



UNIVERSIDAD DE MURCIA  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Ritmos circadianos y cronodisrupción  
en la enfermedad de Parkinson

D. Carlos Javier Madrid Navarro

2018





# Ritmos circadianos y cronodisrupción en la enfermedad de Parkinson

D. Carlos Javier Madrid Navarro

2018

Tesis doctoral dirigida por:

**Dra. M<sup>a</sup> de los Ángeles Rol de Lama**

Laboratorio de Cronobiología

Departamento de Fisiología, Facultad de Biología

Universidad de Murcia. Murcia, España

**Dr. Francisco Escamilla Sevilla**

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Granada, España



*¿Por qué los viejos despertarán tan temprano? Será para tener un día más largo?*

*El viejo y el mar. Ernest Hemingway*



## Resumen

**JUSTIFICACIÓN.** La enfermedad de Parkinson (EP) se asocia con varios síntomas no motores, que pueden preceder a su diagnóstico y constituir una importante fuente de fragilidad en esta población. La era digital, incorporada al cuidado de la salud está permitiendo dar un salto cualitativo que supere las limitaciones de las técnicas de valoración subjetivas en la valoración de la EP. Gracias al uso de nuevos biosensores portátiles que permiten mediciones frecuentes, cuantitativas, repetibles y multidimensionales con mínima incomodidad e inconvenientes para los pacientes.

**OBJETIVOS.** Esta Tesis Doctoral pretende desarrollar un procedimiento basado en la monitorización circadiana ambulatoria (MCA), para la evaluación objetiva y no invasiva de las principales alteraciones motoras y no motoras en la EP. Con el fin de alcanzar este objetivo se han propuesto los siguientes objetivos específicos: 1.- Determinar la validez de la temperatura periférica distal para la detección de alteraciones autonómicas en la EP. 2.- Validar un dispositivo para la monitorización ambulatoria de los ritmos circadianos de diferentes variables complementarias, que informen sobre alteraciones motoras, autonómicas y comportamentales, como son: temperatura de la piel, aceleración, tiempo en movimiento, posición corporal y exposición a la luz. 3.- Determinar si el dispositivo MCA es válido para la detección del ritmo de sueño-vigilia comparado con el *gold standard*, la polisomnografía. 4.- Examinar la utilidad de la técnica de MCA para la evaluación de alteraciones motoras, autonómicas, de sueño y cronodisrupción en pacientes con EP. 5.- Desarrollar y patentar un nuevo dispositivo que permita la evaluación de ritmos ambientales (ruido, luz y temperatura) y de variables asociadas al sueño (ronquido, movimiento, temperatura y humedad) sin necesidad de contacto alguno con el sujeto y en diferentes escalas temporales.

**METODOLOGÍA.** Tras la validación termográfica de la temperatura periférica de la piel como un marcador fiable de disautonomía, se ha llevado a cabo un estudio transversal para probar un dispositivo MCA (Kronowise), que, combinado con técnicas de aprendizaje automático para detectar alteraciones en los ritmos circadianos de sueño, actividad motora y temperatura de la piel, pueda ser adecuado para la evaluación objetiva y no invasiva de pacientes con EP. Se registró continuamente, durante siete días consecutivos, la temperatura de la piel de la muñeca, la aceleración, el tiempo de movimiento, la posición de la mano, la exposición a la luz y los ritmos del sueño en pacientes con EP y controles sanos, equilibrados por edad, peso y género.

**CONCLUSIÓN.** Nuestro estudio demuestra que el dispositivo MCA (Kronowise) multicanal es capaz de proporcionar información fiable y complementaria de las funciones motoras (aceleración y tiempo de movimiento) y no motoras (ritmos de temperatura de la piel y de sueño) más comunes, que con frecuencia se ven alteradas en la EP. La aceleración durante el día (A, como índice de deterioro motor), el tiempo de movimiento (TM, durante el sueño (representativo de la fragmentación del sueño) y su relación (A/T) son los mejores índices para caracterizar objetivamente los síntomas más comunes de la enfermedad de Parkinson, pudiendo utilizarse como marcadores objetivos para evaluar el estado de los pacientes. Los índices de cronodisrupción, medidos como estabilidad interdiaria (IS), variabilidad intradiaria (IV), contraste día-noche (RA) y un índice integrado, el índice de función circadiana (CFI) están directamente relacionados con una baja relación A/T.

Nuestro trabajo abre un camino para la implementación de nuevas tecnologías basadas en dispositivos portátiles, multisensor, objetivos y fáciles de usar, que permitirían cuantificar los ritmos circadianos en grandes grupos de pacientes con la EP durante periodos de prolongados de tiempo, mientras que al mismo tiempo controlan la exposición a los niveles de sincronizadores circadianos exógenos.

## Summary

**BACKGROUND.** Parkinson's disease (PD) is associated with several non-motor symptoms, which may precede its diagnosis and constitute an important source of fragility in this population. The digital era, incorporated into health care, is allowing a qualitative leap that surpasses the limitations of subjective assessment techniques in the assessment of PD. This is based on the use of new portable biosensors that allow frequent, quantitative, reliable and multidimensional measurements with minimum discomfort and inconvenience for patients.

**OBJECTIVES.** This Thesis aims to develop a procedure based on ambulatory circadian monitoring (ACM), for the ambulatory, objective and non-invasive evaluation of the main motor and non-motor alterations in PD. In order to achieve this objective, the following specific objectives have been proposed: 1. To determine the validity of the distal peripheral temperature for the detection of autonomic alterations in PD. 2. To validate a device for ambulatory monitoring of circadian rhythms of different complementary variables, which inform from motor, autonomic and behavioral alterations, such as: skin temperature, acceleration, time in movement, body position and exposure to light. 3. To examine the usefulness of the ACM technique for the evaluation of motor, autonomic, sleep and chronodisruption alterations in patients with PD. 4. To determine if the ambulatory circadian monitoring device is valid for the detection of sleep-wake rhythm compared to the gold standard, polysomnography. 5.- To develop and patent a new device that allows the evaluation of environmental rhythms (noise, light and temperature) and variables associated with sleep (snoring, movement, temperature and humidity) without the need of any contact with the subject and at different temporal scales.

**METHODOLOGY.** After thermographic validation of peripheral skin temperature as a reliable marker of disautonomy, cross-sectional studies were conducted to test an MCA device (Kronowise) placed on the wrist, combined with automatic learning techniques to detect alterations in the circadian rhythms of motor activity, skin temperature, light exposure and sleep which may be adequate for the objective and non-invasive evaluation of patients with PD. The skin temperature of the wrist, acceleration, movement time, position of the hand, exposure to light and sleep rhythms in patients with PD and healthy controls of the same age were continuously recorded for seven consecutive days.

**CONCLUSION.** Our study demonstrates that the multichannel ACM (Kronowise) device is able to provide reliable and complementary information of motor functions (acceleration and time of movement) and non-motor (rhythms of temperature of the skin and sleep) more commonly affected in the PD. The acceleration during the day (A, as an index of motor impairment), the time of movement during sleep (T, representative of the fragmentation of sleep) and its relation (A/T) are the best indices to objectively characterize the most common symptoms of PD, which can be used as an objective index to evaluate the patients' condition. The chronodisruption indices, measured as intraday stability (IS), intraday variability (IV), day-night contrast (RA) and the integrated index, circadian function index (CFI), are directly related to a low A/T ratio. Our work opens a new way for the implementation of innovative technologies based on portable, multisensory, objective and easy-to-use devices, which would allow quantifying circadian rhythms in large groups of patients with PD for periods of prolonged time while, at the same time, controlling exposure to exogenous circadian synchronizers.

## **Financiación**

Este trabajo ha sido financiado mediante los siguientes proyectos:

### **Ministerio de Ciencia e Innovación**

-SAF2013-49132-C2-1-R - Respuestas circadianas y neurocomportamentales a la luz artificial saludable, importancia del bienestar, el trabajo a turnos y el envejecimiento.

### **Ministerio de Sanidad y Consumo**

-10/01819. Instituto de Salud Carlos III del Gobierno de España, Fondo de Investigaciones Sanitarias y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

- RD12/0043/0011 - Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF) y CIBERFES (CB16/10/00239), Ciber de Fragilidad y Envejecimiento Saludable.

### **Comunidad Autónoma de la Región de Murcia**

-19899/GERM/15, Grupo de Excelencia de la Región de Murcia



## Listado de Abreviaturas

**Ac:** aceleración

**CD:** cronodisrupción

**CFI:** *circadian function index*, índice de función circadiana

**CST:** *Cold Stress Test*, test de respuesta al frío

**DDD:** gradiente dorso-distal

**EA:** enfermedad de Alzheimer

**EL:** exposición a la luz

**EP:** enfermedad de Parkinson

**ICM:** índice corazón/mediastino

**IS:** *interdaily stability*, índice de estabilidad interdiaria

**IV:** *intradaily variability*, variabilidad intradiaria

**LED:** dosis equivalente de levodopa

**MCA:** monitorización circadiana ambulatoria

**MNS:** mano no sumergida

**MS:** mano sumergida

**NSQ:** núcleo supraquiasmático

**PLM:** periodic leg movements, movimientos periódicos de piernas

**PS:** probabilidad de sueño

**PSG:** polisomnografía

**RA:** *relative amplitude*, amplitud relativa

**ROI:** *region of interest*, región de interés

**RR:** *rate recovery*, coeficiente de recuperación térmica

**SAHS:** síndrome de apnea-hipopnea del sueño

**SE:** *sleep efficiency*, eficiencia de sueño

**SL:** *sleep latency*, latencia de sueño

**SNC:** sistema nervioso central

**SPI:** síndrome de piernas inquietas

**TCSREM:** trastorno de conducta del sueño REM

**TIB:** *time in bed*, tiempo en cama

**TM:** tiempo en movimiento

**TTS:** *total time of sleep*, tiempo total de sueño

**WT:** *wrist temperature*, temperatura en la muñeca



# INDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN GENERAL</b> .....	1
<b>1.1. Ritmos biológicos en la enfermedad de Parkinson</b> .....	3
<b>1.2. Organización funcional del sistema circadiano</b> .....	4
1.2.1. Relojes circadianos.....	5
1.2.2. Entradas al reloj circadiano.....	6
1.2.3. Ritmos manifiestos. Melatonina.....	7
1.2.4. Papel de la dopamina en el sistema circadiano.....	8
<b>1.3. Cronodisrupción y enfermedades neurodegenerativas</b> .....	9
1.3.1. Relación entre cronodisrupción y salud.....	9
1.3.2. Cronodisrupción, un síntoma en las enfermedades neurodegenerativas.....	10
1.3.3. Cronodisrupción en la enfermedad de Parkinson.....	13
<b>1.4. Técnicas no invasivas para la evaluación de la enfermedad de Parkinson</b> .....	23
1.4.1. Marcadores cronobiológicos.....	23
1.4.1.1. Ritmo de temperatura corporal.....	23
1.4.1.2. Ritmo de actividad motora y sueño.....	25
1.4.1.3. Registros multivariados integrados.....	25
1.4.2. Marcadores no cronobiológicos.....	25
1.4.2.1. Termorregulación y tests adrenérgicos.....	25
1.4.2.2. Estudio de síntomas motores mediante dispositivos wearables.....	27
<b>1.5. Conclusión</b> .....	30
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	36
<b>3. CAPÍTULOS EXPERIMENTALES</b> .....	39
<b>3.1. CAPÍTULO 1:</b>	
<b>Alteración termográfica en la enfermedad de Parkinson</b> .....	41

<b>3.2. CAPÍTULO 2: Monitorización circadiana multicanal mediante un dispositivo ambulatorio en la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>57</b>
<b>3.3. CAPÍTULO 3: Validación de un dispositivo para la monitorización ambulatoria del sueño.....</b>	<b>87</b>
<b>3.4. CAPÍTULO 4: Dispositivo para la monitorización de ritmos circadianos y ambientes. Kronobed.....</b>	<b>115</b>
<b>4. DISCUSIÓN GENERAL.....</b>	<b>135</b>
<b>4.1. Sintomatología en la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>137</b>
<b>4.2. La temperatura de la piel como biomarcador de la inervación autonómica vasomotora en la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>138</b>
<b>4.3. Dispositivo para la monitorización ambulatoria de la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>140</b>
<b>4.4. El sistema circadiano en la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>142</b>
<b>4.5. Detección de sueño mediante el dispositivo MCA.....</b>	<b>143</b>
<b>4.6. Cronodisrupción en la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>147</b>
<b>4.7. Desarrollos futuros.....</b>	<b>148</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>151</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA GENERAL.....</b>	<b>155</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>169</b>

**1**

# **INTRODUCCIÓN GENERAL**



### 1. INTRODUCCIÓN GENERAL

#### 1.1. Ritmos biológicos y enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa de gran importancia por su prevalencia y la repercusión social que produce<sup>1</sup>. Su diagnóstico, aún clínico, se basa en la presencia de unos síntomas motores, como son la bradicinesia, la rigidez, el temblor y la alteración postural. Su característica patológica principal es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra con agregación intracelular de alfa-sinucleína en forma de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy<sup>2</sup>. Esta neurodegeneración ocasiona una falta de dopamina en la sinapsis nigroestriada, responsable de la mayoría los síntomas motores. Sin embargo, se ha demostrado que la aparición de alfa-sinucleína en diferentes regiones neuroanatómicas, como el bulbo olfatorio o el núcleo dorsal motor del vago, antecede a la degeneración de la sustancia negra<sup>3</sup>; incluso se ha propuesto que los síntomas motores no se manifiestan hasta que desaparecen en torno al 60% de las neuronas de la sustancia negra<sup>4</sup>. Todo ello justifica que pueda existir un amplio espectro sintomático no motor que precede a los síntomas motores clásicos, y por tanto al diagnóstico de la enfermedad. Estos síntomas, denominados síntomas no motores, pueden consistir en depresión, estreñimiento, hiposmia o alteraciones del sueño.

Dentro de las alteraciones del sueño que sufren los pacientes con EP destaca un insomnio con fragmentación del sueño<sup>5-7</sup> con una etiología multifactorial: acinesia nocturna, nicturia, dolor, parasomnias y la propia farmacoterapia. Existen evidencias que apuntan a una disfunción primaria del sistema circadiano como factor añadido.

Se ha demostrado, por ejemplo, que los enfermos con EP sufren un empeoramiento progresivo a lo largo del día, tanto en pacientes estables como en aquellos con fluctuaciones motoras, sin cambios en la farmacocinética de la levodopa<sup>8</sup>.

El ritmo de tensión arterial también se ve alterado en la EP, siendo habitual la presencia de un patrón *non-dipper* o *riser*<sup>9-11</sup>. Dicha alteración en la regulación de la presión arterial puede ser el reflejo de una afectación autonómica periférica o a un nivel central, involucrando al hipotálamo.

El sistema circadiano puede estudiarse a través de ciertos marcadores endógenos, como el ritmo de secreción de melatonina, que está controlado directamente por el marcapasos central y sincronizado con el ciclo de luz-oscuridad. En la EP se ha detectado una disrupción de dicho ritmo. Así, los pacientes con EP tratados con medicación dopaminérgica presentan un

avance de fase en el inicio de la secreción de melatonina, con un desajuste en la relación de fase normal que presenta este ritmo con el del sueño<sup>12,13</sup>. Incluso en fases tempranas de la enfermedad se detectan niveles en sangre de melatonina disminuidos, así como una expresión alterada de algunos genes reloj como Bmal1<sup>7</sup>.

Todos estos datos sugieren que en la EP hay una interrupción de los ritmos circadianos, incluso en fases tempranas de la enfermedad.

### **1.2. Organización funcional del sistema circadiano**

Tradicionalmente se ha considerado que los sistemas fisiológicos estaban controlados bajo el paradigma de la homeostasis, según el cual los mecanismos homeostáticos trabajarían para mantener un medio interno en equilibrio que se autorregula para disminuir la variabilidad y mantener su constancia. Estos mecanismos regulan variables fisiológicas como la temperatura corporal, la glucosa en sangre o el nivel de hormonas circulantes, corrigiendo cualquier alteración dentro de los valores normales.

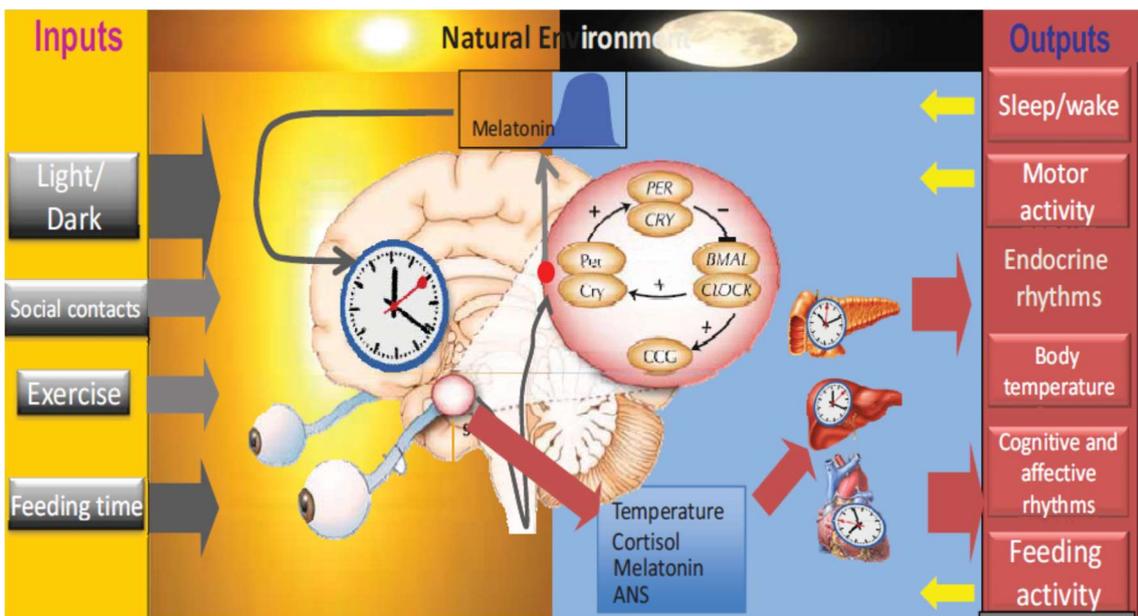
El problema del concepto de homeostasis reside en la concepción de que un parámetro fisiológico ideal y saludable es aquel que se mantiene constante y sin variabilidad. Sin embargo, en condiciones fisiológicas no existe tal constancia. La mayoría de los parámetros fisiológicos revelan fluctuaciones periódicas debidas a la influencia de un marcapasos endógeno circadiano<sup>14,15</sup>. Un ejemplo son los glucocorticoides y el ritmo de cortisol, que sigue un patrón circadiano con un ritmo de gran amplitud<sup>14</sup>.

Por tanto, es un error considerar los sistemas fisiológicos como sistemas cerrados e invariables. Incluso en condiciones ambientales estrictamente constantes existen muchas variables fisiológicas que fluctúan periódicamente, como el ritmo cardiaco y la somnolencia<sup>16</sup>.

Los ritmos circadianos, como el de sueño-vigilia, están generados y sincronizados con el medio interno y externo gracias al sistema circadiano. Son ritmos fisiológicos organizados en torno a ciclos de 24 horas, aproximadamente, que permiten a los seres vivos la adaptación y la anticipación a los cambios ambientales periódicos<sup>17</sup>. El sistema circadiano se compone de varias estructuras que trabajan coordinadamente: un marcapasos central, osciladores periféricos, un reloj molecular, la retina, la glándula pineal y aferencias y eferencias humorales y nerviosas<sup>16</sup>.

**1.2.1. Relojes circadianos.**

El marcapasos principal es el núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado en el hipotálamo anterior<sup>18</sup>. El NSQ tiene una actividad oscilante con una periodicidad de aproximadamente 24 horas, generada por un reloj molecular con mecanismos de retroalimentación entre genes reloj y sus proteínas. El resultado de la expresión de los genes *Clock* y *Bmal1* es un dímero (CLOCK-BMAL1) que actúa, uniéndose a secuencias del tipo E-box, como elemento facilitador para la transcripción de los factores que funcionan como componentes negativos del bucle de retroalimentación, las isoformas del gen *Period* (*Per 1, 2 y 3*) y *Cryptochromos* (*Cry 1 y 2*), que inhiben la expresión de *Clock* y *Bmal1*. La degradación mediante un complejo ubiquitinasa de PER/CRY lleva a la disminución de sus niveles, desreprimiendo la unión de CLOCK-BMAL1 a su promotor, lo que permite que dé comienzo un nuevo ciclo<sup>19</sup>.



**Figura 1.1.** Esquema funcional del sistema circadiano humano. Los relojes centrales y periféricos sincronizan su fase y su periodo a señales periódicas externas, principalmente el ciclo luz-oscuridad. Su actividad es capaz de generar los ritmos comportamentales, fisiológicos y bioquímicos del organismo. Algunos de estos ritmos como el de sueño vigilia, cuando son modificados voluntariamente pueden alterar la exposición a los sincronizadores, ejerciendo un efecto de *feedback* sobre el marcapasos y los osciladores circadianos. (Tomado de Madrid-Navarro et al. 2015).

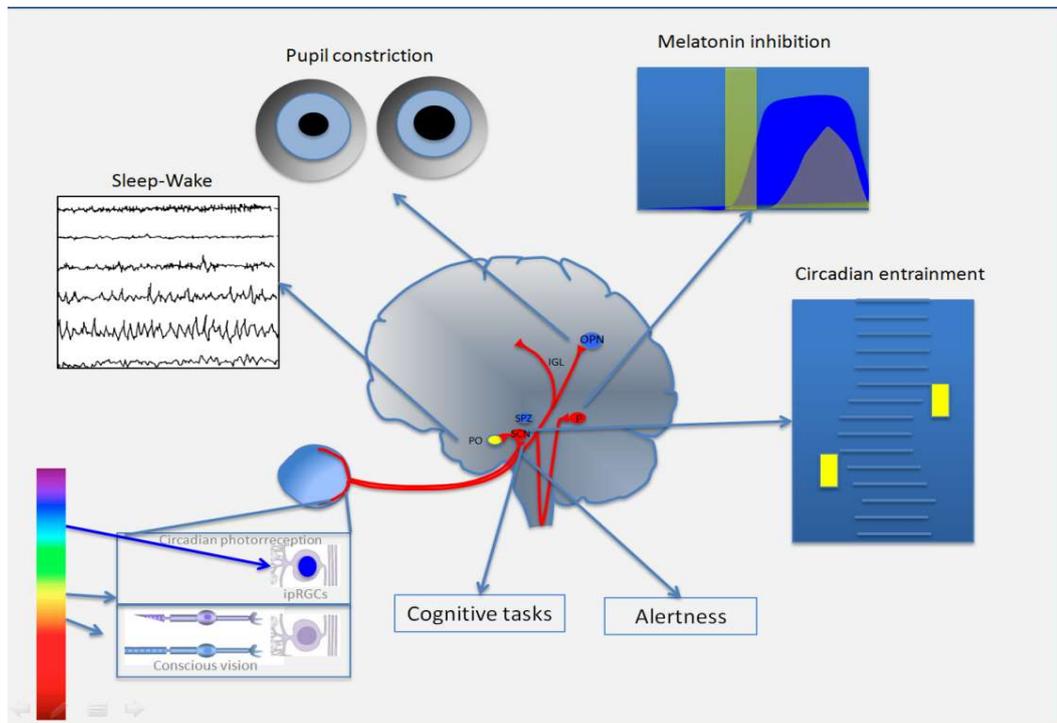
Además del marcapasos central, la mayoría de los órganos y tejidos poseen sus propios relojes u osciladores periféricos, cada uno de ellos con su propia fase circadiana<sup>20</sup>. En condiciones normales se encuentran bajo la influencia del NSQ a través de varios mediadores (salidas del reloj) como la temperatura, neurotransmisores u hormonas<sup>16</sup>. En algunas condiciones los osciladores periféricos pueden actuar de forma autónoma, generando su propio ritmo circadiano<sup>20,21</sup>. Estos relojes circadianos periféricos permiten a los diferentes órganos responder de forma diferente a las aferencias indiferenciadas generadas por el NSQ.

