary intake.

*Aim:* To understand how physical activity, sleep, diet and genetic modifiers interact with HD progression in order to develop new approaches to activity and healthy living to improve quality of life and apathy in people with HD.

4. Energy balance in Huntington's disease. A multidisciplinary approach to a complex problem (**BEHD-EM**).

*Justification:* To date there are very few studies on energy balance in neurodegenerative diseases, approaching them from an integral point of view and analysing each of their contributing components. A better understanding of energy balance in HD may lead to the development of non-pharmacological, easily accessible and cost-effective therapeutic strategies such as lifestyle modifications through adequate physical activity and nutritional intake.

*Aim:* To study the impact of energy balance on functional capacity, severity of motor manifestations, apathy and other psychiatric and cognitive manifestations in HD patients.

In conclusion, thanks to the information gathered in these studies, it can be concluded that scientific knowledge has increased, due to the dissemination of articles, abstracts and presentations at congresses carried out. In addition, it should be noted that in the coming months we will continue to publish on these studies.



# PREÁMBULO





*Nunca consideres el estudio como una obligación,  
sino como una oportunidad para penetrar en  
el bello y maravilloso mundo del saber.*

**Albert Einstein.**

La decisión de estudiar la apatía en la enfermedad de Huntington surge de la combinación del interés de la autora y la escasa evidencia científica sobre el tema. Conocer los factores que influyen en la apatía es el núcleo central de esta tesis. También son objeto de estudio: conocer el estado de uso de dispositivos electrónicos inteligentes y la influencia de la termorregulación. Asimismo, la aplicación práctica del tema a la terapia ocupacional.



Gracias al proyecto europeo (Reino Unido, Irlanda, Polonia, Suiza y Alemania) *Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving Prognosis in Huntington's Disease (DOMINO-HD)*, a la autora le conceden la beca predoctoral de la Junta de Castilla y León (PR-2019. Ayudas para financiar la contratación predoctoral de personal investigador a iniciar en 2020).

Los estudios que conforman esta tesis muestran la relación de diferentes factores con la apatía, lo que contribuye a aumentar el conocimiento científico del tema. Estos siguen la metodología científica aplicable y necesaria para cada tipo:

1. Estudio de la **oxitocina**, niveles plasmáticos y modificaciones en su receptor y su asociación con la apatía y alteración en la cognición social en la enfermedad de Huntington.
2. Estado sobre la situación del uso y utilidades potenciales de las nuevas tecnologías para medir actividad física. **Revisión sistemática**.
3. Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving ProgNOSis in Huntington's Disease (**DOMINO-HD**).
4. Balance energético en la enfermedad de Huntington. Un enfoque multidisciplinar para un problema complejo (**BEHD-EM**).

Las publicaciones se han realizado en:

- Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry – **Q1** (Cuartil JCR 2021)
- Atención Primaria Práctica – **Q4** (Cuartil JCR 2021)



# PRIMERA PARTE: MARCO TEÓRICO



## 1. INTRODUCCIÓN



### 1.1. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

A lo largo de los años, la denominación de la conocida hoy como enfermedad de Huntington (EH) ha sufrido modificaciones. En 1418, un mártir siciliano fue invocado para curar a personas afectadas por la corea, y desde ese momento pasó a ser el santo de esta enfermedad(2); San Vito. La palabra corea deriva del griego, *chorea*, y significa danza. Posteriormente a la enfermedad se le acuñó el nombre de corea de Huntington, hasta que gracias al trabajo que realizó George Huntington, se volvió a modificar el nombre de la enfermedad por enfermedad de Huntington.

George Huntington, médico estadounidense, es considerado la primera persona en describir la EH de forma bastante completa en el año 1872(3). Hay publicaciones anteriores que describen un trastorno neurológico, que casi con seguridad es la EH, pero no se pueden identificar de forma completa con esta(3), a excepción de la publicación de Christian Lund (1860) pero como fue escrita en noruego, tuvo muy poco impacto(2). Hubo que esperar casi un siglo más para poder identificar la mutación genética(4), gracias al impulso de la Dra. Nancy Wexler y colaboradores(5). Conocer la mutación genética se consiguió gracias a las expediciones de este grupo de investigadores que estudiaron la población de Maracaibo (Venezuela), región con alta densidad de población con EH (1 de cada 10 personas), entre los años 1979 y 2002(2).

La EH es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante, caracterizada por la progresión de los síntomas motores, deterioro cognitivo y aparición de síntomas neuropsiquiátricos(6). La prevalencia en Europa es de 4-10 casos por cada 10.000 habitantes(7), y de 6-13 por cada 100.000 en la población general(8). Por esto es considerada una enfermedad rara.



El curso clínico de esta enfermedad presenta un comienzo insidioso en la edad adulta, generalmente en torno a los 40 años, con un diagnóstico curso de 15-20 años hasta la muerte(1). Cabe señalar que las personas no fallecen como consecuencia directa de la EH, sino por problemas médicos subyacentes.

La mutación genética que provoca la EH es la repetición del trinucleótido citosina-adenina-guanina (CAG) del gen de la Huntingtina (HTT), localizada en el cromosoma 4. Esta repetición se encuentra en el primer exón de la HTT(9). Se encontró que los alelos de HTT con un número de repeticiones entre 27 y 35 se considera un rango intermedio(6), entre 36 y 39 presentan una penetrancia reducida, mientras que las personas con >39 repeticiones desarrollaran la EH(6). Aquellos con >50 repeticiones, suelen desarrollar la enfermedad en etapas muy tempranas, y se conoce como EH juvenil(3).

Existe una correlación inversa entre edad de inicio de los síntomas y el número de repeticiones en el CAG. Es decir, cuantas más repeticiones edades de inicio más tempranas(7,10). Si bien es cierto, también existen otros factores que influyen en la edad de inicio; tal y como describieron Wexler y su equipo de investigadores, la edad de inicio de la EH podría deberse un 40% a los factores genéticos, y el restante a los factores ambientales(11). Algunos de estos factores son la actividad física, la alimentación y el sueño.

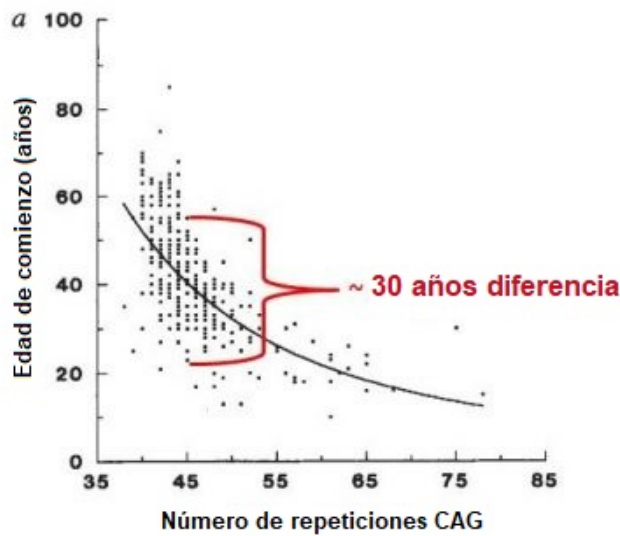


Figura 1. Figura adaptada por EHDN: Andrew, S.E. y col. *The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. Nature Genetics 4, 398–403 (1993).*

El diagnóstico clínico de la EH se hace mediante una revisión de la historia clínica familiar y exámenes físicos, neurológicos y psiquiátricos(12). El diagnóstico se confirma por medio de una prueba genética, mediante un análisis de sangre. Si bien es cierto, esta no podrá determinar cuándo y cómo comenzará la enfermedad. También se puede realizar un análisis genético en personas asintomáticas, es decir, un análisis genético predictivo para determinar si estas son portadoras o no de la expansión.

Christopher Ross fue seleccionado por la Sociedad de Trastornos del Movimiento para crear un comité de expertos en EH y discutir las categorías diagnósticas de la enfermedad(13). Finalmente, se determinaron tres categorías: EH presintomática, EH prodrómica y manifiesta. Las fases presintomática y prodrómica son consideradas como EH premanifiesta.

En la EH presintomática no se presentan cambios motores significativos, puede haber algún hallazgo inespecífico, y tampoco cambios cognitivos(13). En la EH prodrómica

comienzan a aparecer cambios motores y cognitivos de progresión lenta, hasta que son lo suficientemente destacados, donde se pasaría a hablar de EH manifiesta(13).

A nivel motor hay una clasificación, muy usada en la enfermedad, que es el nivel de confianza del diagnóstico (DCL)(14) que la clasifica de la siguiente forma: 0 = normal (sin anomalías), 1 = anormalidades motoras no específicas (50% de confianza), 2 = anomalías motoras que pueden ser signos de EH (50-89% de confianza), 3 = anomalías motoras que probablemente sean signos de EH (90-98% de confianza) y 4 = anomalías motoras que son signos inequívocos de EH ( $\geq 99\%$  de confianza).

### 1.1.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Al hablar de las manifestaciones clínicas que presenta la EH podemos mencionar la triada de características motoras, cognitivas y psiquiátricas(15). Estos síntomas a menudo comienzan de manera insidiosa, pudiendo pasar desapercibidos hasta para la propia persona(16).

El síntoma motor más característico de la EH es la corea, que son movimientos involuntarios, que generalmente inician en las extremidades distales y músculos faciales. Con la evolución de la enfermedad, acaba afectando a la marcha (se vuelve inestable), a la deglución (disfagia – dificultad para tragar bebidas y alimentos) y al habla (disartria – disminución de la inteligibilidad del habla y pérdida de voz). Si bien es cierto, la EH cursa con otros síntomas motores, como son la bradicinesia (disminución del movimiento intencional), distonía (contracción muscular), hiperreflexia y rigidez, entre otros(10). También se reduce la destreza manual, se dificulta la coordinación y aparece la fatiga. Las caídas son consideradas un problema clínico importante, ya que ocurren en el 60% de los pacientes(17).

A menudo, los síntomas psiquiátricos se van a presentar antes que los síntomas motores. Es por esto que la persona con EH puede recibir un diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico primario(16). Entre ellos encontramos una amplia variedad, como depresión, irritabilidad, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo o impulsividad(3); así como apatía, que se puede confundir con la depresión, ya que cursa con pérdida de interés y aumento de la conducta pasiva(10). La apatía en la EH se podría dividir en tres dominios: comportamiento (falta de iniciativa), cognitivo (falta de interés) y emoción (reducción de las respuestas emocionales)(18). Debido a la apatía encontramos una cognición lenta, iniciación motora reducida, latencia en el habla, etc.(19). Esta puede aparecer antes que los síntomas motores, y normalmente aumenta con la evolución de la enfermedad(20,21). Señalar que, las tasas de suicidio son significativamente más altas (7%) en la población con EH que en la general(16).

El deterioro cognitivo es otro de los signos principales de la EH. Los déficits cognitivos generalmente se relacionan como una disminución de las funciones ejecutivas. Las personas con EH encuentran, según avanza la enfermedad, cada vez más dificultades con la atención, concentración y toma de decisiones(10,16).

Los cambios cognitivos están particularmente relacionados con las funciones ejecutivas. Las personas con EH pierden la capacidad de distinguir qué es relevante y qué se puede ignorar, esto es porque, en condiciones normales, el comportamiento cognitivo y motor están dirigidos y planificados. Además, pierden la flexibilidad mental, es decir, la capacidad de reacción ante situaciones(10).

Cabe destacar que, a mayores de la sintomatología descrita, las personas con EH presentan también pérdida de peso involuntaria y alteraciones del ritmo circadiano y del sueño. Los trastornos del sueño incluyen: disminución de la eficiencia del sueño (dificultad para mantener el sueño), somnolencia diurna excesiva y aumento de la

latencia del sueño (dificultad para conciliar el sueño)(19). La pérdida de peso involuntaria se asocia con un defecto metabólico sistémico en las etapas presintomáticas de la enfermedad(22). Estudios sugieren que la disfunción hipotalámica contribuye al balance energético negativo en la EH, de modo que sería necesario aumentar la ingesta calórica, para poder compensar esta pérdida de peso(23–25).

### 1.1.2. TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

En la actualidad no existen tratamientos modificadores para esta enfermedad. Si bien es cierto, hay disponibles tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos que ayudan a controlar los síntomas y, por ende, mejorar la calidad de vida tanto de pacientes como de sus familias y/o cuidadores(26).

Entre los tratamientos farmacológicos disponibles para los trastornos del movimiento encontramos la tetrabenazina (efecto secundario (ES): somnolencia o agitación), haloperidol (es un antipsicótico) y amantadina. Para los trastornos psiquiátricos hay disponibles antidepresivos (ES: somnolencia) y antipsicóticos. Los fármacos utilizados para tratar los trastornos del sueño en la EH, tienen el efecto secundario de poder simular algunos síntomas de la EH, como fatiga, apatía, empeoramiento del equilibrio, entre otros(19).

En relación a los tratamientos no farmacológicos disponibles, existe una amplia variedad de profesionales que pueden aportar sus conocimientos, como son: terapeutas ocupacionales, logopedas, psicólogos o fisioterapeutas. Estos profesionales deben trabajar en equipo y de forma coordinada, para que se puedan satisfacer todas las necesidades de la persona con EH y sus familiares y/o cuidadores. Además de, por supuesto, centrarse en las necesidades individuales de cada persona.

Gracias a las terapias no farmacológicas disponibles, entre los múltiples beneficios de los que se puede beneficiar este colectivo, se encuentran: realización de ejercicios adaptados y seguros que ayuden a aumentar la fuerza, coordinación, equilibrio y flexibilidad, para poder conservar el rango de movimiento de las articulaciones, y así disminuir el riesgo de caídas y ser más funcionales para poder realizar las diferentes actividades de la vida diaria (AVDS). Instrucciones posturales y uso de apoyos que faciliten la correcta postura, que podrán ayudar a reducir algunos problemas con la deglución, de movimiento y deformidades, entre otros. Trabajar la musculatura orofacial, para así tratar las dificultades de los músculos que intervienen en la deglución, así como el mantenimiento de la capacidad de hablar claramente. También hay disponibles valoraciones específicas que facilitarán el conocimiento de las necesidades ocupacionales de esa persona, y así poder trabajar tanto el mantenimiento de las diferentes AVDS, como el mantenimiento de las relaciones sociales, que se suelen ver deterioradas en la EH.

### 1.1.3. FACTORES AMBIENTALES Y ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La exposición a determinados agentes ambientales, puede conllevar efectos importantes para la salud(27). Los mecanismos epigenéticos no conllevan una implicación directa en la modificación de la secuencia del ADN, pero sí juegan un papel fundamental en la modificación de la expresión genética(28). Los cambios epigenéticos a menudo son reversibles si se eliminan o alteran los factores inductores, ya que la interacción entre genes y medio ambiente es la que propicia las modificaciones(29). Y por eso, la importancia del papel de los factores ambientales en la edad de inicio de la enfermedad en poblaciones clínicas, basada en los hallazgos de un estudio venezolano(30), que está respaldado por informes sobre la diferente expresión fenotípica en gemelos monocigóticos con EH(31–33). A mayores, otros estudios

sugieren que actividad física y sueño pueden tener impacto en la edad de inicio de la enfermedad como los modificadores genéticos(30,34), así como la dieta(35).

En el 2010 se publicó un estudio en el que se realizó un análisis detallado de actividades de personas con EH, para poder analizar cómo los factores de vida influyen en la edad de inicio de la enfermedad(36). Durante 30 años, se llevaron a cabo entrevistas retrospectivas y finalmente se calculó una puntuación de actividades de ocio y no ocio a lo largo de la vida, para conocer la influencia del estilo de vida. Finalmente se pudo concluir cómo un estilo de vida más sedentario contribuía a la aparición de los síntomas de la EH a edades más tempranas. En otros artículos se pueden encontrar datos preliminares, sobre la influencia del ejercicio físico en la mejora de la función motora, de la marcha y del equilibrio(37–40). Si bien es cierto, el interés es creciente en relación con la evaluación de actividad física con el uso de dispositivos electrónicos inteligentes (DEI), para poder obtener información detallada en la vida diaria, y conocer su influencia real en la EH. Pero aún no hay muchos estudios publicados con dispositivos que estén disponibles en el mercado, para el público general no específicos de investigación, y que estén validados específicamente para la enfermedad(41,42).

En relación al sueño, es conocido que varias regiones del cerebro afectadas por la EH desempeñan una función en el sueño y en los ritmos circadianos(43). Estudios clínicos han evaluado los patrones de actividad-inactividad en EH(44), mediante el uso de DEI, pero aplicando algoritmos estándar no validados para la EH, sin tener en cuenta por tanto la influencia que pueden tener los movimientos involuntarios(45).

En cuanto a la dieta, gracias al Estudio Observacional Prospectivo de Huntington en Riesgo (PHAROS) se conoce que, una mayor ingesta calórica se relacionó con una mayor longitud de repetición del CAG (46). Una investigación posterior, reveló que una

adherencia moderada a la dieta mediterránea se asocia con una mejor calidad de vida y menor riesgo de deterioro motor en una cohorte de pacientes españoles(47).

Cabe señalar también que, entre los diferentes mecanismos no ambientales implicados en el desarrollo de síntomas no motores, también se ha propuesto la disfunción del hipotálamo y sistema límbico(48). Estudios previos realizados en modelos animales de EH sugieren que la huntingtina mutante tiene un efecto aparente en el hipotálamo y altera su funcionamiento normal(48). En este sentido, la patología de la EH podría interferir con la diferenciación y el funcionamiento de las neuronas neurosecretoras hipotalámicas(49), alterando el comportamiento motivado, las emociones, la cognición social, el sueño, el metabolismo, la conducta de beber y la composición corporal(50).

### 1.2. TERAPIA OCUPACIONAL Y ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La terapia ocupacional (TO) fue definida en el año 1986, según la *American Occupational Therapy Association* (AOTA), como(51):

*“Terapia ocupacional es el uso terapéutico de las actividades de cuidado, trabajo y juego para incrementar la independencia funcional, aumentar el desarrollo y prevenir la incapacidad; puede incluir la adaptación de tareas o del entorno para alcanzar la máxima independencia y para aumentar la calidad de vida”.*

Mientras que, el Colegio de Terapia Ocupacional define la práctica de TO como(52):

*“El propósito de la terapia ocupacional es permitir que las personas realicen, o trabajen para realizar, su potencial como seres ocupacionales. Los terapeutas ocupacionales promueven la función, la calidad de vida y la realización del potencial en personas que experimentan privación o*



*desequilibrio ocupacional. Creen que la actividad puede ser un medio eficaz para remediar la disfunción facilitando la adaptación y recreando la identidad”.*

Es decir, la TO basa su trabajo en la comprensión de la ocupación y su papel en la salud(53). La ocupación además de satisfacer las necesidades biológicas de las personas, también propicia las relaciones sociales, actividad física y estimulación cognitiva; brindando oportunidades de desarrollar habilidades, es decir, la participación en la ocupación, que impulsa la salud y la sensación de bienestar(54), así como la calidad de vida. Por supuesto, este trabajo siempre debe realizarse con un equipo multidisciplinar, ya que debido a la naturaleza compleja de la EH se necesitarán diferentes disciplinas para que la intervención pueda ser completa.

Las AVDS se ven altamente afectadas con la progresión de la EH, debido tanto a las alteraciones motoras, como a las cognitivas y las psiquiátricas. Es por esto que la TO juega un papel fundamental en esta patología. De la misma forma, esta afectación también es un desafío para cuidadores y/o familiares por la interferencia en el funcionamiento diario(55). Las AVDS también se ven afectadas por la pérdida progresiva de las alteraciones sociales (56). Finalmente, todo esto repercute de forma negativa en la calidad de vida. Cada vez hay más estudios que destacan el potencial de mejorar el rendimiento en las AVDS, cognición y calidad de vida, relacionados con la realización de ejercicio en enfermedades neurodegenerativas, si bien es cierto pocos específicos de EH(57,58).

### 1.3. JUSTIFICACIÓN

Paulatinamente, tanto investigación como tratamiento en la EH han ido cambiando su foco de atención. Es decir, antiguamente el punto central de la diana era la etapa sintomática de la enfermedad; pero esto hace años que se considera insuficiente, y a día de hoy se presta mucha más atención en el periodo premanifiesto(10). Puesto que es la etapa más larga de la enfermedad, y en la que se puede incidir antes de que las manifestaciones clínicas hayan comenzado; pudiendo así postergar el deterioro asociado que lleva la EH.

A medida que la enfermedad progresa y debido al deterioro que causa, la independencia disminuye. Esto va normalmente ligado a la pérdida de calidad de vida y afecta tanto al paciente, como a la familia y/o cuidadores, es decir, el desempeño ocupacional del individuo se ve comprometido. Es por esto que, las intervenciones deben ser centradas en el paciente y sensibles al cambio en las necesidades del mismo así como de familia y/o cuidadores(59). Por supuesto, es imprescindible involucrar a estos últimos en el desarrollo de estrategias efectivas que mejoren el desempeño y la participación social.

Añadido al deterioro que causa la EH, estos últimos años se ha sumado la Covid-19, que ha aumentado los problemas en la participación social. Si bien es cierto, debido a la aparición de esta patología, cada vez hay más estudios sobre telemedicina y telerehabilitación. Estas facilitan la atención médica y terapéutica gracias al uso de tecnologías de la comunicación; tanto en forma de llamada telefónica, como videollamadas sincrónicas o transferencia de videos asincrónicos(60).

Cada vez es más fácil encontrar literatura sobre el uso de la telemedicina en los trastornos del movimiento, especialmente en la enfermedad de Parkinson(60), pero son prácticamente inexistentes en la EH. Este tipo de intervención es realmente necesaria

debido a la falta de servicios especializados sobre todo en zonas rurales, coste del transporte a los sitios de referencia, aumento de las limitaciones físicas y la carga para los cuidadores, etc. Por ello, la telerehabilitación abre un abanico de posibilidades para brindar una atención especializada y adaptada. Además, estudios abalan que la telemedicina es válida para la administración de escalas de evaluación(61,62).

A mayores, y teniendo en cuenta el interés actual en las nuevas tecnologías, es importante desarrollar estudios basados en el uso de DEI, para poder conocer como es la actividad física y el sueño “en la vida real”. Puesto que son factores modificables, que influyen en la EH, y que hay literatura sobre trastornos del sueño que apoya que la AF regular puede ser un factor importante en el manejo de los trastornos del sueño(63); y a su vez que el manejo de los síntomas relacionados con el sueño, tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con trastornos neurodegenerativos, y por ende en la EH(45).

Además, hay que tener en cuenta que, se cree que el balance energético (BE) en la EH no es adecuado, bien por la disminución de ingesta de alimento (frecuente cuando existen problemas para la deglución), y la disminución de la actividad física producida por las alteraciones en la movilidad, o por daño a nivel estructural producido por el proceso de neurodegeneración. Por tanto, tener un mejor conocimiento del BE en la EH, puede conllevar el desarrollo de estrategias terapéuticas no farmacológicas, fácilmente accesibles y coste-efectivas como son las modificaciones de estilos de vida, a través de la realización de una adecuada actividad física e ingesta nutricional. Otro aspecto importante de la EH es la sarcopenia, que es una combinación de pérdida de fuerza y disminución de masa muscular(64), que conduce a mayores tasas de dependencia(65).

Por último, señalar la importancia de la apatía a lo largo de la presente investigación. Ya que es incapacitante para las personas con EH y a día de hoy no hay tratamientos

específicos para ella. Además, en la EH la presentan entre el 34 y el 76% de la población, dependiendo de la etapa de la enfermedad y método de evaluación(66). Un estudio más reciente, señala que la pueden llegar a padecer hasta el 90% de las personas con la enfermedad(67).





## SEGUNDA PARTE: EMPÍRICA







## 2. OBJETIVOS



## 2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la influencia de los modificadores ambientales sobre factores intrínsecos en la progresión de la EH y su relación con la apatía.

## 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos corresponden a los objetivos de las investigaciones presentadas en esta tesis doctoral.

### Estudio 1: Oxitocina

1. Analizar la función hipotalámica y su asociación con la cognición social, la apatía y la estructura cerebral en la enfermedad de Huntington.

### Estudio 2: Revisión bibliográfica

2. Revisar la mejor evidencia científica disponible sobre el uso de las nuevas tecnologías para evaluar la actividad física y su relación con la salud y la apatía.

### Estudio 3: DOMINO – HD

3. Entender como interactúan la actividad física, el sueño, la dieta y los modificadores genéticos con la progresión de la EH para desarrollar nuevos enfoques de actividad y vida sana para mejorar la calidad de vida y la apatía de las personas con EH.

Estudio 4: BALANCE ENERGÉTICO EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

4. Estudiar el impacto del balance energético en la capacidad funcional, gravedad de las manifestaciones motoras, apatía y otras manifestaciones psiquiátricas y cognitivas en los pacientes con EH.





### 3. HIPÓTESIS





### 3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

Los factores ambientales tendrán una relación directa con la apatía, y con la progresión de la enfermedad.

### 3.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

#### Estudio 1: Oxitocina

1. Se encontrará una relación entre la alteración de la función hipotalámica y la cognición social, así como otros síntomas no motores.

#### Estudio 2: Revisión bibliográfica

2. Las nuevas tecnologías mejorarán su capacidad de valoración de la actividad física.

#### Estudio 3: DOMINO – HD

3. Actividad física, sueño, dieta, como los modificadores genéticos influirán en la progresión de la EH.

#### Estudio 4: BALANCE ENERGÉTICO EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

4. Existirá una alteración en el balance energético en la EH, que estará relacionado directamente con la disminución de la capacidad funcional, mayor gravedad de las manifestaciones motoras, psiquiátricas y cognitivas.





## 4. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA



#### 4.1. Métodos y análisis

##### **DISEÑO**

Estudio multicéntrico, transversal, observacional, de casos y controles. El procedimiento de investigación se llevó a cabo siguiendo las directrices RECORD(68).

##### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyó una muestra consecutiva de pacientes sintomáticos con EH con >36 repeticiones en el CAG. Se excluyeron las personas con: prosopagnosia, enfermedad psiquiátrica relevante, interferencia visual o auditiva, deterioro cognitivo moderado-grave, enfermedad endocrina preexistente, alteraciones del sistema nervioso central distintas de la EH, antecedentes de abuso de alcohol o drogas, tratamiento con corticosteroides, mujeres embarazadas y lactantes, parto en los últimos seis meses, tratamiento con anticonceptivos, trabajo en turno de noche y cambio de peso en los seis meses anteriores.

Los controles se reclutaron principalmente entre las parejas, cónyuges o cuidadores del grupo de la EH sin evidencia clínica ni historia familiar de EH, y se aplicaron los mismos criterios de exclusión. Pareados por edad y sexo a los casos.

##### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Complejo Universitario de Burgos y Soria (Certificado número: CEIM-1973).

### 4.2. Procedimiento

Este estudio se realizó desde enero de 2019 hasta enero de 2020 en el Hospital Universitario de Burgos, España. Se recogió información sobre datos demográficos, antecedentes de tabaquismo, uso de fármacos antidopaminérgicos, antidepresivos y benzodiacepinas, número de años de educación, índice de masa corporal Kg/m<sup>2</sup>, actividad física, alteraciones del sueño y panel bioquímico general incluyendo osmolalidad de orina y plasma.

La gravedad de los síntomas motores se evaluó mediante la escala Unificada de la Enfermedad de Huntington (UHDRS)(69) y el estadio de la enfermedad se obtuvo a partir de las puntuaciones de la Capacidad Funcional Total (TFC)(70). El comportamiento motor y del sueño en términos de actividad física dentro y fuera de casa y las evaluaciones del sueño en casa se midieron utilizando un acelerómetro triaxial (ActiGraph GT3X). El dispositivo se fijó de forma segura a la cintura y los datos se registraron durante siete días. Los pacientes eran libres de realizar las actividades que practicaban habitualmente. Se calcularon los resultados del número total de pasos (actividad física) y del número total de despertares (fragmentación del sueño) por día y luego se promediaron a lo largo de la semana para obtener valores únicos que se utilizarían en los análisis posteriores. Las horas de inicio y finalización de los periodos de sueño se registraron utilizando el Diario del Sueño del Consenso(71). Los datos se analizaron mediante el software ActiLife 6, utilizando el algoritmo de combinación de Freedson(72).

Los síntomas no motores se evaluaron: a) cognición mediante la prueba de Stroop(73); b) apatía con la escala evaluación apatía - clínico (AES-C)(74); c) ansiedad, depresión e irritabilidad con la escala HAD(75); y d) cognición social mediante la prueba de las 60 caras de Ekman(76).



La composición corporal en términos de masa grasa y masa libre de grasa se midió mediante un análisis de bioimpedancia con un analizador de composición corporal BC 418 MA (TanitaUK®, Yiewley, Reino Unido).

Las muestras para el análisis hormonal (vasopresina y oxitocina, entre otras), se realizaron en ayunas a primera hora de la mañana. En el caso de las mujeres, siempre que fue posible, las muestras se tomaron en la fase folicular del ciclo menstrual para estandarizar el análisis hormonal.

### 4.3. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron con el programa informático IBM-SPSS 21. La distribución normal de las variables se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis descriptivo de las características de los participantes se realizó en términos de frecuencias (porcentaje), valores medios/medios con la correspondiente desviación estándar o rango intercuartílico, según el caso, e intervalos de confianza (IC) del 95%.

Las comparaciones de grupos entre los participantes con EH y los controles, se llevaron a cabo mediante la prueba de Chi cuadrado y la prueba U de Mann-Whitney, basadas en la distribución normal de los datos. El nivel de significación se fijó en  $p < 0.05$ .

Se utilizó el análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) para distinguir la puntuación de corte óptima de la prueba de Ekman para discriminar a los participantes con EH frente a los controles. Esta puntuación de corte se determinó utilizando el índice de Youden(77). También se calculó el área bajo la curva ROC como medida de la precisión de la prueba. Además, se estratificó a los pacientes en función

de la presencia o ausencia de deterioro de la cognición social y se comparó en función de los niveles de concentración de la hormona hipotálamo-hipofisaria.

Se establecieron análisis post-hoc adicionales tras excluir a los pacientes que tomaban fármacos antidopaminérgicos/antidepresivos. Se realizaron correlaciones bivariadas entre las concentraciones de hormonas hipotálamo-hipofisarias y la edad, las repeticiones del CAG, la UHDRS, AES, HAD, Ekman, actividad física y despertares nocturnos.

#### 4.4. Financiación

Este estudio está financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Sacyl GRS 1768/A/18), con una dotación económica de 17.775€.





## 5. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



### 5.1. Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática realizada incluyó los artículos científicos disponibles desde el año 2010 hasta el 2020, según las recomendaciones de la Declaración PRISMA(78).

Partiendo de la pregunta de investigación, se comenzó con la revisión bibliográfica, consultado las siguientes bases de datos en versión electrónica: *Pubmed, Web of Science, Scopus y ScienceDirect*.

Tabla 1. Tabla adapta por Carla Collazo. Estado sobre la situación del uso y utilidades potenciales de las nuevas tecnologías para medir actividad física. Revisión sistemática. *At Prim Pract.* 2020; 2(6).

Términos de búsqueda y combinaciones	Número de publicaciones		
	Total	Incluidos	Excluidos
<i>Physical activity assessment</i> AND <i>Wearable technology</i>	22343	11	22332
<i>Telemedicine</i> AND <i>Physical activity</i>	4553	13	4540
<i>Wearable</i> AND <i>Physical activity</i>	103198	16	103182

Una vez eliminados los artículos duplicados o no interesantes, a criterio del investigador, el número total de artículos incluidos para la revisión fue igual a 29. Pero, revisando los artículos incluidos en las secciones de referencia, se seleccionaron tres más. Por lo que el número final de artículos incluidos en la revisión bibliográfica fue 32.

5.2. Selección de estudios

Se incluyeron aquellos estudios publicados en los 10 años indicados, que evaluaran actividad física (AF) mediante un DEI, que su diseño metodológico fuese el de una revisión bibliográfica, artículos de revisión o ensayos clínicos en humanos. Se excluyeron los estudios de casos únicos, y los que estuviesen publicados en otra lengua diferente al castellano o el inglés. En la siguiente figura se puede ver el diagrama de flujo que representa la selección de los artículos.

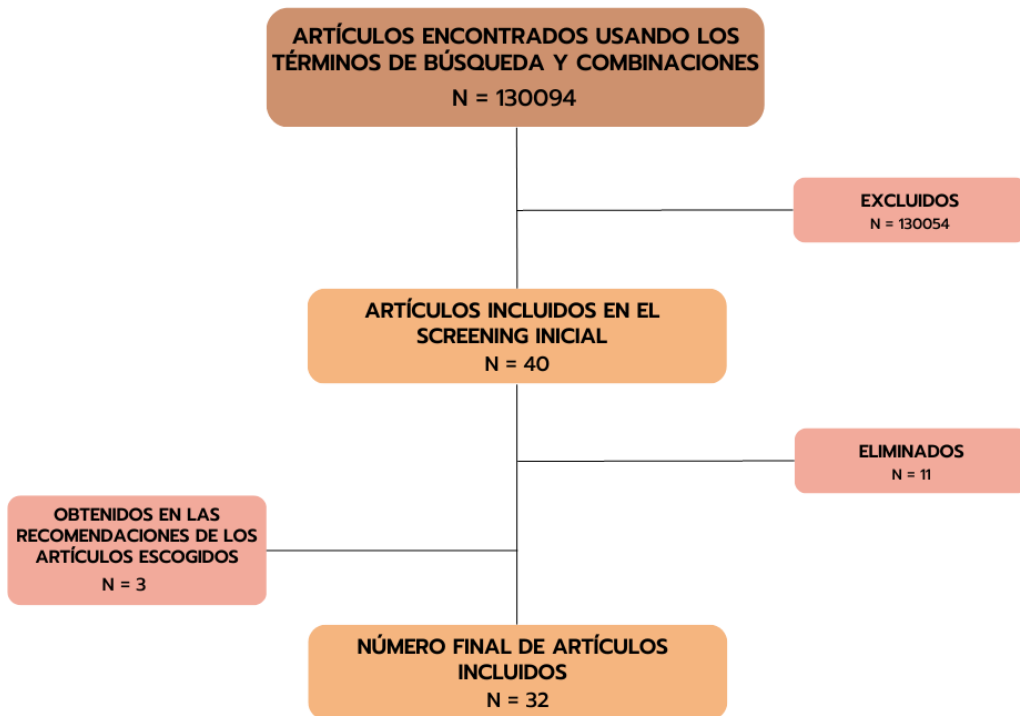


Figura 2. Diagrama de flujo que resume los pasos involucrados en la búsqueda bibliográfica. Fuente de elaboración propia.







## 6. ESTUDIO 3: DOMINO-HD



## 6.1. Métodos y análisis

### **DISEÑO**

DOMINO-HD (Multi-Domain Lifestyle Tragets for Improving ProgNOsis) es un estudio observacional que está investigando cómo relojes de actividad física (Fitbit Charge 4®) pueden usarse para ayudar a las personas con EH. Esta investigación forma parte de un consorcio europeo, en el que Gales (Universidad de Cardiff, a cargo de Prof. Mónica Busse) es el que lidera al resto del equipo; formado por: España (Prof. Esther Cubo), Alemania (Prof. Bernhard Landwehrmeyer), Irlanda (Prof. Madeleine Lowery), Polonia (Dr. Grzegorz Witowski) y Suiza (Prof. Hans Jung).

Se están recogiendo datos longitudinales de actividad física, sueño e ingesta dietética con EH. El reclutamiento estuvo abierto durante 9 meses (se cerró en febrero del 2022), y se hace un seguimiento de 12 meses a los participantes. Durante este tiempo, deberán llevar puesto el mayor tiempo posible un Fitbit y de esta forma se monitorearán los factores anteriormente mencionados. En la visita basal y en la visita final de estudio se administrarán una escalas clínicas.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Los participantes han sido elegibles para el estudio en caso de cumplir los siguientes criterios de inclusión y no aplicarse ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión: mayores de 18 años, con diagnóstico de EH confirmado con prueba genética, DCL(14) 3 o 4, que sean capaces de caminar sin ayuda, y que estén participando en el estudio Enroll-HD. Entre los criterios de exclusión encontramos: diagnóstico de EH juvenil, antecedentes de enfermedades neurológicas coexistentes, lesiones traumatológicas en el último mes, afecciones médicas graves, cualquier condición psiquiátrica aguda o inestable, incapacidad de tolerar el uso prolongado del

monitor de actividad, incapacidad o no querer firmar el consentimiento informado, no tener acceso a un teléfono inteligente, no estar dispuesto a permitir la instalación de la aplicación relacionada con el estudio en el teléfono.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio DOMINO-HD cuenta con la aprobación de un Comité Ético de Investigación legamente reconocido por la Autoridad de Comités Éticos del Reino Unido. A mayores, cada miembro del consorcio ha necesitado solicitar la aprobación local. Por lo que este estudio ha sido aprobado de forma local por el Comité Ético Complejo Universitario de Burgos y Soria (Certificado número: CEIM-2296, 27 de octubre del 2020).

### **6.2. Procedimiento**

La monitorización pasiva llevada a cabo por los Fitbit aportará datos durante un año de actividad física (AF), sueño y dieta. Estos dispositivos deberán ser llevados en la mano no dominante durante un periodo de 12 meses. Los Fitbit llevan a bordo un acelerómetro, un giroscopio y un sensor de frecuencia cardiaca, gracias a los que puede estimar las métricas diarias de AF y sueño. El monitor se colocó en la primera visita al centro, y a mayores se enseñó a los participantes cómo usarlo y se instaló la APP correspondiente.

Tanto en la visita basal como en la de final de estudio se llevarán a cabo una serie de evaluaciones clínicas para monitorear la progresión de la enfermedad, que son: 1) Síntomas clínicos reportados por el paciente: HD Pro-Triad(79); 2) Evaluaciones nutricionales: European Prospective Investigation into Cancer and nutrition Food Frequency Questionnaire (FFQ)(80), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)(81) y EAT-10(82); 3) Motricidad: The Clinch Token Transfer Test(83); 4) Habla: Realizar

sonidos vocálicos sostenidos y la prueba de lectura de palabras orales de 51 elementos recomendada por la Asociación Americana de Habla-Lenguaje-Oído; 5) Apatía: AES-C(74); 6) Actividad física y sueño: Test de Brunel(84), Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)(85), The Lifetime Total Physical Activity Questionnaire (LPTA)(86), Sleep Questionnaire for Huntington's Disease (87) y International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ)(88); y por último, 7) Medidas antropométricas: IMC, circunferencias de cintura y pantorrilla.

En la visita basal, tras la firma del consentimiento informado y la resolución de las dudas que pudieron surgir, se administraron todas las escalas y se instaló la aplicación del Fitbit. Todo esto tuvo una duración aproximada de 3 horas. Mientras que, la duración estimada de las visitas finales de estudio, es en torno a las 2 horas, al solo tener que pasar las evaluaciones.

### 6.3. Análisis estadístico

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En un principio el tamaño muestral calculado fue de 300 personas en todo el consorcio. Con este número se podría alcanzar una potencia del 80% para detectar pequeños cambios o moderados. Si bien es cierto, finalmente los datos de reclutamiento fueron los siguientes: España – 38, Reino Unido/Irlanda – 21, Alemania – 2 y Polonia – 20. Esta disminución del tamaño muestral ha sido menor debido a la pandemia Covid-19.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los análisis estadísticos de este estudio se van a subdividir en dos apartados. Es decir, por una parte, el socio principal del consorcio (Reino Unido) realizará unos análisis generales de los datos recopilados a lo largo del año de seguimiento a los pacientes y de

las evaluaciones recogidas en las visitas. Por otra parte, los socios colaboradores realizarán análisis más específicos.

A nivel general, se van a cotejar los datos de los cuestionarios de AF y sueño con la información obtenida por el Fitbit, para así poder proporcionar una visión general resumida de toda la cohorte. Para poder obtener el resumen sobre nutrición, se cotejarán los datos del FFQ. Se realizará un examen robusto de la relación efecto- causa entre las medidas recogidas en el estudio, y las medidas de gravedad y progresión de la EH, incluyendo las medidas de riesgo genético. Estas últimas también se utilizarán en la evaluación de los efectos causales de las medidas de estilo de vida sobre la gravedad/progresión utilizando enfoques de aleatorización mendeliana.

A nivel local, en los análisis estadísticos descriptivos y en los resultados principales las variables continuas se presentan como media y DE, mientras que para las variables categóricas se calcula la distribución de frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro Wilk, y la distribución normal de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El nivel de significación se fijó en  $p < 0.05$ . Los datos se analizarán con el SPSS versión 25 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Actualmente, el estudio de campo sigue activo, y finalizará en marzo 2023. El plan de análisis previsto incluye estudiar la asociación existente entre la apatía y las diferentes manifestaciones motoras y no motoras a través de regresiones univariantes y multivariantes.



### 6.4. Financiación

Este estudio de investigación está financiado por el Programa Conjunto de Enfermedades Neurodegenerativas (JPND – EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research), con una cantidad total de 2.05 millones de euros. Este dinero ha sido repartido entre los socios del consorcio.





7. ESTUDIO 4: BALANCE ENERGÉTICO EN LA  
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON. UN  
ENFOQUE PARA UN PROBLEMA COMPLEJO  
(BEHD-EM)



### 7.1. Métodos y análisis

#### **DISEÑO**

El estudio BEHD-EM está registrado en ClinicalTrials.gov Identifier con el número de registro NCT05250323. Se trata de un estudio observacional trasversal y multicéntrico de una cohorte consecutiva de pacientes con EH y controles, emparejados por edad ( $\pm 5$  años) y sexo. Realizado en la Universidad Isabel I de Burgos en colaboración con el Hospital Universitario de Burgos.

#### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La muestra fue seleccionada por conveniencia. Los casos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, pacientes sintomáticos, ambulatorios, en fase manifiesta y premanifiesta con una mutación genética confirmada para EH con  $>36$  repeticiones CAG en el gen de la HTT, capaces de caminar con un apoyo mínimo. Los controles fueron reclutados, en gran parte, entre los miembros de la familia de los casos, como pareja u otros miembros sin mutación genética, para así minimizar los efectos de las condiciones ambientales.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: diabetes mellitus en tratamiento farmacológico, tiroides, otras enfermedades neurodegenerativas, cardíacas, pulmonares o esqueléticas, embarazo o lactancia, cáncer en activo y toma de medicación que se conoce que afecta al metabolismo o función endocrina.

#### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético Complejo Universitario de Burgos y Soria (Certificado número: CEIM-2429, 26 de enero del 2021). Además, el estudio ha sido llevado a cabo según las normas de Buena Práctica Clínica, y los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el

Convenio de Oviedo, y los requisitos establecidos en la legislación española en materia de investigación.

### 7.2. Procedimiento

Todas las evaluaciones han sido realizadas el mismo día, primero en el Hospital Universitario de Burgos, y después en el Laboratorio de Ciencias del Deporte de la Universidad Isabel I.

Para medir la gravedad de la enfermedad se administraron herramientas estandarizadas de evaluación de la EH, como: UHDRS(69) y TFC(70). La UHDRS incluye evaluación motora, conductual y cognitiva; mientras que la TFC cuantifica la capacidad del paciente de realizar AVDS básicas e instrumentales. La gravedad de los síntomas psiquiátricos se evaluó mediante la Evaluación de la Conducta Psiquiátrica (PBA)(18), la calidad de vida mediante la Encuesta de Salud SF-36(89) y la carga del cuidador mediante el Inventario de Carga del Cuidador (CBI)(90).

Para estimar el valor del balance energético (BE) se tuvieron en cuenta los valores de consumo energético (CE) y gasto energético total (GET). El CE se midió mediante el SUN(91), que es un cuestionario alimentario de consumo validado en España por la Universidad de Navarra, y un registro dietético de 3 días no consecutivos. El GET se calculará como la suma de gasto energético en reposo (REE) y actividad física (AF) y un porcentaje estimado del 10% de termogénesis inducida por la dieta. El REE, a su vez, se medirá mediante calorimetría indirecta (CI) gracias a un analizador de gases (Medisoft Ergocard, Medisoft Group, Sorinnes, Bélgica), y la frecuencia cardiaca (FC) (Polar Electro V800, Kempele, Finlandia).

La evaluación de CI se llevó a cabo por la mañana, después de una noche de ayuno y sin fumar. La medición del GER se obtuvo dos veces en un periodo de 30 minutos, tras la estabilización de los valores del cociente respiratorio. El gasto energético (GE) relacionado con la AF se evaluará mediante la CI y el uso de dos acelerómetros; un Fitbit Charge 4® en la mano dominante, y un ActiGraph wGT3X-BT® en la cadera derecha. Ambos equipos proporcionarán una estimación indirecta del equivalente metabólico (MET).

Para evaluar la sarcopenia y la fragilidad se hicieron las siguientes evaluaciones. Antropometría, usando el índice de masa corporal (IMC) y clasificándolo según los estándares internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(92). Medición de circunferencias, en concreto el perímetro de la cintura y el de la pantorrilla. La sarcopenia se evaluará basándose en: 1) Cantidad de músculo: masa muscular esquelética total del cuerpo (MME) y masa magra apendicular esquelética (MMAE), evaluadas por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y análisis de impedancia bioeléctrica (BIA). 2) Fuerza muscular evaluada con un dinamómetro de mano (dinamómetro hidráulico de mano Jamar® Plus). 3) Rendimiento físico administrando la Batería Breve de Rendimiento Físico. 4) Cuestionario de cribado de la sarcopenia con el uso de SARC-F.

También se realizó un análisis termográfico (cámara termográfica FLIR E86-EST), para conocer cómo influye en la disipación del calor el ejercicio físico. La termografía se realizó en bipedestación, 10/15 minutos antes y después de la AF. La sala en la que se realizó estaba cerrada, con una temperatura y humedad ambiente constante. Para excluir el efecto de los ritmos circadianos en la fluctuación de temperatura corporal, todas las mediciones se realizaron en horario de tarde y en la misma temporada.



### 7.3. Análisis estadístico

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tamaño de la muestra se basó en estudios previos de validación en adultos sanos, además de tener en cuenta la baja prevalencia de EH. Es por esto que, la muestra final estuvo conformada por un total de 20 personas con EH y 10 controles. Sin embargo, finalmente se tuvo que excluir a un participante con EH por incapacidad de hacer parte de las pruebas del estudio; por esto, en los casos la  $n$  es igual a 19.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los análisis estadísticos descriptivos y los resultados principales se presentan como media y desviación estándar (DE) para las variables continuas, y los datos ordinales o no distribuidos con normalidad se presentan como mediana, con percentiles 25-75 y rangos intercuartílicos (RQ). Sin embargo, para la descripción de las variables categóricas se calculó distribución de frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro Wilk, y la distribución normal de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El nivel de significación se fijó en  $p < 0.05$ . Los datos se analizarán con el SPSS versión 25 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Para validar la AF, se compararán las medidas de MET entre el Fitbit y el ActiGraph frente a los datos de CI (gold estándar), según la normalidad de los datos, con pruebas  $t$  o pruebas U-Mann Whitney. Y la validación se realizarán mediante el uso del coeficiente de correlación intraclass (ICC) y los gráficos de Bland-Altman. Estas mismas pruebas se realizarán para la validación de las evaluaciones de la cantidad de músculo, en la que se compararán los resultados de la BIA y el DXA (gold estándar). Finalmente, para analizar el impacto del BE en la capacidad funcional, estado de sarcopenia, gravedad de los síntomas de la EH, calidad de vida y la carga de los cuidadores se realizarán análisis de

correlación. También un análisis de regresión lineal multivariante, en la que se incluya BE como variable dependiente, y el resto de puntuaciones de las escalas como variables independientes, que se ajustará a comparaciones múltiples.

Teniendo en cuenta el primer objetivo del estudio y la baja prevalencia de la EH, el cálculo del tamaño muestral se basó en estudios previos similares, por lo que se incluyen una muestra de 20 pacientes con EH y 10 controles emparejados por edad (+5 años) y sexo.

Para la termografía (resultados que se muestran en esta tesis), se realizó un análisis cuantitativo de imágenes térmicas de 13 áreas corporales (figura 3). Las características del grupo estudiado se analizan mediante la prueba T de Student. Esta misma prueba también se utiliza para analizar la temperatura media superficial ( $^{\circ}\text{C}$ ) para las zonas corporales estudiadas, tanto en el pre test como el post test. La prueba T de Student para muestras relacionadas se utilizó para analizar la variación de la temperatura entre pre test y post test para las diferentes zonas analizadas. También se realizó un análisis de las correlaciones entre la temperatura y los diferentes datos (escalas clínicas) recogidos.

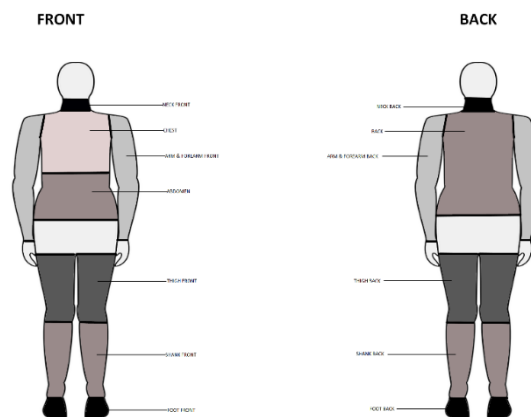


Figura 3. Áreas corporales analizadas. Fuente de elaboración propia

#### 7.4. Financiación

Este proyecto de investigación fue financiado por la Fundación “La Caixa” y la Fundación “Caja de Burgos”, al amparo de la 2ª convocatoria del programa de ayudas a proyectos de investigación en el ámbito de las ciencias de la vida y la salud en colaboración con la Fundación “La Caixa” y la Fundación “Caja de Burgos”, durante el curso 2019/2020. Con un presupuesto máximo de 25.000€.





## 8. RESULTADOS



8.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA

Se identificaron 30 candidatos a la EH, de los cuales 22 cumplían los criterios de inclusión: 9 varones (41%), 13 mujeres (59%), con una edad media de 58,09 + 9,72 años, mediana de TFC de 11,00 (9,75-13,00), media de repeticiones CAG de 43,00 + 2,81; y 19 controles, 9 (47%, varones) /10 (53%, mujeres), con una edad media de 52,00 + 9,69 años. Los datos demográficos y los tratamientos no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos, excepto por la mayor frecuencia de mujeres posmenopáusicas (p=0,02), y la mayor ingesta de fármacos antidopaminérgicos y antidepresivos en el grupo de EH en comparación con los controles (p=0,002, p=0,01, respectivamente), (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las características clínicas entre los pacientes con EH y los controles. Adaptación propia del artículo.

Características	Media (DE)		sig.
	HD (n)	Control (n)	
Hombres/Mujeres (%)	9/13 (22)	9/10 (19)	0.68
Edad (años)	58.09 (±9.73) (22)	52 (±9.73) (19)	0.052
Mujeres posmenopáusicas (%)	13 (100) (13)	6 (60) (10)	0.02
Educación (>bachillerato) (%)	18 (81.8) (22)	17 (98.5) (19)	0.67
Tabaquismo actual (%)	6 (27.27) (22)	6 (31.58) (19)	0.763
Antidopaminérgicos (sí) (%)	9 (40.91) (22)	0 (19)	0.002
Antidepresivos (sí) (%)	10 (45.45) (22)	2 (10.53) (19)	0.014
Benzodiacepinas (sí) (%)	6 (27.27) (22)	1 (5.26) (19)	0.09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.44 (±3.66) (22)	25.38 (±3.93) (19)	0.96
Actividad física (pasos)	9737.14 (±3458.14) (19)	8825.27 (±3130.57) (16)	0.71
Despertares nocturnos	4.30 (±2.21) (19)	4.58 (±1.38) (16)	0.66
Media masa grasa	15.83 (±6.58) (16)	16.94 (±6.67) (17)	0.63
Masa grasa libre	46.24 (±10.15) (16)	47.41 (±18.60) (17)	0.82



Se encontraron diferencias neuropsicológicas entre los sujetos con EH y los controles, con puntuaciones totales de Ekman más bajas ( $p < 0.001$ ), y de AES ( $p < 0.001$ ) en el grupo con EH. En cambio, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con EH y los controles en cuanto a las puntuaciones de ansiedad, depresión e irritabilidad, despertares nocturnos, composición corporal o actividad física.

Según el análisis ROC, el potencial de la prueba de Ekman para discriminar entre pacientes y controles fue alto. El área bajo la curva ROC fue de 0.97 en un punto de corte de 43 de 60 puntos. La sensibilidad y la especificidad fueron del 94% y del 73%, respectivamente. Ninguno de los controles obtuvo una puntuación inferior a 43, mientras que sólo siete sujetos con EH obtuvieron más de 43 puntos. Las puntuaciones totales de Ekman fueron menores en los participantes con EH que tomaban antidepresivos ( $p = 0.002$ ), y en los que tomaban fármacos antidopaminérgicos ( $p < 0.001$ ) en comparación con los que no recibían antidepresivos ni fármacos antidopaminérgicos. Cuando se compararon los sujetos con y sin deterioro de la cognición social, todos los sujetos con deterioro de la cognición social eran pacientes con EH [(15/15) 100%], tomaban con más frecuencia fármacos antidopaminérgicos: 15 (60%) vs. 7 (27%),  $p < 0.0001$ .

Dada la asociación encontrada entre los aumentos de IGF-1 y las puntuaciones totales de Ekman, los análisis de neuroimagen se limitaron a explorar los correlatos cerebrales estructurales de esta hormona. En el grupo de la EH, los niveles reducidos de IGF-1 se asociaron con el daño estructural del cerebro. Este hallazgo fue consistente en todos los procedimientos de neuroimagen. En resumen, esta hormona parece modular la materia gris fronto-temporal y subcortical en los individuos con EH. La integridad estructural de estas regiones se correlacionó, a su vez, con el rendimiento en el test de Ekman.

## 8.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los resultados de esta revisión se dividen en cuatro apartados: acceso a los dispositivos electrónicos inteligentes, sistemas de monitorización activa o pasiva de actividad física, telemonitorización mediante teléfonos móviles y, actividad física y su relación con calidad de sueño, nutrición, y gasto energético.

Se ha comprobado que el tener problemas de salud es un potenciador de la adherencia a los DEI(93). Esto es beneficioso a nivel médico, ya que gracias a estos dispositivos se obtiene información real, continua y longitudinal de las personas(94,95). Y, por supuesto, esta información puede ser usada por un amplio abanico de profesionales sanitarios.

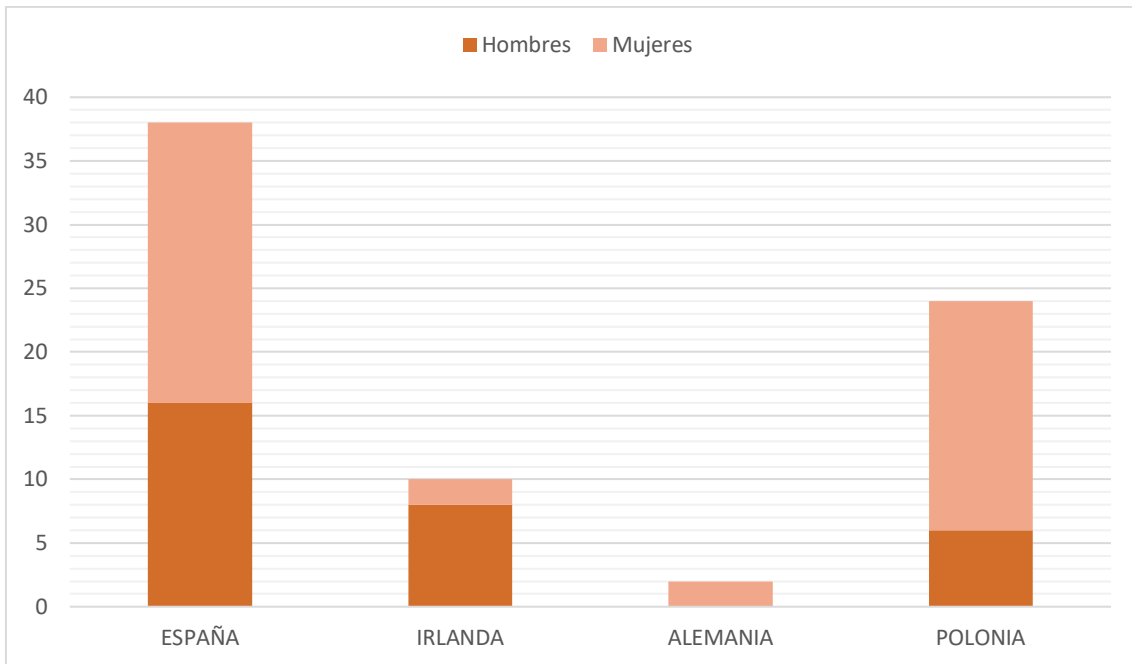
Para realizar esta monitorización pasiva, existen diferentes sistemas en el mercado. Los más simples son los podómetros mecánicos (contadores de pasos), pero su principal limitación es que la estimación de gasto energético derivada de la AF no es exacta(96). Los sistemas ópticos (grabaciones en video) también miden la AF objetivamente, pero tienen un elevado coste así como una instrumentación compleja, además de la dificultad de uso en entornos libres(96). Y por último, están los acelerómetros que facilitan datos sobre AF y gasto energético(97). Son los más usados en investigación, y han sido ampliamente aceptados para estas evaluaciones(98). Entre estos se encuentran: ActiGrahp TM (actígrafo de referencia)(97,98), StayHealthy Inc o Fitbit TM(99). No obstante, hay que señalar que existen limitaciones para interpretar los datos por la falta de acuerdo con las definiciones de AF ligera, moderada y vigorosa(100); así como por la falta de algoritmos específicos para la EH.

El mayor avance en este campo, implica la incorporación de sensores cinemáticos a los teléfonos móviles inteligentes, que conlleva un registro remoto durante mayor tiempo(101,102).

### 8.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD

Los resultados que se van a presentar son los obtenidos en la visita basal. A día de hoy, aunque el reclutamiento de pacientes está cerrado, todavía se está procediendo a la recogida de datos. Las visitas de seguimiento de un año se finalizarán en marzo del 2023. A partir de ese momento, se comenzará a trabajar en el procesamiento y análisis de datos para proceder a la publicación de los resultados del estudio. En esas publicaciones se podrá hacer la comparativa de la muestra española frente a la muestra del resto del consorcio europeo (Irlanda, Alemania y Polonia). Si bien es cierto, en la actualidad los datos disponibles, y facilitados por el mismo, son muy escasos.

A continuación, en la gráfica 1 se pueden observar los datos preliminares facilitados (por el consorcio) sobre cómo es la cohorte en número de pacientes ingresados en el estudio, así como su género.



Gráfica 1. Cohorte participantes estudio DOMINO-HD. Fuente de elaboración propia.

A mayores se dispone de la media con su DE, de la puntuación del IMC es en España de 26.16 ( $\pm 4.802$ ), en Irlanda de 25.2 ( $\pm 5.266$ ), en Alemania de 23 ( $\pm 1.414$ ) y en Polonia de 22.08 ( $\pm 3.106$ ). Finalmente, de toda la cohorte, también se conoce conocer la cantidad de personas que tienen apatía, se puede ver en la tabla 3.

Tabla 3. Porcentaje apatía en la población en la cohorte europea. Fuente de elaboración propia.

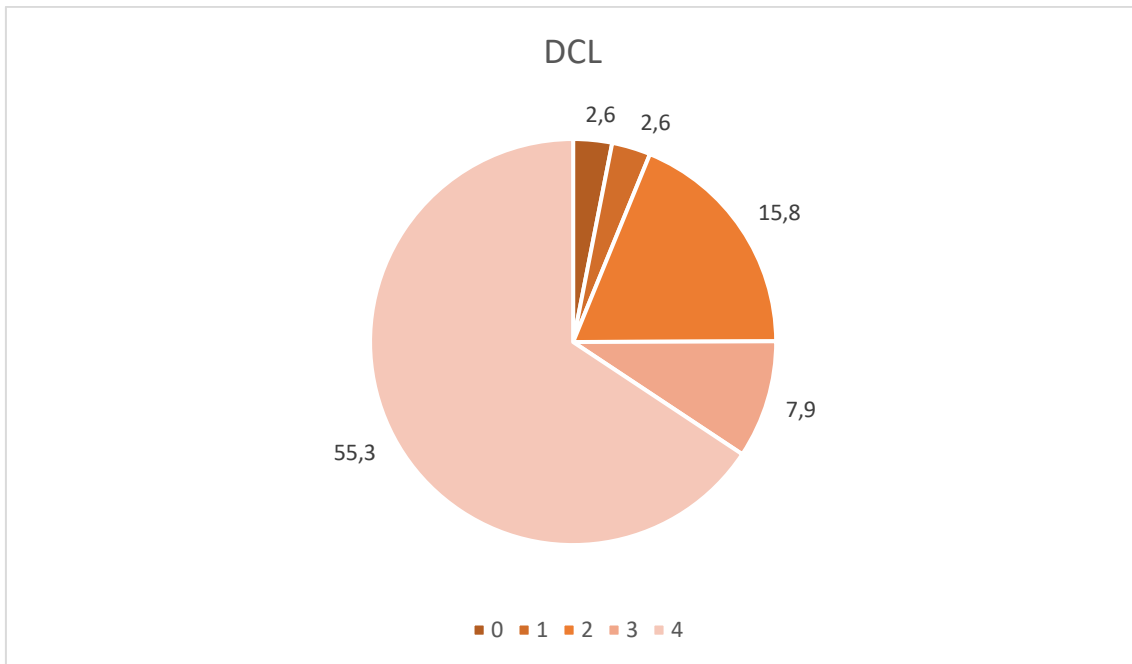
Características	N (%)			
	España	Irlanda	Alemania	Polonia
Apatía si	19 (50%)	2 (20%)	1 (50%)	7 (29.2%)
Apatía no	19 (50%)	8 (80%)	1 (50%)	17 (70.8%)

Es decir, un 39.19% del total de la muestra (29 personas) reportan tener apatía.

En cuanto a la muestra nacional, tenemos que la media de edad se encuentra en los 51 ( $\pm 12$ ) años. En cuanto al nivel educativo de los participantes tenemos que un 13.2% de la muestra tiene estudios hasta la educación primaria, un 18.4% la educación secundaria obligatoria, un 26.3% bachillerato/grado medio, 7.9% curso de orientación universitaria/grado superior, un 15.8% estudios universitarios, y tan solo 2.6% doctorado. En cuanto a la categoría diagnóstica de la enfermedad, tenemos un total de 9 presintomáticos, y por tanto 29 sintomáticos. A mayores, se puede ver en la tabla 4 cuántas repeticiones tienen en el CAG, y en la gráfica 2 como se dividen según la escala DCL.

Tabla 4. Repeticiones CAG muestra española. Fuente de elaboración propia.

Repeticiones	N (%)
38	1 (2.6%)
39	1 (2.6%)
40	3 (2.6%)
41	5 (2.6%)
42	1 (2.6%)
43	4 (2.6%)
44	4 (2.6%)
45	5 (2.6%)
46	3 (2.6%)
47	1 (2.6%)
49	1 (2.6%)
50	1 (2.6%)



Gráfica 2. Puntuaciones escala DCL participantes España. Fuente de elaboración propia.

A continuación, en la tabla 5, se presentan los datos que obtuvieron los participantes en las escalas en la visita basal. Se encuentran divididos según evalúen síntomas motores, cognitivos o psiquiátricos.

Tabla 5. Puntuaciones visita basal cohorte española. Fuente de elaboración propia.

	Características	Media (DE) o N (%)
		<i>n</i> = 38
Síntomas motores	TFC	3.63 (±3.355)
	Test Up and Go	7.73 (±1.859)
	Silla en 30 seg	13.69 (±4.795)
Síntoma cognitivo	MMSE	28.13 (±3.24)
Síntomas psiquiátricos	PBA depresión	4.47 (±6.682)
	PBA irritabilidad	1.59 (±2.686)
	PBA apatía	2.19 (±3.115)
	PBA función ejecutiva	1.94 (±3.445)
	HAD ansiedad	4.91 (±4.283)
	HAD depresión	5.22 (±4.950)

A mayores señalar que, en la escala de independencia, un 36.8% de la muestra es independiente, un 2.6% evita tareas difíciles, pero no necesita ayuda para su cuidado físico, un 15.8% ha necesitado una modificación de su empleo, o incluso ha dejado de trabajar, además de empezar a necesitar ayuda con las finanzas, un 18.4% ya no puede realizar tareas en el hogar y no tiene control de las finanzas, un 5.3% necesita ayuda para algunas tareas de autocuidado, y un 5.3% de la muestra española necesita supervisión las 24 horas del día, además de requerir asistencia para realizar sus AVDS.

En cuanto a la subescala de apatía de la PBA, cabe señalar que tres personas puntúan un 1, cuatro personas puntúan 4, cuatro personas también puntúan 6, y tres personas obtienen una puntuación de 9 puntos. Añadir que, en relación a la escala del sueño, se obtienen los siguientes datos: 15 personas no reportan problemas con el sueño, 16 presentan una alteración leve, y 7 una alteración significativa.

Finalmente se realizan una serie de correlaciones para conocer como la AES, es decir, la escala de apatía, se relaciona con el resto de variables. En la tabla 6 se puede ver el nivel de significación de las correlaciones realizadas.

Tabla 6. Correlación de Pearson entre escala AES y otras variables. Fuente de elaboración propia.

Escala	AES	
	Correlación de Pearson	sig.
	n = 38	
IMC	0.131	0.421
Sueño	0.165	0.321
Categoría enfermedad	0.428	<b>0.014</b>
Nivel educativo	-0.242	0.183
CAG	0.029	0.878
DCL	0.372	<b>0.036</b>
TMS	0.439	<b>0.012</b>
TFC	-0.693	<b>0.000</b>
Independencia	-0.661	<b>0.000</b>
Up and go	0.340	0.062
Silla 30 seg	-0.409	<b>0.020</b>
PBA apatía	0.613	<b>0.000</b>

Tal y como se puede observar, la correlación es positiva entre la escala AES y la categoría de la enfermedad, DCL, TMS y PBA apatía. Es decir, una mayor puntuación en la AES se correlaciona con estadios más avanzados de la enfermedad (sintomáticos), mayor puntuación en el DCL y más síntomas motores manifiestos. En cambio, las correlaciones negativas implican que, a mayor puntuación en la escala AES, menor puntuación en la escala de independencia, menor puntuación en el TFC y menor número de veces es capaz de levantarse la persona de la silla en 30 segundos.