## INTRODUCCIÓN

Por tanto el marcapasos o reloj central (NSQ) recibe sus influencias sincronizadoras externas principalmente de la retina y sincroniza el resto de osciladores y ritmos periféricos a través de mediadores físicos, humorales y nerviosos<sup>19,20</sup> (Figura 1.1).

### 1.2.2. Entradas al reloj circadiano

La función de adaptación y anticipación que suponen los ritmos circadianos implica un ajuste constante. El NSQ se sincroniza periódicamente por la acción de determinados factores ambientales cíclicos (sincronizadores o *zeitgebers*) que actúan como una aferencia sobre el sistema circadiano<sup>16,17</sup>. El principal sincronizador es el ciclo de luz-oscuridad. Los horarios de alimentación, el ejercicio físico y los contactos sociales, también contribuyen a la sincronización del reloj circadiano, aunque sólo la luz se ha demostrado imprescindible para el ajuste del sistema circadiano<sup>16,22</sup>.



**Figura 1.2.** Vista esquemática de las regiones cerebrales y circuitos involucrados en los efectos no visuales de la luz. Las proyecciones de ipRGCs (células ganglionares intrínsecamente fotosensibles de la retina) a los núcleos supraquiasmáticos (SCN) permiten el encarrilamiento fótico del reloj circadiano. Un circuito polisináptico que se origina en el SCN regula la liberación de melatonina por la glándula pineal (P) a través de la inervación simpática. El núcleo olivar pretektal (OPN), otro destino directo de las ipRGCs, es un determinante en el reflejo de la luz pupilar. Otros objetivos de las ipRGCs incluyen el área preóptica (PO) asociada con los centros de sueño y vigilia, implicados en el estado de alerta y tareas cognitivas. Modificado de Madrid-Navarro et al. 2015.

La estimulación fótica llega al NSQ procedente del exterior a través del tracto retinohipotalámico, que está formado por los axones de las células ganglionares de la retina

## INTRODUCCIÓN

intrínsecamente fotosensibles<sup>23</sup>. Estas células son diferentes a otras células de la misma capa celular retiniana, como los conos y los bastones, porque no intervienen en la formación de la imagen visual y contienen un fotopigmento llamado melanopsina, que es excitado fundamentalmente por la luz azul. Los impulsos fóticos a través de las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles también modulan los osciladores periféricos directamente<sup>24</sup>, por lo que la luz no ejerce su función aferente exclusivamente sobre el NSQ (Figura 1.2).

No obstante, el NSQ al modular el ritmo de sueño-vigilia determina a su vez el horario y la exposición a los distintos *zeitgebers*, entre ellos la luz o la actividad motora. Este es un mecanismo de retroalimentación importante y demuestra como el NSQ actúa como un director central, pero a su vez se ve influido y modificado por los ritmos que el mismo genera. Así, los factores que actúan a la vez como sincronizadores y como referencias son denominados *zeitnemers* (tomadores de tiempo), como el ritmo de sueño-vigilia, la melatonina y el ejercicio físico<sup>16</sup>.

### **1.2.3. Ritmos manifiestos. Melatonina.**

El NSQ transmite su información a otras estructuras del sistema nervioso, centros neuroendocrinos y órganos periféricos a través de impulsos nerviosos, factores humorales como la melatonina o el cortisol, y señales físicas como el ritmo de temperatura<sup>16</sup>. Las referencias a otras regiones del sistema nervioso central incluyen zonas relacionadas con la regulación del ciclo de sueño-vigilia, como la zona subparaventricular del hipotálamo y el núcleo dorsomedial del tálamo<sup>25</sup>. El NSQ también modula directamente el sistema nervioso autónomo a través del balance simpático/parasimpático gracias a sus proyecciones sobre el eje hipofisario-hipotalámico-adrenal<sup>26</sup> y su relación con el núcleo del tracto solitario<sup>27</sup>.

Uno de los mediadores humorales más conocidos, y con mayor importancia fisiológica en el ritmo de sueño-vigilia, es la melatonina. Esta hormona está involucrada en la regulación del sueño, los ritmos circadianos y los estacionales<sup>28</sup>. Se puede considerar que la melatonina es la “hormona de la oscuridad”, ya que su síntesis se inhibe con la luz<sup>29</sup>. La producción de esta hormona muestra un ritmo circadiano muy marcado, con bajos niveles plasmáticos durante el día y elevados durante la noche<sup>28</sup>. Tiene una gran estabilidad por lo que los seres vivos y sus órganos la utilizan como un reloj diario, que permite anticipar la llegada de la noche<sup>30</sup>.

La melatonina se produce en la glándula pineal. Su acción sobre el NSQ modula su actividad eléctrica, además de realizar ajustes de fase en el sistema circadiano, ejerciendo esta función a través de su unión a los receptores MT1/MT2<sup>31</sup>. Así, mientras que la acción sobre los receptores MT1 disminuye la actividad del NSQ, los receptores MT2 están implicados en las

modificaciones de fase del reloj circadiano. Otras funciones de la melatonina incluyen su potente acción antioxidante, directa e indirecta a través de enzimas antioxidantes, e inmunomoduladora<sup>32</sup>.

### **1.2.4. Papel de la dopamina en el sistema circadiano.**

La dopamina participa como neurotransmisor en muchas áreas del SNC, incluyendo varios niveles del sistema circadiano. En la retina la dopamina tiene una función de adaptación a la luz<sup>33,34</sup>. Existen células amacrinas en la retina que contienen dopamina y que interactúan con las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles<sup>33</sup>, regulando incluso la expresión rítmica de melanopsina<sup>35</sup>. Además, la expresión de dopamina a nivel retiniano muestra un ritmo circadiano, con mayor expresión durante las horas de luz<sup>36,37</sup>, lo que podría ayudar a anticipar los cambios en la iluminación ambiental para una correcta adaptación fótica<sup>35</sup>.

Se han documentado variaciones rítmicas en los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens y en el estriado, relacionado con una variación cíclica en la expresión de la tirosina hidroxilasa (TH) y el transportador de dopamina (DAT) que está regulada por el NSQ<sup>38</sup>, por lo que la dopamina se comportaría también como una salida del marcapasos central.

Por otra parte, la dopamina puede influir sobre el sistema circadiano en diferentes niveles, como lo prueban diferentes experimentos realizados en modelos animales de EP:

-i) Se ha observado una disrupción de los ritmos circadianos de actividad motora en condiciones de luz/oscuridad constantes, en un modelo de ratones MITOPARK con degeneración progresiva dopaminérgica mesencefálica. Este ritmo circadiano se restaura al reintroducir un ciclo de luz/oscuridad normal, por lo que la alteración dopaminérgica mesencefálica estaría participando en el control endógeno circadiano<sup>39</sup>.

-ii) Otro modelo parkinsoniano, el de ratas con inyecciones estriatales de 6-hidroxidopamina, muestra una pérdida del ritmo circadiano normal en temperatura, frecuencia cardíaca y actividad motora. La administración de levodopa recuperaba algunos de estos ritmos<sup>40</sup>.

-iii) En modelos de EP en primates no humanos tratados con MPTP, estos presentaban una desorganización importante de los ritmos circadianos de actividad motora, aunque sólo en condiciones de iluminación constante, estando relativamente intactos el NSQ y los ritmos de secreción hormonal<sup>41</sup>.

Por tanto, la vía dopaminérgica nigroestriada, lesionada en estos modelos, sería responsable, en parte, de la correcta expresión de los ritmos de actividad locomotora, en ausencia de lesión del marcapasos central. La expresión rítmica de dopamina y su acción sobre el núcleo estriado sería un elemento de conexión entre el reloj circadiano central y las dianas eferentes que controlan la función motora.

La dopamina, además, se ha asociado tradicionalmente a una acción de facilitación de la vigilia<sup>35</sup>. Los modelos de parkinsonismo inducido por MPTP suelen expresar alteraciones del sueño con la aparición de cambios similares al trastorno de conducta del sueño REM<sup>42</sup>. Los circuitos dopaminérgicos mesocorticolímbicos estarían involucrados en promover la vigilia y su degeneración podría ser el origen de los problemas de sueño en la EP; ya que las neuronas dopaminérgicas interactúan con neuronas del núcleo del rafe, locus coeruleus e hipotálamo, relacionadas con el ritmo de sueño-vigilia<sup>35</sup>.

Sin embargo, la regulación dopaminérgica del sueño no está completamente aclarada, y el uso de agonistas dopaminérgicos en pacientes con EP, que actúan directamente sobre los receptores dopaminérgicos, se ha asociado tanto a un aumento de la vigilia como ataques de sueño y somnolencia excesiva diurna<sup>35</sup>. Posiblemente estas respuestas opuestas varíen en función de la dosis del fármaco y el tipo de receptor dopaminérgico. El uso de agonistas dopaminérgicos a dosis bajas promueve el sueño de ondas lentas y REM, así como la somnolencia; sin embargo a dosis más altas producirían un aumento del nivel de alerta<sup>6,43,44</sup>.

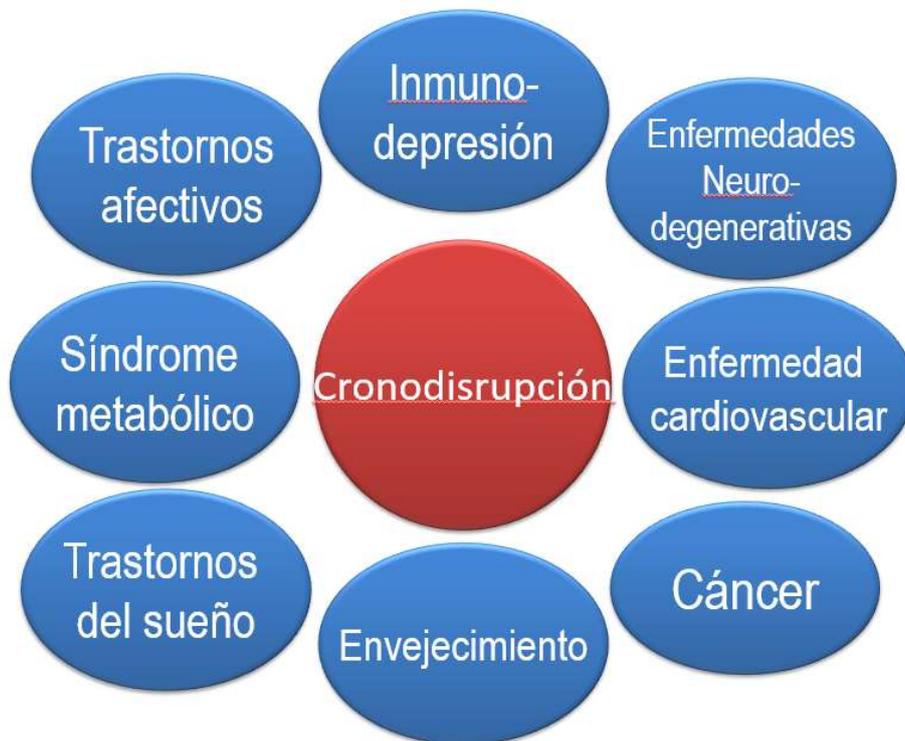
### **1.3. Cronodisrupción y enfermedades neurodegenerativas.**

Los diferentes ritmos circadianos, como el de sueño o la actividad motora, se ven alterados en algunas enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer o la propia EP, en las que se dañan diferentes áreas del cerebro, incluyendo núcleos relacionados con el sueño y los ritmos circadianos. Esta cronodisrupción no sólo sería un síntoma más de la enfermedad, sino que podría modificar la evolución y la progresión de la misma.

#### **1.3.1. Relación entre cronodisrupción y salud**

La enfermedad, entendida como una alteración en el funcionamiento del organismo, puede condicionar una disrupción de los ritmos circadianos. Por ejemplo, los sujetos con síndrome metabólico, una condición patológica asociada a un elevado riesgo cardiovascular, han demostrado tener ritmos alterados de temperatura cutánea, lo que constituye a su vez un indicador de cronodisrupción<sup>45</sup> (Figura 1.3).

Otro ejemplo de esta asociación procede de los pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. En esta situación, especialmente en pacientes con una cierta edad, es habitual que exista una disrupción de los ritmos circadianos y del sueño, secundarios a la propia enfermedad o las condiciones ambientales. Esta cronodisrupción, a su vez se encuentra entre los factores de riesgo para el desarrollo de un síndrome confusional o *delirium*, situación habitual en pacientes críticos y que conlleva un peor pronóstico<sup>16</sup>. Estos datos implicarían que la relación entre cronodisrupción y determinadas enfermedades es bidireccional, con la posibilidad de que un reloj circadiano alterado se comporte como un potencial agente etiológico o de riesgo para el desarrollo de determinadas enfermedades. En este sentido, patologías como el cáncer son más frecuentes en sujetos con trabajo a turnos<sup>46</sup> o en individuos con disregulación en la expresión de determinados genes reloj<sup>47,48</sup>.



**Figura 1.3.** Patologías cuya incidencia aumenta o cuya evolución se acelera como consecuencia de la cronodisrupción. Frecuentemente muchas de estas patologías son también causantes de cronodisrupción.

### **1.3.2. Cronodisrupción, un síntoma en las enfermedades neurodegenerativas.**

El paradigma de enfermedad neurodegenerativa sería la enfermedad de Alzheimer (EA), caracterizada por el depósito de beta-amiloide que conlleva la muerte neuronal, produciendo un deterioro cognitivo progresivo.

## INTRODUCCIÓN

A nivel sintomático, la disfunción del sistema circadiano es una constante en los pacientes con EA, que puede recordar a la observada en el envejecimiento fisiológico, pero de mayor intensidad<sup>49</sup>. Es habitual encontrar en este tipo de pacientes un retraso de fase y una disminución de amplitud del ritmo sueño-vigilia<sup>50</sup>, siendo éste un sueño fragmentado y superficial durante la noche, con episodios de sueño repartidos durante el día.

La alteración del sueño ocurre incluso en fases prodrómicas de EA, como se ha demostrado en sujetos cognitivamente asintomáticos con evidencia positiva para biomarcadores de amiloide<sup>51</sup>, lo que sugiere que podría tratarse de un marcador precoz de enfermedad.

A nivel molecular en la EA, se ha descrito la existencia de un ritmo alterado de secreción de melatonina, a pesar de la relativa preservación de la glándula pineal. La periodicidad en la expresión de genes reloj se encuentra preservada fuera del núcleo supraquiasmático, aunque presentan alteraciones de fase entre diferentes regiones del sistema nervioso central<sup>52</sup>, indicando la ausencia de un control central por parte del NSQ.

El sustrato de esta cronodisrupción sería la degeneración del núcleo supraquiasmático asociada a la enfermedad de Alzheimer<sup>49</sup>, que incluye pérdida neuronal<sup>50</sup>, presencia de ovillos neurofibrilares y escasos depósitos de beta-amiloide<sup>53</sup>. Otro hallazgo neuropatológico encontrado en la EA y otras demencias, como puede ser la demencia fronto-temporal, es el depósito de proteína tau. En modelos de taupatía se encuentra tanto una disrupción de ritmos circadianos como una degeneración del núcleo supraquiasmático<sup>54</sup>.

La gravedad de los hallazgos anatomopatológicos de la enfermedad de Alzheimer se asocia al grado de disrupción circadiana, como se ha documentado para el ritmo de temperatura central o el de actividad<sup>49,55</sup>, demostrando como la neurodegeneración a nivel central es responsable, en parte, de la cronodisrupción.

Sin embargo, como hemos visto anteriormente en otras enfermedades sistémicas, la relación entre EA y ritmos circadianos es bidireccional. La disrupción de los ritmos circadianos y el sueño podría agravar los síntomas y la patología de la EA. En modelos de ratones transgénicos de amiloidosis la privación crónica de sueño acelera la formación de placas de amiloide<sup>56</sup>. En humanos la evidencia de esta interacción es indirecta, como la que encontramos en el *sundowning* o síndrome del ocaso. Este fenómeno se manifiesta como una fluctuación diaria con aparición de agitación y delirio al final del día, así como alteración del ritmo de sueño. La melatonina, a través de su acción restauradora de los ritmos circadianos de sueño-vigilia, se ha demostrado como un tratamiento eficaz para mejorar este fenómeno de *sundowning* en pacientes con demencia<sup>57</sup>. Se trata, por tanto, de la expresión circadiana de un síndrome

confusional con importante repercusión funcional, y refleja como el sistema circadiano puede influir en la sintomatología de la EA<sup>16</sup>.

### **1.3.2.1. El sistema glinfático y enfermedades neurodegenerativas.**

Las proteínas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, incluyendo beta-amiloide, alfa-sinucleína, y tau se pueden localizar en el espacio intersticial que rodea las diferentes células del cerebro<sup>58</sup>. El cerebro no dispone de un sistema linfático como tal, sin embargo, el líquido cefalorraquídeo (LCR) recircula por el sistema nervioso central favoreciendo el aclaramiento de proteínas del espacio intersticial. Este proceso de intercambio entre el líquido intersticial y el LCR se realiza alrededor de la vasculatura del SNC, facilitado por los canales de acuaporina-4, y se denomina sistema glinfático. La función del sistema glinfático es dependiente del sueño, desapareciendo durante la vigilia<sup>59</sup>. Se ha relacionado la acción de este sistema glinfático con un aumento del aclaramiento de beta-amiloide en modelos animales<sup>58</sup>, que ha llevado a postular la hipótesis de que el sueño y el sistema glinfático pueden proteger frente al desarrollo de la patología de Alzheimer. De hecho, en modelos murinos se ha comprobado como la privación de sueño conlleva un aumento en la acumulación de beta-amiloide en el sistema nervioso<sup>56,59</sup>.

Esta relación entre sueño y beta-amiloide también es importante en humanos. Sorprendentemente, la producción y aclaramiento de beta-amiloide sigue un ritmo circadiano con un patrón día/noche, que se va perdiendo con el envejecimiento y con el aumento de depósitos de amiloide<sup>60</sup>. Recientemente, en sujetos sanos se ha comprobado como la reducción aguda del sueño de ondas lentas aumenta los niveles de  $\beta$ -amiloide (isoforma A $\beta$ 42) en LCR<sup>61,62</sup>, sugiriendo que el sueño fisiológico podría ser responsable de una menor producción, o bien un mayor aclaramiento, de  $\beta$ -amiloide, y proponiendo la hipótesis de que una privación crónica de sueño podría influir en el desarrollo de la patología de la EA. Con estos datos la relación entre ritmos circadianos y EA parece todavía más clara, apuntando a la posibilidad de un papel facilitador del sueño en la "limpieza" de amiloide, y cómo podría existir una relación bidireccional entre la alteración del ritmo de sueño y la patogenia de la EA.

### **1.3.2.2. Fragmentación de sueño, hipoxia y enfermedades neurodegenerativas.**

La privación aguda de sueño, como es bien sabido, tiene efectos deletéreos cognitivos, especialmente en tareas atencionales<sup>63</sup>. Sin embargo, es menos conocido el efecto a largo plazo que produce la mala calidad o la privación de sueño crónica. La baja calidad de sueño se asocia con menores puntuaciones en diferentes pruebas cognitivas en sujetos mayores de 50 años<sup>64</sup>. De hecho, tanto en estudios transversales como prospectivos, la baja calidad del sueño,

el aumento de su latencia o la baja eficiencia del mismo, se asocian a fallos neurocognitivos, especialmente en funciones ejecutivas o de memoria de trabajo<sup>51</sup>. La mayor evidencia de que la privación crónica de sueño puede aumentar el riesgo de deterioro cognitivo proviene del estudio de los problemas respiratorios durante el sueño. Los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) tienen mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo en estudios prospectivos<sup>51</sup>.

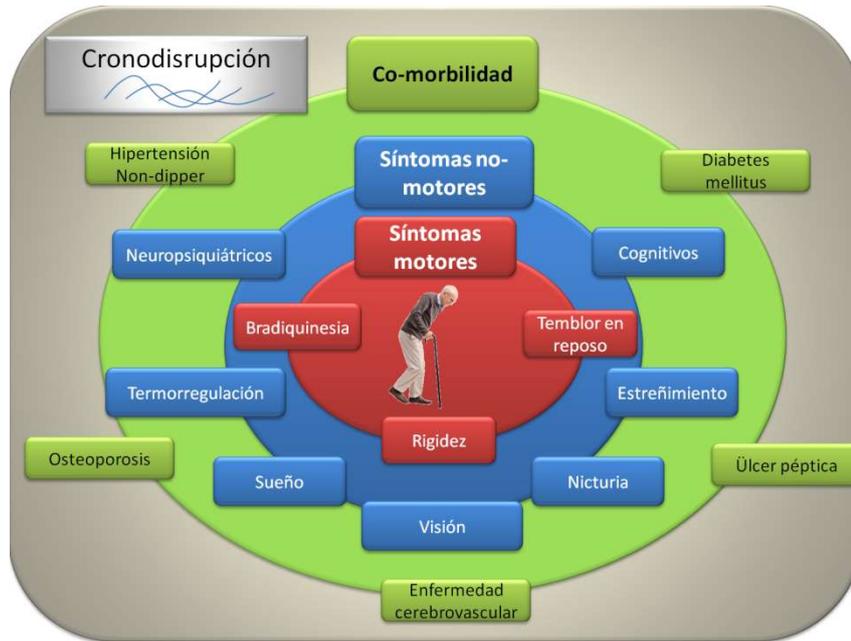
Es complicado explicar la relación causa-efecto entre privación de sueño, SAHS y demencia. Como hemos visto la alteración del sueño ocurre antes que la aparición de síntomas cognitivos, pero la formación de placas de amiloide en el sistema nervioso antecede en al menos una década a la aparición de la demencia, por lo que los problemas del sueño podrían ser una consecuencia, y no la causa, del depósito de amiloide cerebral. Sin embargo, probablemente la relación, como suele ser habitual en otras patologías asociadas a la cronodisrupción, sea bidireccional, nuevamente. En pacientes con SAHS sin demencia existen evidencias de depósito de amiloide detectadas mediante PET<sup>65</sup>, este hecho se observa incluso en estudios prospectivos a 2 años de evolución<sup>66</sup>. La concomitancia de factores ambientales o fisiológicos estresantes podría acelerar la patología de Alzheimer<sup>51</sup>, como pueden ser la hipoxia o la fragmentación del sueño asociada al SAHS.