#### 8.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM

En la tabla 7 se puede observar como la muestra es homogénea. Además, se han realizado pruebas T de Student, entre casos y controles y, dentro de los casos, hombres frente mujeres, y no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa; por tanto, se demuestra la homogeneidad de la muestra.

Tabla 7. Características de la muestra del estudio. Fuente de elaboración propia.

Características	Media (DE)	
	HD (n=19)	Control (n=10)
Edad (años)	51 (±14)	52 (±13)
Altura (cm)	162.21 (±6.03)	166.1 (±11.52)
Peso (kg)	65.06 (±10.64)	69.13 (±14.08)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.78 (±4.37)	24.47 (±4.09)
MME (kg)	20.77 (±4.44)	23.45 (±7.13)
MGS <sup>1</sup> (kg)	20.65 (±8.33)	13.92 (±6.37)
PGC <sup>2</sup> (%)	31.25 (±8.68)	29.09 (±8.83)

<sup>1</sup> Masa grasa subcutánea; <sup>2</sup> Porcentaje grasa corporal

En la tabla 8 se pueden encontrar las puntuaciones medias con su desviación estándar, de las escalas administradas en las personas con EH.

Tabla 8. Características clínicas de los casos. Fuente de elaboración propia.

Características	Media (DE)
	HD (n=19)
TFC	10.26 (±3.36)
UHRS - motor	25.47 (±21.13)
UHRS - funcional	21.05 (±5.05)
SF-12 motor	51.81 (±5.69)
SF-12 mental	53.53 (±9.39)
PBA (sumatorio)	5.75 (±10.89)
PBA - apatía	0.58 (±1.26)
HADS16	15.55 (±16.23)

Mientras que la tabla 9 reporta información sobre el estado físico (IMC, circunferencias y fuerza de agarre) basal de la misma población.

Tabla 9. Características físicas basales de las personas con EH. Fuente de elaboración propia.

Características	Mediana (RQ) o N (%)	
	Mujeres (n=11)	Hombres (n=9)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23.39 (17.80-38.85)	25.15 (20.83-27.95)
IMC (grupos):		
<18,5	1 (9%)	0
18.5-24.9	6 (55%)	4 (44%)
25.0-29.9	3 (27%)	5 (56%)
30.0-39.9	1 (9%)	
Circunferencia pantorrilla (cm)	34.65 (28.15-40.3)	33.65 (30.25-36.9)
Circunferencia cintura (cm)	73.63 (60.10-112.5)	91.93 (80.5-105.2)
Fuerza de agarre (kg)	15.3 (6.6-31.5)	23.33 (18.3-44.0)
Fumador	3 (27%)	2 (22%)

Tras analizar el comportamiento de la temperatura externa antes y después del ejercicio, encontramos que, tanto casos como controles, tienen una diferencia estadísticamente significativa entre ambos tiempos (pre test versus post test). Tal y como se puede observar en la tabla 10. También se realizó una T de Student para conocer si la temperatura media para las áreas analizadas se relacionaba entre casos y controles, y no salió ninguna parte del cuerpo significativa, ni en el pre test, ni en el post test.

Tabla 10. T de Student muestras relacionadas. Fuente de elaboración propia.

PRE TEST VS POST TEST						
Parámetros	Media (DE)	T Student		Media (DE)	T Student	
		sig.			sig.	
		HD (n = 19)		Controles (n = 10)		
Cuello anterior	0.69 (±1.03)	2.924	<b>0.009</b>	1.15 (±1.38)	2.492	<b>0.037</b>
Brazo anterior	1.29 (±0.86)	6.563	<b>0.000</b>	1.88 (±1.20)	4.69	<b>0.002</b>
Pecho anterior	1.14 (±0.86)	5.777	<b>0.000</b>	0.94 (±1.09)	2.569	<b>0.032</b>
Abdomen	1.31 (±1.09)	5.205	<b>0.000</b>	1.34 (±1.57)	2.557	<b>0.034</b>
Muslo anterior	0.62 (±.94)	2.784	<b>0.013</b>	0.66 (±1.33)	1.481	0.177
Pierna anterior	-0.48 (±1.09)	-1.88	0.077	-0.59 (±1.25)	-1.425	0.192
Pie anterior	-1.96 (±1.92)	-4.332	<b>0.000</b>	-3.15 (±1.14)	-8.311	<b>0.000</b>
Cuello posterior	0.84 (±0.78)	4.707	<b>0.000</b>	1.03 (±0.67)	4.66	<b>0.002</b>
Brazo posterior	0.7 (±0.88)	3.468	<b>0.003</b>	1.2 (±1.07)	3.372	<b>0.01</b>
Espalda posterior	1.06 (±1.1)	4.215	<b>0.001</b>	1.14 (±1.25)	2.734	<b>0.026</b>
Muslo posterior	0.31 (±0.95)	1.368	0.189	0.48 (±1.11)	1.285	<b>0.235</b>
Pierna posterior	-0.33 (±0.93)	-1.53	0.144	-0.55 (±1.18)	-1.403	0.198
Pie posterior	-1.47 (±1.35)	-4.588	<b>0.000</b>	-2.93 (±1.22)	-7.208	<b>0.000</b>

Se realizaron correlaciones de Pearson para conocer si existía relación entre los parámetros de temperatura (que se pueden ver en la tabla 10), y las diferentes escalas de valoración que se realizaron a los usuarios con EH. Solo se encuentran correlaciones estadísticamente significativas entre: a) temperatura cuello anterior pre e IMC ( $r=-.479$ ;  $p=.038$ ); b) temperatura cuello anterior pre con masa grasa subcutánea ( $r=-.462$ ;  $p=.046$ ); c) temperatura cuello anterior pre y HAD ( $r=-.544$ ;  $p=.016$ ); d) temperatura cuello anterior pre e IMC ( $r=-.634$ ;  $p=.004$ ); e) temperatura cuello anterior pre con masa grasa subcutánea ( $r=-.469$ ;  $p=.043$ ); y f) temperatura cuello posterior e IMC ( $r=-.545$ ;  $p=.016$ ).

También se realizaron correlaciones de Pearson entre las escalas de evaluación administradas en los casos ( $n=19$ ). En estas encontramos que: a) el IMC se correlaciona

significativamente con la masa grasa subcutánea ( $r=.908$ ;  $p=.000$ ), con el porcentaje de grasa corporal ( $r=.660$ ;  $p=.002$ ), con la PBA ( $r=.662$ ;  $p=.002$ ) y con la HAD ( $r=.686$ ;  $p=.001$ ); b) la masa grasa subcutánea se correlaciona con el porcentaje de grasa corporal ( $r=.893$ ;  $p=.000$ ), con la PBA ( $r=.734$ ;  $p=.000$ ) y con la HAD ( $r=.670$ ;  $p=.002$ ); c) el porcentaje de grasa corporal se correlaciona con la AES ( $r=.489$ ;  $p=.039$ ), con la PBA ( $r=.640$ ;  $p=.003$ ) y con la HAD ( $r=.471$ ;  $p=.042$ ); d) el TFC se correlaciona únicamente con la escala de apatía ( $r=-.635$ ;  $p=.005$ ), e) la AES se correlaciona también con la escala PBA ( $r=.519$ ;  $p=.027$ ); f) y finalmente la escala PBA se correlaciona además con la HAD ( $r=.893$ ;  $p=.000$ ).

Finalmente señalar un dato importante y curioso encontrado en este estudio, y es que, a las personas con EH les disminuye la temperatura después de realizar el ejercicio. Es decir, la temperatura en el post test es más baja que en el pre test. Esto pasa en todas las regiones corporales estudiadas, si bien es cierto, en cada parte la variación de temperatura es diferente. Por el contrario, a los controles les sube la temperatura corporal una vez finalizado el ejercicio.





## 9. DISCUSIÓN





### 9.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA

Sobre la base de estos resultados preliminares obtenidos de una muestra pequeña, por lo demás bien caracterizada clínicamente, este estudio sugiere que la función hipotalámica afecta significativamente a la cognición social, a la apatía y a la estructura cerebral en la EH. Encontramos que el aumento de IGF-1 estaba sólidamente asociado con la cognición social en el grupo de la EH y la integridad estructural de diferentes regiones frontotemporales y subcorticales. Curiosamente, estos hallazgos de neuroimagen se encontraron sólo en el grupo de la EH y no en los controles.

Los resultados están parcialmente en línea con varios estudios que han encontrado una serie de alteraciones neuroendocrinas en los pacientes con EH, incluyendo mayores niveles de concentración de vasopresina(103–105). Según observaciones previas, los pacientes con EH han mostrado anomalías en los patrones día-noche, aumento de la latencia del sueño y alteración del ritmo circadiano de la melatonina y el cortisol, asociados a la UHDRS , la TFC y la composición corporal(105,106).

Con respecto al IGF-1, el presente hallazgo refuerza las observaciones de que el IGF-1 circulante está alterado en la enfermedad neurodegenerativa humana(107). En nuestro estudio, encontramos que el IGF-1 fue el péptido más sólido asociado con una peor cognición social en el grupo de la EH.

En los análisis post-hoc, también encontramos pruebas preliminares que sugieren la asociación de la función hipotalámica con diferentes aspectos de la EH. Es bien sabido que en la población normal y en la de la enfermedad, la función hipotalámica, impacta en la composición corporal(108) y en otros aspectos conductuales como la actividad física(109), y la calidad del sueño(110). Algunas de estas observaciones también se

replicaron en nuestro estudio, pero la distribución heterogénea de un factor de confusión importante, como es la distribución de mujeres posmenopáusicas en nuestro estudio, limita la interpretación y extrapolación de nuestros datos.

Curiosamente, encontramos una relación entre los niveles de IGF-1 y la integridad estructural en un conjunto de regiones cerebrales implicadas en la cognición social(111), y particularmente vulnerables a la neuropatología de la EH.

### 9.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BILIOGRÁFICA

Entre las ventajas de los DEI se encuentra el impacto directo que tiene la autogestión y registro de la AF, tanto en población sana como enferma. Además, gracias a los sensores también se pueden identificar patrones de marcha, tanto normales como patológicos (corea, temblor), así como las caídas(95,112). Otra ventaja que se encuentra gracias al uso de estos dispositivos es la equidad en la asistencia sanitaria, al poder monitorizar de forma remota a pacientes con acceso limitado a centros hospitalarios, bien por problemas de movilidad o por falta de recursos económicos, entre otros(113).

El uso de los DEI, todavía reporta algunas complicaciones, como son la dificultad para interpretar los datos clínicamente (por la falta de algoritmos específicos), y su correlación con las estimaciones de gasto energético, frecuencia cardíaca y ritmos circadianos(114). Debido a la variabilidad de los algoritmos y los diferentes sistemas de registro que utilizan los diferentes dispositivos, se vuelve complicado comparar el registro de AF de unos DEI con otros(98).

Resulta necesario reducir el coste económico de estos dispositivos, así como de sus respectivos softwares y licencias, para que sean más accesibles para la población general, y también para diferentes entornos sanitarios y de investigación con presupuestos limitados para comprarlos. Además de, consensuar marcadores de calidad y gold-estándar en la colocación anatómica de los DEI para que su uso sea homogéneo y poder compararlos(115); así como determinar la cantidad de tiempo que deben ser usados, y así poder mejorar la adherencia a los mismos, ya que en la actualidad el tiempo de uso depende de la motivación del usuario(116,117).

### 9.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD

Es necesario que los usuarios acepten el uso de los DEI a largo plazo, para poder llevar a cabo estudios longitudinales. Si bien es cierto, la respuesta al uso de estos dispositivos en pacientes con EH suele ser positiva(118), cuando entienden la información que se recibe del dispositivo, como pueden ser los pasos hechos en un día. Es decir, los factores principales para el uso de estos dispositivos son la utilidad y facilidad de uso percibidas(119).

Dado que la epigenética puede ser modulada por diversos factores como son, condiciones fisiológicas, patológicas y/o por el medio ambiente(29), esto indica que dieta, AF y sueño pueden intervenir en la misma. Por eso, el uso de un DEI a lo largo de un año, se espera que obtenga más respuestas científicamente objetivas a esta premisa, para la EH.

Tal y como se puede observar en los resultados mostrados de este estudio, la apatía está relacionada con la disfunción física, cognitiva y conductual en la EH(67). Además, al igual

que en otras investigaciones, los niveles de apatía son menores en etapas tempranas de la enfermedad, y más altos en etapas sintomáticas(67,120). Asimismo, los hallazgos son consistentes con literatura previa en cuanto a la relación entre niveles de apatía más altos con la reducción de la independencia y del estado funcional(20,121). Por el contrario, literatura previa ha demostrado también la relación entre el deterioro del estado cognitivo y puntuaciones altas en apatía(122), y en este estudio no se ha podido encontrar tal asociación.

#### 9.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM

En la investigación de la EH los modelos animales son herramientas esenciales(123). En el año 2013, la mitad de la literatura publicada sobre EH se basaba en sistemas modelo de la enfermedad(124). Y una cantidad mucho más grande si se habla de la literatura publicada sobre la desregulación metabólica y termorreguladora en la EH(125). Por esta razón es complicado encontrar literatura que aborde el tema de la termorregulación en personas con EH, y más aún con su relación con la apatía.

En el año 2006 se reconoció el efecto de la mutación de la HTT en la termorregulación, en ratones transgénicos con EH(126). Este estudio encontró que los ratones con EH desarrollaron una hipotermia progresiva a medida que avanza la enfermedad, además de los defectos que presentan en la termogénesis adaptativa; es decir, al exponerlos a temperaturas ambiente bajas son incapaces de defender su temperatura normal (125). No hay estudios que reporten mediciones de temperatura, salvo algunos informes médicos que de forma anecdótica reportan que algunos pacientes con EH presentan una gran tolerancia al frío (se visten poco abrigados en climas fríos), mientras que otros sudan de forma profunda y necesitan mucha cantidad de ropa de abrigo(125).

Esta información puede confirmar los resultados encontrados en el estudio; es decir, que la temperatura no se comporte de “forma normal” y que disminuya en los pacientes tras el ejercicio físico. Esto puede deberse a la alteración del tejido adiposo pardo (tejido efector de la termogénesis adaptativa)(127). No hay estudios que hayan comprobado esto en pacientes con EH, pero sí se ha demostrado esta alteración en modelos animales. En ratones con EH se ha demostrado que su tejido adiposo pardo cambia con la edad y la progresión de la enfermedad(125). También se puede deber a la alteración que presentan las personas con EH del músculo esquelético, que es un efector clave de la termogénesis(128). Esta alteración está demostrada científicamente tanto en modelos animales, como en personas con EH.





## 10. LIMITACIONES





### 10.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA

Una de las limitaciones del estudio es el pequeño tamaño de la muestra, que da lugar a una baja potencia estadística para encontrar diferencias de tamaño moderado. Además, hay numerosas variables que pueden influir en los resultados sociales pero que no pudieron ser controladas, por ejemplo, la inteligencia. La exclusión de los pacientes con EH que toman medicación en algunos análisis puede dar lugar a un sesgo de selección, excluyendo a los pacientes con EH más gravemente afectados. Además, recogimos las muestras en un único momento de la mañana, excluyendo la posibilidad de analizar el ritmo circadiano en la muestra.

### 10.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Las limitaciones de esta revisión son principalmente dos. La primera es la exclusión de información de sitios web que no proporcionaban literatura científica que pudiera ser revisada. La segunda es que, aun conociendo el potencial que tiene la investigación tecnológica en países asiáticos, muchos artículos tuvieron que ser excluidos al no estar traducidos en inglés o castellano, y por tanto no poder analizarlos.

### 10.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD

La principal limitación de este estudio de investigación ha sido la dificultad de reclutar a la muestra, especialmente en el caso de los países europeos. Teniendo en cuenta que la estimación era de 60 personas por país, España ha sido la única que se ha acercado a este número, ya que ha reclutado 40 personas, aunque finalmente 2 fueron excluidas

del estudio. Este problema con el reclutamiento va a interferir en los resultados finales, por el tamaño muestral. Ciertamente es que esta dificultad se incrementó a causa de la Covid-19 por la dificultad de desplazarse a los centros sanitarios, el miedo por parte de los participantes y las restricciones en los hospitales.

### 10.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM

Esta investigación presenta dos limitaciones principales, que son, el escaso número de publicaciones relativas al tema con las que poder realizar una discusión profunda sobre los resultados hallados, y el pequeño tamaño muestral (ya que es un estudio piloto). Además, y debido a la Covid-19, la Universidad Isabel I tenía limitado los horarios de entrada al centro, por tanto, el estudio tuvo que adaptarse a estos cambios. Además de tener que añadir la realización de una prueba PCR para que los usuarios pudieran hacer un uso seguro de la máquina que medía la calorimetría indirecta.





## 11. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN



### 11.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA

Teniendo en cuenta el interés de los datos hallados, estos pueden servir a otros autores para generar nuevas hipótesis y realizar estudios de mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos preliminares.

### 11.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sería interesante trabajar en la creación de tablas comparativas de AF y patrones de movimiento, recogidos por los diferentes DEI disponibles en el mercado. Así como disponer de algoritmos específicos para estos DEI, para la EH. Además de tenerlos validados para su uso en la población específica.

Es decir, estudios futuros deben seguir mejorando la tecnología de las aplicaciones de los DEI. A mayores de estandarizar las mediciones para poder tener disponible un conjunto de métricas. Asimismo, todos estos datos pueden ser utilizados por terapeutas ocupacionales para ampliar su conocimiento sobre el tema, y poder diseñar investigaciones e intervenciones más precisas.

### 11.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD

Los resultados encontrados en este estudio pueden servir como punto de partida para fomentar la creación de protocolos específicos (también desde terapia ocupacional), para personas con EH, que hagan hincapié en la necesidad de realizar programas de actividad física, alimentación saludable y patrones de sueño, para intentar ralentizar en la medida de lo posible la aparición de los síntomas de la EH.



#### 11.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM

Resultaría interesante que la investigación futura se centre en mejorar la comprensión de la termorregulación en humanos, especialmente en adultos con EH. Además de determinar los déficits que producen los problemas de termorregulación.

Realizar estudios que midan temperatura externa e interna en entornos cotidianos, podría esclarecer el funcionamiento de la termorregulación en la población con EH.





## 12. CONCLUSIONES



### 12.1. ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA

Se han reportado resultados preliminares novedosos. Los resultados del estudio sugieren la implicación clínica de la función hipotalámica en la EH, especialmente del IGF-1, en la cognición social, la apatía y la estructura cerebral.

### 12.2. ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dentro del grupo de los biomarcadores, el uso de los DEI representa un nuevo sistema de monitorización de la AF. Estos tienen un gran potencial para mejorar la atención sanitaria, y para facilitar la prevención individualizada de aquellas enfermedades que se benefician de una vida activa y que, por tanto, podrían mejorar niveles de apatía. Si bien es cierto, se necesitan estudios longitudinales sobre patrones de movimiento registrados por DEI y su asociación con la calidad de vida, la apatía y el estado de salud.

### 12.3. ESTUDIO 3: DOMINO-HD

El estudio DOMINO-HD, así como los subestudios que han surgido de él, son potencialmente interesantes debido a la cantidad de información que pueden proporcionar sobre el comportamiento de factores epigenéticos en la EH. Asimismo, puede facilitar datos que sirvan como iniciativa a nuevos estudios que profundicen en estos aspectos, ampliando así el conocimiento sobre la enfermedad, y el conocimiento sobre la apatía.

### 12.4. ESTUDIO 4: BEHD-EM

Este estudio es una iniciativa original diseñada para proporcionar antecedentes sobre balance energético en personas con EH y asociación con la apatía. Además, va a proporcionar conocimiento sobre validación de DEI para AF en la EH. El conocimiento que hay a día de hoy sobre la desregulación de la termorregulación se basa principalmente en modelos animales con EH.







## 13. APLICACIÓN PRÁCTICA A LA TERAPIA OCUPACIONAL



Finalmente, se realizó una intervención en la que poner en práctica lo aprendido sobre la apatía. Para ello se puso en marcha un programa de aprendizaje y servicio en la Universidad de Burgos, con el objetivo de mejorar la apatía y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Huntington y sus cuidadores a través de actividades de tele-ocio.

Los programas de aprendizaje y servicio son metodologías pedagógicas que, gracias a la participación activa en experiencias comunitarias, fomentan el aprendizaje(129). De tal forma, el alumno ofrece un servicio, adaptado a las necesidades y realidad de una comunidad.

Este es un programa de telerehabilitación de apoyo al diseño y desarrollo de estrategias de intervención a través del acompañamiento en las actividades de ocio. Por el efecto terapéutico que producen las actividades sociales, medido con indicadores fisiológicos de ansiedad y bienestar psicológico en los usuarios de Huntington, se realizarán acciones multidisciplinares donde los jóvenes universitarios puedan proyectar cuantas iniciativas creativas y artísticas generen, apropiadas al fin pretendido, siendo conscientes de la realidad en la que se van a mover: el ámbito de usuario con Huntington y con la supervisión de los responsables del proyecto. Se busca una relación de normalidad, huyendo de estigmatizaciones.

En el proyecto han participado alumnos de tercero de TO, matriculados por primera vez en la asignatura "*La Terapia Ocupacional en las Afecciones Físicas*". En este caso 49 personas. Esta asignatura pertenece al primer cuatrimestre.

El primer día de clase, en la presentación de la asignatura los alumnos reciben la información sobre el proyecto, así como una breve formación sobre la EH. Además, se dividen en siete grupos de 7 personas, para así poder recibir la información básica del

usuario que les ha tocado, con datos básicos y preferencias ocupacionales. A partir de esa información, y una conversación con el usuario, los alumnos establecieron objetivos específicos, escalas de evaluación que van iban a administrar y actividades a realizar para lograr esos objetivos. La intervención tuvo una duración de 9 semanas, entre los meses de octubre y diciembre del 2021. Con una duración de 2 horas a la semana aproximadamente, divididas en dos sesiones. Es decir, un total de 18 sesiones. Todas las sesiones fueron supervisadas por un terapeuta ocupacional. Finalmente, los alumnos tuvieron que realizar una exposición del trabajo realizado con los pacientes, a sus compañeros de clase y a las docentes responsables de la asignatura.

En cuanto a los usuarios con EH, la muestra ha estado conformada por pacientes diagnosticados de EH manifiesta y miembros de la “Asociación Corea de Huntington Cyl” (situada en Burgos).

Los criterios de inclusión son: 1) Pacientes con estudio genético confirmado para EH con > 36 repeticiones CAG, > 18 años de edad, con puntuación > 4 en la Escala Unificada de Calificación de EH motora (UEHRS) 4, capaces de seguir órdenes, sin problemas importantes de audición, visión o lenguaje según el criterio del investigador; 2) Cuidadores familiares no portadores de EH; 3) Pacientes y cuidadores en EH con acceso a internet. Mientras que el de exclusión es: pacientes con EH con psicosis significativa según el cribado PBA-S (puntuación > 2).

El programa ha sido aprobado por la Universidad de Burgos. Toda la información confidencial estará protegida según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Teniendo en cuenta las consecuencias secundarias a la pandemia de la Covid-19, los consentimientos informados se requerirán en una forma de teleconsentimiento verbal.

Los participantes son evaluados en tres ocasiones: antes de empezar con la intervención (primera quincena de septiembre), al final de la intervención (segunda quincena de diciembre) y al final del estudio (2 meses desde el final de la intervención; segunda quincena de febrero). Todas estas evaluaciones se realizaron de forma virtual (teleconsulta).

Se administraron las siguientes escalas de evaluación para medir la gravedad de la enfermedad: 1) Síntomas cognitivos: Mini-Mental State Examination (MMSE)(130); 2) síntomas neuropsiquiátricos mediante escalas de cribado para: a) depresión con la escala Hospital Anxiety and Depression (HAD)(75), b) apatía con la AES(74), y c) otros síntomas neuropsiquiátricos como irritabilidad/agresividad, psicosis, disfunción ejecutiva y depresión con la PBA(18).

Entre los meses de octubre a diciembre, los pacientes reciben 18 sesiones de terapia ocupacional, dirigidas por alumnos. En ellas realizan diferentes actividades de ocio, en función de los objetivos que se hayan planteado con los estudiantes de terapia.

En cuanto al análisis estadístico realizado, señalar que los análisis estadísticos descriptivos y los resultados principales se presentan como mediana y mínimo y máximos. La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro Wilk, y la distribución normal de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El nivel de significación se fijó en  $p < 0.05$ , y se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Se realiza un análisis descriptivo de las diferentes escalas. Además, de hacer una clasificación en dos grupos, según los puntos de corte marcados para cada evaluación.

Los resultados de la intervención se dividen, al igual que todo el programa, por un lado, los de los alumnos y por otro los de los usuarios.

Al hablar de los resultados de los alumnos, se refiere a resultados de aprendizaje, es decir, las competencias que han conseguido gracias a esta intervención. Entre las que se encuentran: competencias académicas (capacidad de aplicar conocimientos en la práctica, fomentar la participación del usuario y familia en todo el proceso, y la capacidad para el trabajo en equipo y compromiso ético), competencias personales (conciencia de uno mismo, autorregulación y motivación), y competencias sociales (comportamiento pro social y cooperativo, asertividad, comunicación receptiva y expresiva, capacidad de resolución de conflictos y gestión de situaciones emocionales).

Los resultados de los usuarios se basan en las escalas de evaluación administradas en los tres momentos a lo largo del estudio: preactividad (t0), intraactividad (t1) y postactividad (t2). Tan solo dos de los siete participantes son hombres, y la edad (calculada en mediana) es de 60 años (min. 36, máx. 63). Todos los participantes viven en zonas rurales.

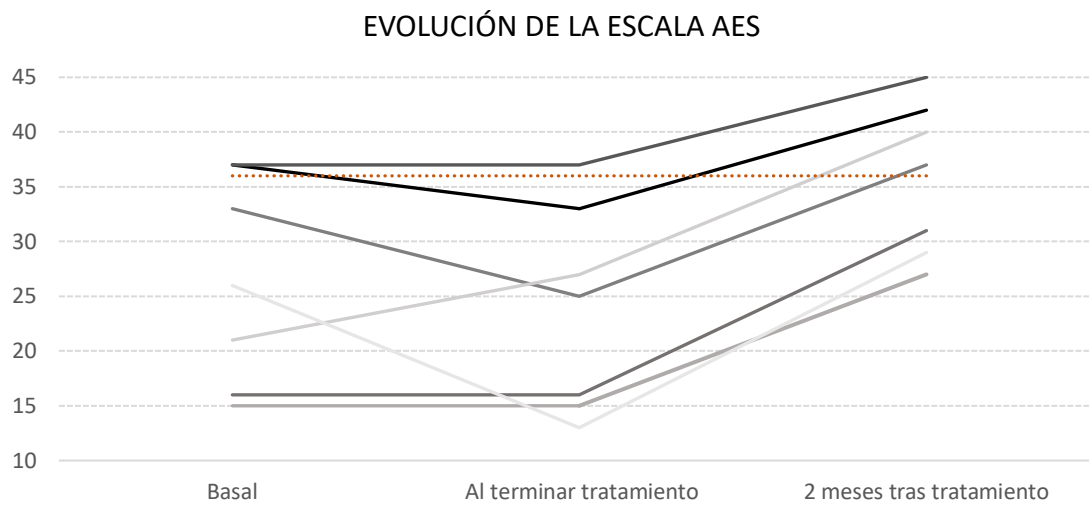
Se realizan pruebas de Wilcoxon para muestras relacionadas en los tres tiempos del estudio, para conocer la evolución de las puntuaciones en las diferentes escalas. En todas las escalas, salvo en el MMSE podemos ver que, en el punto t1 las puntuaciones de las escalas son mejores, es decir, la persona está mejor, que en el punto t0 y t2. Si bien es cierto, estas no son diferencias estadísticamente significativas (pudiendo deberse al pequeño tamaño muestral disponible) (tabla 2). En cambio, las diferencias si son estadísticamente significativas en el componente mental de la escala SF-12, entre los puntos t1-t0 y t2-t1 ( $p=.018$ ), en la escala HAD – depresión, entre el punto t2-t0 ( $p=.039$ ), y en la escala AES entre t2-t0 y t2-t1 ( $p=0.18$ ).

Lo cierto es que los datos que resultan más interesantes son los reportados por la escala de apatía, la AES. Se puede observar tanto en la tabla 11, como en la gráfica 3 como los participantes antes de empezar la intervención tienen unas puntuaciones, que mejoran (porque disminuyen) al terminar el tratamiento, pero empeoran significativamente dos meses después de finalizar la intervención, peor que la basal. Esto se puede deber a que los pacientes durante las sesiones están ocupados, están explorando/trabajando en ocupaciones significativas para ellos y esto puede hacer que estén mejor. Una vez que se acaba la intervención, vuelven a tener tiempo libre que no son capaces de ocupar, y por eso quizá aumente su nivel de apatía.

Tabla 11. Pruebas de Wilcoxon para muestras relacionadas. Fuente de elaboración propia.

Escala	Preactividad (t0)		Intraactividad (t1)		Postactividad (t2)		P - valor		
	Mediana	(Min; Max)	Mediana	(Min; Max)	Mediana	(Min; Max)	t1 - t0	t2 - t0	t2 - t1
SF-12 motor	42.68	(26.94; 50.02)	45.93	(30.93; 51.26)	39.56	(21.71; 48.53)	0.61 2	0.23 7	0.23 7
SF-12 mental	48.47	(17.68; 56.76)	58.68	(49.91; 61.22)	44.25	(19.68; 57.01)	0.01 8	0.73 5	0.01 8
MMSE	25	(18; 29)	24	(20; 30)	24	(19; 28)	0.68 0	0.20 6	0.24 8
HAD ansiedad	6	(2; 10)	4	(3; 9)	8	(1; 12)	0.59 8	0.11 1	0.17 3
HAD depresión	7	(5; 16)	10	(6; 15)	9	(5; 18)	0.07 2	0.03 9	0.67 3
AES	26	(15; 37)	25	(13; 37)	37	(27; 45)	0.27 3	0.01 8	0.01 8





Gráfica 3. Evolución de la escala AES a lo largo del estudio para los 7 participantes. Fuente de elaboración propia.

Esta experiencia surge con dos propósitos: el primero es ofrecer un nuevo formato de aprendizaje a los estudiantes universitarios, mediante la cual adquieren un grupo de habilidades y competencias clave relacionadas con su profesión, así como habilidades sociales. La segunda es investigar sobre la posibilidad de implementar programas de telerehabilitación para personas con EH que se centren en mejorar la apatía de los usuarios.

Los resultados alcanzados por los estudiantes, son compartidos con otros estudios que señalan que para poder lograr una competencia, hay que aprender la habilidad y después practicarla(131,132); tal y como sucede en este programa.

Dado que el acceso a especialistas en la EH suele verse limitado (estos se concentran en cascos urbanos, y por lo general grandes), la telemedicina puede ser una herramienta muy adecuada para prestar atención multidisciplinaria(60).

Entre las limitaciones encontradas en esta intervención, están los problemas de conexión que interfirieron en las sesiones, los usuarios con EH también olvidaron en ocasiones las citas con los alumnos. Además, el reclutamiento para el estudio también resultó algo complejo, ya que los usuarios con EH tenían algunas dudas sobre su disponibilidad, capacidad para trabajar con telerehabilitación, etc. También la evaluación a los usuarios ha sido algo dificultosa al no disponer de las evaluaciones necesarias validadas para administrar de forma telemática.

Son necesarios más estudios que proporcionen evidencia de que la telemedicina mejora la atención asistencial de pacientes con EH, y de que la telerehabilitación es competente. Es decir, son necesarias investigaciones que evalúen la eficacia de la telemedicina y telerehabilitación para la evaluación y tratamiento de las personas con esta patología.

Cabe mencionar que, en el presente curso académico (2022/2023) se está volviendo a replicar el estudio, esperando encontrar los mismos resultados. En caso de que esto suceda, sería interesante realizar el estudio con una muestra y tiempo de intervención más amplios.

Este programa puede considerarse como un ejemplo de metodología de transferencia del conocimiento adquirido por el alumnado en el ámbito formal, al contexto real. De esta forma, se les facilita que desarrollen competencias ajustadas a su perfil profesional. En lo que respecta a la parte de los “usuarios”, cabe señalar que, aunque telerehabilitación y telemedicina son herramientas prometedoras, es necesaria la investigación sobre la influencia de estas en la EH.





## 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Ross C., Margolis R., Rosenblatt A, Ranen N-G, Becher M., Aylward E. Huntington disease and the related disorder, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Med.* 1997;76(5):305–38.
2. Cubo E. La enfermedad de Huntington. Un recorrido a través de la historia. *Neurosci Hist.* 2016;4(4):160–3.
3. Finkbeiner S. Huntington disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(6).
4. Bates G. History of genetic disease: the molecular genetics of Huntington disease - a history. *Nat Rev Genet.* 2005;6(10).
5. Cepeda C, Tong X-P. Huntington's disease: From basic science to therapeutics. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(4):247–9.
6. McColgan P, Tabrizi S. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2017;25(1):24–34.
7. Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood B, Rubinsztein D. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(7).
8. Rawlins M, Wexler A, Tabrizi S, Douglas I, Evans S. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology.* 2016;46:144–53.
9. Gusella J, Lee J-M, MacDonald M. Huntington's disease: nearly four decades of human molecular genetics. *Hum Mol Genet.* 2021;
10. Ross R. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis Vol.* 2010;5(40).
11. Wexler NS, Lorimer J, Porter J, Gomez F, Moskowitz C, Shackell E, et al. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(10):3498–35005.
12. Ross C., Tabrizi S. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 2011;10:83–98.