### **1.3.3. Cronodisrupción en la enfermedad de Parkinson.**

El envejecimiento se asocia con cambios en el sistema circadiano, principalmente una reducción de la amplitud y un aumento de la variabilidad intradiaria de los ritmos circadianos<sup>67</sup>. En las enfermedades neurodegenerativas, comúnmente asociadas al envejecimiento, la disrupción de los ritmos circadianos se aprecia con mayor intensidad. Como se ha descrito previamente, en la enfermedad de Alzheimer existen amplias evidencias sobre los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en dicha cronodisrupción, sin embargo, el perfil y la patogenia de la desorganización de los ritmos circadianos en la EP está menos estudiado.

El NSQ, como marcapasos central, permanece relativamente intacto en la EP, a diferencia de lo observado en la enfermedad de Alzheimer<sup>68</sup>. Sin embargo los núcleos hipotalámicos alrededor del NSQ y sus conexiones sí podrían estar dañados<sup>69</sup>. Numerosos estudios han demostrado como una gran variedad de signos y síntomas motores y no motores muestran fluctuaciones y variaciones diurnas<sup>49</sup> (Figura 1.4).

## INTRODUCCIÓN



**Figura 1.4.** El espectro de manifestaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson agrupadas en tres grandes categorías: síntomas motores (color rojo), síntomas no-motores (color azul) y comorbilidad (color verde). Muchos de estos síntomas son el resultado de la desorganización en la estructura temporal de los pacientes o cronodisrupción. Modificado de Todorova et al. 2014.

La etiología de la cronodisrupción en la EP es multifactorial. El mismo proceso neurodegenerativo subyacente en la EP puede ser un factor causal. Ya en fases prodrómicas de la enfermedad existe una neurodegeneración que afecta principalmente al tronco del encéfalo y al diencefalo. La afectación incluye el locus coeruleus, neuronas colinérgicas del núcleo pedúnculo-pontino, neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe, neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y la región hipotalámica lateral, con neuronas que contienen hipocretina<sup>70</sup>. Esta neurodegeneración se relacionaría directamente con la somnolencia excesiva diurna<sup>68</sup>, corroborado por el hecho de que los pacientes más evolucionados presentan mayor somnolencia durante el día<sup>71</sup>.

El tratamiento dopaminérgico también juega un papel importante induciendo una disrupción del sistema circadiano, especialmente del ritmo del sueño. Este efecto es más llamativo con los agonistas dopaminérgicos que con la levodopa, pudiendo presentar tanto un aumento de despertares nocturnos<sup>6</sup> como un aumento de la somnolencia, incluso con ataques de sueño<sup>35</sup>, como ya hemos comentado. Los agonistas dopaminérgicos también modifican la arquitectura del sueño, reduciendo el sueño REM<sup>6</sup>.

El efecto que tienen los agonistas dopaminérgicos sobre el sueño es, por tanto, complejo, dependiendo de la dosis y el tipo de receptor dopaminérgico estimulado. Gracias a modelos murinos se cree que la estimulación del receptor D1 aumenta el nivel de alerta, mientras que

## INTRODUCCIÓN

la de los receptores D2 produce un efecto diferencial dependiente de la dosis: con dosis bajas se consigue disminuir el nivel de alerta y aumentar el sueño de ondas lentas, mientras que dosis elevadas inducen el efecto opuesto<sup>35</sup>.

Con relación a la teórica ausencia de patología en el NSQ en general se acepta la idea de que la alteración del sistema circadiano en los estadios precoces de la enfermedad se debe al efecto cronodisruptor que pueden tener los síntomas de la enfermedad y su tratamiento, y no a una disfunción primaria del marcapasos central. En los estudios realizados en pacientes en fases tempranas de la enfermedad donde se encontraba una alteración en parámetros circadianos de la secreción de melatonina, este hallazgo parecía estar en relación con la evolución de la enfermedad o con la toma de tratamiento dopaminérgico, teniendo los pacientes *de novo* sin tratamiento un perfil de secreción de melatonina normal<sup>12,13</sup>. Las investigaciones en relación con otras salidas del NSQ no han encontrado alteraciones significativas en los ritmos de otras hormonas (GH, leptina o prolactina)<sup>68</sup>, sugiriendo que la disfunción del NSQ no constituye una causa primaria de la disfunción circadiana en el EP en fase temprana, y la alteración del sueño que encontramos incluso en fases prodrómicas podría ser debida a la neurodegeneración de otros circuitos neuronales fuera del sistema circadiano central, como, por ejemplo, las neuronas orexininérgicas<sup>68</sup>.

Conforme la enfermedad progresa se suman otros factores que pueden exacerbar la disrupción del ritmo circadiano de sueño-vigilia. El empeoramiento de los síntomas motores y no motores asociado a la progresión tiene un efecto significativo sobre la desincronización interna. Los pacientes con alucinaciones visuales, un síntoma característico de la EP avanzada, presentan un ritmo de actividad-reposo más alterado que los pacientes con EP sin alucinaciones<sup>72</sup>. Además, los pacientes con complicaciones motoras propias de la evolución de la enfermedad suelen tener un patrón nictameral alterado de secreción de melatonina cuando se comparan con pacientes con EP sin complicaciones motoras<sup>12</sup>. Este empeoramiento de la cronodisrupción, asociado a la evolución de la enfermedad, podría ser una consecuencia de la propia progresión de la neurodegeneración o bien ser secundaria a un impacto sobre la sincronización interna causado por la modificación de hábitos de vida. La alteración del ritmo de actividad-reposo como entrada sobre el NSQ podría contribuir a una desincronización del marcapasos central.

En la EP se encuentran anomalías en una de las principales entradas del NSQ, la iluminación ambiental a través del tracto retinohipotalámico. En la retina, la dopamina juega un importante papel en la adaptación a la luz y regula la expresión de melanopsina<sup>35</sup>, el principal

fotopigmento de las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles de la retina (ipRGCs). La dopamina, además, modula la expresión molecular periférica de genes reloj en la retina, para anticipar los cambios ambientales<sup>70</sup>. Los pacientes con EP suelen tener una reducción en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina<sup>68</sup>, este grosor es mayor en los pacientes que reciben tratamiento con levodopa frente a los agonistas dopaminérgicos, por lo que la dopamina parece ejercer algún tipo influencia o papel protector<sup>73</sup>. En los pacientes con EP se ha encontrado un déficit de dopamina a nivel retiniano<sup>74</sup>, estos pacientes además suelen tener dificultad para realizar tareas visuales de sensibilidad al contraste, que fluctúan a lo largo del día y mejoran con la toma de levodopa<sup>67,68</sup>. En resumen, en la EP la retina se encuentra afectada en múltiples niveles, aunque la influencia que puede tener este hecho sobre el sistema circadiano no está aún elucidada.

La relación entre síntomas motores y no motores en la EP y el sistema circadiano es muy compleja y, de nuevo, probablemente bidireccional. Por ejemplo la disrupción del ritmo de sueño puede disminuir la secreción de melatonina y elevar los niveles de cortisol; del mismo modo y de forma inversa los niveles de cortisol elevados inducen una fragmentación del sueño<sup>68</sup>. Esto sugiere que el efecto sobre el sistema circadiano que pueden tener los síntomas de la enfermedad puede llevar a un círculo vicioso en el que se produzca un deterioro progresivo del sistema circadiano.

### **1.3.3.1. Ritmo circadiano de actividad motora en la EP**

Desde hace décadas se ha descrito como el ritmo circadiano de actividad motora en la EP se encuentra alterado, la actividad motora medida mediante actigrafía muestra un patrón aplanado y de baja amplitud durante el día, así como una elevada fragmentación del mismo<sup>67,75</sup>. La disrupción del ritmo de actividad motora no sólo afecta a la actividad diaria, los pacientes con EP, curiosamente, muestran unos niveles de actividad motora durante la noche muy elevados comparándolos con sujetos sin enfermedad<sup>76,77</sup>. Todo ello hace que, en conjunto, los pacientes con EP presenten una reducción en la amplitud del ritmo de actividad, que, además, empeora con el avance de la enfermedad<sup>77</sup>.

Recientemente se ha incorporado el uso de análisis no paramétricos de los ritmos circadianos en la EP, siendo un hallazgo frecuente el aumento de la variabilidad intradiaria en estos pacientes<sup>72</sup>, comparando este índice con controles sanos de la misma edad. La variabilidad intradiaria refleja la fragmentación de un ritmo, con transiciones frecuentes entre niveles altos y bajos de actividad, lo que se asocia al envejecimiento fisiológico. Por tanto, la cronodisrupción que encontramos en la EP es similar a la comúnmente asociada al

envejecimiento, pero más exacerbada. El índice de estabilidad interdiaria, que señala la regularidad de un ritmo circadiano en tanto este se repite de igual forma día tras día, también se encuentra alterado en la EP, principalmente en pacientes con alucinaciones<sup>72</sup>.

Los pacientes con EP además suelen tener un empeoramiento de los síntomas motores al final del día, que no responde a la administración de levodopa y no se relaciona con el estadio evolutivo de la enfermedad<sup>8</sup>; lo que sugiere la existencia de un posible ritmo circadiano de regulación dopaminérgica. Otro factor circadiano que puede influir en el empeoramiento vespertino que muestran los pacientes con EP estaría relacionado con la cronofarmacología de la levodopa. La levodopa oral, administrada durante la noche muestra una absorción más lenta comparándola con la farmacocinética matutina de la misma dosis, sin que existan cambios en la biodisponibilidad total del fármaco<sup>78</sup>. Esta observación sugiere que el sistema circadiano influye en el vaciamiento gástrico y la absorción de la levodopa.

### **1.3.3.2. Síntomas autonómicos en la enfermedad de Parkinson**

Las diferentes variables fisiológicas, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la temperatura, controladas por el sistema nervioso autónomo siguen un ritmo circadiano bien establecido. Estos ritmos circadianos actúan como referencias del NSQ, ayudando en la sincronización de los marcapasos periféricos. El hecho de que su registro pueda ser totalmente objetivo y su regularidad esté menos influenciada por los hábitos personales que el ritmo de actividad motora, convierte estos ritmos circadianos en unos perfectos candidatos para evaluar el estado funcional del sistema circadiano.

El registro diario de la presión arterial en pacientes con EP demuestra una inversión del ritmo circadiano normal de presión arterial, encontrando hipertensión arterial nocturna, aumento de la variabilidad intradiaria e hipotensión posprandial<sup>67,68</sup>. La monitorización electrocardiográfica revela un descenso de la influencia simpática durante el día, combinado con una pérdida de variabilidad de la frecuencia cardíaca y desaparición del pico de actividad simpática matutino<sup>67,79</sup>. De forma más específica la frecuencia cardíaca y el cociente baja-frecuencia/alta-frecuencia se encuentran disminuidos en pacientes con EP<sup>77</sup>. Aunque las alteraciones observadas en los ritmos circadianos de tensión arterial y frecuencia cardíaca pueden ser debidas a la afectación periférica simpática habitual en la EP, algunos de estos hallazgos, como la inversión del patrón de tensión arterial, sugieren una influencia de los centros nerviosos autonómicos y circadianos, como el hipotálamo<sup>67</sup>.

La temperatura corporal sigue un ritmo circadiano, con una gran influencia, a su vez, sobre el ritmo de sueño-vigilia. La temperatura corporal central muestra un descenso al inicio del

sueño<sup>80</sup>, que se relaciona de forma inversa con un aumento de la temperatura periférica<sup>81</sup>. Para que se produzca un descenso de la temperatura central, previamente debe disiparse el calor a través del aumento de flujo sanguíneo y el consiguiente aumento de temperatura periférica cutánea. La temperatura periférica sigue un ritmo circadiano con un ascenso antes del inicio del sueño y un descenso progresivo al despertar, comportándose como un ritmo endógeno que permite objetivar el estado del sistema circadiano<sup>82</sup>. El ritmo de temperatura no es solamente un reflejo del estado de activación relacionado con el ritmo de sueño-vigilia, sino que también estos cambios influyen sobre el sistema nervioso central induciendo somnolencia; de hecho se ha comprobado empíricamente como se puede disminuir la latencia de sueño tras el calentamiento de la piel<sup>83</sup>. En la enfermedad de Parkinson se ha encontrado que, cuando coexiste depresión, el ritmo de temperatura central se encuentra alterado, con una baja amplitud y valores mínimos de T<sup>a</sup> elevados<sup>84</sup>. Otros hallazgos experimentales muestran como esta enfermedad se asocia a una reducción del descenso nocturno de temperatura central, conllevando una baja amplitud del ritmo de temperatura, lo cual se asocia a un aumento en la latencia del sueño y mayor gravedad del trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM)<sup>85</sup>.

### **1.3.3.3. Marcadores endógenos del sistema circadiano en la enfermedad de Parkinson.**

Las investigaciones iniciales en la enfermedad de Parkinson no mostraron diferencias en el perfil de secreción de melatonina<sup>67</sup>, lo que contrasta con evidencias más recientes. En pacientes con EP, con y sin tratamiento, se ha encontrado un desajuste de fase entre la melatonina y el sueño, con una avance de la fase en la secreción nocturna de melatonina principalmente en sujetos con tratamiento dopaminérgico<sup>13</sup>. Se sugiere por tanto que la alteración del ritmo de melatonina podría deberse a un efecto dopaminérgico central y no obligatoriamente a la EP per se, ya que se encontraban en estadios evolutivos similares. Sin embargo otros estudios recientes no han conseguido encontrar alteraciones significativas en la fase de la melatonina, aunque la amplitud del ritmo de melatonina se encontraba significativamente disminuido<sup>7,86</sup>. Probablemente estas diferencias frente a los estudios iniciales se deban a cuestiones metodológicas y al protocolo de medición de la melatonina.

Por qué y cómo se produce esta alteración del ritmo de melatonina no está aclarado aún. En un estudio piloto con 12 pacientes con EP comparados con un grupo control, se detectó una pérdida de volumen hipotalámico en el grupo de pacientes que se asociaba a niveles de melatonina bajos; aunque se trata de un estudio con evidentes limitaciones sugiere que, aunque el NSQ se encuentre preservado, las regiones vecinas hipotalámicas y por tanto sus

## INTRODUCCIÓN

conexiones neuronales pueden encontrarse afectadas. Tampoco existe una explicación satisfactoria para las diferencias de fase encontradas en pacientes con EP bajo tratamiento dopaminérgico. A nivel histopatológico la pineal se encuentra preservada en la EP. Sin embargo, el tratamiento con levodopa ha demostrado aumentar el nivel de dopamina en la pineal en modelos murinos y una mayor captación de F-dopa en PET en pacientes con EP<sup>68</sup>. Probablemente esto se deba a un aumento compensador de recaptación monoaminérgica secundario a la degeneración nigroestriatal, pero no puede descartarse que la acumulación de levodopa pineal influya directamente en el ritmo excretor de melatonina. En la EP el NSQ se encuentre relativamente preservado de los depósitos de alfa-sinucleína<sup>35,68</sup>, por lo que la alteración que la afectación del marcapasos central no parece ser responsable de la alteración en la melatonina.

El cortisol es otra de las hormonas que actúan como efectores del marcapasos central del sistema circadiano, y se relaciona con elevados niveles de alerta y estrés. Como es bien sabido, el ritmo de cortisol muestra un descenso nocturno y una elevación que antecede al despertar por la mañana. En la EP se ha encontrado que el nivel de cortisol está elevado en pacientes en fase inicial<sup>7</sup>, con un ritmo circadiano patológicamente aplanado<sup>49</sup>. De hecho en pacientes con estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico, una de las terapias más efectivas para el alivio de las fluctuaciones motoras en la fase avanzada, los niveles de cortisol al anochecer disminuyen tras la intervención<sup>87</sup>, sugiriendo que, bien a través de la neuromodulación central directa o indirectamente gracias a la mejoría de los síntomas motores, esta terapia consigue sincronizar el ritmo circadiano de cortisol.

En lo que se refiere al reloj molecular, también ha sido descrita la existencia de una alteración significativa en pacientes con enfermedad de Parkinson en la expresión de *Bmal1*, *Per2* y *Rev-Erba*<sup>7</sup>.

Se puede concluir, por tanto, que en la EP existe una disrupción endógena del sistema circadiano, cuya etiología no está totalmente aclarada.

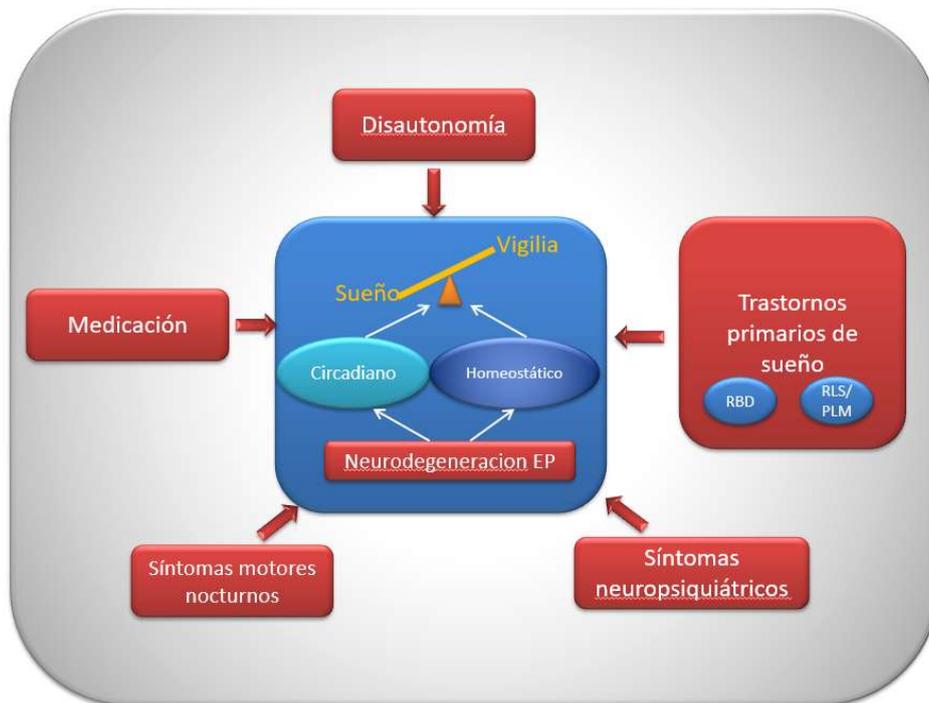
### **1.3.4. Alteración del sueño en la enfermedad de Parkinson.**

Uno de los principales síntomas no motores en la EP es la alteración del ritmo de sueño-vigilia, presente hasta en un 90% de los pacientes<sup>35</sup>. Representa uno de los síntomas no motores de la enfermedad que causan mayor morbilidad<sup>88</sup>, pudiendo manifestarse principalmente en forma de insomnio, fragmentación del sueño y somnolencia excesiva diurna<sup>35</sup>, que producen una amplia disrupción del ritmo de sueño-vigilia. Las parasomnias como el trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM) y los problemas respiratorios también influyen en la calidad del

## INTRODUCCIÓN

sueño. Los estudios en EP con polisomnografía (PSG) comparando con sujetos sanos son escasos y arrojan resultados controvertidos en muchos aspectos, aunque varias evidencias apuntan en la dirección de que en la EP existe una alteración en la arquitectura del sueño afectando a la eficiencia del sueño, el tiempo total de sueño y la latencia del sueño REM<sup>89</sup>.

Detrás de esta alteración del sueño encontramos varios factores, como son la aparición de síntomas motores nocturnos, la medicación, la nicturia, el dolor, el síndrome de piernas inquietas<sup>49</sup>. Algunos síntomas motores y no motores representan uno de los principales factores potencialmente disruptores del sueño. La acinesia o la reaparición del temblor, al igual que el síndrome de piernas inquietas se encuentran entre los síntomas motores más incapacitantes<sup>35</sup>. Entre los síntomas no motores tanto la nicturia y la habitual coexistencia de trastornos respiratorios nocturnos contribuyen de igual modo al disconfort nocturno. La cronodisrupción representaría otro factor potencial subyacente a los problemas de sueño, como se ha descrito en apartados anteriores (Figura 1.5).



**Figura 1.5.** Modelo integrativo de las posibles causas que explican la alteración del ritmo de sueño vigilia en la enfermedad de Parkinson. Tomado de Videnovic & Golombek. *Exp. Neurol.* 2015, 243:45-56

### 1.3.4.1. Insomnio.

El insomnio es uno de los problemas de sueño más comunes, principalmente en forma de insomnio de mantenimiento<sup>35</sup> con una elevada fragmentación del sueño nocturno<sup>76</sup>. El insomnio crónico y la fragmentación del sueño se han asociado además a un riesgo aumentado

de desarrollo futuro de enfermedad de Parkinson<sup>90,91</sup>, lo que sugiere que podría tratarse de un síntoma prodrómico.

El abordaje y tratamiento del insomnio, al igual que su etiología, debe ser multifactorial. La mejoría de los síntomas motores nocturnos, a través del tratamiento convencional farmacológico para la EP, puede mejorar los problemas de sueño<sup>92</sup>. Agonistas dopaminérgicos como la rotigotina consiguen mejorar la calidad y la arquitectura del sueño<sup>92</sup>.

### **1.3.4.2. Somnolencia excesiva diurna.**

La somnolencia excesiva diurna afecta hasta el 50% de los pacientes con EP<sup>35</sup>. Se asocia a la progresión de la enfermedad, al deterioro cognitivo y a la medicación dopaminérgica, antidepresiva y ansiolítica<sup>70</sup>. Aunque su prevalencia aumente conforme avanza la enfermedad, se ha encontrado que este síntoma ya está presente en estadios prodrómicos. En la cohorte de envejecimiento de Honolulu-Asia los varones ancianos con somnolencia excesiva diurna triplicaban el riesgo de desarrollo futuro de EP<sup>93</sup>.

Realmente la hipersomnia en la EP se puede manifestar como hipersomnia diurna o como ataques de sueño. Mientras que la hipersomnia era bien conocida en la EP, hasta 1999 no se reportaron casos de ataques de sueño en la EP, asociándolos, en este caso, al uso de agonistas dopaminérgicos como pramipexol o ropinirol<sup>94</sup>. Los ataques de sueño son episodios de somnolencia intensa e irresistible sin pródromos, de corta duración, que conllevan un alto riesgo de accidentes de tráfico y domésticos, por lo que han ido cobrando importancia en la EP y, aunque se relacionan principalmente con los agonistas dopaminérgicos, se han presentado también con el uso de levodopa<sup>92</sup>.

### **1.3.4.3. Trastornos respiratorios durante el sueño.**

La apnea del sueño es uno de los trastornos más frecuentes en la población general. Dado que tanto en la EP como en el SAHS existe hipersomnia diurna, sería plausible que ambos trastornos estuvieran relacionados. Sin embargo, en la EP esta relación muestra resultados dispares en la literatura médica, en estudios con metodología muy heterogénea<sup>35</sup>, lo que dificulta la comparación de resultados. En un metanálisis que sólo incluía 5 estudios con un pequeño tamaño muestral, curiosamente se encontró una relación negativa entre EP y SAHS<sup>95</sup>. Sin embargo, recientemente dos estudios epidemiológicos de cohortes longitudinales retrospectivos, que incluían 9192 y 16730 pacientes con SAHS<sup>96,97</sup>, encontraron que la apnea del sueño aumentaba el riesgo para el desarrollo futuro de EP, lo que sugiere que existe una posible relación al menos con la fase prodrómica de la enfermedad. Una hipótesis que

explicaría esta discordancia es que, aunque el SAHS podría ser un síntoma prodrómico de la EP, una vez que ésta se desarrolla, la pérdida de índice de masa corporal que acompaña la progresión de la enfermedad podría justificar la disminución de la prevalencia de la apnea del sueño<sup>95</sup>.