13. Ross C, Reilmann R, Cardoso F, McCusker E, Testa C, Stout JC, et al. Movement Disorder Society Task Force Viewpoint: Huntington's Disease Diagnostic Categories. *Mov Disord Clin Pr.* 2019;6(7):541–6.
14. Liu D, Long JD, Zhang Y, Raymond LA, Marder K, Rosser A, et al. Motor onset and diagnosis in Huntington disease using the diagnostic confidence level. *J Neurol.* 2015;262(12):2691–8.
15. Cardoso F. Huntington Disease and Other Chorea. *Neurol Clin.* 2009;27:719–36.
16. Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Gomes Welter P, Brocardo PS, Rosenstock TR, et al. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
17. MacDonald M., Novelletto A, Lin C, Tagle D, Barnes G, Bates G, et al. The Huntington's disease candidate region exhibits many different haplotypes. *Nat Genet.* 1992;1(2):99–103.
18. Kingma EM, Van Duijn E, Timman R, Van Der Mast RC, Ross R. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(2):155–61.
19. Anderson KE, Van Duijn E, Craufurd D, Drazinic C, Edmondson M, Goodman N, et al. Clinical Management of Neuropsychiatric Symptoms of Huntington Disease: Expert-Based Consensus Guidelines on Agitation, Anxiety, Apathy, Psychosis and Sleep Disorders. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(4):355–66.
20. Van Duijn E, Reedeker N, Giltay E, Ross C., Van Der Mast RC. Correlates of apathy in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22(3):287–94.
21. Thompson JC, Snowden JS, Craufurd D, Neary D. Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(1):37–43.
22. Mochel F, Haller RG. Energy deficit in Huntington disease: why it matters. *J Clin Inves.* 2011;121(2):493–9.



23. Popovic V, Svetel M, Djurovis M, Mirjana D, Pekic S, Miljic D, et al. Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):451–5.
24. Petersén A, Björkqvist M. Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *Eur J Neurosci.* 2006;24(4):961–7.
25. Mochel F, Charles P, Seguin F, Barritault J, Coussieu C, Perin L, et al. Early Energy Deficit in Huntington Disease: Identification of a Plasma Biomarker Traceable during Disease Progression. *PLoS One.* 2007;2(7).
26. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369(9557):218–28.
27. Tolosa A. La exposición prematura a modificadores epigenéticos puede «despertar» con la dieta en la edad adulta y afectar al metabolismo. *Genotipia Oncol precisión.* 2020;151.
28. Tume-Farfán LF. Las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer. *Gac Mex Oncol.* 2014;13(4):236–43.
29. Casavilca-Zambrano S, Cancino-Maldonado K, Jaramillo-Valverde L, Guio-Heiner. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Rev Neuropsiquiatr.* 2019;82(4).
30. Wexler NS, Lorimer J, Porter J, Gomez F, Moskowitz C, Shackell E, et al. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(10):3498–503.
31. Georgiou N, Bradshaw J, Chie E, Tudor A, O'Gorman L, Phillips J. Differential clinical and motor control function in a pair of monozygotic twins with Huntington's disease. *Mov Disord.* 1999;14:320–5.
32. Anca M, Gazit E, Loewenthal R, Ostrovsky O, Frydman M, Giladi N. Different phenotypic expression in monozygotic twins with Huntington disease. *Am J Med Genet.* 2004;124A(89–91).

33. Friedman J, Trieschmann M, Myers R, Fernandez H. Monozygotic Twins Discordant for Huntington Disease After 7 Years. *Arch Neurol Am Med Assoc.* 2005;62:995–7.
34. Mo C, Hannan A, Renoir T. Environmental factors as modulators of neurodegeneration: Insights from gene–environment interactions in Huntington’s disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:178–92.
35. Liu L, Li Y, Tollefsbol TO. Gene–environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Curr Issues Mol Biol.* 2008;10(1–2):25–36.
36. Trembath M, Horton Z, Tippett L, Hogg V, Collins V, Churchyard A, et al. A retrospective study of the impact of lifestyle on age at onset of Huntington disease. *Mov Disord.* 2010;25(10):1444–50.
37. Fritz NE, Rao A, Kegelmeyer D, Kloss A, Busse M, Hartel L, et al. Physical Therapy and Exercise Interventions in Huntington’s Disease: A Mixed Methods Systematic Review. *J Huntingtons Dis.* 2017;6(3):217–35.
38. Frese S, Petersen J, Ligon-Auer M, Mueller S, Mihaylova V, Gehrig S, et al. Exercise effects in Huntington disease. *J Neurol.* 2017;264(1):32–9.
39. Quinn L, Hamana K, Kelson M, Dawes H, Collet J, Townson J, et al. A randomized, controlled trial of a multi-modal exercise intervention in Huntington’s disease. *Park Relat Disord.* 2016;31:46–52.
40. Busse M, Quinn L, Drew C, Kelson M, Trubey R, McEwan K, et al. Physical Activity Self-Management and Coaching Compared to Social Interaction in Huntington Disease: Results From the ENGAGE-HD Randomized, Controlled Pilot Feasibility Trial. *Phys Ther.* 2017;97(6):625–369.
41. Block V, Pitsch E, Tahir P, Cree B, Allen D, Gelfand J. Remote Physical Activity Monitoring in Neurological Disease: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;

42. Wallace M, Downing N, Lourens S, Mills J, Kim J, 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.
43. Moss D, Trabizi S, Mead S, Lo K, Pardiñas A, Holmans P. Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2017;16.
44. Hurelbrink C, Lewis S, Barker R. The use of the Actiwatch-Neurologica system to objectively assess the involuntary movements and sleep-wake activity in patients with mild-moderate Huntington's disease. *J Neurol.* 2005;
45. Pillai J, Leverenz J. Sleep and Neurodegeneration. *Chest.* 2017;151:1375–86.
46. Marder K, Zhao H, Eberly S, Tanner C, Oakes D, Shoulson I, et al. Dietary intake in adults at risk for Huntington disease: analysis of PHAROS research participants.
47. Cubo E, Rivadeneyra J, Armesto D, Mariscal N, Martinez A, Camara R, 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):78–85.
48. Bora E, Velakoulis D, Walterfang M. Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2016;297:131–40.
49. Van Wamelen D, Aziz N. Hypothalamic pathology in Huntington disease. *Handb Clin Neurol.* 2021;128:245–55.
50. Rudenko O, Springer C, Skov L, Madsen A, Hasbolt L. Ghrelin-mediated improvements in the metabolic phenotype in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *J Neuroendocrinol.* 2019;31(7):e12699.
51. Jiménez-García A, Lorenzo-Russell O. La terapia ocupacional. *Med Integr.* 2000;36(3).
52. Aubeeluck A. A holistic and multidisciplinary approach to Huntington's disease Management. *Int J Ther Rehabil.* 2009;16(7).

53. Hocking C. Contribución de la ocupación a la salud y el bienestar. In: *Terapia ocupacional de Willard & Spackman*. Pensilvania, EEUU; 2009.
54. Therapy C of O. *College of Occupational Therapists' Curriculum Guidance for Pre-Registration*. London; 2009.
55. Benoit M, Robert P, Staccini P, Brocker P, Guerin O, Lechowski L, et al. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR Study. *J Nutr Heal Aging*. 2005;9(2):95–9.
56. Hotzman RE, Rebok GW, Saczynski JS, Kouzis AC, Wilcox K, Eaton WW. Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2004;59(6):278–84.
57. Paillard T, Rolland Y, De Souto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):212–9.
58. Hoffman K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):443–53.
59. Cook C, Page K, Wagstaff A, Simpson SA, Rae D. Development of guidelines for occupational therapy in Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2012;2(1).
60. Srinivasan R, Ben-Pazi H, Dekker M, Cubo E, Bloem B, Moukheiber E, et al. Telemedicine for Hyperkinetic Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;17.
61. Bull MT, Darwin K, Venkataraman V, Wagner J, Beck CA, Dorsey E, et al. A pilot study of virtual visits in Huntington disease. *J Huntingtons Dis*. 2014;3(2):189–95.
62. Hawkins Virani AK, Creighton S, Hayden M. Developing a comprehensive, effective patient-friendly website to enhance decision making in predictive testing for Huntington disease. *Genet Med*. 2013;15(6):466–72.

63. Sherrill D, Kotchou K, Quan S. Association of physical activity and human sleep disorders. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1894–8.
64. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(1):17–26.
65. Gómez-Gómez M, Zapico S. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2842.
66. Van Duijn E, Kingma EM, Van Der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington’s disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:441–8.
67. Fritz NE, Boileau NR, Ready R, Perlmutter JS, Paulsen JS, Quaid K, et al. Relationships Among Apathy, Health-Related Quality of Life, and Function in Huntington’s Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2018;30(3):194–201.
68. Benchimol E, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12(10).
69. Unified Huntington’s Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*. 1996;11(2):136–42.
70. Gibson JS, Ridner SH, Dietrich MS, Sohn MB, Rhoten BA, Claassen DO. Measuring Functional Status in Huntington’s Disease. *Mov Disord*. 2021;36(3):757–61.
71. Carney C, Buysse D, Ancoli-Israel S, Edinger J, Krystal A, Lichstein K, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287–302.
72. Freedson P, Melanson E, Sirad J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sport Exerc*. 1998;30(5):777–81.
73. Kremer B, Goldberg P, Andrew S, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, et al. A worldwide study of the Huntington’s disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med*. 1994;330(20):1401–6.

74. Lee B, Gleason C, Umucu E. Clinical utility and psychometric properties of the Apathy Evaluation Scale. *Rehabil Psychol*. 2020;65(3):311–2.
75. Snaith R. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Heal Qual Life Outcomes*. 2003;1(29).
76. Philip R, Whalley H, Stanfield A, Sprengelmeyer R, Santos I, Young A, et al. Deficits in facial, body movement and vocal emotional processing in autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2010;40(11):1919–29.
77. Youden W. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32–5.
78. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin*. 2010;135(11):507–11.
79. Carlozzi N, 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;14(4):223.
80. Sierra-Ruelas É, Bernal-Orozco MF, Macedo-Ojeda G, Márquez-Sandoval YF, Altamirano-Martínez MB, Vizmanos B. Validation of semiquantitative FFQ administered to adults: a systematic review. *Public Heal Nutr*. 2021;24(11):3399–418.
81. Gomes-Neto A, van Vliet I, Osté MC, de Jong M, Bakker S, Jager-Wittenaar H, et al. Malnutrition Universal Screening Tool and Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form and their predictive validity in hospitalized patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;45:252–61.
82. Wilmskoetter J, Bonilha H, Hong I, Hazelwood RJ, Martin-Harris B, Velozo C. Construct validity of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Disabil Rehabil*. 2019;41(5):549–59.
83. Woodgate S, Morgan-Jones P, Clinch S, Drew C, Playle R, Bennasar M, et al. Objectively characterizing Huntington’s disease using a novel upper limb dexterity test. *J Neurol*. 2021;268(7):2550–9.

84. Karageorghis C, Vencato M, Chatzisarantis N, Carron A. Development and initial validation of the Brunel lifestyle physical activity questionnaire. *Br J Sport Med.* 2005;39(5):e23.
85. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med.* 2007;37(7):1015–25.
86. Friedenreich C, Courneya K, Bryant H. The lifetime total physical activity questionnaire: development and reliability. *Med Sci Sport Exerc.* 1998;30(2):266–74.
87. Goodman AO, Morton AJ, Barker RA. Identifying sleep disturbances in Huntington’s disease using a simple disease-focused questionnaire. *PLoS Curr.* 2010;2(RRNN1189).
88. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart S. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;21(8):115.
89. Ho AK, Robbins AO, Walters SJ, Kaptoge S, Sahakian BJ, Barker RA. Health-related quality of life in Huntington’s disease: a comparison of two generic instruments, SF-36 and SIP. *Mov Disord.* 2004;19(11):1341–8.
90. Novak M, Guest C. Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *Gerontologist.* 1989;29(6):798–803.
91. Martínez-González MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Heal Nutr.* 2006;9(1A):127–31.
92. Organization WH. Global database on body mass index [Internet]. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
93. Jang I-Y, Reong Kim, HaeLee E, Jung H-W, Park H, Cheon S-H, Soo Lee Y, et al. Impact of a Wearable Device-Based Walking Programs in Rural Older Adults on Physical Activity and Health Outcomes: Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(11).

94. Porciuncula F, Roto A, Kumar D, Davis I, Walsh C, Awad L. Wearable Movement Sensors for Rehabilitation: A Focused Review of Technological and Clinical Advances. *PM&R*. 2018;10(9):S220–32.
95. Espay A, Hausdorff J, Sánchez-Ferro Á, Klucken J, Merola A, Bonato P, et al. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Mov Disord*. 2019;34(5):657–63.
96. Yang C-C, Hsu Y-L. A review of accelerometry-based wereable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors* [Internet]. 2010;10(8):7772–88. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8220/10/8/7772>
97. Welk GJ, McClain JJ, Einsenmann, Joey C, Wixkel EE. Field Validation of the MTI Actigraph and BodyMedia Armband Monitor Using the IDEEA Monitor. *Obes (Silver Spring)* [Internet]. 2007;15(4):918–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426327>
98. Ruiz Zafra A, Orantes González E, Noguera M, Benghazi K, Heredia Jimenez J. A Comparative Study on the Suitability of Smartphones and IMU for Mobile, Unsupervised Energy Expenditure Calculi. *Sensors* [Internet]. 2015;15:18270–86. Available from: [www.mdpi.com/journal/sensors](http://www.mdpi.com/journal/sensors)
99. Yang C, Hsu Y. A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors (Basel)*. 2010;10(8):7772–88.
100. O'Brien J, Gallagher P, Stow D, Hammerla N, Ploetz T, Firbank M, et al. A study of wrist-worn activity measurement as a potential real-world biomarker for late-life depression. *Psychol Med*. 2017;47(1):93–102.
101. King A, Hekler E, Grieco L, Winter S, Sheats J, Buman M, et al. Harnessing different motivational frames via mobile phones to promote daily physical activity and reduce sedentary behavior in aging adults. *PLoS One*. 2013;8(4).



102. Seto E, Leonard K, Cafazzo J, Barnsley J, Masino C, Ross H. Mobile phone-based telemonitoring for heart failure management: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2012;14(1).
103. Aziz N, Pijil H, Frölich M, Roelfsema F, Roos R. Altered thyrotropic and lactotropic axes regulation in Huntington's disease. *Clin Endocrinol*. 2010;73(4):540–5.
104. Shirbin C, Chua P, Churchyard A, Lowndes G, Hannan A, Pang T, et al. Cortisol and depression in pre-diagnosed and early stage Huntington's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(11):2439–47.
105. Aziz N, Frölich M, Maurits van der Graaf A, Roelfsema F, Roos R. Increased Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Huntington's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4).
106. Aziz A, Fronczek R, Maat-Schieman M, Unmehopa U, Roelandse F, Overeem S, et al. Hypocretin and melanin-concentrating hormone in patients with Huntington disease. *Brain Pathol*. 2008;18(4).
107. Humbert S, Bryson E, Cordelières F, Connors N, Datta S, Finkbeiner S, et al. The IGF-1/Akt pathway is neuroprotective in Huntington's disease and involves Huntingtin phosphorylation by Akt. *Dev Cell*. 2002;2(6):831–7.
108. Finkelstein J, Lee H, Burnett-Bowie S, Pallais J, Yu E, Borges L, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1011–22.
109. Sokoloff N, Misra M, Ackerman K. Exercise, Training, and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Men and Women. *Front Horm Res*. 2016;47.
110. Schwartz M, Kilduff T. THE NEUROBIOLOGY OF SLEEP AND WAKEFULNESS. *Psychiatr Clin Noth Am*. 2015;
111. Sugranyes G, Kyrakopoulos M, Corrigall R, Taylor E, Frangou S. Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia: Meta-Analysis of the Neural Correlates of Social Cognition. *PLoS One*. 2011;

112. Leth S, Hansen J, Nielsen O, Dinesen B. Evaluation of Commercial Self-Monitoring Devices for Clinical Purposes: Results from the Future Patient Trial, Phase I. *Sensors*. 2017;17(1):211.
113. Veenis J, Brugts J. Remote monitoring of chronic heart failure patients: invasive versus non-invasive tools for optimising patient management. *Neth Hear J*. 2019;
114. Leth S, Hansen J, Nielsen O, Dinesen B. Evaluation of Commercial Self-Monitoring Devices for Clinical Purposes: Results from the Future Patient Trial, Phase I. *Sensors (Basel)*. 2017;17(1):211.
115. Dünking P, Donstantis Fuss F, Holmberg H-C, Sperlich B. Recommendations for Assessment of the Reliability, Sensitivity, and Validity of Data Provided by Wearable Sensors Designed for Monitoring Physical Activity. *JMIR mHealth uHealth*. 2018;6(4).
116. Mackintosh K, Chappel S, Salmon J, Timperio A, Ball K, Brown H, et al. Parental Perspectives of a Wearable Activity Tracker for Children Younger Than 13 Years: Acceptability and Usability Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(11).
117. Thorpe J, Forchhammer B, Maier A. Adapting mobile and wearable technology to provide support and monitoring in rehabilitation for dementia: a feasibility study. *JMIR Res2*. 19AD;3(4).
118. Morgan-Jones P, Jones A, Busse M, Mills L, Pallman 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;6(6):e36870.
119. David F. Perceived usefulness, perceived ease of use, and user acceptance of information technology. *MIS Q*. 1989;13(3):319.
120. Yang J, Chen K, Wei Q, Chen Y, Cao B, Burgunder J-M, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Huntington's disease from China. *Neurol Res*. 2016;38(10):916–20.

121. Van Duijn E, Reedeker N, Giltay E, Eindhoven D, Roos R, Van Der Mast RC. Course of irritability, depression and apathy in Huntington's disease in relation to motor symptoms during a two-year follow-up period. *Neurodegener Dis.* 2014;13(1):9–16.
122. Baudic S, Maison P, Dolbeau G, Boissé M-F, Bartolomeo P, Dalla Barba G, et al. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(5–6):316–21.
123. Vonsattel J. Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol.* 2007;115:55–69.
124. Pouladi M, Morton A, Hayden M. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:708–21.
125. Weydt P, Dupuis L, Petersen A. Chapter 47 - Thermoregulatory disorders in Huntington disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:761–75.
126. Weydt P, Pineda V, Torrence A, Libby R, Stterfield T, Lazarowski E, et al. Thermoregulatory and metabolic defects in Huntington's disease transgenic mice implicate PGC-1 $\alpha$  in Huntington's disease neurodegeneration. *Cell Metab.* 2006;4(5):349–62.
127. Cannon B. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol REv.* 2004;84:277–359.
128. Haman F, Blondin D. Shivering thermogenesis in humans: origin, contribution and metabolic requirement. *Temperature.* 2017;4:217–26.
129. Folgueiras-Bertomeu P, Luna-González E, Puig-Latorre G. Aprendizaje y servicio: estudio del grado de satisfacción de estudiantes universitarios. *Rev Educ.* 2013;362(159–185).
130. Norris D, Clark M, Shipley S. The Mental Status Examination. *Am Fam Physician.* 2016;94(8):635–41.

131. Hervás M, Fernández F, Arco J, Miñaca M. Efectos de un programa de Aprendizaje-Servicio en el alumnado universitario. *Electron Journal Res Educ Psychol.* 2017;15(1):126–46.
132. Betina A, Contini N. Las habilidades sociales en niños y adolescentes. Su importancia en la prevención de trastornos psicopatológicos. *Fundam en Humanidades.* 2011;1:159–82.







## 15. ARTÍCULOS ORIGINALES QUE CONFORMAN LA TESIS DOCTORAL





## ARTÍCULO ESTUDIO 1: OXITOCINA Y APATÍA

**Artículo pendiente de publicar.**

**Aceptado en *Movement Disorders Clinical Practice*.**

**Title.** Association between Insulin-Like Growth Factor-1 and Social Cognition in Huntington's Disease.

**Authors**

Cecilia Gil-Polo MD, PhD (1), Saul-Indra Martinez-Horta PhD (2), Frederic Sampedro Santalo MD, PhD (2), María Martín-Palencia MD (3), Simón Gundín-Menéndez MD (3), Pilar Alvarez-Baños MD (4), Laura Maza-Pereg MD (4), Sara Calvo PhD (5), Carla Collazo PhD (5), Esther Alonso-García MD (6) Esther Riñones-Mena MD (6), Angela Arrabal-Alonso MD (3), Juan Núñez Rodríguez MD (3), Miriam Saiz-Rodríguez PhD (5), Laura Aguado MD (1), Natividad Mariscal Rn (1), Ignacio Muñoz-Siscart MD (7), Dolores Piñeiro MD (7), Jessica Rivadeneyra PhD (5), Monica Diez-Fairen (8), Irene Miguel-Pérez Rn (1), Esther Cubo MD, PhD (1, 9).

**Centers**

1. Neurology Department, Hospital Universitario Burgos, Spain.
2. Movement disorders unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.
3. Biochemistry Analysis Department, Hospital Universitario Burgos, Spain.
4. Endocrinology Department, Hospital Universitario Burgos, Spain
5. Research Unit. Hospital Universitario Burgos, Spain.
6. Radiology Department, Hospital Universitario Burgos, Spain.
7. Psychiatry Department, Hospital Universitario Burgos, Spain.
8. Genetic Department, Hospital Mutua de Terrassa, Spain.
9. University of Burgos, Spain.

**Corresponding author**

Esther Cubo, MD, PhD, FAAN

Neurology Department, Hospital Universitario

Avenida Islas Baleares 3, 09006, Spain

Phone: +34 947256533, ext. 35380

E-mail: [mcubo@saludcastillayleon.es](mailto:mcubo@saludcastillayleon.es)

**Word count:** title: 118; abstract (250); text (3637), 4 tables, 2 figures, and supplemental files (4 tables, 2 Supplemental files Information), 50 references.

**Running title:** Social cognition and Huntington's disease.

**Key words:** Huntington's disease, chorea, hypothalamus, neuroimaging, social cognition.

## **Abstract**

Background: Dysfunction of the hypothalamus and the limbic system has been associated with the development of non-motor symptoms in Huntington's disease.

Objectives: To investigate the hypothalamic function and its association with social cognition and other non-motor symptoms and brain structure in Huntington's disease.

Methods: This was a cross-sectional, observational, case-control study. We assessed apathy [Apathy Evaluation Scale-Clinician], anxiety, depression, and irritability [Hospital Anxiety and Depression Scale-Snaith Irritability scale], social cognition [Ekman 60 faces test], motor symptoms (Unified Huntington Disease Rating Scale), and functionality with the Total Functional Capacity scale. We compared oxytocin, vasopressin, corticotropic, somatotropic, gonadotropic, thyrotropic, and lactotropic axes between Huntington's disease patients and controls. The association of hypothalamic function with brain structure was analyzed using multivariate regression analysis.

Results: We included 22 patients with Huntington's disease, 41% males, 59% females, mean age of  $58.09 \pm 9.72$ , median Total Functional Capacity score of 11.00 (9.75;13.00), and 19 age/gender matched controls. Compared to controls, Huntington's disease patients had greater social cognition impairment ( $p < 0.001$ ), and apathy ( $p < 0.001$ ). In the multivariate regression analysis, lower social cognition impairment was associated with Huntington's disease [ $\beta = -12.25$ , 95% Confidence Interval (CI): 16.51; -7.98,  $p < 0.001$ ], intake of antidopaminergic drugs [ $\beta = -5.91$ , 95% CI: -11.11; -0.11,  $p = 0.02$ ], and insulin-like growth factor-1 levels

(IGF-1) [ $\beta=0.06$ , 95% CI:0.001;0.12,  $p=0.04$ ]. In Huntington's disease patients, lower IGF-1 levels were associated with reduced gray matter in fronto-temporal and subcortical regions ( $p<0.05$  corrected).

Conclusions Based on these preliminary findings, hypothalamic function, specifically IGF-1, might have an impact on social cognition and brain structure in Huntington's disease.

## Background

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder caused by an expanded CAG repeat in the huntingtin gene.<sup>1</sup> Today, the clinical diagnosis of the disease requires unequivocal signs of typical motor disturbances, specially chorea, which is thought to be due to pathology in the striatum of the basal ganglia.<sup>1</sup> Increasing numbers of studies have emphasized that non-motor symptoms (NMS) are an inherent characteristic of HD and occur early in the disease.<sup>2</sup> These NMS include psychiatric and sleep disturbances, cognitive impairment, disrupted circadian rhythm, autonomic dysfunction, and metabolic changes.<sup>3</sup>

Among the different cognitive domains affected in HD, social cognition is one of the most affected at an early stage. Social cognition is involved in perceiving, processing, and interpreting social information and is crucial for successful communication and interpersonal relationships. Thereby, the disruption of social cognition significantly impacts mental health, well-being, and quality of life.<sup>4</sup> Social cognition represents a cognitive domain that embraces different themes, including the perception of facial expression, prosody, and the "Theory of Mind" (ToM). ToM is characterized by attributing mental states (feelings, beliefs, intentions, and desires) to others and understanding and predicting others' behavior based on their mental states.<sup>5</sup> A metaanalysis study conducted on 2226 manifest or pre-manifest HD subjects and 998 healthy controls found HD patients were significantly less accurate than controls in ToM and across all emotions, especially anger, disgust, and fear.<sup>6</sup> The severity of emotion recognition impairment was significantly associated with HD burden, the proximity of onset of motor symptoms, and cognitive impairment.<sup>6</sup>

Among the different mechanisms involved in the development of NMS in HD, dysfunction of the hypothalamus and the limbic system has been proposed.<sup>6</sup> The hypothalamus exerts control over many bodily functions via three major outputs: autonomic, endocrine, and behavioral systems, coordinating the neuroendocrine system.<sup>7 8, 9</sup> Previous studies conducted in animal HD models suggest that mutant huntingtin has an apparent effect on the hypothalamus and disrupts its normal functioning, some of them mediated through single-minded homolog 1 (Sim1), factor Sirtulin (SIRT1), and a transcription factor (BRn-2).<sup>6</sup> In this regard, HD pathology might interfere with the differentiation and functioning of hypothalamic neurosecretory neurons,<sup>10</sup> disturbing motivated behavior, emotions, social cognition, sleep, metabolism, drinking behavior, and body composition.<sup>3, 11</sup>

Based on the data mentioned above, we hypothesized that hypothalamic dysfunction would be associated with psychosocial dysfunction and brain structural changes. Therefore, we aimed to investigate the pituitary-hypothalamic function and its association with social cognition and brain structure in patients with HD vs. controls. A secondary objective was to understand the role of the different hypothalamic axes function in body composition and motor and other NMS in HD.

## **Methods**

Design: This was a multicenter, cross-sectional, observational, case-control study. The research procedure was conducted using the RECORD guidelines.<sup>12</sup>

Sample characteristics and Ethics: This study was approved by the Institutional Review Board of the Complejo Universitario Burgos and Soria (Spain) (Ceim



1973). Data were collected for ambulatory participants who signed the informed consent after a full explanation of the procedure, following the International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines, stored on file, available upon request.<sup>13</sup> We included a consecutive sample of symptomatic HD patients with the larger allele  $\geq 36$  CAG repeats within the huntingtin gene, with a Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) total motor (TM) score  $> 4$ ,<sup>14</sup> and age, sex-matched controls. We excluded participants with prosopagnosia, defined as Benton Facial Recognition Test score  $< 40$ ,<sup>15</sup> relevant psychiatric illness with a short Problem Behaviors Assessment for HD (PBA) score  $\geq 2$ ,<sup>16</sup> visual or auditory interference, moderate-severe cognitive impairment (Mini-mental state examination score  $< 25$ ),<sup>17</sup> a pre-existent endocrine disease, central nervous system disorder disturbances other than HD, history of alcohol or drug abuse, treatment with corticosteroids, pregnant and breastfeeding women, delivery within the last six months, treatment with contraceptives, night shift working and weight change in the preceding six months. Controls were recruited principally from the HD group's partners, spouses, or caregivers with no clinical evidence or family history of HD, and the same exclusion criteria were applied.

Procedure: This study was conducted from January 2019 to January 2020 at Hospital Universitario de Burgos, Spain. We collected information on demographics, smoking history, use of antidopaminergic drugs, antidepressants (selective serotonin and serotonin/norepinephrine, tricyclic, bupropion, and trazodone), and benzodiazepines, number of years of education, body mass index Kg/m<sup>2</sup> (BMI), physical activity, sleep disturbances and general biochemistry panel including urine and plasma osmolality.

Assessments: Motor symptoms severity was assessed using the UHDRS-TM,<sup>14</sup> with higher scores indicating worse motor impairment. Disease stage was obtained from the Total Functional Capacity (TFC) scores, with higher scores indicating better functional status.<sup>18</sup> Motor and sleep behavior in terms of in-and outdoor physical activity and home-based sleep assessments were measured using a triaxial accelerometer (ActiGraph GT3X). The device was affixed securely to the waist, and data were recorded for seven days. Patients were free to perform the activities they usually practiced. The total number of step counts (physical activity), and the total number of awakenings (sleep fragmentation) outcomes were calculated for day and then averaged across the week to obtain single values for use in subsequent analyses. Sleep periods' start and end times were recorded using the Consensus Sleep Diary.<sup>19</sup> Data was analyzed by using the ActiLife 6 software, using Freedson combination algorithm.<sup>20</sup>

NMS disturbances were assessed in terms of 1) cognition (HD cases), using the cognitive UHDRS composite subscore (UHDRS-Cog), by adding the total correct scores for symbol digit modality test and Stroop sub-score for word reading, with lower scores indicating worse performance;<sup>21</sup> 2) apathy and social behavior, using the Apathy Evaluation Scale-Clinician (AES), with higher scores indicating greater apathy;<sup>22</sup> 3) anxiety, depression, and irritability using the Hospital Anxiety and Depression Scale-Snaith Irritability (HADS-SIS),<sup>23, 24</sup> with higher scores representing greater levels of anxiety, depression, and irritability; 4) social cognition and TOM using the Ekman 60 faces test,<sup>25</sup> and the Reading the mind in the eyes test (eyes test) respectively,<sup>26</sup> with greater scores indicating better social cognition performance.

Body composition in terms of fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) was measured using a bioimpedance analysis (BIA) with a body composition analyzer BC 418 MA (TanitaUK®, Yiewley, UK). FFM was defined as all non-fat tissues, and it is commonly used as an indirect marker of skeletal muscle mass.<sup>27</sup>

The following early morning, fasting hormones were assayed: vasopressin, oxytocin, corticotropin-axis hormones (adrenocorticotropic hormone [ACTH] measuring range (MR): 0.0-46.0 pg/ml, and cortisol MR: 6.2-18.0 µg/ml), somatotropin-axis hormones (growth hormone [GH], MR: 1.00-5.00 ng/ml, somatomedin C or insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) MR: 55.0-216.0 ng/ml, gonadotropin axis hormones (luteinizing hormone [LH] MR: males: 1.7-8.6 ng/ml, females: 2.4-12.6 ng/ml (follicular phase), 14-95 ng/ml (ovulatory phase), 1-11.4 ng/ml (luteum phase), postmenopausal: 7.7-58.5 ng/ml; follicle-stimulating hormone [FSH], MR: males: 1.5-12.5 mU/ml, females: 3.5-12.5 mU/ml (follicular phase), 4.7-21.5 mU/ml (ovulatory phase), 2-7.7 mU/ml (luteum phase), postmenopausal: 26-135 mU/ml; progesterone MR: males: 0-1.4 ng/ml, females: 0.5-1.0 ng/ml (follicular phase), 0.8-3 ng/ml (ovulatory phase), 1.7-27 ng/ml (luteum phase), postmenopausal: 0.1-0.8 ng/ml; 17β estradiol MR: males: 25.8-60.7 pg/ml, females: 12.4-223 pg/ml (follicular phase), 126-398 pg/ml (ovulatory phase), 101-304 pg/ml (luteum phase), postmenopausal: 0-52 pg/ml and testosterone MR: 0.06-0.82 ng/ml); thyrotropin axis hormones (thyroid-stimulating hormone [TSH] MR: 0.30-5.00 µU/ml, and free thyroxine [fT4] MR: 0.9-1.7 ng/dl), and lactotropin axis hormone (prolactin) MR: 4.8-23.3 ng/ml. Samples were taken at 08:00, after an overnight fast and 30 minutes at rest. For female subjects, where possible, samples were collected at their follicular phase of the menstrual cycle to standardize hormone analysis. Biochemistry and hormone assays were

performed according to the manufacturer's instructions for the relevant kit (see supplementary file 1).

Neuroimaging acquisition and processing:

In a subset of  $n = 19$  (9 HD and 10 age and sex-matched controls) participants for whom a 3T MRI study was available, an additional exploratory analysis was performed to address the possible relationship between the levels of the studied hormones and brain structure. T1-weighted MRI images were acquired on a 3T Philips Achieva using an MP-RAGE sequence (TR/TE=12.66/7.11 milliseconds, flip-angle=8°, field of view=23cm, matrix=256x256, and slice thickness=1mm).

To quantitatively assess gray matter integrity, we applied both a standard volume-based voxel-based morphometry (VBM) pipeline and a surface-based cortical thickness (Cth) pipeline. These neuroimaging procedures differ conceptually (i.e., volume differences can be observed even in the absence of Cth differences and vice-versa) and technically (surface-based approaches offer certain advantages in terms of inter-subject registration and smoothing).

VBM procedures were performed using the statistical parametrical mapping software package (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).<sup>28</sup> Briefly, gray matter volumes (GMV) tissue probability maps were computed from T1-MRI scans. These maps were then normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space by applying the DARTEL algorithm and smoothed using an isotropic spatial filter of 8x8x8mm full width at half-maximum (FWHM) to reduce inter-individual variability.

The Cth analysis was performed using the FreeSurfer 6.0 software package (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). In short, optimized surface

deformation models following intensity gradients were used to accurately identify white matter and gray matter boundaries in the cerebral cortex, from which cortical thickness was computed at each vertex of the resulting surface. The resulting cortical surfaces of each participant were normalized to average space and smoothed using a Gaussian kernel of 15 mm FWHM.

Data management: BMI information was classified following the World Health Organization international standards (WHO, 1995), with BMI ranging from 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup> as nutritionally normal, whereas a BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> as deficient nutritional status, and BMI > 25 Kg/m<sup>2</sup> as overweight and obesity. The disease burden score, which correlates with and is an indicator of the severity of neuropathology of HD, was calculated for each HD gene carrier using the formula [CAG repeat length – 35.5] x age.<sup>29</sup> To deal with missing values, case-wise deletions were adopted.

Outcome measures: We included the Ekman 60 faces total score and the eyes test (social cognition outcome measures), and all hormones concentration levels (hypothalamic-pituitary function) as the first outcome measures. Secondary outcome measures included the CAG, CAP score, UHDRS-TM, UHDRS-Cog, HAD-SIS, BMI, BIA, and actigraphy information.

Sample size calculation: Based on previous literature using the Ekman test mean differences as the first outcome,<sup>30</sup> assuming a pooled standard deviation of 20 units and 20% dropout rate, the study would require a sample size of 20 subjects for each group to achieve a power of 80% and a level of significance of 5% (two-sided), for detecting a true difference in means between the test and the reference group of 20 units.<sup>31</sup>

Statistical analysis: Analyses were done using the software IBM-SPSS 21. The normal distribution of the variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive analysis of the participants' characteristics was performed in terms of frequencies (percentage), mean/median values with the corresponding standard deviation or interquartile range, as appropriate, and 95% confidence intervals (CI). Group comparisons between HD and control participants were conducted using Chi2-test and the Mann–Whitney U test based on the normal distribution of the data. All tests were two-tailed, and the significance level was set at  $p < 0.05$ , and there was no formal adjustment for multiple testing since all hypotheses tested are interesting in their own right (although the number of comparisons made was borne in mind in the interpretation of any significant results).<sup>32</sup> We used the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis to distinguish the optimal cut-off score of the Ekman Test for the discriminating HD vs. control participants. This cut-off score was determined using Youden's index.<sup>33</sup> The area under the ROC curve (AUC) was also calculated as a measure of test accuracy. Furthermore, patients were stratified based on the presence or absence of social cognition impairment and compared in terms of hypothalamic-pituitary hormone concentration levels.

Based on the modifying factors associated with hypothalamic-pituitary function reported in the previous literature, we conducted several linear regression models, including social cognition (Ekman total scores), covariates such as age, gender, group of participants (HD vs. controls), the intake of antidopaminergic and antidepressant drugs, and the independent variables such as hypothalamic-pituitary hormones.

Additional post-hoc analyses were established after excluding patients on antidopaminergic/antidepressant drugs. Bivariate correlations were performed between hypothalamic-pituitary hormone concentrations and age, CAG repeats, CAP-burden, UHDRS-TM, UHDRS-Cognition, AES, HAD-SIS, Ekman, FFM, physical activity, and nighttime awakenings.

Regarding the neuroimaging analyses, voxel-wise VBM-GMV and vertexwise Cth metrics were introduced into a general linear model (GLM) to explore the structural brain correlates of hormone levels. Again, these GLM included age and CAG length as nuisance covariates. We considered significant clusters surviving  $p < 0.05$  and family-wise error (FWE) correction for multiple comparisons (using Random Field Theory for VBM and a Monte-Carlo simulation with 10000 repeats for Cth).

## Results

We identified 30 HD candidates of those 22 met inclusion and exclusion criteria: 9 males (41%), 13 females (59%), with a mean age of  $58.09 \pm 9.72$  years, median TFC of 11.00 (9.75-13.00), mean CAG repeats of  $43.00 \pm 2.81$  and CAP score of  $520.62 \pm 98.68$ , and 19 controls, 9 (47%, males)/10 (53%, females), with a mean age of  $52.00 \pm 9.69$  years. Demographics and treatments were not significantly different between both groups, except for higher frequency of postmenopausal women ( $p=0.02$ ), and higher intake of antidopaminergic and antidepressant drugs in the HD group compared to controls ( $p=0.002$ ,  $p=0.01$ , respectively), (Table 1).

Neuropsychological differences between HD and control subjects were found with lower total Ekman ( $p < 0.001$ ), and AES total scores ( $p < 0.001$ ) in the HD group. Instead, no significant differences between HD patients and controls

were found in terms of anxiety, depression and irritability scores (Table 2), nighttime awakenings, body composition, or physical activity (Table 1). Regarding the hypothalamic-pituitary hormone concentration levels, patients with HD had higher concentrations of vasopressin with higher plasma and urine osmolality, lower  $17\beta$  estradiol, and a trend for higher prolactin and LH concentrations levels (Table 3). Regarding gender, whereas oxytocin, prolactin, FSH, and LH concentration levels were higher in females, vasopressin levels were higher in men (Table 3). In addition, we did not find any statistically significant differences in the biochemistry panel except for higher lactic acid dehydrogenase (LDH) and a trend for higher creatine phosphokinase (CK) concentration levels in the HD group (both within the normal range) compared to controls (Supplementary Table 1).

According to the ROC analysis, the potential of the Ekman Test for discriminating between patients and controls was high. The AUC was 0.97 at a cut-off of 43 out of 60 points. Sensitivity and specificity were 94% and 73%, respectively. None of the controls scored less than 43, whereas only seven HD subjects scored more than 43 points (Figure 1). Ekman total scores were lower on HD participants on antidepressants ( $37.75 \pm 7.74$  vs.  $47.55 \pm 9.23$ ,  $p=0.002$ ), and on antidopaminergic drugs ( $33.78 \pm 5.84$  vs.  $47.75 \pm 8.45$ ,  $p<0.001$ ) compared to those not receiving antidepressants or antidopaminergic drugs. When subjects with vs. without impaired social cognition were compared, all subjects with social cognition impairment were HD patients [(15/15) 100%], were more frequently on antidopaminergic drugs: 15 (60%) vs. 7 (27%),  $p<0.0001$ , had lower TFC: 11.00 (7.00;13.00) vs. 13.00 (13.00;13.00),  $p<0.0001$ , higher UHDRS-TM: 31.00 (21.00;48.00) vs. 0 (0.00;5.50),  $p<0.0001$ , and higher AES



scores: 36.00 (31.00;44.00) vs. 21.00 (18.75;28.75)  $p < 0.0001$ . No other significant differences were observed in the hypothalamic function (data not shown). Post-hoc correlations analysis stratified on HD and controls are described in the Supplementary file 2.

For the linear regression analysis, Ekman total scores were negatively associated with HD and the use of antidopaminergic drugs and positively with the IGF-1 concentration levels (Table 4). According to this model, with 1-unit IGF-1 increase, the Ekman total scores increased 0.06 (95% CI 0.001- 0.12,  $p = 0.04$ ). This model explained 69% of the variability of the Ekman total scores. This model was insufficient for precise information about other hormones (data not shown).

Given the association found between IGF-1 increases and Ekman total scores, the neuroimaging analyses were restricted to exploring the structural brain correlates of this hormone. In the HD group, reduced levels of IGF-1 were associated with structural brain damage. This finding was consistent across neuroimaging procedures. Lower IGF-1 correlated with lower GMV and cortical thinning (Figure 2). Cluster description tables for both analyses are shown in Supplementary Table 4. In short, this hormone appeared to modulate fronto-temporal and subcortical gray matter in HD individuals. The structural integrity of these regions correlated, in turn, with the performance in the Ekman test. In this regard, Ekman total scores correlated with GMV in frontopolar area ( $r = 0.366$ ;  $p < 0.01$ ), caudate nucleus ( $r = 0.317$ ;  $p < 0.05$ ), Dorso Lateral Prefrontal Cortex (DLPFC) ( $r = 0.429$ ;  $p < 0.005$ ) and mid temporal gyrus ( $r = 0.370$ ;  $p < 0.01$ ); and with cortical thinning in the precentral gyrus ( $r = 0.565$ ,  $p < 0.05$ ).

## Discussion

Based on these preliminary findings obtained from a small sample, otherwise well clinically characterized HD cohort, our study suggests that hypothalamic function significantly impacts social cognition and brain structure in HD. We found that the increase of IGF-1 was robustly associated with social cognition in the HD group and the structural integrity of different frontotemporal and subcortical regions. Interestingly, these neuroimaging findings were found just in the HD group and not in controls.

Our results are partially in line with several studies which have found a range of neuroendocrine disturbances in HD patients, including higher vasopressin concentration levels and a trend for disturbed regulation of the oxytocin, corticotropic, thyrotropic axes, and lactotropic axes.<sup>34-36</sup> According to previous observations, HD patients have shown abnormalities in day-night patterns, increased sleep latency, and disrupted circadian rhythmicity of melatonin and cortisol, associated with UHDRS-TM, TFC, and body composition.<sup>36, 37</sup> In contrast, other authors did not detect differences in LH, and FSH between HD patients and healthy controls, although HD subjects had a lower concentration of post-sleep GH pulse and IGF-1:GH ratio, which did not reach significance.<sup>38</sup> The lack of consistency of our findings with previous literature can be explained by the existence of confounding factors such as the inclusion of pre-manifest HD participants in other studies, demographic characteristics including the distribution of pre/postmenopausal women, intake of HD treatments with a significant impact on the hypothalamic function,<sup>39, 40</sup> and the statistical analysis approach.

Concerning the IGF-1, the present finding reinforces the observations that circulating IGF-1 is altered in human neurodegenerative disease.<sup>41</sup> In our study, we found that IGF-1 was the most robust peptide associated with worse social cognition in the HD group. A possible explanation is that IGF-1 may exert a neuroprotective role by activating the enzyme serine/threonine kinase Akt, which phosphorylates the mutant huntingtin protein at serine 421.<sup>41</sup> In addition, it seems that IGF-1 promotes neuronal survival and reduces tau phosphorylation in animal models.<sup>41-43</sup> However, it is intriguing why the IGF-1 was associated with social cognition impairment in HD, when in both groups of participants, the IGF-1 concentration levels were within the age/gender normal range, although with a trend for higher concentrations in the HD group. Considering that we have excluded the presence of known confounding metabolic factors in both groups of participants, for instance, differences in glucose levels and nutritional state, the elevation of IGF-1 level might reflect a resistant state,<sup>44</sup> theoretically due to a loss of sensitivity to GH in HD.

In post-hoc analyses, we also found preliminary evidence suggesting the association of hypothalamic function with different aspects of HD. It is well known that in the normal and disease populations, the hypothalamic function, especially the gonadotropic axes, impacts the body composition<sup>45</sup> and other behavioral aspects such as physical activity,<sup>46</sup> and sleep quality.<sup>47</sup> Some of these observations were also replicated in our study, but the heterogeneous distribution of one important confounding factor, such as the postmenopausal women distribution in our study, limits the interpretation and extrapolation of our data.

Interestingly, we found a relationship between IGF-1 levels and the structural integrity in a set of brain regions involved in social cognition,<sup>48</sup> and

particularly vulnerable to HD neuropathology. In agreement with other neuroimaging studies, we observed a hypothetical modulatory effect of IGF-1 on brain areas associated with social cognition, including fronto-limbic areas.<sup>48</sup> Importantly, these IGF-1-related neuroimaging alterations correlated, in turn, with Ekman scores, reinforcing the idea that reduced levels of this hormone could be linked to both increased neurodegeneration and social cognition deficits in HD.

The fact that the relationship between IGF-1 and greater brain atrophy seems to exist only in patients with HD. Therefore, a possible interaction between the pathology accompanying HD and IGF-1 levels might promote a higher rate of neurodegeneration. Obviously, it is not possible to develop any causal model around this relationship with the present data. At the same time, it is also unclear what mechanisms are behind these structural differences concerning the IGF-1 within normal levels. One possibility to explore in future studies would be that HD could be related to IGF-1 abnormalities present at birth and that somehow this contributes to some effect on brain structure during neurodevelopment.<sup>49</sup> Another possibility would be that IGF-1 abnormalities occur at the receptor level or later in life, promoting damaging effects and consequently aggravating brain atrophy in certain GMV.<sup>50</sup> A third possibility would be that peripheral IGF-1 concentration levels might not be correlated with central IGF-1 concentration levels.

We are aware of the main limitations of this study, including the small sample sizes, resulting in low statistical power to find moderately sized differences. In addition, there are numerous variables that may impact social outcomes but could not be controlled, for instance, intelligence. The exclusion of HD patients on medication in some analyses may result in selection bias, excluding more severely affected HD patients. In addition, we collected samples

at a one-time point in the morning, excluding the possibility of analyzing the circadian rhythmicity in our sample. In contrast, we have reported numerous preliminary novel results, including the association of the hypothalamic function on a wide variety of motor and non-motor aspects, by integrating the HD clinical phenotype, endocrine function, and neuroimaging findings which deserve more profound analysis.

In conclusion, our results suggest the clinical implication of hypothalamic function in HD, especially IGF-1, in social cognition and brain structure. These data may serve other authors generate new hypotheses and conduct larger sample size studies to confirm these preliminary findings.

## **Acknowledgments**

We are grateful to all participants for their time and efforts and Jaime Kulisevsky for his support.

## **Author Roles**

1. Research project: A. Conception; B. Organization; C. Execution.
2. Analysis: A. Design; B. Execution; C. Review and Critique.
3. Manuscript Preparation: A. Writing of the first draft; B. Review and Critique.

Dr. Gil Polo: 1.A, 1.B, 1.C, 3.A

Mr. Martinez-Horta: 1.B, 2.B, 3.B

Drs Frederic Sampedro, 1.B, 2.B, 3.B

María Martín-Polo MD, 1.C,3.B

Simón Gundín-Menéndez MD, 1.C,3.B

Pilar Álvarez-Baños MD, 1.C,3.B

Laura Maza-Pereg MD, 1.C,3.B

Ignacio Muñoz MD, 1.C,3.B

Carla Collazo PhD, 1.C,3.B

Sara Calvo PhD, 2.A, 2.B, 3.B

Esther Riñones-García MD, 1.C,3.B

Esther Riñones-Mena MD, 1.C,3.B

Angela Arrabal-Alonso MD, 1.C,3.B

Juan Núñez Rodríguez MD

Dr. Cubo - 1.A, 1.B, 1.C, 2.B, 2.C, 3.A

**Study Funding:** Study funded by Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Sacyl GRS 1768/A/18).

**Financial Disclosures for the previous 12 months:** CGP and EC have consulting fees for UCB, Allergan, and Abbvie. SMH, FS, MMP, SGM, PAB, LMP; SC: EA, ER, AA, JN report no disclosures.

## **Data Sharing Statement**

We will provide data sharing information upon reasonable request.

## References

1. Pagan F, Torres-Yaghi Y, Altshuler M. The diagnosis and natural history of Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2017;144:63-67.
2. Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Stout JC, Predict HDIotHSG. Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry* 2007;62:1341-1346.
3. Cheong RY, Gabery S, Petersen A. The Role of Hypothalamic Pathology for Non-Motor Features of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 2019;8:375-391.
4. Christidi F, Migliaccio R, Santamaria-Garcia H, Santangelo G, Trojsi F. Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications. *Behav Neurol* 2018;2018:1849794.
5. Frith CD, Frith U. Mechanisms of social cognition. *Annu Rev Psychol* 2012;63:287-313.
6. Bora E, Velakoulis D, Walterfang M. Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behav Brain Res* 2016;297:131-140.
7. Harris GW, Reed M, Fawcett CP. Hypothalamic releasing factors and the control of anterior pituitary function. *Br Med Bull* 1966;22:266-272.
8. Lopez M, Tena-Sempere M, Dieguez C. Cross-talk between orexins (hypocretins) and the neuroendocrine axes (hypothalamic-pituitary axes). *Front Neuroendocrinol* 2010;31:113-127.
9. Tonsfeldt KJ, Chappell PE. Clocks on top: the role of the circadian clock in the hypothalamic and pituitary regulation of endocrine physiology. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349:3-12.
10. van Wamelen DJ, Aziz NA. Hypothalamic pathology in Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2021;182:245-255.
11. Rudenko O, Springer C, Skov LJ, et al. Ghrelin-mediated improvements in the metabolic phenotype in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *J Neuroendocrinol* 2019;31:e12699.
12. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* 2015;12:e1001885.
13. <http://www.ich.org> (accessed on December/2021).
14. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord* 1996;11:136-142.
15. Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. Contributions to Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press, 1994.
16. Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RA. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:155-161.
17. 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;12:189-198.
18. Shoulson I. Huntington disease: functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs. *Neurology* 1981;31:1333-1335.
19. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep* 2012;35:287-302.
20. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:777-781.
21. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994;330:1401-1406.

22. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991;38:143-162.
23. De Souza J, Jones LA, Rickards H. Validation of self-report depression rating scales in Huntington's disease. *Mov Disord* 2010;25:91-96.
24. Maltby J, Dale M, Underwood M, Simpson J, Network RiotEHsD. Irritability in Huntington's Disease: Factor Analysis of Snaith's Irritability Scale. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:342-348.
25. Philip RC, Whalley HC, Stanfield AC, et al. Deficits in facial, body movement and vocal emotional processing in autism spectrum disorders. *Psychol Med* 2010;40:1919-1929.
26. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:241-251.
27. Cubo E, Rivadeneyra J, Gil-Polo C, Armesto D, Mateos A, Mariscal-Perez N. Body composition analysis as an indirect marker of skeletal muscle mass in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2015;358:335-338.
28. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050-11055.
29. Penney JB, Jr., Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1997;41:689-692.
30. Diehl-Schmid J, Pohl C, Ruprecht C, Wagenpfeil S, Foerstl H, Kurz A. The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2007;22:459-464.
31. Dhand, N. K., & Khatkar, M. S. (2014). Statulator: An online statistical calculator. Sample Size Calculator for Comparing Two Independent Means. Accessed 5 February 2022 at <http://statulator.com/SampleSize/ss2M.html>.
32. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43-46.
33. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32-35.
34. Aziz NA, Pijl H, Frolich M, Roelfsema F, Roos RA. Altered thyrotropic and lactotropic axes regulation in Huntington's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:540-545.
35. Shirbin CA, Chua P, Churchyard A, et al. Cortisol and depression in pre-diagnosed and early stage Huntington's disease. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2439-2447.
36. Aziz NA, Pijl H, Frolich M, van der Graaf AW, Roelfsema F, Roos RA. Increased hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in Huntington's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1223-1228.
37. Aziz A, Fronczek R, Maat-Schieman M, et al. Hypocretin and melanin-concentrating hormone in patients with Huntington disease. *Brain Pathol* 2008;18:474-483.
38. Kalliolia E, Silajdzic E, Nambron R, et al. A 24-Hour Study of the Hypothalamo-Pituitary Axes in Huntington's Disease. *PLoS One* 2015;10:e0138848.
39. Gunnet JW, Moore KE. Neuroleptics and neuroendocrine function. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:347-366.
40. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm* 2016;31:139-150.
41. Humbert S, Bryson EA, Cordelieres FP, et al. The IGF-1/Akt pathway is neuroprotective in Huntington's disease and involves Huntingtin phosphorylation by Akt. *Dev Cell* 2002;2:831-837.
42. Dore S, Kar S, Zheng WH, Quirion R. Rediscovering good old friend IGF-I in the new millenium: possible usefulness in Alzheimer's disease and stroke. *Pharm Acta Helv* 2000;74:273-280.
43. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997;272:19547-19553.



## Social Cognition and Huntington's Disease

44. Busiguina S, Fernandez AM, Barrios V, et al. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiol Dis* 2000;7:657-665.
45. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013;369:1011-1022.
46. Cano Sokoloff N, Misra M, Ackerman KE. Exercise, Training, and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Men and Women. *Front Horm Res* 2016;47:27-43.
47. Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin North Am* 2015;38:615-644.
48. Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Corrigall R, Taylor E, Frangou S. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS One* 2011;6:e25322.
49. O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front Neuroendocrinol* 2012;33:230-251.
50. Bianchi VE, Locatelli V, Rizzi L. Neurotrophic and Neuroregenerative Effects of GH/IGF1. *Int J Mol Sci* 2017;18.

## **Legends for Figures and Supplemental files**

**Legend for figure 1:** The Ekman 60 faces test score distribution between HD (circles) and controls (squares) are shown.

**Legend for figure 2:** VBM-GMV (top) and cortical thickness (bottom) correlate with IGF-1 in the HD group. Lower levels of this hormone were associated with both reduced GMV and cortical thinning, mainly in fronto-temporal regions ( $p < 0.05$  corrected).

**Supplemental files** include 4 tables, information about the laboratory procedures and the post-hoc analysis results.

**Table 1 Clinical Characteristics comparison between HD patients and controls.**

	<b>Controls (n)</b>	<b>HD patients (n)</b>	<b>p value</b>
Males / Females (%)	9/10 (19)	9/13 (22)	0.68
Age (years)	52.00 ± 9.69 (19)	58.09 ± 9.73 (22)	0.052
Postmenopausal women (%)	6 (60) (10)	13 (100) (13)	0.02
Education (≥ High school) (%)	17 (89.5) (19)	18 (81.8) (22)	0.67
Current smoking (%)	6 (31.58) (19)	6 (27.27) (22)	0.763
Antidopaminergics, yes (%)	0 (19)	9 (40.91) (22)	0.002
Antidepressants, yes (%)	2 (10.53) (19)	10 (45.45) (22)	0.014
Benzodiazepines, yes (%)	1 (5.26) (19)	6 (27.27) (22)	0.09
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.38 ± 3.93 (19)	25.44 ± 3.66 (22)	0.96
Physical activity (steps)	8825.27 ± 3130.57 (16)	9237.14 ± 3458.14 (19)	0.71
Nighttime awakenings	4.58 ± 1.38 (16)	4.30 ± 2.21 (19)	0.66

---

Fat mass Mean	$16.94 \pm 6.67$ (17)	$15.83 \pm 6.58$ (16)	0.63
---------------	--------------------------	--------------------------	------

---

Fat free mass	$47.41 \pm 18.60$ (17)	$46.24 \pm 10.15$ (16)	0.82
---------------	---------------------------	---------------------------	------

---

Abbreviations: HD= Huntington's disease, BMI=Body Mass Index. Numerical variables are expressed in means  $\pm$  deviation standards

**Table 2: Neuropsychiatric characteristics comparison between HD patients and controls**

	<b>Controls (n)</b>	<b>HD patients (n)</b>	<b>p value</b>
UHDRS-Motor score Untreated subjects	NA	26.00 (17.75;38.50) (22) 21.00 (7.50;28.00) (9)	NA
TFC Untreated subjects	NA	11.00 (9.75;13.00) (22) 13.00 (120;13.00) (9)	NA
UHDRS-Cognitive score Untreated subjects	NA	81.00 (59.75;118.50) (22) 117.00 (73.50;132.00) (9)	NA
HADS-Anxiety score Untreated subjects	5.00 (2.00;10.00) (19) 5.00 (2.50;9.00) (17)	4.00 (2.75;7.25) (22) 5.00 (3.00;8.00) (9)	0.36 NA
HADS-Depression score Untreated HD subjects	5.00 (2.00;7.00) (19) 5.00 (2.00;7.00) (17)	4.00 (2.00;8.00) (22) 7.00 (1.50;8.00) (9)	0.92 NA
HADS-SIS score Untreated subjects	4.00 (1.00;6.00) (19) 4.00 (1.50;6.00) (17)	4.00 (1.00;5.25) (22) 3.00 (1.50;7.50) (9)	0.85 NA
Ekman total score* Untreated subjects	52.79 ± 4.23 (19) 53.41 ± 2.47 (17)	37.68 ± 7.59 (22) 40 ± 8.60 (9)	<0.0001 NA

Eyes Test	35.00 (35.00;36.00) (19)	34.50 (32.75;35.00) (22)	0.008
Untreated subjects	35.00 (34.50;36.00) (17)	34.00 (31.50;35.00) (9)	NA
Apathy Evaluation Scale	20.00 (18.00;25.00) (19)	33.50 (28.00;41.25) (22)	0.0001
Untreated subjects	20.00 (18.00;24.00) (17)	35.00 (29.50;36.50) (9)	NA

Data are expressed in Means  $\pm$  Standard Deviation or Median (Interquartile Range). AES = Apathy Evaluation Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression scale; HADS-SIS= Hospital and Depression Scale-Snaith Irritability; NA= Not applied. Numerical variables are expressed in medians (interquartile ranges), otherwise noted\* (mean  $\pm$  deviation standard).

**Table 3 Hypothalamic hormone levels comparisons**

	<b>Controls (n)</b>	<b>HD patients (n)</b>	<b>p value</b>
Oxytocin (pmol/l)	28.60 (23.10;97.30) (19)	24.50 (17.40;49.50) (19)	0.25
Male	23.90 (20.50;40.50) (9)	20.00 (17.40;46.00) (7)	NA
Female	37.75 (23.45;116.52) (10)	34.70 (16.00;50.92) (12)	NA
Untreated subjects	28.60 (23.05;74.25) (17)	24.50 (18.50; 51.50) (9)	NA
Vasopressin (pg/ml)	8.70 (4.40;21.80) (19)	14.65 (6.37;22.70) (20)	0.04
Male	8.90 (3.05;13.35) (9)	15.20 (7.67;26.70) (8)	NA
Female	5.25 (3.45;10.85) (10)	11.45 (5.55;22.70) (12)	NA
Untreated subjects	5.50 (3.15;9.90) (17)	8.35 (4.27;14.87) (9)	NA
Plasma osmolality (mosm/l)	284.00 ± 4.20 (18)	287.13 ± 3.34 (20)	0.03
Male	281.63 ± 5.15 (8)	287.33 ± 4.38 (9)	NA
Females	284.20 ± 5.13 (10)	286.31 ± 6.12 (11)	NA
Untreated subjects	282.81 ± 5.24 (17)	286.44 ± 3.90 (9)	NA
Urine Osmolality (mosm/l)	658,56 ± 227,19 (18)	809.60 ± 176.42 (20)	0.01
Male	742.25 ± 156.76 (8)	909.22 ± 90.98 (9)	NA
Females	577.40 ± 241.64 (10)	719.36 ± 155.01 (11)	NA
Untreated subjects	661.06 ± 227.66 (17)	806.44 ± 645.50 (9)	NA
Prolactin	7.30 (5.60;10.60) (19)	9.30 (6.37;19.92) (22)	0.07
Male	6.20 (4.25;8.60) (9)	6.40 (5.60;11.40) (9)	NA

Female	8.30 (6.87;13.85) (10)	14.10 (9.00;28.70) (13)	NA
Untreated subjects	8.10 (5.70;10.80) (17)	6.50 (6.25;8.70) (9)	NA
ACTH (pg/ml)	15.00 (9.20;25.60) (19)	19.50 (14.50;22.30) (21)	0.33
Male	19.60 (11.40;31.20) (9)	19.95 (15.42;22.72) (8)	NA
Female	10.35 (7.30;21.90) (10)	16.80 (13.60;22.30) (13)	NA
Untreated subjects	15.70 (10.15;26.75) (17)	19.75 (15.55;20.35) (9)	NA
Cortisol (µgr/dl)	9.60 (5.80;13.50) (19)	10.15 (9.10;13.85) (22)	0.18
Male	9.60 (6.53;12.30) (9)	10.30 (9.55;12.95) (9)	NA
Female	8.05 (5.55;13.72) (10)	9.30 (8.90;14.00) (13)	NA
Untreated subjects	9.70 (6.13;13.85) (17)	9.80 (8.40;11.60) (9)	NA
GH (ng/ml)	0.13 (0.07;0.44) (19)	0.30 (0.09;0.69) (22)	0.24
Male	0.09 (0.03;0.27) (9)	0.23 (0.05;0.64) (9)	NA
Female	0.21 (0.09;0.94) (10)	0.34 (0.14;0.71) (13)	NA
Untreated subjects	0.19 (0.08;0.50) (17)	0.16 (0.00;0.27) (9)	NA
IGF-1 (ng/ml)	90.10 (67.90;108.00) (19)	96.65 (88.57;116.25) (22)	0.11
Male	68.00 (60.40;116.55) (9)	106.00 (74.70;136.50) (9)	NA
Female	94.80 (78.30;118.75) (10)	96.00 (91.80;111.00) (13)	NA
Untreated subjects	92.20 (67.95;125.50) (17)	95.90 (81.30;133.50) (9)	NA
FT4 (ng/dl)	1.20 (1.10;1.30) (19)	1.20 (1.10;1.37) (20)	0.42
Male	1.20 (1.10;1.30)	1.20 (1.11;1.35)	NA



Female	(9) 1.20 (1.07;1.30)	(9) 1.20 (1.10;1.40)	NA
Untreated subjects	(10) 1.20 (1.10;1.30)	(11) 1.20 (1.16;1.40)	NA
	(17)	(9)	
TSH (mUI/l)	1.68 (1.28;2.49)	1.73 (1.41;2.57)	0.58
	(19)	(22)	
Male	1.28 (0.87;2.07)	1.62 (1.30;2.04)	NA
	(9)	(9)	
Female	1.72 (1.44;2.61)	1.93 (1.41;2.93)	NA
	(10)	(13)	
Untreated subjects	1.68 (1.23;2.49)	1.62 (1.44;2.66)	NA
	(17)	(9)	
Testosterone (ng/ml)	0.43 (0.06;5.44)	1.40 (0.07;3.95)	0.61
	(19)	(22)	
Male	5.44 (3.67;6.98)	3.82 (3.33;4.90)	NA
	(9)	(9)	
Female	0.09 (0.02;0.17)	0.08 (0.02;0.28)	NA
	(10)	(13)	
Untreated subjects	3.14 (0.14;5.64)	3.09 (0.05;4.09)	NA
	(17)	(9)	
17 $\beta$ estradiol (pg/ml)	18.37 (3.82;48.25)	12.40 (0.00;19.85)	0.04
	(22)	(22)	
Male	18.37 (15.65;34.40)	16.50 (16.15;25.80)	NA
	(8)	(9)	
Female	19.85 (0.00;142.77)	0.00 (0.00;4.65)	NA
	(10)	(13)	
Untreated subjects	22.20 (14.40;56.55)	15.50 (0.00;16.45)	NA
	(17)	(9)	
FSH (mUI/ml)	6.40 (3.50;50.00)	33.90 (4.86;59.55)	0.31
	(19)	(22)	
Male	4.40 (2.25;5.85)	5.20 (2.70;7.40)	NA
	(9)	(9)	
Female	47.25 (6.12;71.10)	34.50 (5.60;68.75)	NA
	(10)	(13)	
Untreated subjects	5.30 (3.40;29.95)	10.10 (3.47;55.65)	NA
	(17)	(9)	
LH (UI/ml)	4.70 (3.00;23.10)	11.45 (4.87;29.40)	0.08
	(19)	(22)	
Male	3.30 (1.95;5.50)	4.80 (3.85;7.50)	NA

Female	(9) 21.20 (4.15;38.32)	(9) 22.10 (15.05;36.20)	NA
Untreated subjects	(10) 4.30 (2.70;17.55) (17)	(13) 10.20 (4.85;24.95) (9)	NA
Progesteron (ng/ml)	0.10 (0.10;0.10) (19)	0.10 (0.10;0.12) (22)	0.62
Male	0.10 (0.10;0.10) (9)	0.10 (0.10;0.10) (9)	NA
Female	0.10 (0.10;0.12) (10)	0.10 (0.10;0.20) (13)	NA
Untreated subjects	0.10 (0.10;0.10) (17)	0.10 (0.10;0.25) (9)	NA

Values are expressed in median (Interquartile range). Abbreviations: ACTH= adrenocorticotrophic hormone, GH= growth hormone, IGF-1= insulin-like growth factor-1; LH=luteinizing hormone; FSH= follicle-stimulating hormone; TSH= thyroid stimulating hormone; FT4=free total thyroxine. Numerical variables are expressed in medians (interquartile ranges).

**Table 4 Factors associated with Social Cognition (Ekman 60 faces test).**

<b>N=41</b>	<b>B (95% Confidence interval)</b>	<b>P value</b>
IGF-1	0.06 (0.001;0.12)	0.04
Age	-0.05 (-0.26;0.15)	0.58
Gender	-2.18 (-5.89; 1.53)	0.24
Antidopaminergics, yes	-5.91 (-11.11; -0.11)	0.02
Antidepressants, yes	-1.29 (-5.81;3.23)	0.56
HD subjects	-12.25 (-16.51; -7.98)	<0.0001

Corrected  $R^2 = 0.69$ . IGF-1= insulin-like growth factor-1. HD= Huntington's disease.