### **1.3.4.4. Trastorno de conducta del sueño REM.**

El trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de atonía muscular durante la fase del sueño REM, asociando vocalizaciones y actividad motora violenta con sueños vívidos desagradables<sup>35</sup>. Los pacientes afectados por este síndrome actúan como si estuvieran representando el sueño, y pueden llegar a provocar lesiones a ellos mismos o personas cercanas. Para su diagnóstico es imprescindible demostrar una conducta anormal durante el sueño REM mediante polisomnografía.

El TCSREM está frecuentemente asociado a enfermedades neurodegenerativas, especialmente las sinucleinopatías como la EP. La prevalencia de TCSREM en pacientes con EP oscila entre el 15-60%<sup>35</sup>. Además, se trata de uno de los principales síntomas no motores prodrómicos, ya que el riesgo de desarrollo de una sinucleinopatía (EP, demencia por cuerpos de Lewy y atrofia multisistémica) en los pacientes con TCSREM idiopático oscila entre el 40-70% en los siguientes 10 años, según las diferentes series<sup>98</sup>. Esto convierte al TCSREM en uno de los principales marcadores de estudio para la detección de sujetos con EP en fase prodrómica precoz de EP y cobra una gran importancia para la elección de candidatos a futuros ensayos de terapias neuroprotectoras.

Dada la relación entre el TCSREM y la EP tiene sentido que su patología sea en parte compartida. La neurodegeneración que se encuentra asociada al TCSREM corresponde con el estadio 2 de Braak<sup>70</sup>, un sistema que establece la secuencia temporal de depósitos de alfa-sinucleína en la EP. El estadio 2 de Braak antecede a la aparición de los síntomas motores y, por tanto, al diagnóstico de la enfermedad, encontrándose afectados el núcleo sublatral dorsal, la formación reticular magnocelular y el núcleo subcoeruleus<sup>70</sup>.

### **1.3.4.5. Síndrome de piernas inquietas.**

El síndrome de piernas inquietas (SPI) se caracteriza por la necesidad imperiosa de moverlas durante los periodos de reposo o inactividad, principalmente por la noche, asociado a una sensación sensitiva desagradable<sup>99</sup>. Los síntomas pueden interferir el sueño, sobre todo la latencia del mismo. Se ha hablado mucho sobre una teórica asociación entre EP y SPI. La dificultad para establecer el correcto diagnóstico del SPI en la EP radica en la obtención de

conclusiones extrapolables a la población general. En un reciente meta-análisis la prevalencia de SPI era más elevada en los pacientes con EP que en los sujetos control<sup>100</sup>. Además, en un estudio epidemiológico con más de 3 millones de individuos seguidos durante casi 8 años el SPI se asociaba con más del doble de riesgo de incidencia de EP<sup>101</sup>, por lo que también podría tratarse de un síntoma prematuro en el curso de la enfermedad.

### **1.4. Técnicas no invasivas para la evaluación de la enfermedad de Parkinson.**

#### **1.4.1. Marcadores cronobiológicos**

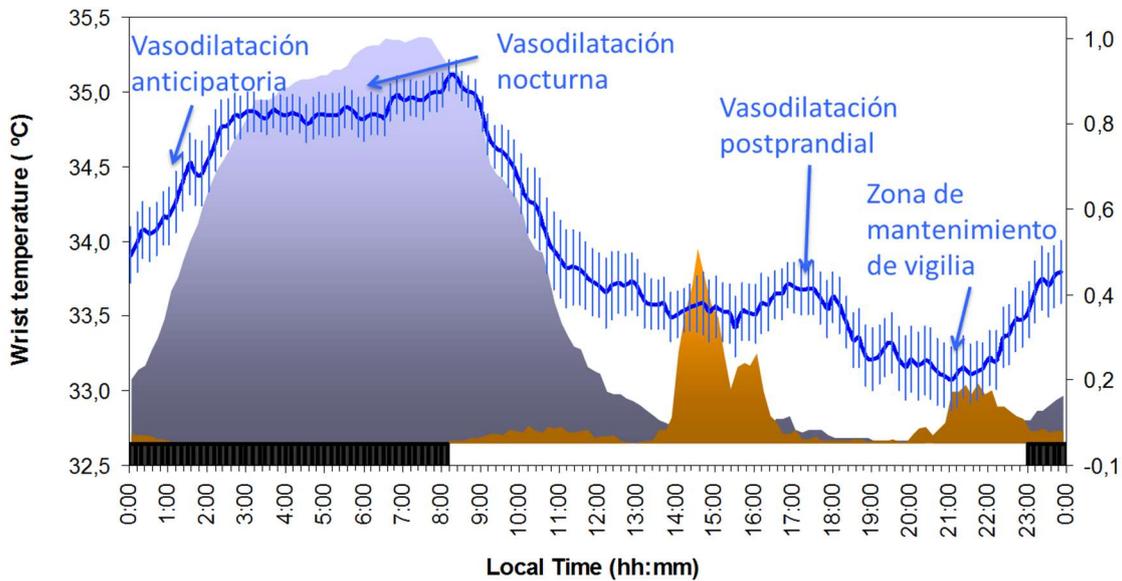
La actividad del sistema circadiano sólo se puede registrar de forma indirecta a través de marcadores observables y medibles, como los ritmos hormonales, fisiológicos o comportamentales descritos en apartados anteriores, directamente sometidos al control del sistema circadiano y que, en consecuencia, exhiben oscilaciones circadianas que reflejan de forma fiable el estado del sistema circadiano en cada momento. Son los llamados marcadores circadianos, y, aunque no se utilizan comúnmente en la EP, podrían tener utilidad para evaluar determinadas características.

##### **1.4.1.1. Ritmo de temperatura corporal**

La temperatura corporal sigue un ritmo circadiano muy robusto<sup>82,102</sup>. Está bajo la influencia del NSQ y se considera un marcador circadiano muy fiable<sup>82</sup>. Cabría diferenciar dos tipos de temperatura corporal: la temperatura central y la periférica. La temperatura central se puede medir mediante termómetros rectales, orales o en regiones cutáneas proximales, y exhibe un patrón circadiano con valores máximos durante el periodo de vigilia y un descenso con el inicio del sueño<sup>103</sup>. Sin embargo, la dificultad para la obtención de registros de larga duración con las técnicas actuales limita su utilización. La temperatura cutánea periférica distal, por otro lado es fácilmente medible, y se comporta de forma inversa a la temperatura central, con valores bajos durante el tiempo de vigilia, y un ascenso previo y mantenido durante el sueño, volviendo a descender con el despertar<sup>82,103</sup>(Figura 4). El ritmo de temperatura periférica distal se registra fácilmente de modo no invasivo gracias al uso de sensores de temperatura cutáneos. Su fase se correlaciona con la fase del ritmo de sueño y melatonina<sup>82</sup>, de forma que la elevación de la temperatura cutánea periférica precede al ascenso de melatonina y antecede unos minutos el inicio del sueño<sup>104,105</sup>. Durante el sueño la temperatura continua ascendiendo lentamente hasta estabilizarse tras el inicio de la fase 3, durante el REM se producen

## INTRODUCCIÓN

pequeños descensos de temperatura y finalmente se aprecia un descenso brusco cuando el sueño finaliza<sup>105</sup> (Figura 1.6).



**Figura 1.6.** Ritmo circadiano de temperatura de la piel de la muñeca de voluntarios jóvenes sanos. La temperatura de la piel distal se eleva anticipándose al sueño, de forma inversa a lo que sucede con la temperatura corporal central. Los cambios de temperatura son consecuencia del grado de vasodilatación de los vasos cutáneos generado por el balance autonómico. Temperatura de la piel = línea azul; probabilidad de estar dormido = área gris; probabilidad de comidas = área marrón. Redibujado de Sarabia et al. 2008. *Physiol. Behav.* 95:570-580.

El ritmo de temperatura periférica, aunque está regulado a nivel central por el NSQ, está mediado por el sistema nervioso autónomo y el tono vasomotor simpático. Se correlaciona de forma inversa con el ritmo de presión arterial, lo que indica que el aumento de temperatura periférica se debe a la pérdida de calor a través de la vasodilatación de los vasos arteriales cutáneos<sup>106</sup>.

Aunque influida por factores ambientales (tales como la temperatura ambiental, la actividad física y la luz ambiental) exhibe un componente endógeno bastante robusto<sup>107</sup>. Se trata, por tanto, de un marcador circadiano muy útil y fiable, regido por el NSQ y el sistema nervioso autónomo periférico, que permite estudiar de forma no invasiva el sistema circadiano en general y el ritmo de sueño en particular.

### **1.4.1.2. Ritmo de actividad motora y sueño**

El ritmo de actividad, registrado por actimetría, es otro marcador circadiano. Desde hace décadas se ha usado esta técnica para demostrar la existencia de un ritmo circadiano de actividad motora patológico en la EP (ver apartado 1.3.3.1)<sup>75,76</sup>.

Para su monitorización se utilizan dispositivos con sensores de movimiento (normalmente acelerómetros) que permiten una amplia frecuencia de muestreo y están provistos de suficiente memoria interna como para almacenar datos durante periodos de tiempo de al menos una semana. Constituyen una medida directa del ritmo de actividad-reposo, proporcionando una estimación tanto de la cantidad como de la calidad del sueño, esto último a través del nivel de movimientos durante el mismo, lo cual ha sido validado en comparación con la medida estándar de referencia, la polisomnografía<sup>108</sup>. No en vano, se ha usado durante al menos 30 años para evaluar ritmos circadianos y de sueño<sup>109</sup>.

Sin embargo, esta herramienta por si sola adolece de cierta falta de precisión para definir correctamente el ritmo circadiano del sueño, debido a la baja especificidad para detectar periodos de inmovilidad durante la vigilia<sup>108</sup>.

### **1.4.1.3. Registros multivariantes integrados**

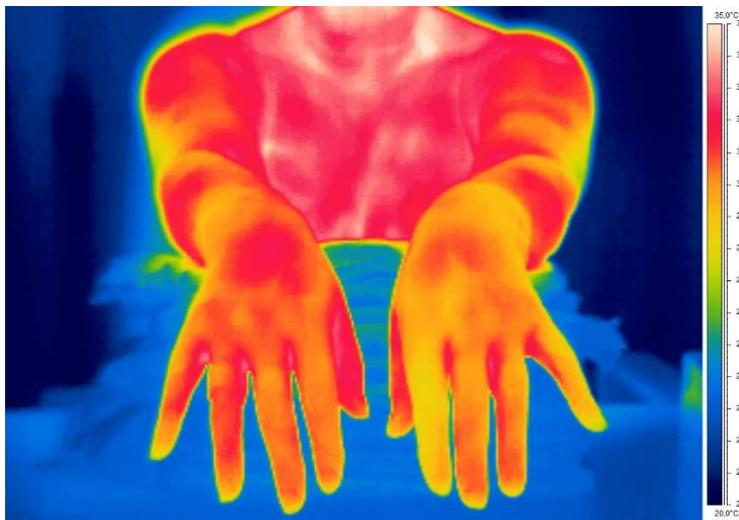
Para contrarrestar los artefactos derivados del registro de variables individuales como la temperatura o la actividad, Ortiz-Tudela y colaboradores propusieron en 2010 la combinación de tres variables rítmicas: temperatura de la muñeca, actividad motora y posición corporal, en una variable integrada llamada TAP indicativa del nivel general de activación<sup>110</sup>. Para ello, los valores de temperatura de la muñeca se invirtieron, de manera que valores elevados de TAP indicaban valores bajos de temperatura distal junto con niveles elevados de actividad motora y posición corporal y, por tanto, activación general elevada. En este estudio, dicha variable combinada manifestó una mayor exactitud para la estimación del sueño que cada una de las variables individuales en comparación con los diarios de sueño de los participantes. En un estudio posterior fue contrastada con la polisomnografía, ratificando su mayor concordancia, sensibilidad y especificidad respecto a cualquiera de las variables individuales en la detección de sueño y vigilia. Además, la detección mediante TAP no mostró diferencias significativas respecto a la polisomnografía en la estimación de la latencia, duración y eficiencia del sueño ni en número de despertares detectados<sup>105</sup>.

## **1.4.2. Marcadores no cronobiológicos**

### **1.4.2.1. Termorregulación y tests adrenérgicos.**

## INTRODUCCIÓN

Para que se produzca un descenso en la temperatura central se debe producir una disipación del calor a nivel de la piel. Por tanto, la temperatura corporal depende, en parte, de la piel y el flujo sanguíneo cutáneo, con o sin control central, a través de la sudoración y el tono vasomotor del plexo arteriolar subcutáneo mediado por el sistema nervioso simpático periférico<sup>111,112</sup>. El flujo sanguíneo cutáneo se puede modificar mediante los cambios de temperatura locales. El calentamiento local cutáneo consigue una vasodilatación del plexo subcutáneo, y el enfriamiento local una vasoconstricción. Esta respuesta se vehiculiza a través de un reflejo axonal, con una vía aferente sensitiva y un brazo eferente a través del sistema nervioso simpático<sup>112</sup>.



**Figura 1.7.** La técnica de termografía mediante cámara de alta sensibilidad infrarroja es posible cuantificar la respuesta térmica de la piel distal (Tomado de Antonio-Rubio et al. 2015).

La vasodilatación o vasoconstricción en respuesta a la variación de temperatura ambiental se ha utilizado como test experimental de respuesta simpática cutánea. Un protocolo ampliamente utilizado es el del enfriamiento cutáneo, normalmente de la mano, para ver la respuesta vasoconstrictora inicial y la posterior recuperación tras el cese del estímulo<sup>113,114</sup>; esta respuesta adrenérgica es tan intensa que puede determinarse incluso en la mano contralateral<sup>115</sup>. Esta prueba se denomina test de respuesta al frío o test de inmersión, y consiste habitualmente en sumergir una extremidad en un medio con una temperatura cercana a los 0°C (hielo o agua muy fría); se ha utilizado en patologías que cursan con neuropatía como la diabetes, demostrando una respuesta anómala respecto a sujetos sanos<sup>116</sup>. Una reciente herramienta diagnóstica que permite medir de forma fiable los cambios en la temperatura de la piel y el flujo sanguíneo cutáneo es la termografía mediante cámaras infrarrojas, como se ha comprobado al compararla con flujometría láser o Doppler<sup>114,117</sup>, con la ventaja que permite un gran resolución espacial y temporal (Figura 1.7).

## INTRODUCCIÓN

En la EP se ha encontrado como existen depósitos de alfa-sinucleína fosforilada en las fibras nerviosas simpáticas cutáneas que se asocian a denervación autonómica<sup>118-121</sup>, además este hallazgo permite diferenciar a la EP de otros parkinsonismos sin depósitos de  $\alpha$ -sinucleína o incluso de atrofia multisistémica. Por otro lado, en fases prodrómicas se ha hallado  $\alpha$ -sinucleína fosforilada a nivel cutáneo en sujetos con TCSREM sin parkinsonismo<sup>122</sup>.

En la EP existe una anhidrosis que tiene una distribución distal en las extremidades, este patrón sugiere que es debido principalmente a una neuropatía periférica; en la atrofia multisistémica, sin embargo, la alteración de la sudoración es difusa y apunta a una afectación de las regiones hipotalámicas centrales<sup>123</sup>. Se ha demostrado como pacientes con EP muestran una respuesta sudomotora y vasomotora simpática cutánea alterada en respuesta a varios estímulos adrenérgicos<sup>124</sup>.

Existe una termorregulación alterada en la EP, caracterizada por la presencia de extremidades frías con vasoconstricción mantenida de forma patológica en respuesta a estímulos eléctricos, achacada a una hipersensibilidad adrenérgica por denervación simpática posganglionar<sup>125</sup>. La medicación dopaminérgica también puede influir en la termorregulación ya que induce una vasodilatación cutánea<sup>126</sup>.

Por tanto, la EP se caracteriza por alteraciones en la termorregulación y en la respuesta vasomotora cutánea, que parecen principalmente debidas a la afectación del sistema nervioso periférico, en forma de neuropatía posganglionar simpática.

### **1.4.2.2. Estudio de síntomas motores.**

Actualmente el diagnóstico de la EP y el estudio de su evolución se realizan mediante escalas clínicas, subjetivas y con gran variabilidad intra e inter-observador<sup>127</sup>. De forma novedosa han comenzado a popularizarse distintos tipos de dispositivos portátiles (*wearables*), con el fin de intentar definir de forma objetiva los síntomas motores de la EP (Figura 1.8). Se han probado diferentes tipos de acelerómetros y giroscopios para registrar las fluctuaciones motores, la marcha o el temblor, buscando métodos diagnósticos objetivos o una mejor caracterización de la enfermedad en cada paciente. Ya se ha comentado previamente (ver 3.3.2.) como la actigrafía se ha utilizado para determinar la existencia de un ritmo alterado de actividad motora y una fragmentación de sueño en la EP. En este apartado se resumirán los avances en la medicina personalizada mediante *wearables* para evaluar de forma objetiva el diagnóstico de EP, los síntomas predominantes, y la respuesta y las complicaciones motoras del tratamiento dopaminérgico. En una reciente revisión sistemática en PubMed se encontraron 291 artículos sobre el uso de *wearables* en EP, desde el 2006 al 2016<sup>127</sup>. De los 136 artículos

## INTRODUCCIÓN

finalmente incluidos el 54% se habían publicado en los últimos 3 años, confirmando el creciente interés en este campo.



**Figura 1.8.** Procedimientos más usuales para la evaluación de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Para resumir los datos más importantes en la Tabla 1.1 se refieren los estudios más relevantes o que incluyen un mayor número de pacientes.

En el diagnóstico en fases prodrómicas y en la EP de novo los estudios se centran en la detección de alteraciones posturales y la marcha, que permitan reconocer patrones patológicos<sup>128,129</sup>.

El estudio del temblor es uno de los campos con mayor investigación. La valoración actual del temblor es visual, siendo difícil definir correctamente las características del mismo, lo que dificulta conseguir un diagnóstico acertado. El temblor de la EP es habitualmente en reposo, pero a veces muestra un componente postural que puede ser similar en frecuencia al encontrado en el temblor esencial, un trastorno del movimiento diferente, de carácter menos grave y que precisa de otro tratamiento. Se han utilizado dispositivos como prendas con sensores, guantes, electrodos de superficie, y el sistema *Parkinson's Kinetigraph* (PKG™), que es un dispositivo de muñeca del tamaño de un reloj diseñado para evaluar los síntomas motores de los pacientes con EP mediante un acelerómetro<sup>130</sup>.

La bradicinesia y la hipocinesia se caracterizan por la lentitud y la disminución de los movimientos, y se pueden percibir, por ejemplo, como una dificultad para caminar cuando se

## INTRODUCCIÓN

afectan los miembros inferiores, o una dificultad para realizar movimientos voluntarios complejos con los miembros superiores. El uso de acelerómetros y giroscopios permite una adecuada valoración de la bradicinesia, que se correlaciona bien con las puntuaciones en las escalas clínicas habitualmente aceptadas (UPDRS)<sup>131</sup>. Estos dispositivos ya se han utilizado para evaluar la respuesta de la bradicinesia a las terapias de segunda línea, como la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (ECP del NST), demostrando que puede ser una herramienta útil y fiable para medir la respuesta motora<sup>132</sup>.

La levodopa, el tratamiento más extendido hasta la fecha en la EP, se asocia a complicaciones motoras como las discinesias. Además, con la progresión de la enfermedad aparecen fluctuaciones motoras, con empeoramientos del estado motor que precisan ajustes de medicación. La caracterización objetiva de las fluctuaciones diarias en las condiciones de vida habituales del individuo es el objetivo que se busca con los dispositivos portátiles, para poder realizar una optimización personalizada de la medicación. Sin embargo, hasta ahora era difícil conseguir un método adecuado, siendo baja la especificidad para detectar las fluctuaciones motoras<sup>133</sup>. Ha sido gracias al procesamiento informático con implementación de algoritmos cuando se ha conseguido una mejor identificación<sup>134,135</sup>.

Muy posiblemente la dirección en un futuro próximo sea la monitorización continua del paciente con EP en su domicilio a lo largo del tiempo, en condiciones de vida habitual. Sería ideal que se integrara no sólo un síntoma o signo motor, sino varios de ellos, además de síntomas no motores. En este sentido se están desarrollando varios proyectos. Uno de ellos es el sistema PERFORM<sup>136</sup>, para la monitorización continua remota y el manejo de los pacientes. Reúne una gran cantidad de sensores *wearables*, que registran constantemente el estado motor del sujeto. Se puede, por tanto, cuantificar los síntomas motores relacionados con las fluctuaciones motoras, las discinesias por exceso de levodopa y las caídas. Todo ello se integra con test que realiza el sujeto mediante un guante virtual y la información de la ingesta de comidas y medicación, consiguiendo un perfil único de cada paciente. Además, se puede comparar con el estado previo para valorar si el individuo está estabilizado o ha empeorado, de cara a modificar su tratamiento. El paciente dispone de un ordenador con pantalla táctil en casa donde puede realizar diferentes pruebas y dispone de información y recordatorios. El médico dispone de otro dispositivo en la consulta para revisar las alarmas de los diferentes pacientes. El sistema, aunque adolece de la falta de registro de los síntomas no motores, permiten evaluar la situación motora de una forma integral, con buena capacidad de clasificación y precisión<sup>136</sup>.

### **1.5. Conclusión**

El carácter multidimensional de la enfermedad de Parkinson, en la que aparecen síntomas motores y alteraciones no motoras, junto con la necesidad de adelantar el diagnóstico y mejorar el seguimiento de la evolución y eficacia del tratamiento de la enfermedad, está generando una gran proliferación de dispositivos ambulatorios, basados en acelerómetros, diseñados fundamentalmente para el análisis de las alteraciones motoras. Sin embargo, los síntomas no motores, que contribuyen en gran medida a la baja calidad de vida en la EP, no se evalúan objetivamente. Así, el desarrollo de dispositivos que permitan la monitorización ambulatoria simultánea de alteraciones motoras, disautonomías, cronodisrupción y problemas de sueño, constituye un objetivo primordial para la incorporación de los pacientes con EP a las nuevas tendencias de salud digital.