**Supplementary table 1. Comparison of laboratory results**

	<b>Controls n=19</b>	<b>HD n=22</b>	<b>p value</b>
Glucose (mg/dl)	87.37 ± 10.29	95.67 ± 11.17	0.47
Urea (mg/dl)	33.69 ± 5.52	42.73 ± 9.20	0.00
Creatinine (mg/dl)	0.69 (0.64-0.89)	0.68 (0.59-0.83)	0.66
Uric acid (mg/dl)	4.35 ± 1.22	4.54 ± 1.41	0.94
Total cholesterol (mg/dl)	179.50 (149.75-201.00)	210.00 (185.00-229.00)*	0.19
HDL-Colesterol (mg/dl)	58.00 (48.25-72.00)	58.00 (47.00-62.00)	0.76
LDL-Colesterol (mg/dl)	106.00 (77.78-121.28)	135.60 (111.40-151.30)	0.08
Triglycerides (mg/dl)	71.00 (54.25-126.75)	90.00 (76.00-99.00)	0.80
Bilirubin (mg/dl)	0.55 (0.33-0.70)	0.50 (0.30-0.60)	0.47
AST (U/l)	18.00 (15.50-19.00)	19.00 (18.00-21.00)	0.69

	Controls n=19	HD n=22	p value
ALT (U/l)	17.00 (13.25-22.00)	15.00 (13.00-24.00)	0.69
Alkaline phosphatase (U/l)	62.06 ± 23.10	64.33 ± 19.96	0.50
GGT (U/l)	20.50 (17.00-21.75)	17.00 (13.00-24.00)	0.21
LDH (U/l)	158.81±29.57	191.20 ± 36.37	0.0001
Total proteins (mg/l)	6.56±0.38	6.73 ±0.36	0.29
CK (U/l)	83.50 (62.25-151.75)	103.00 (84.00-203.00)	0.08
Sodium (mEq/l)	140.00 (140.00-142.75)	142.00 (139.00-144.00)	0.11
Potassium (mEq/l)	4.45 (4.20-4.80)	4.90 (4.50-5.00)	0.12
% Glicosilate Hemoglobina	5.51±0.38	5.77±0.48	0.73

HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein; ALT= alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase; GGT=gamma-glutamyltransferase; LDH=lactic acid dehydrogenase; CK = creatin phosphokinase. Data are expressed in means ± standard deviation or median (interquartile range). \* Above normal range.

Supplementary Table 2. Unadjusted Clinical correlations in untreated Controls

Controls N=17 53% males 47% females	Age	BMI	HDA -A	HAD -D	HAD -I	Ekman	AES	Oxito	Vas	ACTH	Corti	FSH	Oestr.	LH	Proges	Test.	GH	IGF-1	Prola	TSH	FT4	Steps	Awak.
Age	1.00																						
BMI	0.26	1.00																					
HDA-A	0.24	-0.01	1.00																				
HAD-D	0.30	0.01	<b>0.89</b>	1.00																			
HDA-I	0.13	0.19	0.35	0.31	1.00																		
Ekman	-0.26	0.39	-0.24	-0.26	0.26	1.00																	
AES	0.16	-0.01	0.11	0.33	0.07	0.24	1.00																
Oxito	-0.18	0.01	0.38	<b>0.41</b>	0.11	0.09	<b>0.45</b>	1.00															
Vas	0.28	0.35	<b>0.51</b>	<b>0.48</b>	0.01	0.02	0.42	<b>0.46</b>	1.00														
ACTH	0.13	0.18	-0.11	-0.12	-0.38	-0.24	-0.21	-0.21	0.25	1.00													
Corti	0.29	-0.04	0.33	0.27	-0.12	-0.12	<b>0.44</b>	-0.09	<b>0.48</b>	0.22	1.00												
FSH	0.35	-0.04	<b>0.40</b>	0.23	<b>0.42</b>	0.24	<b>0.43</b>	0.22	0.27	-0.18	<b>0.55</b>	1.00											
Oestr.	-0.23	-0.34	-0.22	-0.26	0.01	-0.05	-0.33	0.03	-0.28	-0.12	<b>-0.48</b>	-0.24	1.00										
LH	0.31	-0.12	0.21	0.01	0.29	0.18	0.31	0.08	0.08	-0.26	<b>0.54</b>	<b>0.93</b>	-0.15	1.00									
Proges	-0.19	<b>-0.51</b>	0.04	0.10	0.01	0.08	-0.09	-0.15	-0.30	-0.25	0.00	-0.08	0.20	0.02	1.00								
Test	0.29	0.09	0.01	0.17	-0.25	<b>-0.43</b>	-0.02	-0.38	0.15	0.03	0.08	-0.50	-0.31	<b>-0.51</b>	0.00	1.00							
GH	0.01	0.04	0.33	0.26	0.24	0.15	<b>0.40</b>	<b>0.75</b>	<b>0.46</b>	-0.14	0.07	0.35	0.25	0.31	-0.09	<b>-0.46</b>	1.00						
IGF-1	<b>-0.56</b>	-0.18	-0.09	-0.27	-0.17	0.05	-0.24	<b>0.44</b>	-0.08	0.14	-0.36	-0.06	0.07	-0.06	-0.07	<b>-0.40</b>	0.16	1.00					
Prola	-0.26	-0.35	<b>-0.42</b>	<b>-0.48</b>	-0.32	-0.06	-0.29	0.03	-0.29	0.20	-0.26	-0.08	<b>0.71</b>	0.00	0.11	<b>-0.47</b>	0.02	0.32	1.00				
TSH	0.38	-0.02	<b>0.44</b>	0.32	0.27	<b>-0.48</b>	0.06	0.05	0.38	0.35	0.56	<b>0.50</b>	-0.05	<b>0.40</b>	-0.25	-0.13	0.21	-0.15	0.11	1.00			
FT4	-0.11	-0.11	0.27	0.19	-0.21	-0.42	<b>-0.49</b>	0.21	0.05	0.07	-0.22	-0.36	<b>0.47</b>	-0.33	0.17	0.13	0.16	0.25	0.24	0.06	1.00		
Steps	0.01	0.17	<b>-0.47</b>	<b>-0.61</b>	0.12	0.26	-0.13	<b>-0.44</b>	0.01	0.16	-0.07	-0.02	-0.06	0.07	-0.17	0.09	-0.10	0.03	-0.10	-0.08	<b>-0.65</b>	1.00	
Awak	-0.05	-0.15	0.19	0.22	<b>0.43</b>	0.34	0.25	-0.10	-0.07	-0.32	0.11	0.23	0.08	0.13	<b>0.60</b>	0.08	0.01	-0.14	-0.15	-0.06	0.02	-0.05	1.00
FMass	<b>0.50</b>	<b>0.82</b>	0.28	0.29	0.12	0.22	0.12	0.06	0.33	0.12	0.22	0.27	-0.31	0.17	<b>-0.48</b>	-0.05	0.07	-0.34	-0.27	0.19	0.10	-0.26	-0.11
FFMass	-0.29	<b>0.43</b>	-0.04	-0.14	-0.05	<b>0.41</b>	<b>-0.42</b>	-0.01	-0.28	-0.05	-0.32	-0.19	-0.10	-0.19	-0.13	-0.15	-0.17	0.29	-0.09	<b>-0.45</b>	0.51	-0.28	0.00

Abbreviations: BMI= Body Mass Index; HAD-D=Hospital Anxiety Depression Scale, Depression domain; HAD-A= Hospital Anxiety Depression, Anxiety domain; HAD=I, Hospital Anxiety Depression-Snaith Irritability; AES=Apathy Evaluation Scale; Oxito=Oxytocin; Vas=Vasopressin; ACTH= adrenocorticotrophic hormone, Corti=Cortisol; GH= growth hormone, IGF-1= insulin-like growth factor-1; Prol; =Prolactin; LH=luteinizing hormone; FSH= follicle-stimulating hormone; Oestr=17 $\beta$  oestradiol; Proge=Progesteron; TSH= thyroid stimulating hormone; FT4=free total tyroxine; Steps=Total daily counts of steps; Awak=Total number of awakenings at night.

Supplementary Table 3. Unadjusted Clinical Correlations in untreated HD patient

HD, N=9 56% males 44% females	Age	BMI	CAG	CAG	CAP	UHDRS_M	UHDRS_C	HDA-A	HAD-D	HDA-I	Ekman	AES	Oxito	Vas	ACTH	Corti	FSH	Oestr	LH	Test	GH	IGF-1	Prola	TSH	FT4	Steps	Awak	
Age	1.00																											
BMI	0.03	1.00																										
CAG	<b>-0.90</b>	0.11	1.00																									
CAP	<b>-0.46</b>	0.04	<b>0.76</b>	1.00																								
UHDRS_M	<b>0.42</b>	<b>-0.52</b>	-0.30	0.15	1.00																							
UHDRS_C	<b>-0.76</b>	-0.07	<b>0.45</b>	-0.03	-0.03	1.00																						
HDA-A	0.17	0.16	0.00	-0.04	-0.02	-0.44	1.00																					
HAD-D	-0.03	-0.04	0.12	-0.07	-0.12	-0.30	<b>0.49</b>	1.00																				
HAD-I	-0.28	0.36	<b>0.57</b>	<b>0.54</b>	-0.23	-0.23	<b>0.72</b>	<b>0.45</b>	1.00																			
Ekman	<b>-0.65</b>	-0.01	0.21	0.07	<b>-0.57</b>	<b>0.57</b>	-0.37	<b>0.40</b>	<b>0.40</b>	0.05	1.00																	
AES	-0.10	-0.25	0.26	<b>0.41</b>	-0.03	-0.11	<b>0.42</b>	<b>0.34</b>	<b>0.59</b>	0.07	1.00																	
Oxito	0.25	-0.21	-0.29	-0.15	0.28	-0.10	<b>-0.81</b>	<b>0.04</b>	<b>0.45</b>	<b>0.45</b>	<b>-0.44</b>	1.00																
Vas	0.19	<b>-0.70</b>	-0.21	-0.04	<b>0.78</b>	-0.27	0.26	0.05	-0.08	-0.06	<b>0.44</b>	<b>0.44</b>	-0.06	1.00														
ACTH	-0.07	<b>-0.64</b>	0.12	0.23	<b>0.49</b>	-0.17	0.36	0.10	0.30	0.30	-0.16	<b>0.59</b>	-0.24	<b>0.80</b>	1.00													
Corti	-0.16	-0.22	0.31	0.61	0.18	-0.28	<b>0.40</b>	0.20	<b>0.51</b>	-0.22	0.35	<b>0.48</b>	<b>-0.48</b>	0.05	0.29	1.00												
FSH	0.34	<b>0.45</b>	-0.13	0.31	-0.03	-0.20	-0.02	-0.55	<b>0.50</b>	0.12	-0.52	0.19	-0.26	-0.24	-0.23	0.04	1.00											
Oestr	<b>-0.62</b>	-0.38	<b>0.49</b>	0.06	0.06	0.32	-0.03	<b>0.50</b>	<b>0.50</b>	0.07	<b>0.59</b>	-0.06	0.17	0.27	0.27	0.05	<b>-0.89</b>	1.00										
LH	0.20	0.39	0.08	<b>0.57</b>	0.03	-0.24	-0.13	-0.50	<b>-0.50</b>	0.20	-0.39	0.20	-0.12	-0.32	-0.19	0.26	<b>0.92</b>	<b>-0.77</b>	1.00									
Test	<b>-0.41</b>	<b>-0.74</b>	0.26	0.01	0.38	0.20	-0.07	0.31	0.06	-0.14	0.32	-0.01	0.20	<b>0.60</b>	<b>0.52</b>	0.16	<b>-0.85</b>	<b>0.88</b>	<b>-0.73</b>	1.00								
GH	0.36	-0.28	-0.25	-0.05	0.28	0.32	0.56	0.06	0.21	0.21	<b>-0.57</b>	0.11	<b>-0.48</b>	0.23	0.38	<b>0.67</b>	-0.02	-0.21	0.03	0.06	1.00							
IGF-1	<b>-0.47</b>	<b>0.41</b>	0.39	-0.02	<b>-0.78</b>	0.06	-0.25	-0.03	<b>0.40</b>	0.08	<b>0.81</b>	-0.10	0.27	<b>-0.77</b>	<b>-0.64</b>	0.19	<b>0.92</b>	<b>0.28</b>	-0.16	-0.10	<b>-0.56</b>	1.00						
Prola	0.28	0.16	-0.09	0.08	-0.17	-0.41	0.36	0.20	0.27	0.27	-0.24	0.02	-0.31	<b>-0.44</b>	-0.24	<b>0.68</b>	0.18	-0.36	0.30	-0.33	<b>0.71</b>	0.05	1.00					
TSH	0.35	<b>0.50</b>	-0.10	0.13	-0.12	-0.51	0.24	-0.03	-0.03	0.30	-0.30	-0.23	-0.17	<b>-0.55</b>	-0.32	<b>0.42</b>	0.33	<b>-0.48</b>	<b>0.47</b>	<b>-0.53</b>	<b>0.54</b>	-0.03	<b>0.82</b>	1.00				
FT4	<b>0.54</b>	<b>-0.40</b>	-0.51	-0.09	<b>0.62</b>	<b>-0.43</b>	-0.38	-0.08	-0.08	<b>-0.41</b>	-0.12	0.12	0.80	<b>0.47</b>	0.30	-0.35	0.07	-0.15	0.09	0.09	-0.15	<b>-0.40</b>	-0.34	1.00				
Steps	0.34	-0.36	-0.35	-0.11	0.18	-0.24	-0.52	0.22	0.22	-0.43	0.34	0.05	<b>0.90</b>	-0.04	-0.06	-0.17	-0.16	-0.01	-0.01	0.11	-0.14	0.16	0.05	0.73	1.00			
Awak	<b>-0.49</b>	0.14	<b>0.46</b>	<b>0.41</b>	<b>-0.47</b>	<b>0.54</b>	-0.68	-0.35	-0.35	-0.07	<b>0.59</b>	0.03	0.34	<b>-0.59</b>	-0.25	-0.09	0.21	-0.08	<b>0.40</b>	-0.19	<b>-0.46</b>	<b>0.48</b>	-0.07	0.01	0.30	1.00		
FMass	<b>0.46</b>	<b>0.86</b>	-0.31	-0.17	-0.37	-0.32	0.27	-0.11	-0.11	0.22	-0.34	-0.12	-0.27	<b>-0.56</b>	<b>-0.56</b>	-0.22	<b>0.67</b>	<b>-0.73</b>	<b>0.50</b>	<b>-0.93</b>	-0.03	0.13	0.32	<b>0.56</b>	-0.18	-0.22	-0.06	
FFMass	<b>-0.76</b>	-0.19	0.55	0.03	-0.17	<b>0.61</b>	-0.25	0.11	0.11	-0.10	0.59	<b>-0.40</b>	0.10	-0.08	-0.02	0.00	<b>-0.76</b>	<b>0.85</b>	<b>-0.63</b>	<b>0.71</b>	-0.23	0.37	-0.28	<b>-0.42</b>	-0.19	0.18		

Abbreviations: BMI= Body Mass Index; HAD-D=Hospital Anxiety Depression Scale, Depression domain; HAD-A= Hospital Anxiety Depression, Anxiety domain; HAD=I, Hospital Anxiety Depression-Snaith Irritability; AES=Apathy Evaluation Scale; Oxi=Oxytocin; Vas=Vasopressin; ACTH= adrenocorticotrophic hormone, Corti=Cortisol; GH= growth hormone, IGF-1= insulin-like growth factor-1; Prol; =Prolactin; LH=luteinizing hormone; FSH= follicle-stimulating hormone; Oestr=17 $\beta$  oestradiol; Proge=Progesteron; TSH= thyroid stimulating hormone; FT4=free total thyroxine; Steps=Total daily counts of steps; Awak=Total number of awakenings at night.



**Supplementary Table 4: Cluster description table for the structural neuroimaging correlates of IGF-1 in the HD group. MNI: Montreal Neurological Institute; SMA: Supplementary motor area; DLPFC: Dorsolateral prefrontal cortex.**

<b>Region</b>	<b>Peak MNI coordinates (x, y, z)</b>	<b>Cluster size</b>	<b>Peak T value</b>
<i>Cluster description of the VBM-GMV correlates of IGF-1</i>			
Frontal Superior Medial	-5 63 7	713 voxels	5.72
SMA	12 13 65	528 voxels	5.12
Frontal Inferior	43 42 -9	413 voxels	4.40
Temporal Pole	-40 10 -32	275 voxels	4.71
Caudate Nucleus	10 27 1	178 voxels	4.05
Globus Pallidum	20 -2 1	102 voxels	3.98
Inferior Temporal	49 -5 -43	325 voxels	2.08
Mid Frontal / DLPFC	39 37 36	1287 voxels	3.61
<i>Cluster description of the Cth correlates of IGF-1</i>			
Rostral Middle Frontal	-37 29 30	7456.83 mm <sup>2</sup>	3.472
Superior Temporal	-49 -30 3	3577.46 mm <sup>2</sup>	4.237
Superior Frontal	-10 9 41	1921.18 mm <sup>2</sup>	3.938
Inferior Frontal	-54 -28 -29	1321.62 mm <sup>2</sup>	2.746
Inferior Parietal	-32 -73 21	1311.88 mm <sup>2</sup>	2.767
Precentral	57 0 36	2038.35 mm <sup>2</sup>	4.493

## **Supplementary File 1**

With exception of LDL, all biochemistry determinations were performed on a Cobas c702 platform (Roche Diagnostics, Germany®). Colorimetric assays were used to measure: aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) (both without pyridoxal phosphate activation), total proteins (TP) and alkaline phosphatase (ALP). Ultra-Violet testing was applied for the determination of glucose (GLU) (hexokinase), lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK). Kinetic colorimetric assays were used to analyze urea and creatinine (CREA) (Jaffé version). While gamma-glutamyltransferase (GGT), uric acid (UA) and lipidic profile: total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides (TRIG) were measured by homogeneous enzymatic colorimetric assays. On the other hand, when triglycerides levels reached 300 mg/dL, LDL-cholesterol was measured by Homogeneous enzymatic colorimetric assay on a c502 system (Roche Diagnostics, Germany®). With lower levels of TRIG, LDL-cholesterol was calculated by the following formula: [Total Cholesterol-(Triglycerides/5)-HDL]. In addition, Sodium, potassium and chlorine were measured by indirect ISE (ion selective electrode) assay in the Cobas 8000 ISE module, and glycated hemoglobin (HbA1c) was measured in EDTA blood samples by Ion-exchange High Performance Liquid Chromatography on an ADAMS A1c HA-8180V automated glycohemoglobin analyzer (Arkray Clinical Diagnostics, USA). Osmo station om-6060 (Arkray Clinical Diagnostics, USA) was used to assess Osmotic pressure values in both urine and serum samples, by freezing-point depression principle (ultra-supercooling).

For hormones, most of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis hormones (adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (CORT), estradiol (E2), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone (P4), prolactin (PRL), human chorionic gonadotropin (hCG), thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroxine (FT4)) were measured by competitive heterogeneous electro-chemo-luminescence immunoassay with Cobas e801 (Roche Diagnostics, Germany®). Whereas the quantitative measurement of human growth hormone (HGH) and somatomedin C (IGF-1) were performed by a solid-phase, two-site chemiluminescent immunometric assay on an IMMULITE® 1000 system (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). For oxytocin, the quantitative measurement was performed using 96 well Enzyme immunoassays microplate on a SUNRISE (TECAN AG. Suiza) (PENINSULA LABORATORIES INTERNATIONAL). For vasopressin, quantitative measurements were performed using Bühlmann Vasopresin Direct Radioimmunoassay on a 1460 Multigamma de WALLAC Oy, TURKU FINLAND.

## Supplementary File 2. Post-hoc analysis

In post-hoc, unadjusted correlation analysis in the HD untreated group, higher social cognition was correlated with higher oxytocin ( $r_s=0.45$ ), estrogen ( $r_s=0.59$ ), IGF-1 ( $r_s=0.81$ ), and lower vasopressin ( $r_s=-0.40$ ), FSH ( $r_s=-0.52$ ), and GH ( $r_s=-0.57$ ) levels; higher apathy was correlated with lower levels of oxytocin ( $r_s=-0.44$ ), and higher levels of vasopressin ( $r_s=0.40$ ), and ACTH ( $r_s=0.59$ ); higher UHDRS-Cog scores with lower GH ( $r_s=-0.49$ ), prolactin ( $r_s=-0.41$ ), TSH ( $r_s=-0.43$ ), and higher IGF-1 ( $r_s=-0.47$ ) levels; higher anxiety with lower oxytocin ( $r_s=-0.81$ ), and higher cortisol ( $r_s=0.40$ ) levels; higher depression with lower FSH ( $r_s=-0.55$ ), LH ( $r_s=-0.50$ ), and higher estrogen ( $r_s=0.50$ ), IGF-1 ( $r_s=0.40$ ), and higher irritability with cortisol ( $r_s=0.51$ ) and lower FT4 ( $r_s=-0.40$ ), and oxytocin levels ( $r_s=-0.66$ ). For motor severity, higher UHDRS-motor scores were correlated with higher vasopressin ( $r_s=0.78$ ), ACTH ( $r_s=0.49$ ), and FT4 ( $r_s=0.62$ ) and lower IGF-1 ( $r_s=-0.78$ ) levels, and higher physical activity with higher oxytocin ( $r_s=0.90$ ) and FT4 ( $r_s=0.73$ ). For sleep disturbances severity, higher number of awakenings were correlated with lower vasopressin ( $r_s=-0.59$ ), LH ( $r_s=-0.40$ ), GH ( $r_s=-0.46$ ), and higher IGF-1 ( $r_s=0.48$ ) levels; and for body composition, higher FFM was correlated with higher FSH ( $r_s=0.67$ ), LH ( $r_s=0.50$ ), and TSH ( $r_s=0.56$ ), and lower testosterone ( $r_s=-0.93$ ), estrogen ( $r_s=-0.73$ ), ACTH ( $r_s=-0.56$ ), and vasopressin ( $r_s=-0.56$ ) levels. These findings were partially replicated in the control group (Supplementary Tables 2, 3).

## ARTÍCULO ESTUDIO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**Artículo publicado en *Atención Primaria Práctica*.**



Original

## Estado sobre la situación del uso y utilidades potenciales de las nuevas tecnologías para medir actividad física. Revisión sistemática de la literatura



Carla Collazo<sup>a,\*</sup>, Josefa González Santos<sup>b</sup>, Jerónimo González Bernal<sup>b</sup> y Esther Cubo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

<sup>b</sup> Universidad de Burgos. Hospital del Rey, Burgos, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de junio de 2020

Aceptado el 8 de septiembre de 2020

#### Palabras clave:

Dispositivo electrónico inteligente  
Monitorización pasiva  
Actividad física  
Enfermedades  
Estilo de vida

### R E S U M E N

**Objetivo:** Revisar la mejor evidencia científica disponible sobre el uso de las nuevas tecnologías para evaluar actividad física y su relación con la salud.

**Diseño:** Revisión sistemática de 39 artículos.

**Fuentes de datos:** Artículos publicados en PubMed, Web of Science, Medline y Science Direct, durante los últimos 10 años.

**Selección de estudios:** Se seleccionaron artículos relacionados con ensayos clínicos publicados en inglés/español en base a los siguientes términos: «aging», «physical activity assessment», «wearable technology», «telemedicine», «new technologies» y «disease».

**Extracción de datos:** Mediante método PRISMA.

**Resultados:** La actividad física (AF) diurna y nocturna se registra con dispositivos electrónicos inteligentes (DEI). Estos acoplan sensores de movimiento que permiten una monitorización activa y pasiva. Este sistema de registro está dentro del grupo de biomarcadores digitales. La gran ventaja que proporcionan los DEI es la posibilidad de estudiar evaluación remota y longitudinalmente la AF. Pero existen importantes limitaciones también, como son la falta de patrones de AF establecidos como *gold standard*, que caractericen a la población con base en los grupos de edad, sexo y enfermedad de base.

**Conclusiones:** El uso de los DEI representa un nuevo sistema de monitorización de AF, dentro del grupo de biomarcadores digitales. No obstante, faltan estudios que permitan establecer su asociación con el estado de salud dentro de los diferentes grupos de población.

© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Status on the situation of the use and potential utilities of the new technologies to measure physical activity. Systematic review of literature

#### A B S T R A C T

**Objective:** Review the best scientific evidence available on the use of new technologies to assess physical activity and its relationship with health.

**Design:** Systematic review of 39 articles.

**Data sources:** Articles published in PubMed, Web of Science, Medline and Science Direct, during the last 10 years.

**Selection of studies:** Articles related to clinical trials published in English/Spanish were selected based on the following terms: «aging», «physical activity assessment», «wearable technology», «telemedicine», «new technologies» y «disease».

**Data extraction:** Using the PRISMA method.

#### Keywords:

Intelligent electronic device  
Passive monitoring  
Physical activity  
Diseases  
Lifestyle

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carlacollazoriobo@gmail.com](mailto:carlacollazoriobo@gmail.com) (C. Collazo).

**Results:** Day and night physical activity (PA) is recorded with intelligent electronic devices (DEI). These couple motion sensors that allow active and passive monitoring. This registration system is within the group of digital biomarkers. The great advantage provided by intelligent electronic devices is the possibility of studying remote and longitudinal evaluation of PA. But there are important limitations as well, such as the lack of established PA standards such as gold-standard, that characterize the population based on age groups, sex and underlying disease.

**Conclusions:** The use of DEI represents a new AF monitoring system, within the group of digital biomarkers. However, studies are lacking to establish its association with the health status within the different population groups.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En el año 2002, la Comisión Europea emitió un informe comunicando que, un tercio de las muertes que se producen en España están relacionadas con factores de riesgo evitables: 67.000 se deben al tabaquismo, 52.000 a la mala alimentación, 32.000 al consumo de alcohol y 9.500 a la escasa actividad física (AF)<sup>1</sup>. Evitar estos factores de riesgo pueden mejorar, por tanto, el estado de salud, disminuir el deterioro funcional y mejorar la supervivencia<sup>2</sup>.

La AF entendida como «cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que resulta en un gasto de energía»<sup>3</sup>, ha sido tradicionalmente registrada mediante cuestionarios que deben ser validados en el idioma y grupo de población que se desea evaluar. Durante la última década, los dispositivos electrónicos inteligentes (DEI) o «wearables» han cobrado un gran protagonismo científico (tabla 1). Estos dispositivos llevan sensores de movimiento, los más frecuentes son los acelerómetros de tres ejes (registran mediciones de inercia, la velocidad y la posición), y los giroscopios (registran orientación y rotación de la dimensión). Este registro de movimiento, analizado mediante algoritmos previamente validados, pertenece al grupo de biomarcadores digitales que ofrecen información de diferentes signos/síntomas físicos. Estos sensores de movimiento pueden encontrarse en diversos equipos/instrumentos, destacando relojes, bandas, gafas, anillos y ropa inteligente.

La medicina del siglo XXI se caracteriza por el avance tecnológico y accesibilidad al mercado digital, formando parte de esta revolución, la monitorización asistencial, diagnóstico remoto de la AF a través de los nuevos DEI y a tiempo real<sup>4</sup>. Los DEI han revolucionado por tanto, la forma de evaluar la AF, pues permiten su registro de forma remota, longitudinal, y dentro del entorno del paciente, fuera de la consulta médica, proporcionando información sobre la AF ecológicamente válida<sup>5</sup>.

Este artículo tiene como objetivo revisar la mejor evidencia científica disponible sobre el uso de las nuevas tecnologías para evaluar actividad física y su relación con la salud.

**Tabla 1**  
Ventajas e inconvenientes de los dispositivos electrónicos inteligentes (DEI)

Ventajas	Seguimiento de la actividad durante un periodo de tiempo largo. Asistencia de calidad para todas las personas, independientemente de dónde vivan. Mayor seguimiento y, por tanto, mayor conocimiento de las patologías. Información objetiva y fiable. Estandarización de la información recogida.
Inconvenientes	Ausencia de legislación que proteja los datos biomédicos. Falta de comparabilidad entre unos DEI y otros. Elevado coste económico, tanto de los dispositivos como del software para el análisis de los datos recogidos.

## Método

**Diseño:** Revisión sistemática en Pubmed, Web of Science, Medline y Science Direct, con los términos mesh: «aging», «physical activity assessment», «wearable technology», «telemedicine», «new technologies» y «disease».

Se incluyeron aquellos estudios publicados en los últimos 10 años (2010-2020), que evalúan AF mediante un DEI, cuyo diseño metodológico fuese una revisión bibliográfica, artículos de revisión o ensayos clínicos en humanos. Se excluyeron los estudios de casos únicos y los que estuviesen publicados en una lengua diferente al inglés o el castellano (tabla 2, figura 1). Para la extracción de datos se aplicó la escala de calidad PRISMA. La investigadora principal (CC) evaluó los artículos y las discrepancias se resolvieron por consenso. Se revisaron un total de 39 artículos, incluyendo finalmente 29 (tabla 3).

## Resultados

**Acceso a los dispositivos electrónicos inteligentes:** la popularidad de los DEI va en aumento, además de ser una industria en rápido crecimiento centrada en la salud<sup>6</sup>. La mejora tecnológica, la facilidad de uso, el tamaño y abaratamiento han hecho que estos dispositivos estén al alcance de profesionales sanitarios y población general<sup>7-9</sup>. Se ha comprobado que tener problemas de salud es un factor potenciador de la adherencia a los DEI<sup>9</sup>.

A nivel médico, los DEI proporcionan información sobre la AF de los pacientes de forma real, continua y longitudinal, así como una cuantificación del comportamiento motor<sup>10</sup>. Además, recopilan datos objetivos de síntomas, variaciones diarias y ritmo circadiano, favoreciendo una atención más personalizada y mayor conocimiento<sup>8</sup>. La información recogida sobre AF puede ser usada por un gran colectivo de profesionales sanitarios, destacando, médicos de atención primaria, medicina especializada como cardiología, endocrinología, neurología, terapeutas ocupacionales y otros profesionales (ciencias del deporte).

Sistemas de monitorización activa o pasiva de actividad física: la monitorización de la AF puede ser activa, en la que el sujeto realiza movimientos específicos que son registrados; o pasiva, recogiendo la actividad motora habitual. Entre los diferentes sistemas de monitorización pasiva de AF se encuentran los podómetros mecánicos o contadores de pasos, caracterizados por ser los dispositivos más simples, que miden el movimiento humano. Dentro de las limitaciones, la principal es que no reflejan la intensidad del movimiento y, por tanto, las estimaciones de gasto energético derivadas de la AF no son exactas<sup>3</sup>.

Los sistemas magnéticos, los ópticos o la grabación de video también se usan para medir de forma objetiva la AF. Los principales problemas de estos son el elevado coste y uso de una instrumentación compleja, la configuración del entorno y la falta de intimidad, que dificultan su acceso y uso en entornos libres<sup>3</sup>.

**Tabla 2**  
Resultados de la búsqueda de artículos usando los términos de búsqueda y sus combinaciones

Términos de búsqueda y combinaciones	Número de publicaciones		
	Total	Incluidos	Excluidos
«Physical activity assessment» AND «Wearable technology»	22.343	11	22.332
«Telemedicine» AND «Physical activity»	4.553	13	4.540
«Wearable» AND «Disease» AND «Physical activity»	103.198	15	103.183
Número total de artículos incluidos para la revisión después de eliminar los duplicados o no interesantes	27		
Número total de artículos incluidos en las secciones de referencia de los artículos preseleccionados	2		
Número final de artículos incluidos para realizar este artículo	29		

Nota: los artículos son excluidos al no cumplir los criterios establecidos, estar duplicados, no cumplir los criterios PRISMA o al considerarse no relevantes.

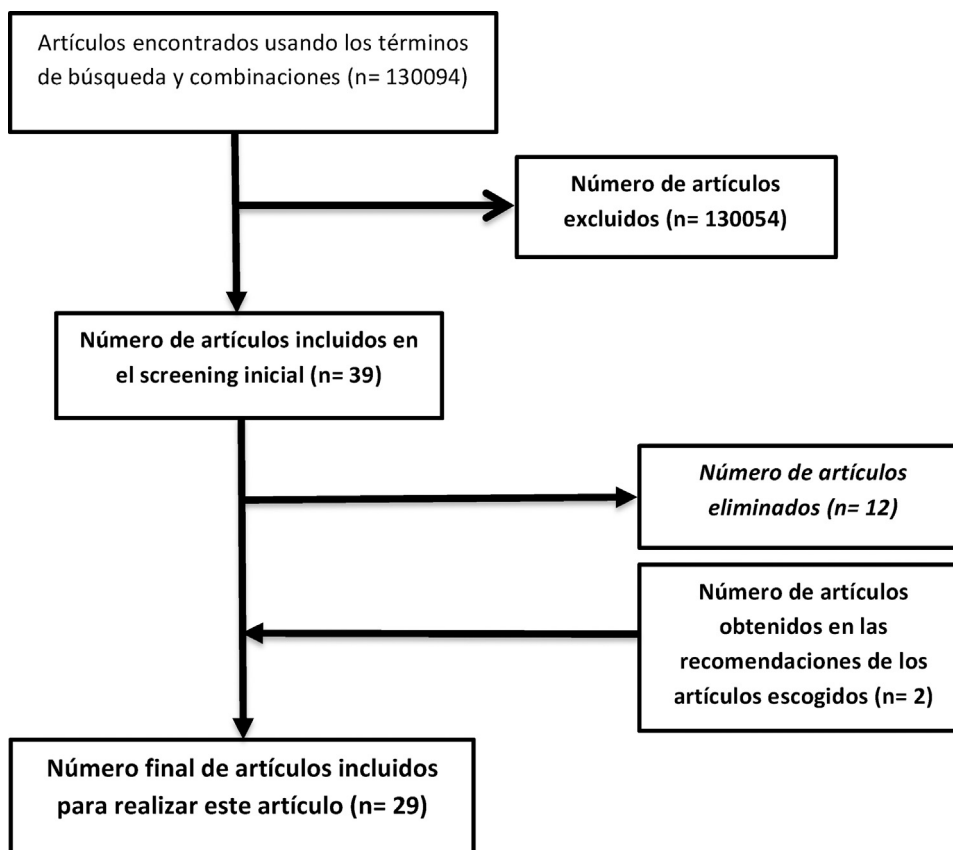


Figura 1. Diagrama de flujo que resume los pasos involucrados en la búsqueda bibliográfica.