**Tabla 1.1.**

Parkinson de novo					
	Dispositivo	Lugar	Nº sujetos	Objetivos	Hallazgos
Chen et al. 2014 <sup>128</sup>	Acelerómetro, giroscopio	Tronco	24 pacientes con TCSREM sin EP y 23 controles	Evaluar diferencias en estabilidad postural en estación con tareas duales y en tándem.	TCSREM tienen menor suavidad en el balanceo y mayor alteración en la estereopsis
Peruma y Sankar. 2016 <sup>129</sup>	Sensor de fuerza	Dedo del pie	93 EP y 73 controles	Diferencias en marcha y análisis temblor.	Análisis de la marcha permite clasificar a EP y controles (ROC), con AUC 96%, sensibilidad 0,72 y especificidad 0,81. Permite diferenciar temblor parkinsoniano de temblor atípico.
Temblor					
	Dispositivo	Lugar	Nº sujetos	Objetivos	Hallazgos
Kositkis et al. 2015 <sup>137</sup>	<i>Smartphone</i> colocado en un guante	Mano	23 EP y 20 controles	Evaluar temblor de reposo y postural.	Sensibilidad de 0,82 y especificidad de 0,9 para diferenciar entre ambos grupos.
Braybrook et al. 2016 <sup>130</sup>	<i>Parkinson Kinetigraph</i>	Muñeca	85 sujetos con EP y 22 EP de novo	Determinar la existencia de temblor y sus características en una cohorte de EP.	Mediante un algoritmo se consigue detectar correctamente la presencia y naturaleza del temblor, así como su relevancia clínica
Kwon et al.	2 electrodos	Antebrazo	24 EP y 28	Evaluar la frecuencia del	Los sujetos con EP tienen mayor porcentaje de

2016 <sup>138</sup>	de superficie		sujetos con temblor esencial.	temblor y el patrón de contracción muscular	temblor de reposo y un patrón de contracción alternante cinético que lo diferencia del temblor esencial.
Di Biase et al. 2017 <sup>139</sup>	Acelerómetro triaxial	Variable: muñeca, 1º dedo, 3º dedo o dorso de la mano	1ª cohorte: 16 EP con temblor y 20 pacientes con temblor esencial. 2ª cohorte: 42 EP tremorígenos y 8 pacientes con temblor esencial.	Determinar la utilidad de un índice de estabilidad del temblor para diferenciar entre pacientes con EP y temblor esencial.	El índice de estabilidad del temblor muestra una buena adecuada capacidad discriminativa en ambas cohortes, con una sensibilidad de 0,95, especificidad 0,95 y precisión 0,92.
<b>Bradicinesia</b>					
	<b>Dispositivo</b>	<b>Lugar</b>	<b>Nº sujetos</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Hallazgos</b>
Curtze et al. 2016 <sup>140</sup>	Acelerómetro y giroscopio	Muñecas, tobillos, segmento	104 pacientes con EP	Estudio de 34 variables de la marcha y la postura.	La velocidad de giro, la velocidad de la marcha y la longitud del paso son las que mejor se correlacionan con la severidad de la

		lumbar y esternón.			enfermedad y con la percepción de inmovilidad de pacientes.
Demonceau et al. 2015 <sup>141</sup>	Acelerómetro	Lumbar (L3/L4)	32 pacientes con EP estadio <2 de Hoehn-Yahr, 32 pacientes con EP estadio 2-3 y 32 controles.	Evaluar parámetros de la marcha y diferencias entre grupos.	Diferencias entre EP y controles en velocidad del paso, longitud del paso y simetría. Diferencias entre pacientes entre grupos con índice de regularidad más afectado en el grupo con EP más avanzada.
Delrobaei et al. 2016 <sup>131</sup>	Acelerómetro y giroscopio	Hombros, antebrazos y muñecas	13 pacientes con EP y 10 sujetos control	Crear un índice compuesto de bradicinesia (BKI)	El BKI tiene una buena correlación con las puntuaciones de bradicinesia de UPDRS, diferencia correctamente EP y controles, y puede diferenciar sujetos con EP con y sin bradicinesia.
Heldman et al. 2014 <sup>132</sup>	Acelerómetro	2º dedo de la mano.	18 pacientes con EP avanzada con ECP del NST.	Evaluar la bradicinesia en 3 ocasiones, primero con la estimulación apagada y luego encendida (fiabilidad test/re-test), comparándola con	El acelerómetro muestra una mayor sensibilidad y correlación intraclase que las escalas clínicas para la velocidad del <i>finger-tap</i> , la amplitud y el ritmo.

				escalas clínicas.	
Fluctuaciones y complicaciones motoras					
	<b>Dispositivo</b>	<b>Lugar</b>	<b>Nº sujetos</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Hallazgos</b>
Pérez-López et al. 2016. <sup>134</sup>	Acelerómetro	Cintura	15 pacientes con EP	Detectar fluctuaciones motoras y discinesias comparándolo con diario de fluctuaciones	El algoritmo utilizado permite detectar las fluctuaciones motoras con una sensibilidad y especificidad superior al 90%.
Pérez-López et al. 2016 <sup>135</sup>	Acelerómetro	Cintura	102 pacientes con EP	Detección de discinesias	Detección de discinesias leves apendiculares: sensibilidad 0,39, especificidad 0,95. Para discinesias severas y todas las discinesias axiales: sensibilidad 0,93 y especificidad 0,95.

Tabla 1.1. Resumen de estudios realizados mediante dispositivos de monitorización ambulatoria.

# 2

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



## 2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La calidad de vida del paciente con enfermedad de Parkinson se ve profundamente deteriorada no solo por sus alteraciones motoras sino también por sus problemas de sueño y disfunción de sus ritmos circadianos. Hasta ahora se ha prestado una especial atención a la evaluación de los problemas motores, mientras que las alteraciones no motoras se evalúan mediante pruebas subjetivas. Para poder avanzar en el desarrollo de nuevos tratamientos que contemplen el conjunto de las alteraciones que sufre el paciente de Parkinson, se hace necesario el desarrollo de nuevos procedimientos que permitan la evaluación multidimensional, continua, objetiva y no invasiva del paciente de Parkinson.

## 2.2. OBJETIVOS

### **Objetivo general.**

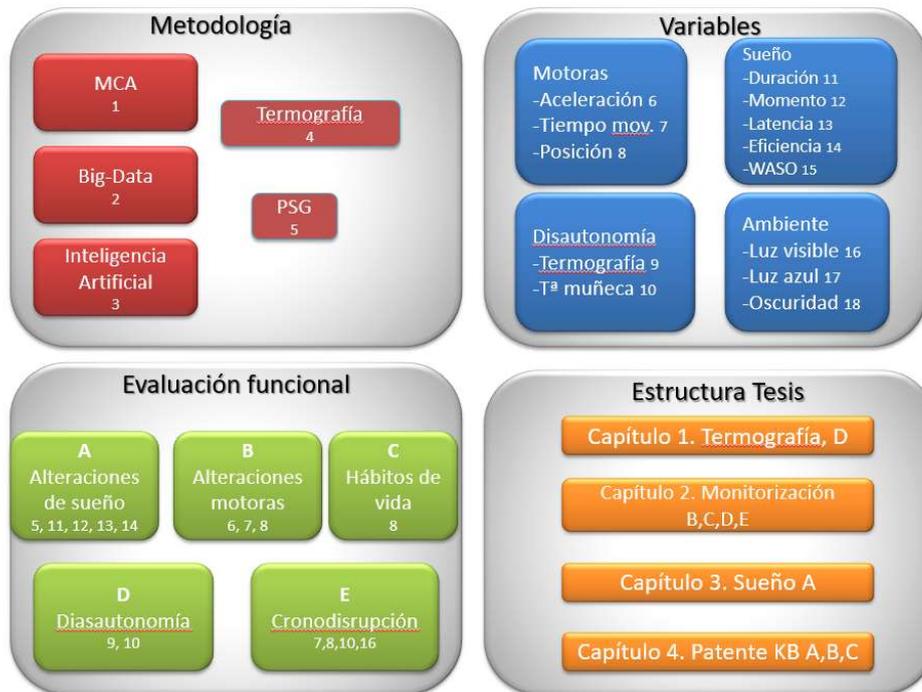
El objetivo principal de esta Tesis ha sido el desarrollar un procedimiento para la evaluación objetiva y no invasiva de las principales alteraciones motoras y no motoras en la enfermedad de Parkinson basado en la monitorización circadiana ambulatoria.

Con el fin de alcanzar este objetivo se han propuesto los siguientes **objetivos específicos**:

1. Determinar la validez de la temperatura periférica distal para la detección de alteraciones autonómicas en la enfermedad de Parkinson.
2. Validar un dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria que permita la evaluación objetiva de alteraciones motoras, autonómicas y de la cronodisrupción en pacientes con enfermedad de Parkinson.
3. Determinar si el dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria es válido para caracterizar el ritmo de sueño-vigilia comparado con el *gold standard*, la polisomnografía.
- 4.- Generar un prototipo y patentar un nuevo dispositivo que permita la evaluación, en diferentes escalas temporales de ritmos ambientales (sonido, luz y temperatura) y de variables asociadas al ritmo de sueño-vigilia (ronquido, movimiento, temperatura y humedad corporales), pudiendo funcionar tanto como dispositivo portátil, en contacto con el sujeto, o bien ubicado en la cama sin necesidad de contacto con la persona.

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Estos objetivos se han llevado a cabo de acuerdo con el siguiente esquema conceptual (Figura 2.1):



**Figura 2.1 .** Organización conceptual del trabajo presentado en esta Tesis doctoral. Se ha utilizado una metodología muy innovadora basada en dispositivos ambulatorios, *big data* e inteligencia artificial para el registro objetivo, no invasivo y cómodo para el paciente de variables indicadoras de cuatro dimensiones de la enfermedad de Parkinson: motoras, sueño, disautonomía y sincronizadores ambientales. Esta información ha permitido realizar una evaluación funcional multidimensional de la enfermedad de Parkinson que se ha plasmado en cuatro capítulos experimentales estrechamente interconectados.

# 3

## **CAPÍTULOS EXPERIMENTALES**



### **3.1. CAPÍTULO EXPERIMENTAL 1**

## **ALTERACIÓN TERMOGRÁFICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**



### 3.1. Alteración Termográfica en la Enfermedad de Parkinson

**Resumen:** En la enfermedad de Parkinson (EP) se ha descrito una denervación autonómica cutánea con un reflejo vasomotor alterado, que puede evaluarse mediante termografía combinada con un test de respuesta al frío.

Se llevó a cabo un estudio piloto transversal con 35 sujetos adultos: 15 pacientes con EP y gammagrafía cardíaca con [<sup>123</sup>I]-metayodobencilguanidina alterada y 20 controles sanos. La termografía basal de ambas manos se obtuvo antes de sumergir una mano en agua fría (3 ± 1°C) durante 2 minutos. Se realizó un registro termográfico continuo en la mano no sumergida (la derecha o aquella con menor afectación motora) durante la inmersión de la mano contralateral y durante 6 minutos después; y de la mano sumergida durante 6 minutos tras la inmersión. La región de interés fue el dorso de la muñeca y el de la falange distal del tercer dedo.

Los pacientes con EP mostraron una menor temperatura basal en la mano ( $p = 0,037$ ) y mayor diferencia de temperatura entre el dorso de la muñeca y el tercer dedo ( $p = 0,036$ ) y entre ambas manos ( $p = 0,0001$ ) respecto a controles, independientemente de la lateralidad motora. El test de respuesta al frío evidenció una capacidad adecuada para diferenciar entre grupos. Así, los pacientes con EP no mostraron en la mano no sumergida el patrón de enfriamiento normal o el rebote térmico final observado en los controles ( $F = 5,29$ ;  $p = 0,001$ ), con un AUC de 0,897 (95% CI 0,796-0,998). En la mano sumergida, la recuperación térmica fue menor en los pacientes con EP a los 6 minutos después de la inmersión ( $29 \pm 17\%$  vs.  $55 \pm 28\%$ ,  $p = 0,002$ ), con un AUC de 0,810 (IC 95% 0,662-0,958).

#### 3.1.1. Introducción

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) se basa en la sintomatología motora; sin embargo, los síntomas motores van acompañados o precedidos por una serie de manifestaciones no motoras, incluida la disfunción autonómica<sup>1</sup>. En las enfermedades con cuerpos de Lewy hay una afectación temprana del sistema nervioso autónomo periférico, como se ha demostrado en estudios anatomopatológicos<sup>2,3</sup>, en estudios autonómicos cardíacos con imagen funcional<sup>3,4</sup>, o en otros test de evaluación de la función cardiovascular<sup>1,3,5</sup>. La gammagrafía cardíaca con [<sup>123</sup>I]-metayodobencilguanidina es la prueba de función autonómica más usada para el diagnóstico de la EP en el ámbito clínico<sup>6</sup>. La biopsia de diferentes órganos, incluyendo la biopsia cutánea, también se ha validado para este propósito<sup>7,8</sup>. Las biopsias de piel muestran que en la EP existe una denervación autonómica en vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas, corpúsculos de Meissner y músculo piloerector. Esta denervación es predominantemente noradrenérgica e incluye depósitos de alfa-sinucleína<sup>7-9</sup>.

El control de la temperatura corporal depende en gran medida de la piel, con o sin control central, a través de la sudoración y el tono vasomotor del plexo subcutáneo arteriolar, controlados por el sistema nervioso simpático<sup>10</sup>. La termorregulación está alterada en la EP por una afectación central y/o periférica del sistema nervioso autónomo<sup>11,12</sup>. Muchos pacientes

con EP tienen problemas de sudoración e intolerancia térmica. Pueden experimentar fenómenos de manos frías, que se han relacionado con vasoconstricción prolongada debido a una hipersensibilidad noradrenérgica postdenervación<sup>13</sup>. Esta alteración del reflejo vasomotor cutáneo, medida con flujometría doppler, es común en las enfermedades con cuerpos de Lewy después de diferentes estímulos adrenérgicos<sup>12</sup>.

La termografía por infrarrojos de alta definición se utiliza actualmente para el estudio de algunas enfermedades que cursan con una disfunción vasomotora cutánea, incluido el síndrome de Raynaud<sup>14,15</sup> y la polineuropatía diabética<sup>16,17</sup>. Varios autores han combinado la termografía con un estímulo adrenérgico como el frío (test de respuesta al frío o *cold stress test*, CST) para cuantificar la reducción térmica en relación con la vasoconstricción simpática y la posterior recuperación térmica<sup>14,16,18</sup>, que generalmente se encuentra alterada en las neuropatías autónomas<sup>16</sup>. La temperatura cutánea registrada con termografía constituye un marcador indirecto del flujo sanguíneo, como se ha verificado mediante flujometría doppler con test de respuesta al frío (inmersión de una mano en agua fría)<sup>18</sup>.

Nuestra hipótesis es que la alteración del sistema nervioso autónomo periférico en la EP puede manifestarse como una termorregulación cutánea anómala. Evaluamos si el registro termográfico de las manos con CST puede, potencialmente, evaluar la disfunción autonómica cutánea en la EP.

### **3.1.2. Materiales y Métodos**

#### **Sujetos**

Se realizó un estudio piloto transversal con 35 sujetos adultos: 15 pacientes con enfermedad de Parkinson que cumplieran los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros del Reino Unido (*UK Brain Bank*) y con denervación cardíaca simpática posganglionar corroborada por una gammagrafía reciente (<6 meses antes) con [<sup>123</sup>I]-MIBG<sup>19</sup>, seleccionados por muestreo de conveniencia entre los participantes de un estudio previo sobre evaluación del sistema nervioso autónomo en nuestra unidad; y 20 familiares sanos de los pacientes como controles. Todos los pacientes tenían EP esporádica de inicio tardío (más de 54 años) y estaban en tratamiento con L-dopa y/o con agonistas dopaminérgicos no ergóticos. Los criterios de exclusión para todos los participantes del estudio fueron: antecedentes de infarto agudo de miocardio; hábito tabáquico; fiebre y/o infección en las 2 semanas previas; diagnóstico de diabetes mellitus con  $\geq 10$  años de evolución o en tratamiento con insulina  $\geq 5$  años; polineuropatía clínica de cualquier origen; endocrinopatías (patología de tiroides o glándulas

suprarrenales, etc.), enfermedad de cualquier tipo grave o inestable, patología vascular arterial (síndrome de Raynaud, síndrome del desfiladero torácico, etc.) o enfermedad del tejido conectivo (por ejemplo, esclerodermia) que puedan afectar a la temperatura de la piel; y tratamiento con agonistas/bloqueantes adrenérgicos, neurolépticos o terapia hormonal. Otros criterios de exclusión para los controles fueron: presencia de cualquier enfermedad neurológica o síntomas que sugieran un trastorno de conducta del sueño REM, hipotensión ortostática, deterioro cognitivo o parkinsonismo.

### **Aprobación del protocolo del estudio, registro y consentimiento informado**

Los procedimientos utilizados fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, bajo la Declaración de Helsinki sobre investigación clínica internacional con humanos. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

### **Diseño del estudio**

Todos los participantes fueron examinados al inicio del estudio, recopilando datos sobre parámetros antropométricos (peso y altura), temperatura timpánica, frecuencia cardíaca y presión arterial en cada brazo. Las principales variables clínicas independientes fueron: estadio de Hoehn y Yahr (H&Y), duración de la enfermedad, fenotipo (tremórico, rigidakinético y mixto), lateralidad predominante de la sintomatología motora, dosis diaria equivalente de L-dopa (LED), calculada como se ha descrito previamente en la literatura<sup>19</sup>, hipotensión ortostática (disminución de la presión arterial sistólica / diastólica de  $\geq 20/10$  mmHg durante el test de ortostatismo), escala autonómica SCOPA (rango 0-50, mayor puntuación equivale a mayor disautonomía), índice corazón/mediastino (ICM) tardío en la gammagrafía cardiaca y puntuación en la prueba de olfacción (*Brief Smell Identification Test* [B-SIT]) (rango 0-12). Otras variables consideradas fueron la presencia de diabetes mellitus o hipertensión arterial.

### **Protocolo de termografía infrarroja y test de respuesta al frío (CST)**

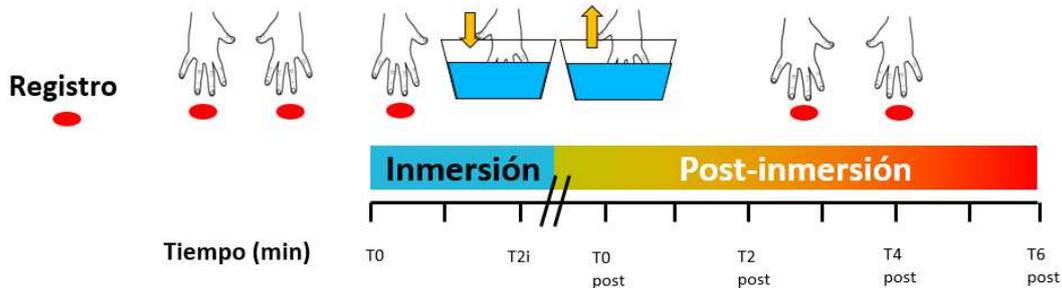
La prueba se llevó a cabo en una sala de 10 m<sup>2</sup> (laboratorio de sistema nervioso autónomo) a una temperatura de 22±1°C y una humedad del aire de aproximadamente 50 ± 10%. Los participantes se sometieron al menos a 15 minutos de aclimatación en la sala antes de realizar la prueba. Los pacientes se encontraban bajo el efecto de la medicación antiparkinsoniana (estado *on*).

Para la grabación termográfica se utilizó una cámara infrarroja modelo *ThermoVision A320G Researcher*, que ofrecía una sensibilidad de 0,07-30°C de diferencia entre lecturas sucesivas. En el estudio se programó un rango entre 18°C y 40°C. Para la filmación, a 8 fotogramas por

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 1

segundo, la cámara se colocó en el centro de la habitación en un trípode a una altura de 110 cm y distancia de las manos de 100 cm. En todo momento se siguieron las recomendaciones y protocolos publicados para los estudios de termografía aplicados a la medicina<sup>15</sup>.

Los participantes estaban sentados con los codos apoyados sobre una mesa y las manos colgando, sin contacto con la superficie de la mesa y con un ángulo de 60° con la cámara. Después de adquirir las imágenes térmicas basales ( $T_0$  pre-inmersión) del dorso de ambas manos, se les pidió a los participantes que sumergieran, durante 2 minutos, la mano correspondiente protegida con un guante de látex hasta el nivel de la muñeca (mano sumergida, MS), en un recipiente con agua fría ( $3 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Anteriormente se les había indicado que avisaran cuando comenzaban a sentir dolor debido al frío, registrándose el tiempo transcurrido (segundos). Al mismo tiempo, se obtuvo un registro de termografía continuo de la mano no sumergida contralateral (MNS) durante 2 minutos durante el CST (inmersión) y durante los 6 minutos posteriores (prueba A)<sup>20</sup>. Después de la inmersión, se extrajo del agua la MS y se retiró cuidadosamente el guante, obteniendo un registro termográfico adicional durante 6 min después de la inmersión (Prueba B). La MNS fue la mano dominante o la mano con menor afectación motora en el caso de los pacientes con EP.



**Figura 3.1.1.** Resumen del protocolo del test de respuesta al frío (CST). Durante 2 minutos se registra termográficamente la mano no sumergida (inmersión), posteriormente se extrae del agua la mano sumergida y se registra la recuperación térmica en ambas manos durante 6 minutos (post-inmersión). El punto rojo indica la mano que está siendo registrada termográficamente.  $T_0$ : temperatura pre-inmersión;  $T_{2i}$ : a los 2 min de inmersión;  $T_{0post}$ : temperatura post-inmersión inmediata;  $T_{2post}$ ,  $T_{4post}$  y  $T_{6post}$ : temperatura a los 2, 4 y 6 min post-inmersión.

Para el análisis termográfico por parte de un observador, con ocultamiento para el tipo de paciente, se utilizó el software Researcher TermaCAMP 2.9. La temperatura de la piel se calculó seleccionando seis regiones de interés (ROIs) tal y como se ha descrito previamente en la literatura<sup>14</sup>. Los principales ROIs fueron el dorso del tercer dedo a nivel de la falange distal ( $1,75 \text{ cm}^2$ ) y el dorso de la muñeca ( $5 \text{ cm}^2$ ); los otros puntos se localizaron en el dorso de la falange distal del resto de los dedos de la mano. El gradiente dorso-distal (DDD) se calculó

sustrayendo la temperatura del dorso del tercer dedo de la temperatura de la muñeca<sup>14</sup>. La asimetría térmica se calculó como la diferencia en valor absoluto de la temperatura entre ambas manos. En relación con el CST se registraron los cambios de temperatura en el dorso del tercer dedo en ambas pruebas (A y B) cada 2 minutos. El coeficiente de recuperación de temperatura cutánea (RR) a los 6 minutos, medido en el dorso del tercer dedo se calculó como:  $RR = (T_{6\text{post}} - T_{0\text{post}})/(T_{0\text{pre-inmersion}} - T_{0\text{post}}) \times 100 (\%)^{21}$ .

### **Análisis estadístico**

Para comprobar la normalidad se aplicó el test de Kolmogorow-Smirnov. Las características basales entre ambos grupos (EP y controles) se compararon mediante el test U de Mann-Whitney (variables cuantitativas) y la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas. La asociación con las variables principales se realizó mediante análisis no paramétrico usando el coeficiente de correlación de Spearman. Se aplicó un modelo general lineal para medidas repetidas (ANOVA) para el análisis de las temperaturas basales de los 6 ROIs (intrasujeto) y para el análisis de la variable principal dependiente (temperatura en dorso del tercer dedo), considerando los grupos (EP/controles) como factor entre grupos y el tiempo como factor intra-sujeto. En la prueba A se realizaron 6 medidas de temperatura sucesivas ( $T_0$ : pre-inmersión,  $T_{2i}$ : a los dos minutos de inmersión,  $T_{0\text{post}}$ : inmediatamente post-inmersión,  $T_{2\text{post}}$ ,  $T_{4\text{post}}$  y  $T_{6\text{post}}$ : 2, 4 y 6 minutos post-inmersión) y 4 en la prueba B ( $T_{0\text{post}}$ ,  $T_{2\text{post}}$ ,  $T_{4\text{post}}$  y  $T_{6\text{post}}$ ) (ver figura 3.1.1). Se aplicó un análisis de regresión lineal multivariante para controlar los posibles factores de confusión (edad, sexo, mes del estudio y temperatura basal). En ambas pruebas se calcularon la sensibilidad y la especificidad para diferenciar entre EP y controles usando una curva ROC (*receiver-operating-characteristic*) aplicando condiciones no paramétricas. Todos los test aplicados fueron de dos colas, y se consideró necesaria un valor de  $p < 0,05$  para alcanzar significación estadística.