Los sistemas que se basan en la acelerometría facilitan datos objetivos de los niveles de AF y gasto energético. Se usan comúnmente en investigación, ya que han sido ampliamente aceptados como sensores útiles y prácticos para medir y evaluar la AF<sup>3,11</sup>. Los acelerómetros portátiles, como el actígrafo, proporcionan evaluaciones rigurosas de la actividad motora y ritmos circadianos en la vida diaria del paciente, y son usados como medidas válidas y objetivas que permiten desarrollar intervenciones terapéuticas o medir la eficacia en ensayos clínicos<sup>12</sup>.

La colocación anatómica de los DEI tiene una crucial importancia para poder interpretar adecuadamente los datos. Es decir, fundamentalmente miden aquella parte anatómica sobre la que se colocan, y la precisión del movimiento a distancia es todavía un reto. Para poder compensar esta limitación, algunos equipos colocan diferentes sensores al mismo tiempo en distintas partes del cuerpo y así se registra información multianatómica del movimiento. Las localizaciones de posición más comunes son esternón, espalda baja y cintura, aunque también las muñecas, cadera y extremidades inferiores<sup>3</sup>. Otra opción es colocar los sensores cinemáticos en la ropa, aunque lo ideal es que estén unidos al cuerpo,

para que no interfieran el movimiento relativo entre sensores y cuerpo<sup>3</sup>.

El mercado ofrece diferentes soluciones para la supervisión de la AF general. Una de ellas son los dispositivos que integran acelerómetros, entre los que se encuentran: ActiGraph<sup>TM</sup> (actígrafo de referencia<sup>4,11</sup>), SenseWear<sup>TM</sup>, Fitbit<sup>TM</sup> o StayHealthy Inc<sup>3</sup>. No obstante, cabe señalar que, a pesar de que el registro de movimiento y AF presenta un gran potencial, existen limitaciones para interpretar los datos, debido a la falta de acuerdo en las definiciones de AF ligera, moderada e intensa<sup>12</sup>.

Por otra parte, existen DEI específicos para monitorizar actividades concretas como la marcha, por ejemplo Physilog<sup>R13</sup> o los trastornos del movimientos (temblor esencial o enfermedad de Parkinson, donde se pueden registrar síntomas axiales como marcha, caídas, congelamiento de la marcha) con Personal Kinetigraph<sup>TM</sup> (PKG<sup>TM</sup>), Kinesia 360<sup>TM</sup> o STAT-ON<sup>TM</sup>.

Telemonitorización mediante teléfonos móviles: el uso de teléfonos móviles representa el gran avance de los últimos 10 años en la investigación sobre biomarcadores digitales y estados de salud poblacionales. Asimismo, ha habido un aumento en el número de



**Tabla 3**  
Resumen de los artículos incluidos en la revisión

Autores	Año	Título	Muestra	Conclusiones
Mercer K, Giangregorio L, Schneider E, Chilana P, Li M, Grindrod K.	2016	Acceptance of commercially available wearable activity trackers among adults aged over 50 and with chronic illness: A mixed-methods evaluation.	Muestra intencional de 32 participantes mayores de 50 años, que habían sido diagnosticados previamente con una enfermedad crónica, que incluye enfermedad vascular, diabetes, artritis y osteoporosis.	Para los adultos mayores que viven con enfermedades crónicas, los rastreadores de actividad portátiles se perciben como útiles y aceptables. Los nuevos usuarios pueden necesitar soporte para configurar el dispositivo y aprender a interpretar sus datos.
Yang CC, Hsu YL.	2010	A review of accelerometer-based wearable motion detectors for physical activity monitoring.		La monitorización de AF utilizando técnicas de acelerometría permite la medición de actividad automática, continua y a largo plazo de sujetos en un entorno de vida libre. Todos los acelerómetros proporcionan un recuento básico de pasos y recuentos de actividad (intensidad) que se pueden utilizar para estimar el gasto de energía debido a la AF.
Gu D, Li T, Wang X, Yang X, Yu Z.	2019	Visualizing the intellectual structure and evolution of electronic health and telemedicine research.		Este estudio proporciona una estructura de conocimiento integral de la salud electrónica para académicos en el campo de la informática de la salud, lo que puede ayudarlos a comprender rápidamente los puntos críticos de investigación y elegir futuros proyectos de investigación.
Liu S, Gao R, Mo L, Freedson P.	2013	Wearable Sensing for Physical Activity Measurement: Design and Performance Evaluation.		El artículo presenta varios aspectos fundamentales de un diseño de un dispositivo portátil multisensor, así como su rendimiento.
Tully J, Dameff C, Longhurst C.	2020	Wave of Wearables: Clinical Management of Patients and the Future of Connected Medicine.		Este artículo aborda los aspectos fundamentales de la telemedicina, así como la integración de la información que dan los wearables a los médicos, y cómo integrar los datos en las historias clínicas.
Leth S, Hansen J, Nielsen O, Dinesen B.	2017	Evaluation of Commercial Self-Monitoring Devices for Clinical Purposes: Results from the Future Patient Trial, Phase I.	Los participantes en el estudio fueron 22 voluntarios sanos, entre 22 y 52 años, sin ninguna discapacidad para caminar que pudiera interferir en los patrones de marcha naturales.	Este estudio muestra que algunos dispositivos de monitorización son más adecuados que otros para medir el recuento de pasos a velocidades lentas al caminar.
Chiauzzi E, Rodarte C, DasMahapatra P.	2015	Patient-centered activity monitoring in the self-management of chronic health conditions.		La capacidad de medir la actividad a través de una variedad de métodos permitirá a los pacientes asumir un mayor control en su atención médica. Sin embargo, se deben abordar los desafíos clave en la validez de los datos, la usabilidad, la integración programática, la integración clínica y la privacidad de los datos del usuario.
Jang IY, Kim HR, Lee E, Jung HW, Park H, Cheon SH et al.	2018	Impact of a wearable device-based walking programs in rural older adults on physical activity and health outcomes: Cohort study.	La muestra está formada por adultos mayores que viven en la comunidad.	El programa basado en actividad física mejoró la condición física, las mediciones antropométricas y las categorías de evaluación geriátrica en un pequeño grupo de adultos mayores en áreas rurales con recursos limitados para el monitoreo.
Porciuncula F, Roto A, Kumar D, Davis I, Roy S, Walsh C, et al.	2018	Wearable movement sensors for rehabilitation: A focused review of technological and clinical advances.		Los sensores portátiles son una tecnología de rehabilitación prometedora debido a su precisión, no invasividad y fácil implementación, en comparación con otros métodos. Su medición complementaria del movimiento cinemático, la actividad neuronal y la dinámica muscular ofrecen un enfoque específico para evaluar y tratar diferentes afecciones neurológicas y ortopédicas.
Ruiz Zafra A, Orantes González E, Noguera M, Benghazi K, Heredia Jimenez J.	2015	A comparative study on the suitability of smartphones and imu for mobile, unsupervised energy expenditure calculi.		La principal conclusión de este estudio fue que la estimación de EE basada en el cálculo de recuento utilizando dispositivos móviles depende en gran medida de cada dispositivo, y aún requiere de técnicas de corrección individualizadas para cada dispositivo.
O'Brien J, Gallagher P, Stow D, Hammerla N, Ploetz T, Firbank M, et al.	2017	A study of wrist-worn activity measurement as a potential real-world biomarker for late-life depression.	29 adultos con depresión en la vejez y 30 controles sanos conformaron la muestra de este estudio.	Los pacientes con depresión en la vejez tuvieron una reducción significativa en la actividad física general, en comparación con los controles sanos. La evaluación de parámetros de actividad específicos reveló, además, los correlatos de las deficiencias asociadas.

Tabla 3 (continuación)

Autores	Año	Título	Muestra	Conclusiones
Tzallas A, Tsiouras M, Rigas G, Tsalikakis D, Karvounis E, Chondrogiorgi, M, et al.	2014	PERFORM: a system for monitoring, assessment and management of patients with Parkinson's disease.		El sistema PERFORM es utilizado por los pacientes con EP y de una manera sencilla, segura, indolora y no invasiva para registrar el estado motor del paciente durante intervalos de tiempo prolongados. De esta manera, el médico puede tener una visión precisa, a largo plazo y objetiva del estado motor del paciente, en relación con la ingesta de medicamentos y alimentos.
Aromatario O, Van Hoyer A, Vuillemin A, Foucaut AM, Crozet C, Pommier J, et al.	2019	How do mobile health applications support behaviour changes? A scoping review of mobile health applications relating to physical activity and eating behaviours.		Para comprender el valor agregado de las aplicaciones móviles de salud en el apoyo a cambios de comportamiento, parece importante basarse en los paradigmas relacionados con la evaluación de tecnologías sanitarias, considerando las características de las tecnologías y en la evaluación de intervenciones complejas.
King A, Hekler E, Grieco L, Winter S, Sheats J, Buman M, et al.	2013	Harnessing different motivational frames via mobile phones to promote daily physical activity and reduce sedentary behavior in aging adults.	La población consistió en adultos de 45 años o más que vivían en la comunidad físicamente y que usasen teléfono móvil no inteligente. Se reclutaron 100 pacientes de una clínica de función cardíaca y se asignaron al azar a grupos de control y telemonitorización.	Es necesario crear un diseño interactivo orientado al usuario, para mejorar la potencia de las aplicaciones de los dispositivos móviles, para así promover el cambio de comportamiento en áreas clave de la salud.
Seto E, Leonard K, Cafazzo J, Barnsley J, Masino C, Ross H.	2012	Mobile phone-based telemonitoring for heart failure management: a randomized controlled trial.		Nuestros hallazgos proporcionan evidencia de una mejor calidad de vida a través de un mejor cuidado personal y manejo clínico de un sistema de telemonitorización basado en teléfonos móviles. El uso del sistema basado en teléfonos móviles tuvo una alta adherencia y fue factible para los pacientes, incluidos los ancianos y aquellos sin experiencia con teléfonos móviles.
Fukuoka Y, Komatsu J, Suarez L, Vittinghoff E, Haskell W, Noorishad T, et al.	2011	The mPED randomized controlled clinical trial: applying mobile persuasive technologies to increase physical activity in sedentary women protocol.	La muestra está formada por 192 mujeres físicamente inactivas.	Si se consigue demostrar la eficacia de la intervención con teléfonos móviles, los resultados podrán proporcionar nuevos conocimientos para las ciencias del comportamiento y salud.
Pan D, Dhall R, Lieberman A, Pettitt D.	2015	A mobile cloud-based Parkinson's disease assessment system for home-based monitoring.	Se diseñó y desarrollo un prototipo de aplicación móvil de salud, y para evaluar el sistema se evaluaron a 40 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP).	La contribución clave de este estudio fue la construcción de un sistema móvil de evaluación y monitoreo de la EP para extender la evaluación actual de la EP basada en el entorno clínico al entorno domiciliario. Los resultados de este estudio demostraron la viabilidad y un futuro prometedor para la utilización de la tecnología móvil en la gestión de DP.
Hossain H, Ramamurthy S, Khan M, Roy N.	2018	An active sleep monitoring framework using wearables.		Con el uso del <i>software</i> planteado, se podrá comprender mejor el comportamiento del sueño, gracias al uso de <i>wearables</i> .
Murphy J, Holmes J, Brooks C.	2017	Measurements of daily energy intake and total energy expenditure in people with dementia in care homes: The use of wearable technology.	Se reclutaron a 20 personas de dos residencias con diagnóstico confirmado de demencia.	Los resultados muestran que la tecnología portátil tiene el potencial de ofrecer monitoreo en tiempo real para brindar un manejo nutricional apropiado que esté más centrado en la persona para prevenir la pérdida de peso en la demencia.
Espay A, Hausdorff J, Sánchez-Ferro Á, Klucken J, Merola A, Bonato P, et al.	2019	A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies.		Es necesario fomentar el desarrollo de sistemas integrados multicanal que pueden lograr una caracterización más sofisticada de la función de los pacientes con EP, una mejor adaptación de la terapia sintomática, una mayor participación y autoevaluación del paciente y mejores resultados generales de atención médica.
Lee J, Byun W, Keill A, Dinkel D, Seo Y.	2018	Comparison of wearable trackers' ability to estimate sleep.	Los participantes tenían 19 años o más, tenían patrones de sueño regulares y fueron reclutados en una Universidad del Medio Oeste.	Dado que los avances tecnológicos en los dispositivos portátiles ofrecerán constantemente alternativas más factibles y confiables para medir los patrones de sueño, los investigadores y profesionales deben estar informados sobre la comparabilidad de estos rastreadores portátiles que tienen un potencial significativo para la investigación y las aplicaciones prácticas para medir el sueño.

Tabla 3 (continuación)

Autores	Año	Título	Muestra	Conclusiones
Veenis J, Brugts J.	2019	Remote monitoring of chronic heart failure patients: invasive versus non-invasive tools for optimising patient management.		En los últimos años se han desarrollado muchas estrategias de monitoreo remoto y el desarrollo continúa a un ritmo rápido. No se ha demostrado que la monitorización remota no invasiva de los síntomas y signos, así como del peso, sea eficaz para mejorar las mediciones de los resultados. Además, la monitorización de biomarcadores o impedancia torácica no ha demostrado ser beneficiosa.
Nguyen H, Lebel K, Boissy P, Bogard S, Goubault E, Duval C.	2017	Auto detection and segmentation of daily living activities during a Timed Up and Go task in people with Parkinson's disease using multiple inertial sensors.	Se reclutaron a 12 adultos mayores diagnosticados con enfermedad de Parkinson temprana.	Este estudio demuestra la agilidad y transferibilidad de utilizar un sistema de unidades de medición de inercia para detectar y segmentar con precisión las actividades de la vida diaria en personas con trastornos del movimiento.
Pahor M, Guralnik J, Ambrosius W, Blair S, Bonds D, Church T, et al.	2014	Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE Study randomized clinical trial.	Muestra aleatoria de 1.635 personas sedentarias con limitaciones físicas, pero que podían caminar.	Un programa estructurado de actividad física de intensidad moderada, en comparación con un programa de educación para la salud, redujo la discapacidad de movilidad mayor durante 2,6 años entre adultos mayores en riesgo de discapacidad.
Espay A, Bonato P, Nahab F, Maetzler W, Dean J, Klucken J, et al.	2017	Technology in Parkinson's disease: challenges and opportunities.		A pesar de los desafíos, las continuas mejoras en la sofisticación tecnológica, la versatilidad y la capacidad de uso de los sensores han creado oportunidades para recopilar datos relevantes para la enfermedad, utilizando objetivos relevantes para los pacientes y sensibles a los síntomas e hitos específicos de la EP.
Düking P, Fuss F, Holmberg HC, Sperlrich B.	2018	Recommendations for assessment of the reliability, sensitivity, and validity of data provided by wearable sensors designed for monitoring physical activity.		En el artículo se pueden encontrar recomendaciones generales para la evaluación de la confiabilidad del monitoreo de la carga de entrenamiento, la recuperación y la salud de los wearables.
Mackintosh K, Chappel S, Salmon J, Timperio A, Ball K, Brown H, et al.	2019	Parental perspectives of a wearable activity tracker for children younger than 13 years: Acceptability and usability study.	Con un total de 36 niños de entre 7-12 años, se realizó este estudio.	La mayoría de los padres informaron que el rastreador de actividad portátil era fácil de usar para sus hijos y una herramienta útil para realizar un seguimiento de la actividad diaria de sus hijos. Sin embargo, se identificaron varias barreras que pueden afectar el uso sostenido en el tiempo; Por lo tanto, deben considerarse tanto la funcionalidad como la portabilidad del rastreador de actividad.
Thorpe J, Forchhammer B, Maier A.	2018	Adapting mobile and wearable technology to provide support and monitoring in rehabilitation for dementia: a feasibility study.		Este estudio contribuye a la investigación y la práctica clínica al proporcionar un monitoreo conductual integral como solución para usar en un entorno de la vida real que se puede replicar para una variedad de aplicaciones donde el conocimiento sobre la movilidad individual y la actividad es relevante.
Shuger S, Barry V, Sui X, McClain A, Hand G, Wilcox S, et al.	2011	Electronic feedback in a diet- and physical activity-based lifestyle intervention for weight loss: a randomized controlled trial.	Se reclutaron a 197 adultos sedentarios con sobrepeso u obesos.	El autocontrol continuo de la tecnología portátil con retroalimentación en tiempo real puede ser particularmente útil para mejorar los cambios en el estilo de vida que promueven la pérdida de peso en adultos sedentarios con sobrepeso u obesidad. Esta estrategia, combinada con una intervención conductual basada en grupo, puede producir una pérdida de peso óptima.

aplicaciones que promocionan la salud<sup>14</sup>, tanto en las plataformas Android como en Apple, de acceso libre o de pago.

La incorporación de sensores cinemáticos al teléfono inteligente proporciona más libertad al consumidor y mejora la capacidad de registro remoto y acceso a usuarios durante un mayor período de tiempo<sup>15,16</sup>. Los DEI acoplados a la telefonía móvil sirven como medio para desarrollar intervenciones en AF, establecer objetivos individualizados, proporcionando autocontrol y retroalimentación inmediata<sup>17</sup>, mejorando la adherencia de los usuarios a las nuevas tecnologías<sup>15</sup>. Se ha observado que su uso mejora la calidad de vida de los usuarios, a través de un mejor cuidado personal y la gestión clínica<sup>16</sup>. Los datos de AF se acumulan en la nube y tienen el potencial de mejorar la toma de decisiones y facilitar información relevante sobre la salud personal y poblacional<sup>18</sup>.

Actividad física y su relación con calidad de sueño, nutrición, y gasto energético:

Estudios previos de AF han evidenciado que existe una relación entre el índice de masa corporal, mortalidad y salud mental, mediante el uso de DEI<sup>7</sup>. En los pacientes frágiles, especialmente ancianos o con enfermedades crónicas, se pueden monitorizar también las caídas, con el fin de abordar cambios en los estilos de vida y optimizar tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que las puedan evitar<sup>9</sup>. En enfermedades como la enfermedad cerebrovascular y las neurodegenerativas, los DEI pueden ser menos precisos al presentar estos pacientes una gran heterogeneidad y variabilidad del movimiento, según la gravedad y el tipo de enfermedad de base (parkinsonismos, ataxias, etc.)<sup>2</sup>. Para poder solucionarlo, se han propuesto algoritmos de reconocimiento de los diferentes patrones de movimiento inteligentes que, tras un periodo breve de registro, aprendan por sí mismos a reconocer los patrones específicos de ese paciente y tipo de movimiento, y vuelquen, por tanto, información con gran sensibilidad y especificidad.

Identificar los trastornos del sueño es una tarea compleja, pues estos varían de una población a otra, grupo de edad y pueden asociarse a diferentes estados de salud y patologías. Asimismo, el sueño influye en la salud funcional, conductual y cognitiva de una persona<sup>19</sup>. Básicamente, los sensores de movimiento recogen la ausencia de movimiento, normalmente asociado a reposo nocturno/sueño o, por el contrario, actividad motora durante las horas de sueño (por ejemplo, movimientos periódicos nocturnos), o vigilia nocturna (síndrome de piernas inquietas). La atención preventiva de muchas enfermedades crónicas se basa en el reconocimiento precoz de los trastornos del sueño para disminuir su impacto en la salud<sup>20</sup>. Se ha visto que el insomnio empeora la hipertensión arterial, y por tanto, la mortalidad cardiovascular<sup>17</sup> y la calidad de vida en pacientes. Dentro de los diferentes DEI para monitorizar la actividad motora durante el reposo nocturno, los más usados son los actígrafos, que permiten registrar la actividad motora durante el sueño<sup>7,21,22</sup>.

El estado nutricional también se beneficia de un buen seguimiento con un DEI. Diferentes autores han demostrado la existencia de una relación entre gasto energético diario e ingesta calórica con la masa corporal, y la AF<sup>20</sup>. Por tanto, monitorizar AF permite cuantificar el gasto energético derivado del movimiento a través de los DEI, facilita la optimización en las recomendaciones dietéticas para obtener un balance energético adecuado (ingesta calórica = gasto energético). Estas recomendaciones nutricionales son especialmente importantes en poblaciones de alto riesgo de comorbilidad cardiovascular, como la población obesa con estilos de vida sedentario<sup>20</sup>.

## Discusión

Los DEI han revolucionado la forma de adquirir información sobre AF en la última década. Dentro de las ventajas, cabe destacar el

impacto directo en la autogestión y registro de AF en población sana y enferma. También a que a través de sensores multimodales validados, los DEI pueden capturar patrones de movimiento/marcha normales y anormales como el temblor, trastornos de la marcha, cojera y caídas<sup>5,7</sup>. El uso de DEI podría también mejorar la equidad en la asistencia sanitaria, al facilitar y monitorizar AF de forma remota en pacientes con limitado acceso, como son los ancianos o personas con limitaciones para poder deambular y desplazarse a los centros sanitarios. Este acceso remoto podría tener un importante impacto en la gestión sanitaria, permitiendo la reducción de costes directos, como puede ser el transporte de los pacientes a consultas, e indirectos como ausencias laborales de sus acompañantes, por ejemplo<sup>23</sup>.

El gran lastre de la sociedad actual es la inactividad física debido a estilos de vida sedentarios, asociada al aumento de enfermedades cardiovasculares y crónicas, y pérdida de independencia y disminución de la calidad de vida<sup>7,17,24</sup>. Por estas razones, la OMS recomienda la AF para mejorar la salud cardiorrespiratoria, muscular, y ósea, y su uso como biomarcadores de salud cardiovascular y metabólica<sup>11</sup>. Pero a pesar de esto, la mayoría de las personas no cumplen con dichas recomendaciones<sup>17</sup>. Se ha visto que la preservación de la capacidad para caminar 400 metros es primordial para mantener una buena calidad de vida e independencia en la comunidad<sup>25</sup>.

La información proporcionada por los DEI es extremadamente sensible y debe estar sujeta a la protección de datos acordada en la legislación vigente. Este hecho tiene especial importancia en todas las aplicaciones libres que se pueden descargar a través de los teléfonos móviles. Dentro de las limitaciones de los DEI, cabe destacar la dificultad en la interpretación clínica de los datos volcados por los diferentes sistemas (algoritmos de movimiento) y su correlación con las estimaciones de gasto energético, frecuencia cardíaca y ritmos circadianos<sup>7</sup>. La variabilidad de los algoritmos y la falta de correlación entre las diferentes sistemas de registro, diferentes para cada dispositivo y actividad, limitan la comparabilidad de registro de movimiento y AF entre los diferentes DEI<sup>11</sup>. Estos hechos hacen que exista una necesidad de crear tablas comparativas de los diferentes patrones de movimiento y AF recogidos por los DEI<sup>26</sup>. Asimismo, es también necesario reducir el coste económico de los dispositivos, *softwares* y licencias para que sean más accesibles, tanto para la población general como para los diferentes entornos sanitarios con presupuestos limitados en la compra de nuevas tecnologías. Idealmente, se deberían crear plataformas abiertas e integradas con sistemas electrónicos de registros médicos proporcionados por los DEI<sup>26</sup>. Igualmente, es también importante consensuar los marcadores de calidad y *gold standard* en la colocación anatómica de los DEI para su uso homogéneo y comparativo<sup>27</sup>. El tiempo de uso es otra importante variable sobre la cual todavía no hay acuerdo, y que es fundamental para poder mejorar la adherencia de los pacientes, que depende también de la automotivación del usuario<sup>28,29</sup>.

Hasta la actualidad, la interpretación clínica no está protocolizada y, en algunos casos, se realiza a través de personal sin/con certificaciones privadas no legisladas a nivel nacional o internacional. Además es extremadamente importante estudiar de forma sistemática la correlación existente entre las medidas obtenidas por los DEI, con medidas de calidad de vida relacionada con la salud y discapacidad asociada<sup>21</sup>. Por tanto, los estudios futuros deben continuar mejorando la tecnología de las aplicaciones<sup>30</sup>, así como estandarizar las mediciones de los DEI para poder crear un conjunto de métricas establecido y aceptado<sup>21</sup>.

Esta revisión tiene algunas limitaciones, como son la exclusión de información recogida en sitios web que no proporcionaba ninguna literatura científica que pudiera ser revisada. Otra es que, a pesar de reconocer el auge que tiene la investigación tecnológica en países asiáticos, pioneros en robótica, muchos artículos

publicados no tienen la traducción disponible en inglés o en castellano, por tanto, no se han podido analizar.

## Conclusiones

El uso de los DEI representa un nuevo sistema de monitorización de AF dentro del grupo de biomarcadores digitales. Los DEI tienen el gran potencial de poder mejorar la atención sanitaria y prevención individualizada de aquellas patologías que se benefician de una mejora de la AF. No obstante, se requieren estudios amplios, longitudinales sobre patrones de movimiento registrados por los DEI y su asociación con el estado de salud y calidad de vida.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Organization WH. Sedentary lifestyle: a global public health problem [Internet] 2002. Available from: <https://www.who.int/docstore/world-health-day/2002/fact.sheets4.en.shtml> [cited 2019 Nov 27].
- Mercer K, Giangregorio L, Schneider E, Chilana P, Li M, Grindrod K. Acceptance of Commercially Available Wearable Activity Trackers Among Adults Aged Over 50 and With Chronic Illness: A Mixed-Methods Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016;4(1).
- Yang CC, Hsu YL. A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors* [Internet] 2010;10(8):7772–88. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8220/10/8/7772>.
- Gu D, Li T, Wang X, Yang X, Yu Z. Visualizing the intellectual structure and evolution of electronic health and telemedicine research. *Int J Med Inform* 2019;130.
- Liu S, Gao R, Mo L, Freedson P. Wearable Sensing for Physical Activity Measurement: Design and Performance Evaluation. *IFAC Proc Vol* 2013;46(5):53–60.
- Tully J, Dameff C, Longhurst C. Wave of Wearables Clinical Management of Patients and the Future of Connected Medicine. *Clin Lab Med* 2020;40(1):69–82.
- Leth S, Hansen J, Nielsen O, Dinesen B. Evaluation of Commercial Self-Monitoring Devices for Clinical Purposes: Results from the Future Patient Trial Phase I. *Sensors* 2017;17(1):211.
- Chiauzzi E, Rodarte C, DasMahapatra P. Patient-centered activity monitoring in the self-management of chronic health conditions. *BMC Med* 2015;13(77).
- Jang IY, Kim HR, Lee E, Jung HW, Park H, Cheon SH, et al. Impact of a Wearable Device-Based Walking Programs in Rural Older Adults on Physical Activity and Health Outcomes: Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018;6(11).
- Porciuncula F, Roto A, Kumar D, Davis I, Roy S, Walsh CJ, et al. Wearable Movement Sensors for Rehabilitation: A Focused Review of Technological and Clinical Advances. *PM R* 2018;10(9):S220–32.
- Ruiz Zafra A, Orantes González E, Noguera M, Benghazi K, Heredia Jimenez J. A Comparative Study on the Suitability of Smartphones and IMU for Mobile, Unsupervised Energy Expenditure Calculi. *Sensors* [Internet] 2015;15:18270–86. Available from: [www.mdpi.com/journal/sensors](http://www.mdpi.com/journal/sensors).
- O'Brien J, Gallagher P, Stow D, Hammerla N, Ploetz T, Firbank M, et al. A study of wrist-worn activity measurement as a potential real-world biomarker for late-life depression. *Psychol Med* 2017;47(1):93–102.
- Tzallas A, Tsiouras M, Rigas G, Tsalikakis D, Karvounis E, Chondrogiorgi M, et al. PERFORM: a system for monitoring, assessment and management of patients with Parkinson's disease. *Sensors* 2014;14(11):21329–57.
- Aromataro O, Van Hove A, Vuillemin A, Foucaut AM, Crozet C, Pommier J, et al. How do mobile health applications support behaviour changes? A scoping review of mobile health applications relating to physical activity and eating behaviours. *Public Health* 2019;175:8–18.
- King A, Hekler E, Grieco L, Winter S, Sheats J, Buman M, et al. Harnessing different motivational frames via mobile phones to promote daily physical activity and reduce sedentary behavior in aging adults. *PLoS One* 2013;8(4).
- Seto E, Leonard K, Cafazzo J, Barnsley J, Masino C, Ross H. Mobile phone-based telemonitoring for heart failure management: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012;14(1).
- Fukuoka Y, Komatsu J, Suarez L, Vittinghoff E, Haskell W, Noorishad T, et al. The mPED randomized controlled clinical trial: applying mobile persuasive technologies to increase physical activity in sedentary women protocol. *BMC Public Health* 2011;11:933.
- Pan D, Dhall R, Lieberman A, Petitti D. A mobile cloud-based Parkinson's disease assessment system for home-based monitoring. *JMIR Mhealth Uhealth* 2015;3(1).
- Hossain HM, Ramamurthy S, Khan M, Roy N. An Active Sleep Monitoring Framework Using Wearables. *ACM Trans Interact Intell Syst* 2018;8(3).
- Murphy J, Holmes J, Brooks C. Measurements of Daily Energy Intake and Total Energy Expenditure in People with Dementia in Care Homes: The Use of Wearable Technology. *J Nutr Heal Aging* 2017;21(8):927–32.
- Espay A, Hausdorff J, Sánchez-Ferro Á, Klucken J, Merola A, Bonato P, et al. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Mov Disord* 2019;34(5):657–63.
- Lee J, Byun W, Keill A, Dinkel D, Seo Y. Comparison of Wearable Trackers' Ability to Estimate Sleep. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(6):1265.
- Veenis JF, Brughts JJ. Remote monitoring of chronic heart failure patients: invasive versus non-invasive tools for optimising patient management. *Neth Heart J* 2019;28:3–13.
- Nguyen H, Lebel K, Boissy P, Bogard S, Goubault E, Duval C. Auto detection and segmentation of daily living activities during a Timed Up and Go task in people with Parkinson's disease using multiple inertial sensors. *J Neuroeng Rehabil* [Internet] 2017;14(1):26. Available from: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-017-0241-2>.
- Pahor M, Guralnik J, Ambrosius W, Blair S, Bonds D, Church T, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE Study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(23):2387–96.
- Espay A, Bonato P, Nahab F, Maetzler W, Dean J, Klucken J, et al. Technology in Parkinson disease: Challenges and Opportunities. *Mov Disord* 2017;31(9):1272–82.
- Düking P, Fuss FK, Holmberg HC, Sperlich B. Recommendations for Assessment of the Reliability Sensitivity, and Validity of Data Provided by Wearable Sensors Designed for Monitoring Physical Activity. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018;6(4).
- Mackintosh KA, Chappel SE, Salmon J, Timperio A, Ball K, Brown H, et al. Parental Perspectives of a Wearable Activity Tracker for Children Younger Than 13 Years: Acceptability and Usability Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7(11).
- Thorpe J, Forchhammer BH, Maier AM. Adapting mobile and wearable technology to provide support and monitoring in rehabilitation for dementia: feasibility case series. *JMIR Form Res* 2019;3(4).
- Shuger SL, Barry VW, Sui X, McClain A, Hand GA, Wilcox S, et al. Electronic feedback in a diet- and physical activity-based lifestyle intervention for weight loss: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8(41).

## ARTÍCULO ESTUDIO 3: DOMINO-HD

Artículo publicado en *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.

## F44 Differences in thermoregulation after exercise in huntington's disease

Carla Collazo<sup>1, 2, 3</sup>, María Soto-Célix<sup>3</sup>, Javier Raya-González<sup>3</sup>, Daniel Castillo-Alvira<sup>4</sup>, Alejandro Rodríguez-Fernandez<sup>5</sup>, Jéssica Rivadeneyra-Posadas<sup>1</sup>, Lucía Simón-Vicente<sup>1, 2</sup>, Sara Calvo<sup>1</sup>, Miriam Saiz-Rodríguez<sup>1, 2</sup>, Vitória S Fahed<sup>6</sup>, Esther Cubo<sup>1, 2</sup>, on behalf of the Domino-HD study

1. Hospital Universitario de Burgos, Spain

2. Universidad de Burgos, Spain

3. Faculty of Health Sciences, Universidad Isabel I, Burgos, Spain

4. Universidad de Valladolid, Spain

5. VALFIS Research Group, Institute of Biomedicine (IBIOMED), Faculty of Sciences of Physical Activity and Sports. University of León, León, Spain

6. University College Dublin, Insight Centre for Data Analytics, Ireland

### Abstract

**Background** Thermoregulation is the maintenance of a relatively constant core body temperature which influences tolerance to physical activity. Brown adipose tissue, skeletal muscle, and hypothalamus are components involved in this process. Transgenic animal models of Huntington's disease (HD) have provided informative models of thermoregulatory disturbances (TD), such as hypothermia, impaired adaptive thermogenesis and an altered circadian temperature rhythm. TD have been rarely reported in HD patients, but evidence from molecular, biochemical and structural studies suggest that TD may be underestimated.