### **3.1.3. Resultados**

#### **Características basales**

En la tabla 3.1.1. se muestran las características basales de los pacientes con EP y denervación cardiaca determinada mediante la gammagrafía. Para la gammagrafía cardiaca con <sup>123</sup>I-MIBG el valor normal del índice H/M tardío fue  $2,03 \pm 0,32$ , con un punto de corte en  $1,51^{19}$ . La tabla 3.1.2. enumera todas las características basales incluyendo la termografía. Todos los pacientes eran diestros. Los pacientes con EP tenían una edad más avanzada que los controles ( $71,8 \pm 5,94$  vs.  $67,1 \pm 7,13$  años;  $p = 0,036$ ) y mostraron hiposmia subjetiva con mayor frecuencia ( $67\%$  vs.  $14\%$ ;  $p=0,002$ ). No hubo diferencias entre ambos grupos en la frecuencia cardiaca

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 1

( $p=0,281$ ) o en la tensión arterial sistólica ( $p=0,175$ ) o diastólica ( $p=0,358$ ). No se detectaron diferencias significativas en la tensión arterial entre ambos brazos de los participantes. Ambos grupos se distribuyeron homogéneamente entre los diferentes meses del año a lo largo del estudio.

**Tabla 3.1.1.**

	Parkinson (n=15)
Edad (años; media±DE)	71,8 ± 5,94 (60-81)
Sexo (V/M)	9/6
Estadio de H&Y (mediana y rango)	2 (1-3)
Tiempo de evolución (años; media±DE)	5,93 ± 3,03 (1-12)
LED (mg; media±DE)	618,8±273,78
Fenotipo (T/R-A/Mixto)	5/2/8
Lateralidad (Dcho/Izq/Simétrico)	8/7/0
Hipotensión ortostática (sí/no)	4/11
B-SIT (media±DE)	7,07 ± 2,94
ICM tardío (media±DE)	1,29 ± 0,21
SCOPA-AUT total (media±DE)	18,36 ± 12,38
SCOPA-AUT (ítems intolerancia al calor/frío)	1,27 ± 2,28

Tabla 3.1.1. Características basales del grupo EP. Los valores se expresan en media ± desviación estándar (DE). H&Y: Hoehn y Yahr, B-SIT: brief smell identification test, ICM: índice corazón/mediastino.

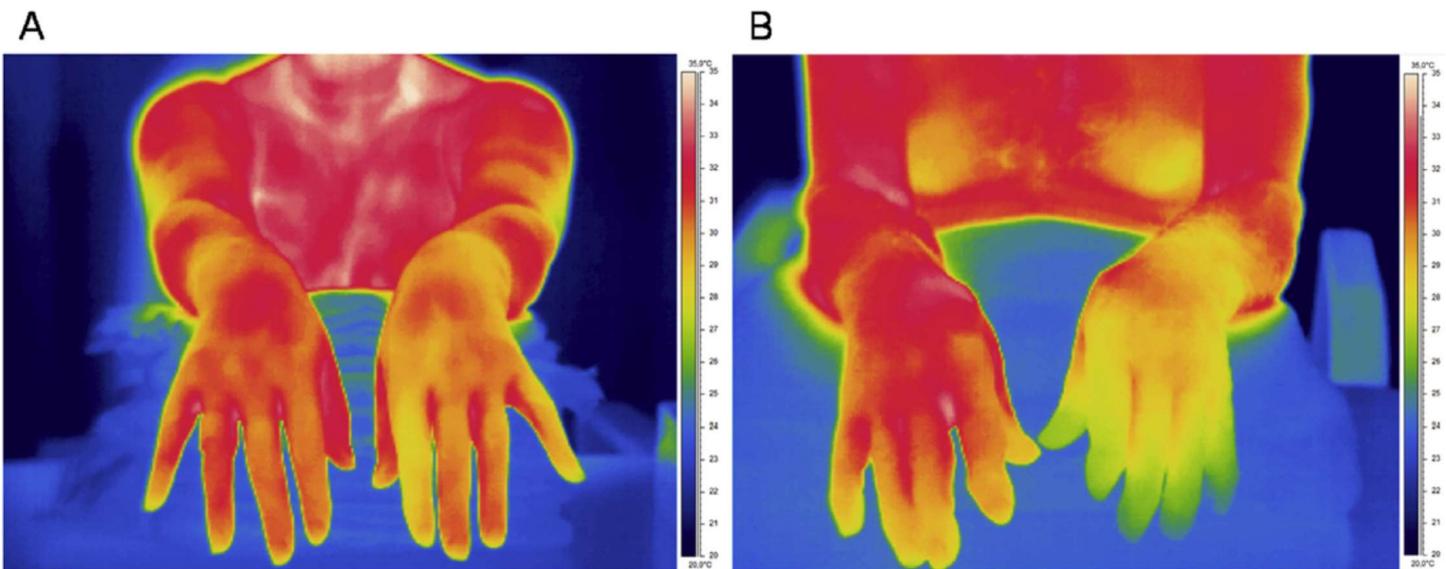
La termografía basal de ambas manos de los participantes del estudio mostró que 51/70 manos (73%) tenían un gradiente térmico característico en los 6 ROIs [ $F(2,109) = 46,69$  ( $p < 0,0001$ )] , con menor temperatura en el dorso del quinto dedo seguido en orden ascendente de los dedos cuarto, tercero, segundo, primero y del dorso de la muñeca. En comparación con los controles se evidenció que los pacientes con EP tenían una menor temperatura basal en las manos ( $p = 0,037$ ), un mayor DDD ( $p = 0,036$ ) y una mayor asimetría térmica entre las manos ( $p = 0,0001$ ), sin relación con la lateralidad motora (figura 3.1.2).

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 1

**Tabla 3.1.2.**

	Parkinson (n=15)	Control (n=20)	p
Edad (años±DE)	71,80 ± 5,94 (60-81)	67,10 ± 7,13 (57-84)	0,036
Sexo (V/M)	9/6	9/11	0,380
IMC	29,6 ± 2,94	28,01 ± 3,81	0,232
HTA (Sí/No)	1/14	6/14	0,199
Diabetes (Sí/No)	1/14	0/20	0,105
TCSREM (Sí/No)	4/11	0/20	0,04
Hiposmia (Sí/No)	10/5	2/18	0,002
T <sup>a</sup> timpánica (°C)	36,52 ± 0,53	36,38 ± 0,43	0,277
T <sup>a</sup> recipiente (°C)	3,26 ± 1,37	3,32 ± 1,19	0,86
T <sup>a</sup> manos <sup>a,b</sup> (°C)	29,58 ± 3,13	31,12 ± 3,49	0,037
T <sup>a</sup> tercer dedo <sup>a</sup> (°C)	29,11 ± 3,50	30,87 ± 3,86	0,042
DDD <sup>a</sup> (°C)	2,41 ± 2,13	1,32 ± 2,33	0,036
DDD invertido (sí/no, %)	6/30 (32,5%)	13/40 (20%)	0,244
Asimetría térmica <sup>c</sup> (°C)	1,19 ± 0,73	0,47 ± 0,53	0,0001

Tabla 3.1.2. Características basales de ambos grupos. IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; TCSREM: Trastorno de conducta del sueño REM, DDD: gradiente dorso-distal. DDD invertido: menor temperatura en dorso de la muñeca que a nivel distal del tercer dedo. El valor de p fue calculado entre ambos grupos utilizando la prueba de Chi-cuadrado o el test de Fisher (variables categóricas) o U de Mann-Whitney para las cuantitativas. Los valores de p considerados significativos se muestran en negrita. <sup>a</sup> Media de ambas manos, <sup>b</sup> temperatura media de los 6 ROIs de la mano, <sup>c</sup> asimetría térmica: diferencia absoluta de temperatura entre ambas manos (suma de temperaturas de los 6 ROIs).



**Figura 3.1.2.** Imágenes de termografía basales de ambas manos de un sujeto control (A) y un paciente con EP (B), con el uso de una paleta de colores estilo arcoíris. El paciente con EP muestra una mayor asimetría térmica entre ambas manos.

En pacientes con EP no se encontró asociación entre las variables termográficas iniciales y el estadio de H&Y, la duración de la enfermedad, el fenotipo parkinsoniano, la lateralidad de los síntomas motores, B-SIT, la presencia de hipotensión ortostática ni el ICM tardío; mientras que se encontró una asociación significativa entre LED y DDD ( $r = -0,623$ ;  $p = 0,013$ ). Además, una puntuación más alta en SCOPA-AUT se correlacionó con una menor temperatura basal del tercer dedo ( $r = -0,783$ ;  $p = 0,001$ ) y, por lo tanto, con un DDD mayor ( $r = 0,724$ ;  $p = 0,008$ ) para la mano con menor afectación motora. La regresión lineal mostró que la escala SCOPA-AUT era un buen predictor de la temperatura basal del tercer dedo ( $\beta_1 = -0,75$ ;  $t = 3,96$ ;  $p = 0,007$ ), después de controlar por edad, fenotipo, estadio H&Y e ICM tardío ( $r^2$  ajustado = 0,53). Encontramos una tendencia no significativa hacia una mayor puntuación en los ítems de intolerancia calor/frío de la escala SCOPA-AUT y un mayor DDD ( $r = 0,507$ ;  $p = 0,054$ ).

### **Test de respuesta al frío (CST)**

#### Prueba A. Estudio termográfico de la MNS durante la inmersión de la mano contralateral y la fase post-inmersión.

La MNS fue la mano derecha en todos los controles y en siete pacientes con EP (el lado menos afectado). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las temperaturas para la interacción entre los grupos y los puntos temporales:  $F(5, 29) = 5,29$ ,  $p = 0,001$ ;  $\eta^2$  parcial = 0,447 (Fig. 3.1.3.), y hubo un efecto principal significativo para el tiempo (intra-sujeto) [ $F(5, 29) = 13,17$ , ( $p < 0,0001$ )], pero no entre grupos ( $p = 0,385$ ). Los pacientes con EP no mostraron el mismo enfriamiento en el tercer dedo que los controles durante la inmersión de 2 minutos de la mano contralateral, ni tampoco el rebote térmico final registrado a los 6 minutos post-inmersión. El descenso térmico promedio en los controles fue  $0,75^\circ\text{C}$  menor que en los pacientes con EP (IC 95%  $-0,42$  a  $-1,08^\circ\text{C}$ ;  $p > 0,0001$ ) después de ajustar por sexo ( $r^2$  ajustado = 0,44), independientemente de la temperatura basal, edad y mes el estudio: descenso térmico a los 2min ( $Y$ ) =  $-0,12 - 0,32 \cdot \text{sexo femenino} - 0,75 \cdot \text{Grupo control}$ .

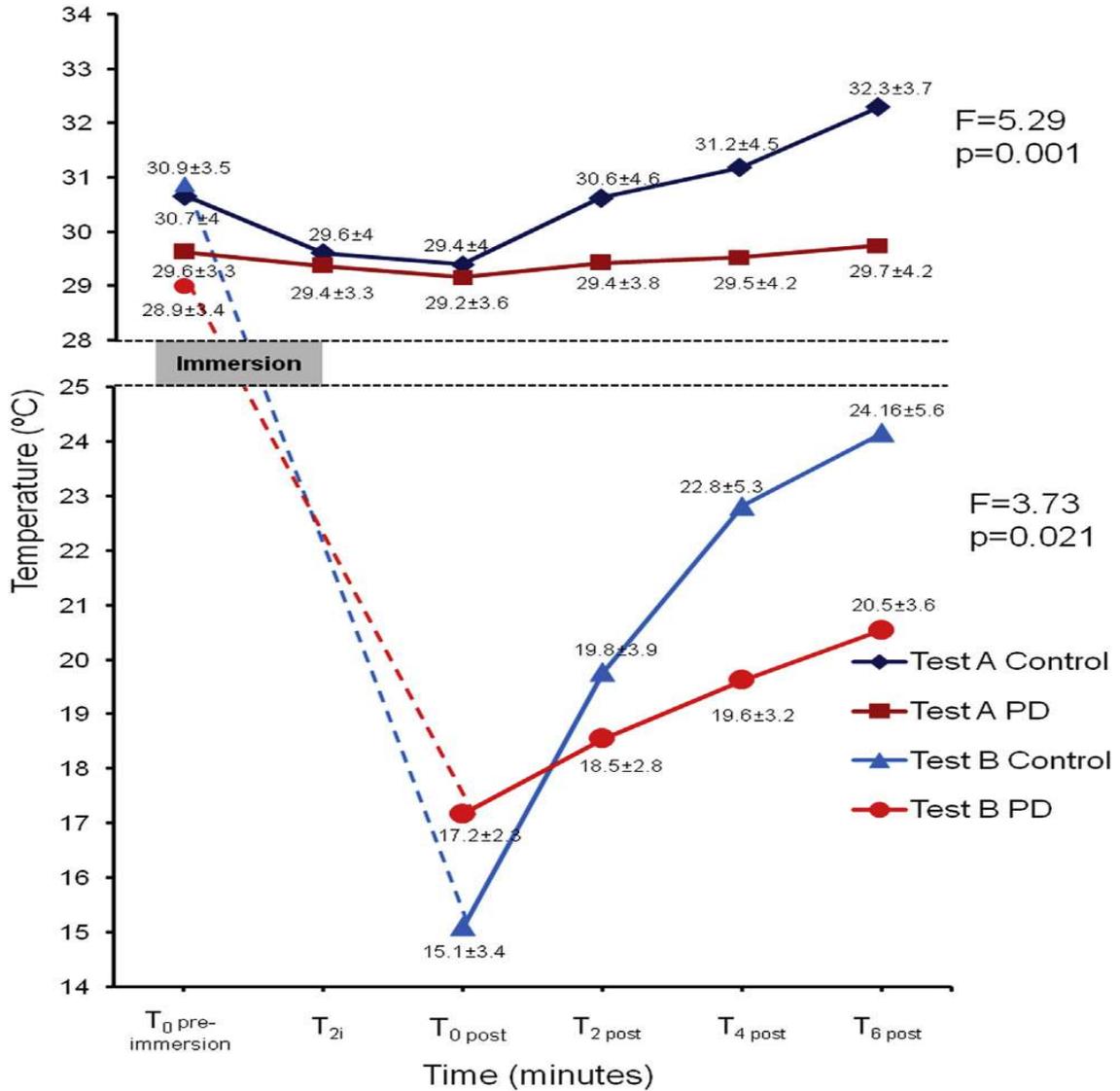
El descenso térmico permitió diferenciar a los dos grupos (AUC = 0,897; IC 95% 0-796-0,998);  $-0,7^\circ\text{C}$  fue el punto de corte con mayor sensibilidad [0,87 (IC95% 0,62-0,96)] y especificidad [0,80 (IC 95% 0,58-0,92)].

#### Prueba B. Estudio termográfico de la MS en la fase post-inmersión.

El grupo EP mostró una disminución térmica menor ( $T_{0\text{pre-inmersión}} - T_{0\text{post}}$ ) frente al grupo control en el tercer dedo de la MS inmediatamente tras la inmersión ( $-11,81 \pm 2,98$  vs.  $-15,75 \pm 4,41^\circ\text{C}$ ;  $p = 0,013$ ). Hubo diferencias estadísticamente significativas en las temperaturas para la interacción entre los grupos y los puntos temporales:  $F(3, 31) = 3,73$ ,  $p = 0,021$ ;  $\eta^2$  parcial = 0,265 (Fig. 3). Hubo un efecto principal significativo para el tiempo (intra-sujeto) [ $F(3, 31) =$

CAPÍTULO EXPERIMENTAL 1

30,90 ( $p < 0,0001$ )), pero no entre los grupos ( $p = 0,227$ ). Además, los pacientes con EP mostraron una recuperación térmica más lenta que los controles durante la fase post-inmersión de 6 minutos.



**Figura 3.1.3.** Test de respuesta al frío (CST). Prueba A: respuesta indirecta en MNS (tercer dedo) durante la inmersión de la MS y en la fase post-inmersión. Prueba B: Recuperación térmica en MS (tercer dedo) tras el CST. MS: mano sumergida. MNS: mano no sumergida.  $T_0$ : temperatura pre-inmersión;  $T_{2i}$ : a los 2 min de inmersión;  $T_{0post}$ : temperatura post-inmersión inmediata;  $T_{2post}$ ,  $T_{4post}$  y  $T_{6post}$ : temperatura a los 2, 4 y 6 min post-inmersión.

El RR medio de los controles a los 6 minutos fue un 25% mayor que el de los pacientes con EP (IC 95%: 8,46-41,91%;  $p = 0,004$ ), independientemente de la edad y el sexo ( $r^2$  ajustado = 0,20):  $RR_{6min}(Y) = 29,44 + 25,19 * Grupo\ control$ .

El RR a los 6 minutos después de la inmersión fue menor en los pacientes con EP que en los controles ( $29 \pm 17\%$  vs.  $55 \pm 28\%$ ,  $p = 0,002$ ), y esta variable también sirvió para diferenciar

entre los grupos (AUC = 0,810; IC95% 0,662-0,958); 37% fue el punto de corte de RR con la sensibilidad [0,87 (IC95% 0,62-0,96)] y especificidad más alta [0,75 (IC95% 0,53-0,89)].

Los pacientes con EP indicaron aparición de dolor durante la inmersión con menos frecuencia que los controles (18% frente a 71%,  $p = 0,008$ ).

Los resultados de ambas pruebas (A y B) fueron independientes de las principales características de la EP, incluidos BSIT, hipotensión ortostática e ICM tardío.

### 3.1.4. Discusión

El principal hallazgo de este estudio es que la termografía de las manos diferencia entre pacientes con EP con denervación simpática cardíaca y controles, tanto en situación basal como con el test de respuesta al frío.

Durante el CST de la mano contralateral (prueba A), los pacientes con EP no mostraron el enfriamiento normal ni el rebote térmico de la MSN observado en los controles. Además, después de la inmersión (prueba B), la reducción y recuperación térmicas fueron menores en la MS de los pacientes que en el de los controles. En ambas pruebas, el descenso térmico menor en la MSN (prueba A) y la recuperación térmica más lenta en la MS (prueba B) demostraron permitieron diferenciar entre pacientes con EP y controles. Nuestros resultados concuerdan con estudios previos utilizando flujometría láser doppler durante la activación simpática para detectar cambios en el flujo sanguíneo cutáneo. El reflejo vasomotor cutáneo se encuentra característicamente reducido en la EP, a nivel local o a distancia, con diferentes estímulos adrenérgicos, que incluyen el CST<sup>22</sup>, estímulos eléctricos<sup>11</sup>, inspiraciones profundas, cálculos aritméticos y/o ejercicio<sup>12</sup>. A diferencia de nuestros hallazgos, el estudio de Akaogi et al.<sup>12</sup> mostró una relativa conservación del reflejo vasomotor cutáneo en pacientes con EP en comparación con aquellos con demencia con cuerpos de Lewy o EP con demencia, que probablemente tienen una mayor disautonomía, como es el caso de nuestros pacientes con denervación cardíaca simpática. Además, el CST podría provocar una mayor respuesta vasomotora en comparación con otros tipos de estímulos adrenérgicos. De hecho, en sujetos sanos, el frío produce una vasoconstricción directa, con una reducción en el flujo sanguíneo y en la temperatura de la piel expuesta (respuesta directa)<sup>23,24</sup>, así como una vasoconstricción refleja generalizada<sup>24</sup> por una respuesta del sistema nervioso central al estímulo de los receptores y nociceptores sensibles al frío<sup>20</sup>. En nuestro estudio, el menor enfriamiento en la MNS durante el CST de los pacientes con EP probablemente guarda relación con una denervación cutánea simpática postganglionar<sup>7</sup>. Sin embargo, también puede ser debido a una posible disfunción autonómica central (núcleo del rafe)<sup>25</sup> y del sistema nociceptivo<sup>9</sup>. De hecho, el umbral doloroso para el frío fue mayor en los pacientes con EP que en los controles. El

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 1

menor descenso térmico y la tasa de recuperación más lenta después del CST en pacientes con EP (prueba B) apuntan a una vasoconstricción ineficiente y prolongada, respectivamente. De hecho, se ha demostrado en estos pacientes, que la vasodilatación posterior a una vasoconstricción arterial inducida por estímulo eléctrico se encuentra enlentecida<sup>13</sup>.

Además, la temperatura media basal en las manos fue menor en el grupo con EP que en los controles sin que existieran diferencias en la temperatura timpánica, que refleja principalmente la temperatura central, lo que puede respaldar la preponderancia de la afectación autonómica periférica sobre la central en esta enfermedad. Este hallazgo coincide con un estudio previo en el que se describió que los pacientes con EP tendían a presentar una menor temperatura en las manos que los controles<sup>25</sup>. Nuestros resultados también mostraron mayor DDD en los pacientes con EP, debido a una temperatura distal más baja, y mayor asimetría térmica, independientemente de la lateralidad motora. Esta asimetría térmica era mayor de 1°C en el grupo EP, en comparación con la diferencia normal de  $\leq 0,5^\circ\text{C}$  que suele encontrarse en sujetos sanos<sup>26</sup>. Estas alteraciones son similares a la disfunción vasomotora del síndrome de Raynaud<sup>14</sup>. Por lo tanto, la asimetría térmica entre las manos y la temperatura cutánea más baja a nivel distal (tercer dedo) podría atribuirse a una vasoconstricción prolongada y desigual (hipersensibilidad adrenérgica post-denervación), independientemente de las principales características de la EP (estadio evolutivo, tiempo de evolución fenotipo, LED y lateralidad). Esta falta de relación entre la disfunción autonómica y la afectación motora ya se ha descrito con anterioridad en la bibliografía<sup>4</sup>. No se encontró tampoco asociación entre las variables termográficas y la presencia de hiposmia (B-SIT) o denervación cardíaca (ICM tardío), aunque este último puede deberse a un efecto techo. Sin embargo, sí se observó una correlación entre la menor temperatura en el dorso del tercer dedo y mayor afectación autonómica en la escala SCOPA-AUT, incluyendo los ítems de intolerancia al calor/frío, lo que aporta un valor añadido a la termografía como marcador de disfunción autonómica.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que utiliza la termografía en pacientes con EP como un marcador de la disfunción simpática cutánea, aunque existen algunas limitaciones. Tratándose de un estudio piloto, el tamaño de la muestra fue pequeño, los criterios de selección fueron muy estrictos y se incluyeron sólo pacientes con EP de un estudio previo sobre evaluación del sistema nervioso autónomo, aunque esta homogeneidad nos permitió detectar diferencias entre los grupos. Sin embargo, se necesita profundizar con estudios con poblaciones más heterogéneas (parkinsonismo atípico, problemas reumatológicos, etc.) para validar nuestros resultados. Todos los pacientes fueron evaluados en estado *on* de medicación, lo que puede influir en la variación de la temperatura; sin embargo, la L-dopa tiene un efecto

vasomotor relativamente bajo y, en cualquier caso, principalmente vasodilatador<sup>27</sup>, que es el efecto opuesto al observado en nuestros pacientes; de hecho, aquellos con mayor dosis de l-dopa son los que mostraron un DDD más bajo. Aunque hubo diferencias de edad entre los grupos, este factor se controló en el análisis de regresión. Sin embargo, existe controversia respecto a si el reflejo vasomotor cutáneo en respuesta al frío varía con la edad<sup>24,28</sup>. En la literatura se han descrito diferentes métodos de CST<sup>21</sup>, pero está demostrado que 2 minutos de inmersión en agua fría (temperatura <5°C) y 6 minutos de recuperación post-inmersión son suficientes para producir una vasoconstricción con descenso de temperatura cutánea y determinar una adecuada recuperación térmica, respectivamente<sup>20,29</sup>. El dorso del tercer dedo se seleccionó como principal ROI porque su temperatura era intermedia con respecto a los otros dedos. Aunque el examinador responsable de delinear los ROI desconocía el tipo de paciente, no podemos descartar que se pudiera identificar a los pacientes con EP y temblor; no obstante, el análisis estadístico se realizó con ocultamiento del tipo de paciente. Con el fin de evitar el contacto con otras superficies, el registro se realizó con las manos elevadas, y ningún paciente presentó un temblor postural importante que impidiera el registro de los distintos ROIs. Sin embargo, todos los sujetos tenían pequeños movimientos de los dedos de las manos, lo que requirió correcciones menores en cada punto temporal de medida, problema que debería abordarse en estudios futuros para mejorar el estudio de las curvas térmicas. La MNS fue la mano con menor participación motora en la EP, evitando de este modo temblores graves y minimizando una hipotética influencia de la evolución de la enfermedad a nivel motor sobre la temperatura.