**Aims** To evaluate the thermoregulation responses to physical activity in a HD cohort and the differences compared to healthy subjects. **Methods:** Nineteen HD patients from the Neurology Department of the Hospital Universitario de Burgos and 10 controls (Table 1) were studied in a laboratory (University Isabel I, Burgos, Spain). Demographics, clinical and body composition by multifrequency bioimpedance (SECA mBCA 525, Hamburg, Germany) data were obtained. Pre and post physical activity (walking at different speeds and an incremental test on a treadmill, with an average duration of 30 minutes) body map thermography (FLIR E86-EST) was obtained.

**Results/Outcome** Pre and post, mean external temperature showed an inverse correlation with CAG repeats ( $r=-.63$ ), and post-exercise temperature with fat mass ( $r=-.65$ ). Comparing controls with HD patients, there was a higher decrease of temperature after physical activity ( $p=.01$ ).

## Abstract F44 Table 1

Characteristics of the study population

Characteristic	Mean (SD)	
	HD (n=19)	Control (n=10)
Age (years)	51 (±14)	52 (±13)
Height (cm)	162.21 (±6.03)	166.1 (±11.52)
Weight (kg)	65.06 (±10.64)	69.13 (±14.08)
BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	24.78 (±4.37)	24.47 (±4.09)
SMM <sup>2</sup> (kg)	20.77 (±4.44)	23.45 (±7.13)
SFM <sup>3</sup> (kg)	20.65 (±8.33)	13.92 (±6.37)
PBF <sup>4</sup> (%)	31.25 (±8.68)	29.09 (±8.83)
TFC <sup>5</sup>	10.26 (±3.36)	

- <sup>1</sup> Body Mass Index
- <sup>2</sup> Skeletal Muscle Mass
- <sup>3</sup> Subcutaneous Fat Mass
- <sup>4</sup> Percentage of Body Fat
- <sup>5</sup> Total Functional Capacity

**Conclusions** Thermoregulation in HD is altered after exercise. Further studies are needed to understand the influence of thermoregulation on physical activity tolerance, to confirm these preliminary results.



## ARTÍCULO ESTUDIO 4: BEHD-EM

**Artículo pendiente de publicar.**

**Enviado a *Frontiers in neurology*.**

# Energy balance in Huntington's disease. A multidisciplinary approach to a complex problem (BEHD-EM): a protocol for a pilot study.

Esther Cubo<sup>1,2</sup>, Carla Collazo<sup>1,2,3</sup>, María Soto-Célix<sup>3</sup>, Javier Raya-González<sup>3</sup>, Daniel Castillo-Alvira<sup>4</sup>, Jessica Rivadeneyra-Posadas<sup>1</sup>, Sara Calvo<sup>1</sup>, Lucía Simón-Vicente<sup>1,2</sup>, Alejandro Rodríguez-Fernández<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Burgos, Spain.

<sup>2</sup>Universidad de Burgos, Spain.

<sup>3</sup>Universidad Isabel I, Burgos, Spain.

<sup>4</sup>Universidad de Valladolid, Spain.

<sup>5</sup>Universidad de León, Spain.

## \* Correspondence:

Esther Cubo  
esthercubo@gmail.com

**Keywords:** Huntington disease<sup>1</sup>, energy balance<sup>2</sup>, accelerometers<sup>3</sup>, bioimpedance<sup>4</sup>, protocols.

## Abstract

**Background:** Among the different clinical manifestations, weight loss and energy balance (EB) deficit have been described in Huntington's disease (HD), contributing to the HD progression. To develop a therapeutic approach to prevent EB deficit in HD, we will conduct a study designed to validate the usefulness of 1) accelerometers to estimate energy expenditure and 2) bioelectrical impedance analysis (BIA) to estimate body composition in HD. We hypothesized that accelerometers and BIA will provide accurate measures and, secondly, EB has a significant impact on HD.

**Objective:** Firstly, to determine the accuracy of accelerometers and BIA, to estimate energy expenditure related to physical activity and body composition, respectively. Secondly, to estimate and compare EB in HD vs. healthy controls and the impact of EB on HD severity, quality of life, and caregiver burden.

**Design:** Ongoing, cross-sectional, multicenter, case-control, observational clinical trial. We will include 20 patients diagnosed with HD, and 10 healthy-matched controls. HD severity, quality of life, and caregiver burden will be assessed using validated rating scales. The values of EI and TEE will be considered for estimating the EB. Validation of accelerometers vs. indirect calorimetry, and BIA vs. Dual-energy X-ray absorptiometry, will be performed using the intra-class correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plots. We will perform multivariate linear regression analysis, including EB as the dependent variable and sociodemographics, HD severity, and quality of life as the independent variables.

**Results:** This study will provide useful data to facilitate the use of accelerometers, and BIA in HD, preliminary data on the impact of EB on HD severity, quality of life, and caregiver burden.

Conclusion: In this challenging initiative, determining the accuracy of accelerometers, we will facilitate the assessment of energy expenditure in a free-living setting and the use of BIA, increasing the access to the determination of body composition in HD. Overall, we will provide the scientific rationality to understand energy balance to prevent malnutrition and its complications.

## 1 Introduction

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disorder, autosomal dominant caused by an expanded triplet (CAG) repeat in HTT gene on chromosome 4p. Major clinical features are involuntary movements, psychiatric symptoms, and cognitive dysfunction, and its prevalence is approximately 3-7/100,000 people<sup>1,2</sup>. To date, there is no curative treatment for HD, with only symptomatic pharmacological treatments available. Due to the progressive course of neurodegeneration, these patients progressively lose their functional capacity with progressive dependence and increased risk for cardiovascular events, sepsis, and death<sup>3</sup>.

Among the different clinical manifestations, weight loss and energy deficit has been described in HD, even in the early stages of the disease, contributing to the progression of the disease. The underlying mechanisms contributing to the weight loss and the energy requirement in different stages of HD remain unknown<sup>4,5</sup>, as there is no evidence of decreased energy intake due to malabsorption in these patients, and on the contrary, patients often report an increased appetite with higher energy intake<sup>4,6</sup>. Conversely, higher body weight is associated with a slower rate of progression of the disease<sup>7</sup>. In this regard, it seems that the alterations in brain and muscle metabolism and weight loss underscore that energy deficit, and it is likely an early phenomenon in the cascade of events leading to HD pathogenesis<sup>7</sup>. Biochemical studies support that mitochondrial dysfunction is a relevant factor in the alteration of energy metabolism in HD, and the hypothalamic dysfunction would contribute to weight loss.

Energy expenditure is considered a process of the production of energy from the combustion of energetic substrates. Total energy expenditure (TEE) is the amount of daily energy required by the organism, and the sum of several components often calculates it: resting energy expenditure (REE; 60–80%), physical activity (PA; 20–40%), and diet-induced thermogenesis (7–10%)<sup>8</sup>. To maintain an adequate energy balance (EB), it is required that the energy expenditure produced by physical activity (PA), plus the expenditure produced by the maintenance of the different organs: REE and thermogenesis, is similar to the input of energy produced by the oxidation of macronutrients from food intake. Previous literature in HD suggests that EB is not adequate, either due to the decrease in food intake (patients with HD frequently suffers from dysphagia), or the decrease in PA produced by mobility problems or by structural damage (hypothalamic, mitochondrial disturbances) produced by the neurodegeneration process per se<sup>5,9</sup>.

To date, there are very few studies on EB in neurodegenerative diseases, including HD, addressing it from a comprehensive point of view and analyzing each of its contributing components (energy expenditure-caloric intake)<sup>10</sup>. Most of these studies have been performed in a controlled-laboratory research environment, and therefore there is a lack of knowledge about EB estimates in a free-living setting. Valid measurement of physical activity is needed to describe physical activity levels of population groups, investigate the link with disease states, and assess the effectiveness of interventions and health promotion techniques<sup>11</sup>. Since their introduction as an objective measure of free-living PA in the early 1980s<sup>12</sup>, accelerometers have become a staple of the PA assessment repertoire. They have been used extensively in the validation of self-reported PA surveys, as outcome measures in intervention studies, and in research designed to identify the psychosocial and

environmental correlates of PA behaviors. Accelerometry has the potential to provide information about the intensity, duration, and frequency of PA. A challenge in accelerometry-based approaches is that the raw outputs (typically referred to as counts) must be converted into a meaningful and interpretable unit<sup>11</sup>. In most calibration studies, counts are related to oxygen consumption, metabolic equivalent (MET) or caloric expenditure to give a more meaningful and interpretable measure of PA intensity<sup>13</sup>. However, in order to predict EE related to PA and to identify cut points should be differentiated: community based-samples vs. disease-based samples.

Another important aspect of HD is sarcopenia leading to higher dependency rates<sup>14</sup>. One of the main predictors of sarcopenia is decreased quantity of muscle. Overall, muscle mass can be quantified at different levels of body composition. Some methods, such as Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) have high validity but are complex and costly<sup>15</sup>. In this regard, bioelectrical impedance analysis (BIA) is inexpensive and easy to perform in most settings, being the preferred method for clinical practice<sup>15</sup>. Considering the lack of knowledge in EB in HD, especially in a free-living setting, the overall aim of this study is to calculate the EB in patients with HD. We hypothesized that EB impacts on HD severity, quality of life, and caregiver burden.

## **2 Article type**

### METHODS AND ANALYSIS

#### 2.1. Design

This study is a protocol of a cross-sectional observational, multicenter study of a cohort of patients with HD patients and age, gender matched-controls. This study is registered on clinicalTrials.gov Identifier, with the registration number NCT05250323. We will conduct this study at the Universidad Isabel I, in collaboration with the Hospital Universitario de Burgos (HUBU).

#### 2.2. Specific goals

The overall aim of this study is to calculate the EB in patients with HD. Specific objectives of this study are: 1) To validate the use of accelerometers for HD to quantify EE under controlled conditions using IC as the comparison measure; 2) to study the EB (i.e., EE and energy caloric intake) in HD patients and to compare it with healthy controls; 3) to validate the use of BIA for HD to study body composition using DXA as the comparison measure; 4) to study the impact of EB on functional capacity, sarcopenia status, the severity of motor and non-motor symptoms, psychiatric, and cognitive manifestations, health-related quality of life (QoL), and caregiver burden in HD patients.

#### 2.3. Study population

We will invite a convenience sample of symptomatic, ambulatory, manifest and premanifest patients with a confirmed genetic mutation for HD with > 36 CAG repeats in the HTT gene, able to walk with minimal support. Controls were usually recruited from family members, like their partner or other members without genetic mutation, to minimize the effects of environmental conditions. All participants signed the informed consent. Exclusion criteria were diabetes mellitus on pharmacological treatment, thyroid, other neurodegenerative, heart, pulmonary or skeletal muscular diseases, pregnancy or breastfeeding, active cancer, and medication known to affect metabolism/endocrine function. EE assessments in all participants will be obtained fasting for at least 5 hours. Patients will be instructed to avoid vigorous exercise on the day before testing.

## 2.4. Ethical considerations

This study will be conducted according to the standards for Good Clinical Practice, the fundamental ethical principles established in the Declaration of Helsinki and the Oviedo Convention, and the requirements established in Spanish legislation in the research field. This project has been approved by the Comité Ético Complejo Universitario Burgos y Soria (Certificate number: CEIM-2429, January 26th, 2021). In order to participate in the study, all participants must read the informed consent, be able to ask questions and sign the document. Two copies will be signed, both signed by participants, researchers, and guardians or legal representatives (if any).

The researchers will protect the anonymity of the participants, the data collected will be confidential. The research documents will not be identified by the participant's name but will be assigned a code. The researchers will protect the participants' records, and the information on the codes, names, and addresses of the participants will remain confidential and available only to the researchers. The researchers will store all files in a secure location in a single folder dedicated to this study. The results of this research may be presented at meetings or publications; however, the participants' identities will not be revealed in these presentations.

The risks during the research are minimal or nonexistent, but the assessment procedures may cause discomfort due to the presence of involuntary movements. If discomfort is experienced, the evaluations may be paused until medical interventions are performed, if necessary. However, if discomfort persists, the participant will be removed from the research, the data collected will be excluded from analysis, and the patient will not be reallocated to another group

Quality assurance: Investigator team

The investigator team will be composed of one movement disorders UHDRS certified, two occupational therapists, two nutritionists, one biostatistician (Hospital Universitario of Burgos, Spain), and three graduated scientists in Sport Science Physical Activity Sport.

## 2.5. Study timetable

Overall, the study timetable includes several breaks give to Covid-19 pandemic issues.

1. Pre-start procedures: June-December 2020.
2. Evaluation: May-July 2021.
3. Data analysis: August 2021-February 2022.
4. Report and publications: year 2022.

## PROCEDURE

After signing the informed consent form, investigators will invite HD patients and controls to participate. There will be no personal expenses for the participant during the study. All the evaluations will be performed on the same day at Hospital Universitario Burgos, and at the Sports Science Laboratory, University Isabel I, Spain. Demographics such as gender, age, education background, HD duration, pharmacological and non-pharmacological treatments data were collected from the medical chart.

### 3.1. Study assessments and Outcomes

Disease severity: We will collect Sociodemographic information (gender, age, education background), and disease severity using standardized HD assessment tools: Unified Huntington's Disease Scale (UHDRS) and total functional capacity (TFC)<sup>16</sup>. The UHDRS include motor, behavior, and cognitive evaluation, where low motor and behavioral scores and high cognitive scores denote better performance. TFC is derived from reports by participants and their companion and quantifies the ability of a patient to perform both basic and instrumental activities (occupation, finances, domestic chores, activities of daily living, and care level) ranging from 0 to 13, with higher scores indicating more intact functioning<sup>16</sup>. The severity of psychiatric symptoms was assessed using the Psychiatric Behavioral Assessment (PBAs), with higher scores indicating greater severity<sup>17</sup>. Caregiver burden was using the Caregiver Burden Inventory (CBI)<sup>18</sup>, with higher scores indicating higher caregiver burden, and quality of life using the SF-36 Health Survey, with higher scores indicating higher quality of life. SF-12<sup>19</sup>.

### 3.2. Energy Balance

The values of EI and TEE will be considered for estimating the EB (figure 1). EI, macro, and micronutrients will be measured by using the Spanish validated food questionnaire consumption Universidad de Navarra (SUN)<sup>20</sup>, and by a 3-day dietary record<sup>21</sup>, of 3 non-consecutive days. TEE will be calculated as the sum of REE, PA, and an estimated percentage of 10% diet-induced thermogenesis (Figure 2). REE will be measured by Indirect Calorimetry (IC), using the using a gas analyzer (Medisoft Ergocard, Medisoft Group, Sorinnes, Belgium), and heart rate (Polar Electro V800, Kempele, Finland). The IC will be carried out in the morning after an overnight fast and not smoking, and REE was obtained twice during 30 min after resting in bed in a quiet room and stabilization of respiratory quotient values for at least 5 min. EE related to PA will be evaluated by IC, and two accelerometers: Fitbit Charge 4® in the dominant hand and an ActiGraph wGT3X-BT® on the right hip. Both accelerometers will provide an indirect estimate of metabolic equivalent (MET) (Figure 3).

Test protocol: All participants were given a familiarization session on the treadmill before the test. During this session, the participants were accustomed to walking at different speeds on the treadmill without using the handrails while breathing through the mouthpiece. They will be advised that they could stop at any time by giving an agreed signal or by pressing the stop button. TPA energy expenditure will be evaluated using different activities: 1) Daily living simulation activities such as combing and eating, and dressing (putting on and taking off a jacket), with a duration of 3 minutes each; 2) treadmill walk (Cosmos Pulsar 4.0®, Cosmos Sports & Medical, Nussdorf-Traunstein, Germany) with different intensities (3.2-5.3 km/h) and slopes (1-5%). The participant will be able to use the sidebars to hold on and facilitate adaptation to walking on the mat. In addition, a harness will be placed on the participant, avoiding the risk of injury in the event of a fall. The harness will be worn throughout the test. Familiarization takes about 2 minutes. Walking at a constant intensity of 3.2 km/h with a constant gradient of 1% and 3%, will serve as a measure of the activity of daily living – walking, and at a constant intensity of 5.2 km/h with a constant gradient of 1% and 3% as a measure of vigorous activity. Recovery of 3 minutes between each finished test, of the previous ones was allowed. The final task will be walking for 6 minutes in a corridor to calculate the total length (meters) each person can achieve.

Outdoor activity: participants with HD will be instructed to wear the Fitbit Charge 4® in the dominant hand and an ActiGraph wGT3X-BT® on the right hip for one week to quantify the total PA energy expenditure.

### 3.3. Sarcopenia, frailty and Nutrition status:

Anthropometry: Body mass index (BMI) calculated by the following formula: weight (kg)/height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). We will classify the BMI according to the International WHO standards with BMI $\geq$ 18.5<25.0 kg/m<sup>2</sup> normal, BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> underweight, BMI $\geq$ 25.0<30.0 kg/m<sup>2</sup> overweight, and BMI $\geq$ 30.0 obesity.<sup>22</sup> Waist circumference at the midpoint between the lower margin of the least palpable rib and the top of the iliac crest, using a stretch-resistant tape. The measurements should be taken at the end of a normal expiration and repeated twice, and the final measurement will be the average of the two measurements. We will classify waist circumference associated with obesity in >102 cm for men, and > 88 cm for women, and waist-to-height ratio associated with risk for abdominal obesity, and chronic diseases with > 0.5 cm.<sup>23</sup> Calf circumference will be used as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia.<sup>24</sup> Two different measurements will be performed. In the first, the patient will stay supine, the leg to be measured should be with the knee in flexion and the calf at right angle to the thigh. The tape measure will be placed around the calf and moved until the maximum circumference is obtained. The second measure will be performed in the prone position in the same procedure, the tape is placed around the calf and moved until the maximum circumference is obtained. Calf circumferences values are recorded for each leg, also the mean value of both legs will be calculated.

The presence of sarcopenia will be evaluated following the European consensus on sarcopenia (figure 4)<sup>25</sup>, based on 1) Muscle quantity: total body Skeletal Muscle Mass (SMM), as Appendicular Skeletal Muscle (ASM) assessed by DXA (Prodigy. General Electric Healthcare, United States) as our gold standard and BIA, which will be validated against DXA. The following cutoff measurements will be used: a) for men: < 20 Kg, appendicular skeletal mass/height<sup>2</sup> <7.0 kg/m<sup>2</sup> and for women < 15 kg, appendicular skeletal mass/height<sup>2</sup> < 5.5 Kg/m<sup>2</sup>; 26, 27 2). Muscle strength assessed by a handheld dynamometer (Jamar ® Plus hydraulic hand dynamometer) with a cutoff for men: < 27 Kg, and for women: < 16 Kg)<sup>28</sup>; 3) Physical performance using the Short Physical Performance Battery as a multidimensional concept that involves muscles, central and peripheral nerve function and balance measuring gait speed, balance, and a chair test<sup>29</sup>. The maximum score is 12 points, and a score of < 8 points indicates poor physical performance; 4) Sarcopenia screening questionnaires with the use of SARC-F<sup>30</sup>, a 5-item self-report questionnaire as a screen for sarcopenia risk. Responses are based on the patient's perception of his or her limitations in strength, walking ability, rising from a chair, stair climbing, and experiences with falls.

## STATISTICAL ANALYSIS

### 4.1. Sample size

Considering the first aim of the study and the low prevalence of HD, sample size calculation was based on previous validation studies in healthy adults<sup>31</sup>. Therefore, we will include a total sample of 20 patients with HD and 10, age (+ 5 years), gender-matched controls.

### 4.2. Statistical analysis

Descriptive statistics for participants and main outcomes will be presented as the mean and standard deviation (SD) for continuous variables, the median, and the 25th–75th percentiles, interquartile ranges (IQR) for non-normally distributed or ordinal data. The normality of the variables will be evaluated using the Shapiro Wilk test. For the description of categorical variables, we will calculate the frequency distribution and percentages. Normal distribution of the data will be assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Data will be analyzed using SPSS version 25 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Microsoft Excel. The level of significance will be set at  $p < 0.05$ .

To validate the PA comparisons between the measures of METs between the Fitbit Charge 4® and the ActiGraph wGT3X-BT® against IC (gold standard) will be made using t-tests or the U-Mann Whitney test based on the normal distribution of the data. Validation of METs between both accelerometers against IC will be performed using the intra-class correlation coefficient (ICC), and Bland-Altman plots<sup>32</sup>.

To validate muscle quantity assessments, comparisons between BIA and DXA (gold standard) will be calculated using t-tests or the U-Mann Whitney test based on the normal distribution of the data. Validation of BIA vs. DXA assessments will be performed using the intra-class correlation coefficient (ICC), and Bland-Altman plots<sup>32</sup>.

For the EB calculation and comparison will be performing the difference between EI minus TEE [PA free-living estimates using ActiGraph wGT3X-BT® + RE using IC + 10% diet-induced thermogenesis in HD participants vs. healthy controls. To analyze the impact of EB on functional capacity, sarcopenia status, the severity of motor and non-motor symptoms, psychiatric and cognitive manifestations, QoL, and caregiver burden in HD patients, we will perform correlation analysis between EB, and TEE and RE with TFC, UHDRS motor and cognitive scores, PBA, SF-12, and caregiver burden scores. We will then perform multivariate linear regression analysis, including EB as the dependent variable and demographics, UHDRS cognitive and motor subdomain, PBA scores, SF-12, and caregiver burden as the independent variables. A significance level of  $p < 0.05$  will be established and adjusted for multiple comparisons.

## 5. DISCUSSION

Besides the common existence of neuronal loss, neurodegenerative diseases are also associated with metabolic changes such as weight gain, weight loss, loss of fat mass, as well as with altered feeding behavior. Importantly, preclinical research, as well as clinical studies, have demonstrated that altered energy homeostasis influences disease progression in HD, suggesting that identification of the pathways leading to perturbed energy balance might provide valuable therapeutic targets<sup>33</sup>. The purpose of this study will be to analyze the benefits of measuring EB for patients with HD and to understand the effects of EB on HD severity, QoL, and caregiver burden. In order to analyze EB adequately, especially EE related to PA, it is recommended to conduct these studies in a free-living setting to replicate regular patient motor behavior. Therefore, this study is therefore designed to be conducted at different stages: The first stage, to determine the accuracy of accelerometers to analyze EE related to PA in HD, second stage: to determine and compare EB in HD patients vs. controls, and third stage, to analyze the impact of EB at different levels: motor, cognition, caregiver burden, patients' quality of life, and frailty in terms of body composition and sarcopenia estimates.

To date, very few studies have studied EB in HD<sup>10,34,35</sup>. In a previous study conducted by our group, we found that patients with HD appeared to have lower TEE mainly due to decreased PA but were still able to maintain the EE with an adequate food intake<sup>10</sup>. This decreased PA has also been seen in



other neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, suggesting that motor impairment and the presence of abnormal movements interfere with PA, or on the contrary, cognition could also be a determinant factor<sup>10</sup>.

Maintaining a neutral energy balance prevents malnutrition and its complications and may improve physical functioning, quality of life, and survival<sup>36</sup>. EB is a complex and multifactorial, not well understood clinical problem and requires the development of integrated multidisciplinary research including sports and physical activity scientists, neurologists, physical therapists, and nutritionists to provide a multidisciplinary therapeutic approach. In this regard, identifying cost-effective interventions that improve the health status and prevent disability in patients with neurodegenerative diseases is one of the most important public health challenges.

The results of this study will provide the scientific rationality to understand this complex problem and facilitate the integration of pharmacological and non-pharmacological strategies to prevent EB deficit. In terms of non-pharmacological strategies, we could provide adequate nutrition counseling to counteract a deficit in EB and prevent weight loss<sup>37,38</sup>. On the other hand, adequate PA counseling has consistently been shown to improve functional health and EB and reduce several comorbidities such as cardiovascular diseases<sup>39</sup>. For HD, there is strong evidence to support physical therapy interventions could improve at least fitness, motor function, and gait in persons with HD<sup>40</sup>.

In conclusion, this study is a challenging and original initiative designed to provide scientific background to provide therapeutic strategies to prevent EB deficit in HD. We hope this project will provide important information about EB estimates, the accuracy of wearable devices to quantify EE related to PA in a free-living setting, BIA to estimate body composition, and increase the knowledge about the clinical impact of EB on HD. All results from the study will be communicated by publication without any restriction.

### **3 Conflict of Interest**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

### **4 Funding**

This project has been funded by the Fundación "la Caixa" and Fundación "Caja de Burgos", under the protection of 2nd call for the programme of aid for research projects in the field of life and health sciences in partnership with the Fundación "la Caixa" and Fundación "Caja de Burgos" (Course 2019/2020).

### **5 Acknowledgments**

We would like to thank all patients, caregivers, and all persons who will be collaborating in this project. As well as the Universidad Isabel I (Burgos).

### **6 Reference styles**

1. Cepeda C, Tong XP. Huntington's disease: From basic science to therapeutics. *CNS Neurosci Ther* 2018;24:247-249.
2. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:40.

3. Rodrigues FB, Abreu D, Damasio J, et al. Survival, Mortality, Causes and Places of Death in a European Huntington's Disease Prospective Cohort. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:737-742.
4. Trejo A, Tarrats RM, Alonso ME, Boll MC, Ochoa A, Velasquez L. Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition* 2004;20:192-196.
5. Mochel F, Haller RG. Energy deficit in Huntington disease: why it matters. *J Clin Invest* 2011;121:493-499.
6. Morales LM, Estevez J, Suarez H, Villalobos R, Chacin de Bonilla L, Bonilla E. Nutritional evaluation of Huntington disease patients. *Am J Clin Nutr* 1989;50:145-150.
7. Khan W, Alusi S, Tawfik H, Hussain A. The relationship between non-motor features and weight-loss in the premanifest stage of Huntington's disease. *PLoS One* 2021;16:e0253817.
8. Pinheiro Volp AC, Esteves de Oliveira FC, Duarte Moreira Alves R, Esteves EA, Bressan J. Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutr Hosp* 2011;26:430-440.
9. Petersen A, Bjorkqvist M. Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2006;24:961-967.
10. Gil Polo C, Cubo Delgado E, Mateos Cachorro A, Rivadeneyra Posadas J, Mariscal Perez N, Armesto Formoso D. Energy Balance in Huntington's Disease. *Ann Nutr Metab* 2015;67:267-273.
11. Rowlands AV, Eston RG. The Measurement and Interpretation of Children's Physical Activity. *J Sports Sci Med* 2007;6:270-276.
12. Chen KY, Sun M. Improving energy expenditure estimation by using a triaxial accelerometer. *J Appl Physiol* (1985) 1997;83:2112-2122.
13. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:777-781.
14. Gomez-Gomez ME, Zapico SC. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci* 2019;20.
15. Cubo E, Rivadeneyra J, Gil-Polo C, Armesto D, Mateos A, Mariscal-Perez N. Body composition analysis as an indirect marker of skeletal muscle mass in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2015;358:335-338.
16. Huntington Study Group. Unified huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Movement Disorder Society* 1996;11(2):136-42.
17. Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RA. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:155-161.
18. Novak M, Guest C. Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *Gerontologist* 1989;29:798-803.

19. Ho AK, Robbins AO, Walters SJ, Kaptoge S, Sahakian BJ, Barker RA. Health-related quality of life in Huntington's disease: a comparison of two generic instruments, SF-36 and SIP. *Mov Disord* 2004;19:1341-1348.
20. Martinez-Gonzalez MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr* 2006;9:127-131.
21. Hammond KA. Intake: analysis of the diet. 13th. ed. In: Krause's food, nutrition, and diet therapy. St Louis, Missouri. Ed. Elsevier, Saunders. 2012.
22. WHO, World Health Organization. Global database on body mass index. Internet: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (accessed 02 Feb 2022).
23. Van den Donk M, Bobbink IW, Gorter KJ, Salome PL, Rutten GE. Identifying people with metabolic syndrome in primary care by screening with a mailed tape measure: a survey of 14,000 people in the Netherlands. *Prev Med* 2009;48:345-350.
24. Kawakami R, Murakami H, Sanada K, et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatrics & Gerontology International* 2015;15:969-976.
25. Davalos-Yerovi V, Marco E, Sanchez-Rodriguez D, et al. Sarcopenia According to the Revised European Consensus on Definition and Diagnosis (EWGSOP2) Criteria Predicts Hospitalizations and Long-Term Mortality in Rehabilitation Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1047-1049.
26. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:547-558.
27. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study. *Calcif Tissue Int* 2014;94:363-372.
28. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014;9:e113637.
29. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int* 2019;105:1-14.
30. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:28-36.
31. Matthew CE. Calibration of accelerometer output for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:S512-522.

32. Bland, J. M., & Altman, D. G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 8, 135–160.
33. Vercruysse P, Vieau D, Blum D, Petersen A, Dupuis L. Hypothalamic Alterations in Neurodegenerative Diseases and Their Relation to Abnormal Energy Metabolism. *Front Mol Neurosci* 2018;11:2.
34. Pratley RE, Salbe AD, Ravussin E, Caviness JN. Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease. *Ann Neurol* 2000;47:64-70.
35. Gaba A, Zhang K, Moskowitz CB, Boozer CN, Marder K. Harris-Benedict equation estimations of energy needs as compared to measured 24-h energy expenditure by indirect calorimetry in people with early to mid-stage Huntington's disease. *Nutr Neurosci* 2008;11:213-218.
36. Genton L, Viatte V, Janssens JP, Heritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr* 2011;30:553-559.
37. Nance MA, Sanders G. Characteristics of individuals with Huntington disease in long-term care. *Mov Disord* 1996;11:542-548.
38. Cubo E, Rivadeneyra J, Mariscal N, et al. 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;3:452-459.
39. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, et al. Physical activity and exercise as countermeasures to physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:35-42.
40. Quinn L, Kegelmeyer D, Kloos A, Rao AK, Busse M, Fritz NE. Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease. *Neurology* 2020;94:217-228.

## 8. Figures

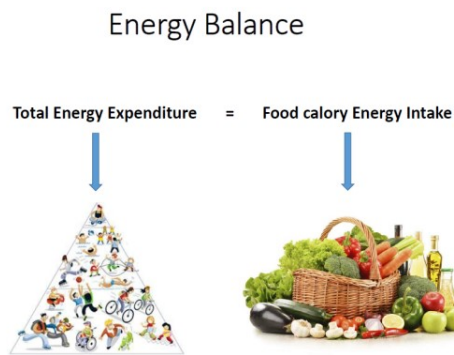


Figure 1. Energy balance.

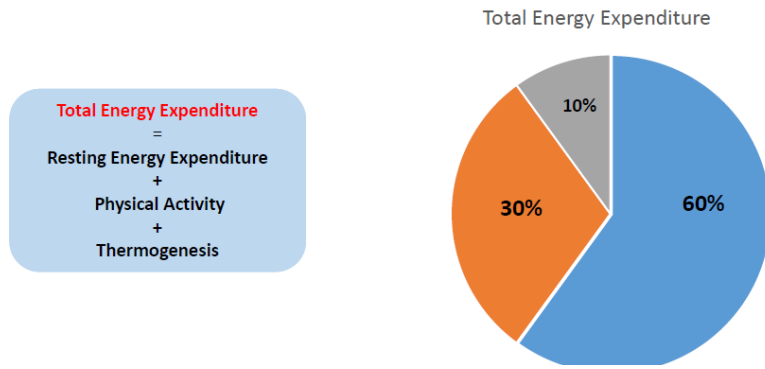


Figure 2. Estimates of Total Energy Expenditure in healthy status.

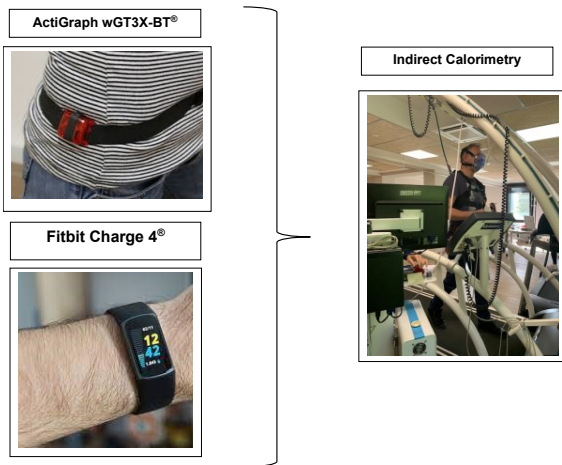


Figure 3. Validation of Accelerometers (ActiGraph wGT3X-BT® and Fitbit Charge 4®) vs. Indirect Calorimetry (Physical Activity Energy Expenditure estimates).

### Muscle quantification + Muscle Strength + Physical Performance

**Muscle Quantity:** bioelectrical impedance analysis



**Muscle Strength:** Dinamometry



Figure 4. Sarcopenia Assessment.



*El genio se compone de un dos por ciento de talento  
y un noventa y ocho por ciento de perseverante aplicación.*

Ludwig Van Beethoven

DOCTORADO CON MENCIÓN INTERNACIONAL

**UNIVERSIDAD DE BURGOS**



*CARLA COLLAZO RIOBÓ*

2018 - 2022