Los hallazgos de nuestro estudio indican que la técnica de termografía cutánea con estímulos adrenérgicos (por ejemplo, el CST) tiene un gran potencial en la evaluación del reflejo vasomotor cutáneo y, por lo tanto, puede ser útil en la detección de la disfunción simpática de la piel en EP o en fase prodrómica. También tiene la ventaja de ser una herramienta no invasiva, sencilla y precisa. Esta técnica debería validarse en futuros estudios con mayor número de pacientes con EP y otros parkinsonismos, así como frente a la gammagrafía cardíaca con [<sup>123</sup>]-MIBG como herramienta diagnóstica.

### 3.1.5. Referencias

1. Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2014;20:S94-S98. doi:10.1016/S1353-8020(13)70024-5.
2. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:13-24. doi:10.1038/nrneurol.2012.242.

3. Minguéz-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, et al. Do  $\alpha$ -synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: A cohort study. *Neurology*. 2007;68:2012-18. doi:10.1212/01.wnl.0000264429.59379.d9.
4. Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J Neurol Sci*. 2011;310:118-122. doi:10.1016/j.jns.2011.04.011.
5. Palma J-A, Carmona-Abellan M-M, Barriobero N, et al. Is cardiac function impaired in premotor Parkinson's disease? A retrospective cohort study. *Mov Disord*. 2013;28:591-6. doi:10.1002/mds.25431.
6. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:494-500. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.01.009.
7. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman BSR.  $\alpha$ -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology*. 2013;81:1604-10.
8. Donadio V, Incensi A, Leta V, Mp G, Scaglione C. Skin nerve  $\alpha$  -synuclein deposits : a biomarker for idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 2014:1-17.
9. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*. 2008;131:1903-11. doi:10.1093/brain/awn102.
10. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 2010;109:1229-1238. doi:10.1152/jappphysiol.00407.2010.
11. Shindo K, Iida H, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, Shiozawa Z. Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:548-52.
12. Akaogi Y, Asahina M, Yamanaka Y, Koyama Y, Hattori T. Cardiovascular reflexes in 3 clinical forms of Lewy body disease. *Neurology*. 2009;73:59-65.
13. Shindo K, Kobayashi F, Miwa M, Nagasaka T, Takiyama Y, Shiozawa Z. Temporal prolongation of decreased skin blood flow causes cold limbs in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013;120:445-51. doi:10.1007/s00702-012-0884-x.
14. Pauling JD, Flower V, Shipley JA, Harris ND, McHugh NJ. Influence of the cold challenge on the discriminatory capacity of the digital distal-dorsal difference in the thermographic assessment of Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res*. 2011;82:364-8. doi:10.1016/j.mvr.2011.03.007.
15. Ring EFJ, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas*. 2012;33:R33-46. doi:10.1088/0967-3334/33/3/R33.
16. Bharara M, Viswanathan V, Cobb JE. Cold immersion recovery responses in the diabetic foot with neuropathy. *Int Wound J*. 2008;5:562-9. doi:10.1111/j.1742-481X.2008.00454.x.
17. Bagavathiappan S, Philip J, Jayakumar T, et al. Correlation between plantar foot temperature and diabetic neuropathy: a case study by using an infrared thermal imaging technique. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:1386-92. doi:10.1177/193229681000400613.

18. Stefańczyk L, Woźniakowski B, Pietrzak P, Majos A, Grzelak P. Comparison of thermography and Doppler sonography in the evaluation of the cold immersion test in women with excessive vasospastic reaction. *Med Sci Monit.* 2007;13 Suppl 1:121-128.
19. Escamilla-Sevilla F, Pérez-Navarro MJ, Muñoz-Pasadas M, et al. Diagnostic value of cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) scintigraphy in Lewy body disorders. *Neurologia.* 2009;24:170-76.
20. Isii Y, Matsukawa K, Tsuchimochi H, Nakamoto T. Ice-Water Hand Immersion Causes a Reflex Decrease in Skin Temperature in the Contralateral Hand. *J Physiol Sci.* 2007;57:241-248. doi:10.2170/physiolsci.RP007707.
21. Suzuki Y, Kobayashi M, Kuwabara K, Kawabe M, Kikuchi C, Fukuda M. Skin temperature responses to cold stress in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Brain Dev.* 2013;35:265-9. doi:10.1016/j.braindev.2012.04.003.
22. Kolev OI, Pedersson S, Nilsson G, Tibbling L. Cold caloric microcirculatory reflex disturbance in patients with Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 1997;7:81-3.
23. Kistler A, Mariauzouls C, von Berlepsch K. Fingertip temperature as an indicator for sympathetic responses. *Int J Psychophysiol.* 1998;29:35-41.
24. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol.* 2010;109:1221-28. doi:10.1152/jappphysiol.00298.2010.
25. Asahina M, Low DA, Mathias CJ, et al. Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2013;19:560-2. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.01.015.
26. Ruijs ACJ, Niehof SP, Selles RW, Jaquet JB, Daanen HAM, Hovius SER. Digital Rewarming Patterns After Median and Ulnar Nerve Injury. *J Hand Surg Am.* 2009;34:54-64. doi:10.1016/j.jhsa.2008.09.014.
27. Ludwig J, Remien P, Guballa C, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:742-5. doi:10.1136/jnnp.2006.103739.
28. Kingma BRM, Frijns AJH, Saris WHM, Van Steenhoven AA, Van Marken Lichtenbelt WD. Cold-induced vasoconstriction at forearm and hand skin sites: The effect of age. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109:915-21. doi:10.1007/s00421-010-1414-x.
29. Zaproudina N, Lipponen JA, Eskelinen P, Tarvainen MP, Karjalainen PA, Närhi M. Measurements of skin temperature responses to cold exposure of foot and face in healthy individuals: variability and influencing factors. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011;31:307-314. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01018.x.

## **3.2. CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2**

### **Monitorización circadiana multidimensional mediante un dispositivo ambulatorio en la enfermedad de Parkinson**



## 3.2. Monitorización circadiana multidimensional mediante un dispositivo ambulatorio en la enfermedad de Parkinson.

### Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) se asocia con varios síntomas no motores, que pueden preceder a su diagnóstico y constituir una importante fuente de fragilidad en esta población. La era digital incorporada al cuidado de la salud está permitiendo dar un salto cualitativo que supere las limitaciones de las técnicas de valoración subjetivas en la valoración de la EP. Esto se basa en el uso de nuevos biosensores portátiles que permiten mediciones frecuentes, cuantitativas, repetibles y multidimensionales con mínimas incomodidades e inconvenientes para los pacientes.

Se ha llevado a cabo un estudio transversal para evaluar un dispositivo de registro colocado en la muñeca, combinado con técnicas de aprendizaje automático para detectar alteraciones en los ritmos circadianos de sueño, actividad motora y temperatura de la piel, que pueden ser adecuados para la evaluación objetiva y no invasiva de pacientes con EP. Se registró continuamente la temperatura de la piel de la muñeca, la aceleración, el tiempo de movimiento, la posición de la mano, la exposición a la luz y los ritmos del sueño en doce pacientes con EP y doce controles sanos de la misma edad durante siete días consecutivos usando un dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria (MCA). Nuestro estudio demuestra que un dispositivo MCA multicanal es capaz de registrar información fiable y complementaria de las funciones motoras (aceleración y tiempo de movimiento) y no motoras más comunes (ritmos de temperatura de la piel y de sueño) que con frecuencia se ven alteradas en la EP. La aceleración durante el día (como índice de deterioro motor), el tiempo de movimiento durante el sueño (representativo de la fragmentación del sueño) y su relación (A/T) son los mejores índices para caracterizar objetivamente los síntomas más comunes de la enfermedad de Parkinson, pudiendo ser utilizados como un índice objetivo para evaluar el estado de los pacientes. Los índices de cronodisrupción, medidos como estabilidad interdiaria (IS), variabilidad intradiaria (IV), contraste día-noche (RA) y un índice integrado, el índice de función circadiana (CFI) están directamente relacionados con una baja relación A/T.

Nuestro trabajo abre camino para la implementación de nuevas tecnologías basadas en dispositivos portátiles, multisensor, objetivos y fáciles de usar, que permitirían cuantificar los ritmos circadianos en grandes grupos de pacientes con EP durante periodos prolongados de tiempo, mientras que al mismo tiempo se controlan los niveles de exposición a sincronizadores circadianos exógenos.

### 3.2.1. Introducción

Los avances en la monitorización circadiana y del sueño en los últimos 20 años, se han visto en parte limitados por la falta de herramientas objetivas capaces de cuantificar el sueño y la función circadiana de forma continua, sencilla y no invasiva. El desarrollo de dispositivos multisensor portátiles y de procedimientos matemáticos para cuantificar con precisión el sueño y la disrupción circadiana están asumiendo un papel importante en la medicina

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

personalizada al detectar hábitos de vida saludables y ayudar a diagnosticar y tratar diversas patologías, incluida la enfermedad de Parkinson<sup>1</sup>. El ritmo de sueño-vigilia y el estado del sistema circadiano se analizan actualmente mediante actimetría, combinada con algoritmos específicos para inferir los parámetros del sueño. Este procedimiento puede ser útil para detectar trastornos del sueño de origen circadiano, pero no permite determinar el sueño y los trastornos circadianos con precisión, debido a la baja especificidad de la actimetría, para detectar estados de vigilia inmóviles mientras el sujeto permanece acostado, y a la elevada influencia de las condiciones externas y la propia volición sobre el movimiento<sup>2</sup>. Además de la actividad motora, las técnicas más novedosas incluyen la temperatura de la muñeca (*wrist temperature*, WT) y la exposición a la luz para medir las fluctuaciones diarias en la propensión al sueño, la sincronización ambiental y el balance en el sistema nervioso autónomo<sup>3-5</sup>.

Mientras que la temperatura corporal central desciende antes del sueño y comienza a aumentar antes del despertar, la temperatura de la piel aumenta antes de acostarse y cae justo después del despertar, en estrecha asociación con el tono vasomotor de la piel bajo control autónomo<sup>3-6</sup>. De hecho, el registro de la WT combinada con actimetría se ha validado tanto en sujetos sanos como en pacientes con patologías del sueño, frente a los diarios de sueño<sup>3</sup> y a la polisomnografía (PSG), respectivamente<sup>7</sup>, para determinar el sueño y la cronodisrupción en condiciones de vida normales. Los estudios de validación también han demostrado una estrecha asociación entre el aumento de la WT vespertina y el comienzo de la secreción de melatonina (*dim light melatonin onset*, DLMO), sugiriendo que este ritmo puede ser una forma más simple de medir la fase circadiana que la cuantificación de la melatonina<sup>4</sup>. Además, el ritmo WT presenta un alto componente endógeno y está bajo influencia genética<sup>8,9</sup>, refleja la propensión al sueño<sup>6,10</sup> y también es importante para estimar el patrón circadiano de la presión arterial<sup>11</sup>.

La EP es un trastorno neurodegenerativo común caracterizado por síntomas motores que incluyen temblores, rigidez, inestabilidad postural y bradicinesia. Sin embargo, está acompañado o precedido por síntomas no motores que pueden constituir una fuente importante de fragilidad en esta población<sup>12</sup>. Las alteraciones sueño-vigilia en la EP son uno de los síntomas no motores más frecuentes e incapacitantes<sup>13</sup> y pueden ser secundarias a varios factores: síntomas motores reemergentes durante la noche, trastornos del estado de ánimo, medicación, nocturia, parasomnias y trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM); pero también pueden ser consecuencia de una alteración directa del ritmo circadiano causada por la neurodegeneración en sí. El núcleo supraquiasmático parece estar relativamente intacto en

la EP, pero sus vías nerviosas y el hipotálamo circundante están más afectados<sup>14,15</sup>. Además, en pacientes con EP temprana, hay evidencia de alteraciones en los niveles de melatonina y en la expresión de genes reloj<sup>16</sup>. Otros signos de alteración circadiana en la EP son un patrón no reductor (*non-dipper*) en la presión arterial y el deterioro del ritmo de la temperatura corporal central<sup>17,18</sup>.

Esta combinación de síntomas motores y no motores, la peculiaridad de las manifestaciones clínicas para cada paciente con EP, la evolución de la enfermedad y la evaluación de la efectividad del tratamiento hacen que la personalización sea imprescindible, y los dispositivos multisensor basados en técnicas de monitorización circadiana ambulatoria constituyen una herramienta única para acercar la *e-health* en esta patología. La Monitorización Circadiana Ambulatoria (MCA), un procedimiento propuesto por Ortiz-Tudela et al.<sup>3</sup>, se basa en una tecnología portátil que combina cuatro categorías de variables útiles para el seguimiento de patologías neurológicas complejas como la EP, ya que:

- 1) Es previsible que el ritmo de WT se deteriore en la EP, ya que se ha descrito en esta patología una afectación en la termorregulación de la piel distal, con una alteración de la respuesta vasoconstrictora a estímulos adrenérgicos<sup>19,20</sup>, así como alteraciones en el patrón de presión sanguínea normal<sup>11</sup>.
- 2) Las variables relacionadas con la actividad motora (aceleración integrada, tiempo en movimiento y posición estática de la mano) indican estados de vigilia y síntomas motores cardinales de la enfermedad de la EP. Exhiben una influencia genética menor que el ritmo de temperatura<sup>8</sup> ya que dependen más de los hábitos del sujeto que del reloj circadiano.
- 3) La variabilidad de la posición de la mano indica cambios en la postura del cuerpo cuando el paciente está acostado en la cama, lo que podría verse afectado paralelamente a la progresión de la EP.
- 4) La exposición a la luz, el sincronizador circadiano principal<sup>21</sup>. La luz también puede contrarrestar algunos síntomas circadianos y motores en la EP<sup>22</sup>.

Al combinar estas variables principales y subrogadas implementadas en un dispositivo MCA, los médicos e investigadores pueden tener acceso a un mapa inmediato y completo de la situación en la que se encuentran los ritmos circadianos motores, autonómicos y de sueño, que son útiles para avanzar en la investigación, el diagnóstico clínico y el tratamiento en pacientes con EP.

Teniendo en cuenta cómo la calidad de vida se ve afectada en la EP, existe una necesidad urgente de desarrollar y validar tecnologías ambulatorias para que la salud digital esté disponible para esta población de pacientes, y evaluar objetivamente el sueño, la actividad motora, la disrupción autonómica y los hábitos de vida. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es probar un dispositivo de muñeca para MCA, destinado a personalizar la evaluación de los múltiples síntomas que se manifiestan en enfermedades neurodegenerativas, como la EP.

### **3.2.2. Materiales y métodos.**

#### **Población de estudio**

Se realizó un estudio transversal con 24 voluntarios adultos: 12 pacientes con enfermedad de Parkinson, que cumplen los criterios de diagnóstico según el *UK Brain Bank* (grupo EP) y 12 controles sanos, que coinciden con las mismas características demográficas (grupo de control). Los pacientes con EP fueron seleccionados por muestreo de conveniencia entre los que asistieron a la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (HUVN). Se reclutaron controles sanos seleccionados entre familiares de estudiantes de la Universidad de Murcia. Ambos grupos fueron informados de la conveniencia de mantener su estilo de vida normal durante la semana de estudio y se registraron en condiciones de vida libre. Todos los participantes recibieron la información adecuada sobre el estudio y firmaron un formulario de consentimiento informado antes de su inclusión. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Murcia y HUVN. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Un paciente fue registrado longitudinalmente tres veces, antes, una semana después y seis meses después del inicio de la terapia con gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG), un tratamiento efectivo para la EP avanzada.

Todos los pacientes fueron tratados con L-dopa y / o agonistas dopaminérgicos. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de demencia o comorbilidad psiquiátrica grave, fiebre o infección en las últimas 2 semanas, hábito tabáquico actual o abuso de alcohol, diagnóstico de diabetes mellitus durante  $\geq 10$  años o en tratamiento con insulina durante  $\geq 5$  años, polineuropatía clínica, endocrinopatías (tiroidopatías o enfermedades de las glándulas suprarrenales), enfermedad arterial (Raynaud, síndrome del estrecho torácico), tratamiento con medicamentos para la somnolencia diurna excesiva (i.e. modafinilo), tratamiento con agonistas/bloqueantes adrenérgicos o una enfermedad del tejido conectivo que podría afectar la temperatura de la piel. Ninguno de los pacientes fue trabajador por turnos ni realizó viajes

transmeridianos durante el mes anterior. Los mismos criterios de exclusión se aplicaron al grupo de control, añadiéndose, además, el cumplimiento de los criterios para la exclusión de trastornos del estado de ánimo, como fueron el puntuar por encima de síntomas leves en cualquier escala de depresión y el uso de psicofármacos.

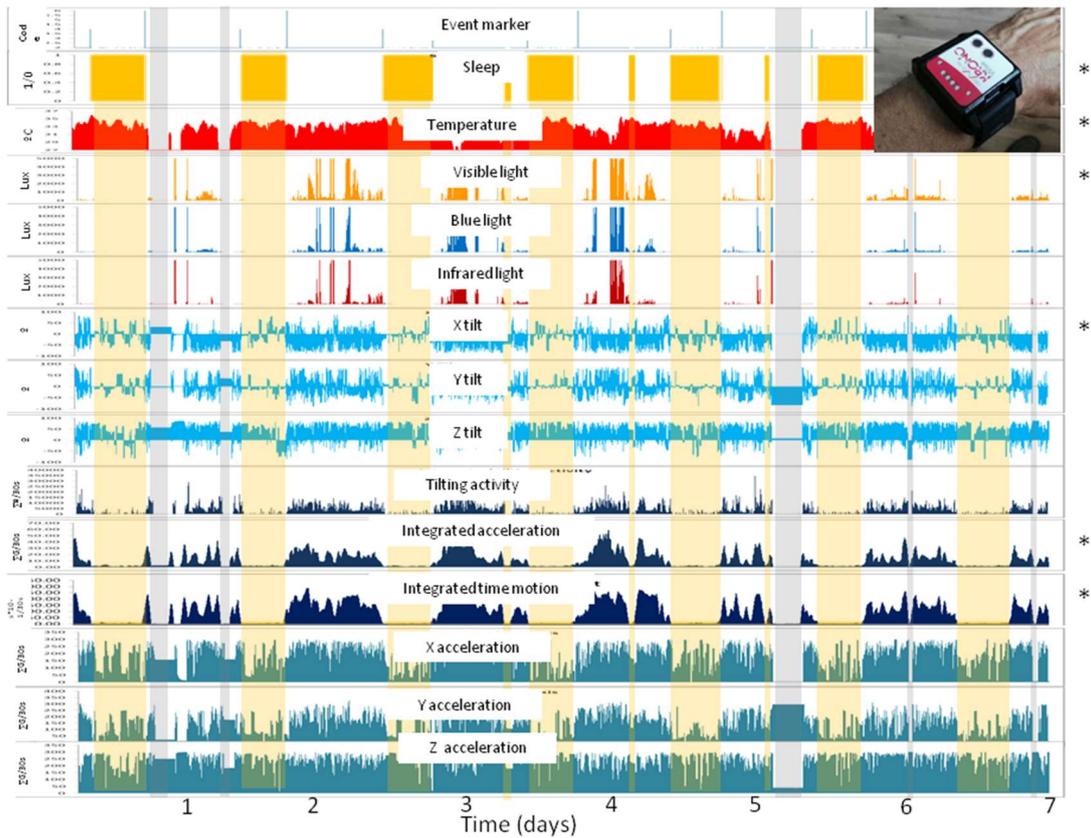
Entrevistadores capacitados evaluaron la gravedad de la EP según los estadios de Hoehn y Yahr. La discapacidad clínica de los pacientes se evaluó según la Escala Unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) y las correspondientes subescalas. Los pacientes con EP también completaron evaluaciones calidad de vida y de sueño utilizando la segunda versión de la Escala del Sueño de la enfermedad de Parkinson (PDSS-2) y el Cuestionario de Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson (PDQ-39). Los sujetos de ambos grupos completaron el Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) y la Escala de Somnolencia de Epworth (EES). La dosis equivalente de Levodopa (LED) se determinó en pacientes con EP utilizando protocolos estandarizados.

### **Dispositivo ambulatorio de control circadiano**

Se colocó un dispositivo pequeño, parecido a un reloj de pulsera, para la MCA, *Kronowise 3.0* (Kronohealth SL, España, Figura 3.2.1), en la mano menos afectada en pacientes con EP o en la mano no dominante en los controles, para reducir un posible enmascaramiento de la actividad motora sobre las variables circadianas. La temperatura de la piel de la muñeca, la aceleración motora triaxial, la postura de la muñeca, la exposición a la luz en tres bandas espectrales (visible, azul de 460-490nm e infrarrojo, > 800 nm) y un pulsador electrónico (marcador de eventos) se registraron continuamente a 10 Hz (aceleración), 1 Hz (temperatura de la piel y exposición a la luz) o 0,033 Hz (1 lectura por época) para la posición de la muñeca. Los datos fueron procesados y guardados en épocas de 30 s durante una semana. Se registraron y procesaron internamente un total de 23.000.000 de datos brutos s, y 230.000 de ellos se guardaron en un archivo txt para su posterior análisis.

El dispositivo Kronowise 3.0 está compuesto de:

- 1) Un sensor de temperatura, con una precisión de  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$  y una resolución de  $0,0635^{\circ}\text{C}$ , alojado en una cámara separada para evitar la interferencia térmica de la batería y los componentes electrónicos, con una placa de metal en contacto con la piel.



**Figura 3.2.1.** Descripción general de las quince variables registradas durante una semana completa por el dispositivo MCA en la muñeca de un paciente con EP, procesadas mediante el software Kronoware 10.0 (Kronohealth SL). De arriba a abajo: eventos; sueño (barras naranjas); temperatura de la piel en °C (barras rojas); luz visible, azul e infrarroja (barras naranja, azul y rojas, respectivamente) en luxes; inclinación de tres ejes (barras azules) °/época; cambios integrados de inclinación, aceleración y tiempo de movimiento (barras azul oscuro); y aceleración parcial de cada eje (barras verdes). Las barras grises indican "tiempo de retirada del dispositivo", mientras que la barra amarilla representa los períodos de sueño inferidos. Los asteriscos indican las variables seleccionadas para la caracterización circadiana y del sueño de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

- 2) Un acelerómetro MEMS triaxial calibrado con una sensibilidad lineal e igual a lo largo de los tres ejes, con un rango de  $\pm 2$  g y una sensibilidad de 0,001 g. El eje Y del dispositivo estaba alineado con el radio; el eje X se corresponde con la dirección radial-cubital y el eje Z con la palmar-dorsal. La frecuencia de muestreo predeterminada se estableció en 10 Hz. A partir del acelerómetro, se registraron un total de cinco grupos de variables relacionadas con actividad motora: a) inclinación de los ejes X, Y y Z, registrada como el ángulo entre cada eje y el plano horizontal, expresada en °, que permite detectar cambios de postura durante las condiciones de inmovilidad (i.e. sueño); b) la suma de los grados de cambio entre la posición del eje actual y la posición inmediatamente anterior; c) el área bajo la curva, que integra los valores de aceleración compuestos en cada época de 30 s; esta variable indica velocidad de movimiento y fuerza, pero no la duración o frecuencia del mismo; d) tiempo en

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

movimiento, calculado internamente como el tiempo acumulado por encima de un umbral (0,05 g) en períodos de 0,1 s, en el que se detectó un movimiento en cualquiera de los tres ejes; e) el área bajo la curva para la aceleración individual de cada uno de los ejes por separado X, Y y Z, con el fin de discriminar entre los tipos de actividad motora (i.e. caminar, correr, escribir, etc.).

- 3) Tres sensores de luz, en la parte frontal, determinan la luz visible, infrarroja y azul, con un rango comprendido entre 0,01 y 43.000 lux, 16 bits de resolución, un autoajuste interno según el nivel de luminancia y la supresión del parpadeo a 50 / 60 Hz. El sensor infrarrojo era sensible a la radiación de 800 a 1070 nm, mientras que el detector de luz azul estaba equipado con un filtro gaussiano, que elimina toda la radiación visible por debajo de 440 y más de 500 nm. Estas longitudes de onda coinciden con la sensibilidad de las células ganglionares de melanopsina retiniana (460-480 nm). La relación de luz infrarroja / visible permite determinar la fuente de luz (es decir, luz natural, fluorescente, infrarroja, incandescente o LED).

La comunicación con el dispositivo ACM se estableció utilizando el software Kronoware 10.0 (Kronohealth SL, España) a través de un puerto USB. Este software permite la inspección visual antes del análisis para eliminar artefactos y el cálculo de los parámetros circadianos básicos y de sueño. En este estudio se utilizaron cuatro dispositivos Kronowise calibrados, con diferencias mínimas en las variables registradas entre ellos (coeficiente de variación <4%). Los datos se convirtieron en un archivo de texto para su posterior análisis por el software cronobiológico *Circadianware*, implementado en la plataforma web *Kronowizard* (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia).

A partir de los datos proporcionados por el dispositivo ACM, seleccionamos las siguientes variables (Figura 3.2.1):

- a) Temperatura de la piel de la muñeca (WT), (como una variable representativa del balance autonómico a nivel de los vasos sanguíneos de la piel distal).
- b) Inclinación del eje X, que oscila entre 0 para máxima horizontalidad y 90 para máxima verticalidad.
- c) Aceleración del movimiento (variable indicativa de la velocidad con la que se realizan los movimientos).

d) Tiempo en movimiento, calculado como el tiempo, en períodos de 0,1 s, en el que se detectó un movimiento en cualquiera de los tres ejes. Esta información es particularmente útil para discriminar entre estados de sueño y vigilia.

e) Exposición a la luz visible, para determinar la intensidad y el tiempo de la principal entrada sincronizadora del sistema circadiano, el ciclo de luz-oscuridad.

### **Análisis de los datos**

Para caracterizar el patrón circadiano, se realizó un análisis no paramétrico como ya se ha descrito previamente<sup>3,6</sup>, que incluye:

-Estabilidad interdiaria (IS). Esta varía entre 0 para el ruido gaussiano y 1 para la estabilidad perfecta, donde el ritmo se repite exactamente, día tras día.

- Variabilidad intradiaria (IV), que indica la fragmentación del ritmo; sus valores oscilan entre 0 (cuando la variable no se fragmenta) y 2 (ruido gaussiano).

- El valor medio y el tiempo de las diez horas consecutivas con los valores más bajos (L10V y L10T, respectivamente) de WT y la probabilidad de dormir, y el valor medio y el tiempo de las diez horas consecutivas con los valores más altos (M10V y M10T, respectivamente) de aceleración, tiempo en movimiento y exposición a la luz. Todos estos parámetros son indicadores del grado de activación durante el día.

-El valor medio y el tiempo de las cinco horas consecutivas con los valores más bajos (L5V y L5T, respectivamente) de aceleración, tiempo de movimiento y exposición a la luz, y el valor medio y el tiempo de las cinco horas consecutivas con los valores más altos (M5V y M5T, respectivamente) de WT y la probabilidad de dormir. Estos parámetros son marcadores de la quietud y profundidad del período de sueño.

-La amplitud relativa normalizada (RA) se refiere a la diferencia entre M10V y L5V, dividida por la diferencia entre los dos percentiles extremos, Pc95th M10V-Pc5th L5V para aceleración, tiempo en movimiento y exposición a la luz. Estos percentiles se han calculado a partir de una población de 90 adultos de referencia analizados mediante el dispositivo KW3 (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia). Los valores de referencia para la aceleración fueron: 40 y 1 para los percentiles 95º y 5º, respectivamente; 200 y 2 para el tiempo en movimiento; y 3 y 0 para la exposición a la luz (log lux). Los valores de referencia se redondearon al número entero superior e inferior para el Pc95th y el Pc5th, respectivamente. Dado que la temperatura de la piel y la probabilidad de sueño muestran un patrón inverso al

de la actividad motora y la exposición a la luz, su RA se refirió a la diferencia entre M5V y L10V, considerando el percentil 95 para M5V y el percentil 5 para L10V, de acuerdo con la siguiente fórmula  $(M5V-L10V) / (Pc95th\ M5V-Pc5th\ L10V)$ . En este caso, los valores de referencia para los percentiles 95º y 5º de la temperatura de la piel fueron 35ºC - 30ºC y 1 y 0 para la probabilidad de dormir.

- La relación entre aceleración y tiempo en movimiento (A/T): M10V aceleración/L5V tiempo en movimiento.

### **Índice de función circadiana (CFI)**

El CFI se calculó para proporcionar información general sobre la robustez del sistema circadiano de un individuo<sup>3</sup>. Se calculó como el promedio de IS, IV y RA, pero previamente los valores de IV se invirtieron y se normalizaron entre 0 y 1. Por lo tanto, un CFI cercano a 1 indica un ritmo de amplitud alta, no fragmentado y estable.

### **Detección del sueño**

Para detectar automáticamente los períodos de sueño y vigilia, se calculó el algoritmo TAP<sup>3</sup> utilizando el sitio web de *Kronowizard* (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia). Según lo descrito por Ortiz-Tudela et al.<sup>3</sup>, el algoritmo TAP se basa en la normalización intra-sujeto de tres señales: temperatura de la piel de la muñeca, tiempo de movimiento y variabilidad de la inclinación del eje X por época. Dado que el ritmo de la temperatura de la piel es el inverso de la actividad motora y la variabilidad de la posición, WT se invirtió previamente, y por lo tanto las tres variables mostraron su máximo valor durante el día. La media aritmética de las tres variables normalizadas se calculó de tal manera que un valor 0 indicaba descanso profundo (sueño), mientras que 1 correspondía a vigilia y movimiento. Una época se calificó como sueño cuando TAP estaba por debajo de un umbral predeterminado, previamente validado por PSG<sup>7</sup>.

Se generaron actogramas semanales para todas las variables estudiadas, así como ondas medias para cada sujeto y grupo.

### **Análisis estadístico**

Los datos se procesaron utilizando Microsoft Office Excel 2007. Los parámetros circadianos y la evaluación de la enfermedad de Parkinson y las escalas de sueño se analizaron para

comprobar su normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Todos los parámetros circadianos se distribuyeron normalmente excepto la relación A/T. Los análisis estadísticos (ANOVA de medidas repetidas seguido de comparaciones *post-hoc* de Bonferroni y análisis de correlación utilizando la correlación de Pearson para valores normalmente distribuidos y Spearman para valores no distribuidos normalmente) se realizaron utilizando SPSS v20.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, ESTADOS UNIDOS). Las correlaciones de Spearman se usaron para examinar las asociaciones entre la relación A/T y el índice CFI. El ajuste de Bonferroni se usó para establecer alfa a 0,008 (0,05/6) para la corrección de comparaciones múltiples. Las correlaciones de Pearson se usaron para examinar la asociación entre la aceleración motora durante el día (M10V) y la gravedad de la enfermedad de Parkinson y las escalas de calidad del sueño. La corrección de Bonferroni se usó para establecer alfa a 0.008 (0.05/6). Para describir gráficamente los datos de los pacientes con EP y sujetos de control, se empleó el método de gráfico *Box and Whisker*, con la ayuda del software Orange Canvas© (Universidad de Ljubljana, Eslovenia<sup>23</sup>). Todos los datos se expresaron como media  $\pm$  error estándar de la media (SEM).

### **Análisis de aprendizaje automático**

Todos los sujetos incluidos en nuestro estudio se clasificaron en grupos EP o Controles (C) usando parámetros circadianos y de sueño, mediante un análisis de aprendizaje automático (*machine-learning*). Este análisis se llevó a cabo utilizando el software Orange Canvas© (Universidad de Ljubljana, Eslovenia<sup>23</sup>).

La selección de atributos se guió por el criterio experto de incluir únicamente aquellos índices que proporcionaron información complementaria entre sí. Por lo tanto, nuestro objetivo fue seleccionar índices representativos de la actividad motora y la calidad del sueño. Esta selección se realizó de acuerdo con el criterio estadístico de ganancia de información (basada en la reducción de la entropía).

El método de discretización utilizado en nuestro estudio fue la Longitud mínima de la descripción (LMD)<sup>24</sup>. Esta es una técnica descendente que separa recursivamente el atributo que maximiza la ganancia de información, hasta el punto donde una nueva división no agregaría ninguna información nueva a las predicciones.

El modelo se evaluó a través de validación cruzada de 10 iteraciones, calculando la sensibilidad, especificidad, precisión, valor F1 y curva ROC para la discriminación de EP.

### 3.2.3. Resultados

Las características de los pacientes incluidos en el grupo PD se detallan en la Tabla 3.2.1, con edades comprendidas entre 44 y 78 años, y sin diferencias significativas en edad o sexo en comparación con el grupo control. La duración media de la enfermedad en el grupo con EP fue de  $12 \pm 1,8$  años (rango de 3-20 años). Ninguno de los participantes estaba previamente diagnosticado de SPI o trastorno periódico del movimiento de las extremidades, y sólo un paciente presentó apnea obstructiva del sueño leve.

El dispositivo de MCA permitió el registro no invasivo a largo plazo, con una incomodidad mínima para el sujeto. Durante los 168 días de grabación, no se perdieron datos atribuibles a fallo del dispositivo o a la retirada del dispositivo debido a incomodidad. Tal y como se mencionó anteriormente, de las quince variables registradas originalmente por el dispositivo, se seleccionaron cinco, para la caracterización de la sintomatología de la EP, debido a su complementariedad: WT, aceleración del movimiento, posición de la muñeca y tiempo de movimiento (síntomas motores) y exposición a la luz visible (sincronización ambiental). La integración de la información de estas cinco variables principales en el algoritmo modular TAP nos permitió inferir los estados de sueño-vigilia (Figura 3.2.2).

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

Tabla 3.2.1. Características de los sujetos participantes en el estudio.

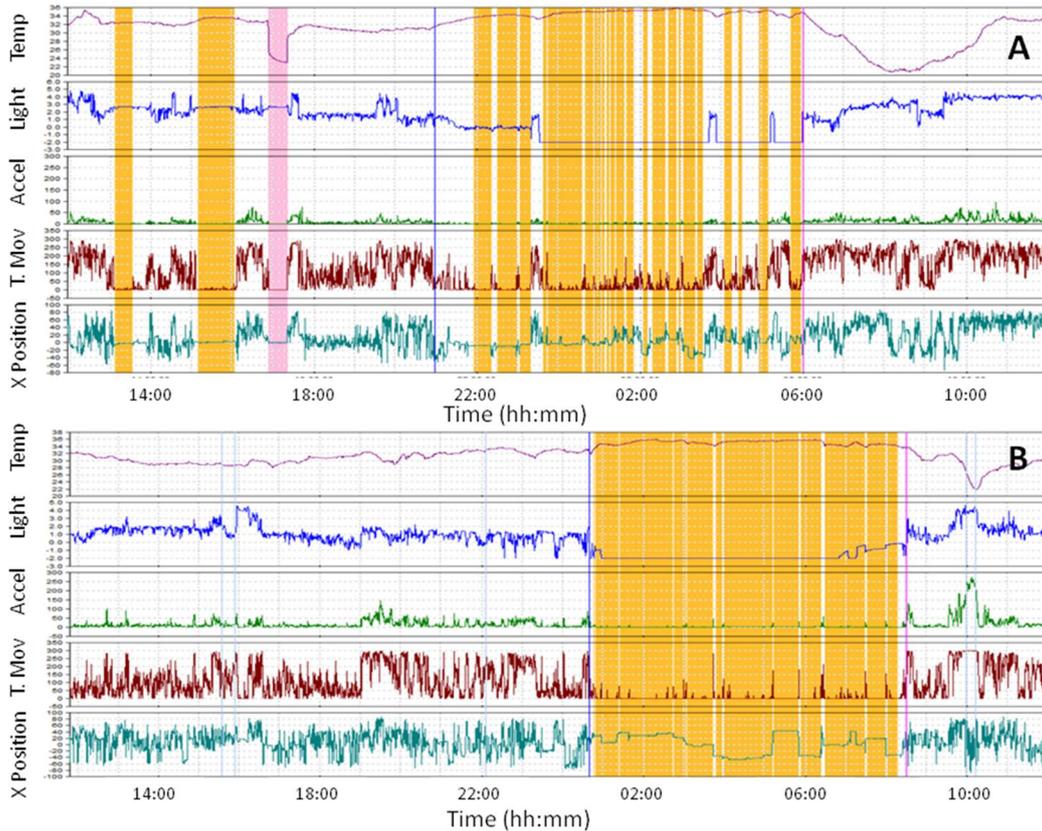
Características	EP (n=12)	Controles (n=12)
Edad (años), media ± SEM Rango	65,83 ± 2,67 54-78	59,41 ± 1,9 (p=0,062) 53-72
Sexo (M/H)	3/9	3/9
IMC, media ± SEM Rango	27,26 ± 0,57 24,7-30,8	25,9 ± 0,8 (p=0,31) 20-30,45
Duración de la enfermedad (años), media ± SEM Rango	12 ± 1,8 3-20	
LED (mg), media ± SEM Rango	1152,5 ± 134,49 400-1800	
Hoehn & Yahr (mediana) 2/2.5/3	3/3/6	
UPDRS total, media ± SEM Rango	43 ± 4,65 12-68	
UPDRS II, media ± SEM Rango	9,5 ± 1,41 3-17	
UPDRS III, media ± SEM Rango	25,75 ± 3,18 8-45	
UPDRS IV, media ± SEM Range	5,42 ± 1,28 1-13	
PDQ-39, media ± SEM Rango	48 ± 9,1 11-105	
PDSS 2, media ± SEM Rango	19,27 ± 3,28 3-39	
ESS, media ± SEM Rango	12,1 ± 1,37 4-17	7,17 ± 0,61 (p<0.001) 3-10
PSQI, media ± SEM Rango	7,6 ± 1,18 3-14	5,50 ± 0,54 (p=0,043) 3-8

**Tabla 3.2.1.** Características del participante. Abreviaciones: M, mujer; H, hombre; IMC, índice de masa corporal; UPDRS, escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson y subescalas; PDQ-39, Cuestionario sobre calidad de vida en enfermedad de Parkinson; PDSS 2, escala de sueño de la enfermedad de Parkinson 2; ESS, escala de somnolencia de Epworth; PSQI, índice de calidad del sueño de Pittsburgh; SEM, error estándar de la media.

Como se muestra en la Figura 3.2.3, el ritmo de WT de los controles sanos y los pacientes con EP compartió características comunes, que replicaron el conocido ritmo diario ya descrito en publicaciones anteriores<sup>3,4,6</sup>. En ambos grupos, la WT aumenta justo antes de acostarse,

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

permanece elevada y relativamente estable durante el sueño y disminuye al despertar, con valores bajos y altamente variables durante la fase activa, y un pico secundario en la tarde, asociado con somnolencia postprandial. Por el contrario, la exposición a la luz, la aceleración y el tiempo en movimiento exhibió un patrón inverso, con valores más bajos a medida que el sueño se profundiza.



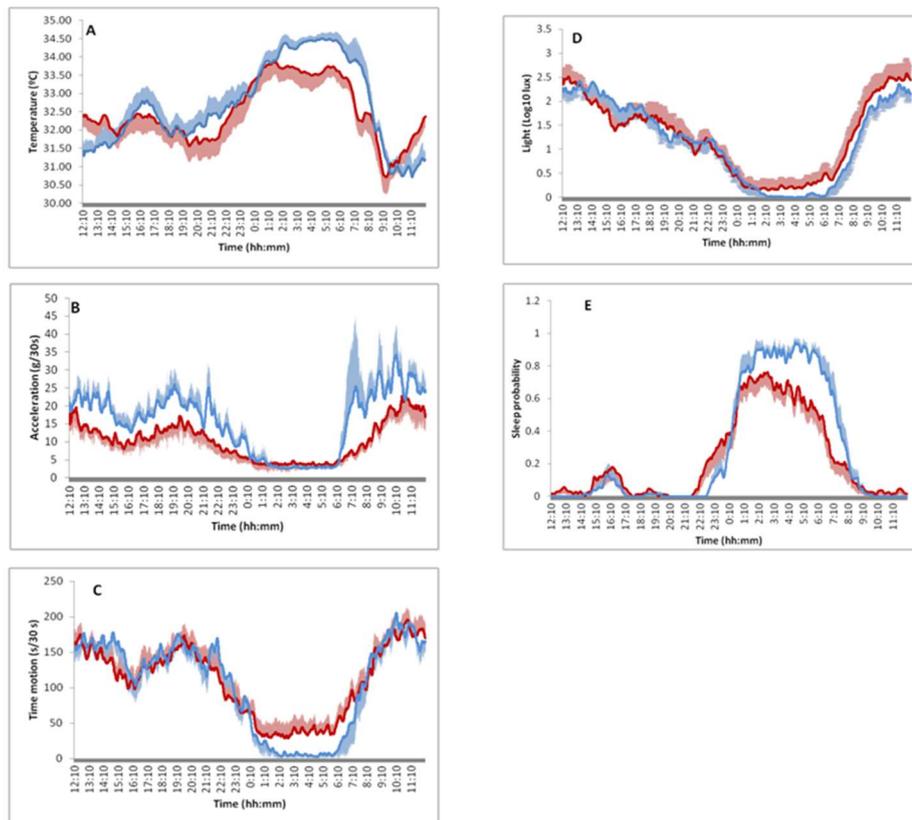
**Figura 3.2.2.** Registro representativo de 24 h de dos sujetos monitorizados en nuestro estudio, uno con EP (A) y un control sano (B). En cada panel se muestra de arriba a abajo la temperatura de la muñeca, la exposición a la luz, la aceleración motora, el tiempo de movimiento y la posición de la muñeca. El sueño aparece indicado en barras de color naranja superpuestas al resto de variables. La retirada del dispositivo sensor se indica con una barra rosa. Obsérvese la alta fragmentación nocturna del sueño, la presencia de sueño diurno y la baja aceleración motora en la EP.

Sin embargo, los pacientes con EP mostraron diferencias significativas en todas las variables (Tabla 3.2.2). Sus ritmos fueron aplanados, con baja amplitud, como resultado de una reducción significativa en la temperatura nocturna (M5V,  $p = 0,023$ ), probabilidad de dormir (M5V,  $p < 0,001$ ) y aceleración diurna (M10V,  $p < 0,001$ ), junto con un aumento en el tiempo nocturno en movimiento (L5V  $p = 0,006$ ). El tiempo de sueño real (sin considerar la latencia del sueño y la vigilia después del inicio del sueño) se redujo significativamente en la EP ( $5:45 \pm 0:48$  h en EP frente a  $6:43 \pm 0:24$  h en C,  $p = 0,028$ ). De hecho, el sueño se vio particularmente afectado en la segunda mitad de la noche, acompañado por la exposición temprana a la luz en

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

la mañana y el aumento de la actividad motora (Figura 3.2.3). Ninguna de las diferencias en los marcadores de fase circadianos, incluidos el punto medio de la probabilidad de sueño (M5T), la temperatura del sueño (M5T), la aceleración (L5T), el tiempo en movimiento (L5T) o la exposición a la luz (L5T), fueron estadísticamente significativas.

Como medida de cronodisrupción, se han calculado diferentes parámetros que proporcionan información sobre aspectos complementarios que caracterizan un sistema circadiano robusto (Tabla 3.3.2): regularidad (estabilidad interdiaria, IS), contraste día-noche (amplitud relativa normalizada, RA), fragmentación (variabilidad intradiaria, IV) y el índice de función circadiana (CFI). La estabilidad interdiaria fue menor en EP en comparación con los controles, tanto si se considera la media de los valores IS de todas las variables ( $p = 0,025$ ) como, en particular, para la probabilidad de dormir ( $p < 0,001$ ). De manera similar, el contraste día-noche también fue menor en EP, tanto en lo que se refiere a la media general de RA ( $p = 0,001$ ) como en función de la RA de la aceleración ( $p < 0,001$ ), el tiempo en movimiento ( $p = 0,007$ ) y la probabilidad de sueño ( $p = 0,000$ ). La fragmentación (IV) fue más alta y estadísticamente significativa para la aceleración ( $p = 0,014$ ) y el sueño ( $p = 0,001$ ) en la EP.



**Figura 3.2.3.** Ondas medias de veinticuatro horas de las variables circadianas seleccionadas en pacientes con enfermedad de Parkinson (línea roja) y controles (línea azul). A, temperatura de la piel; B, aceleración; C, tiempo en movimiento; D, exposición a la luz; y E, probabilidad de sueño. Los valores se representan como la media  $\pm$  SEM de 12 sujetos para cada condición registrada EP y C (un dato por variable cada 30 s durante 7 días).

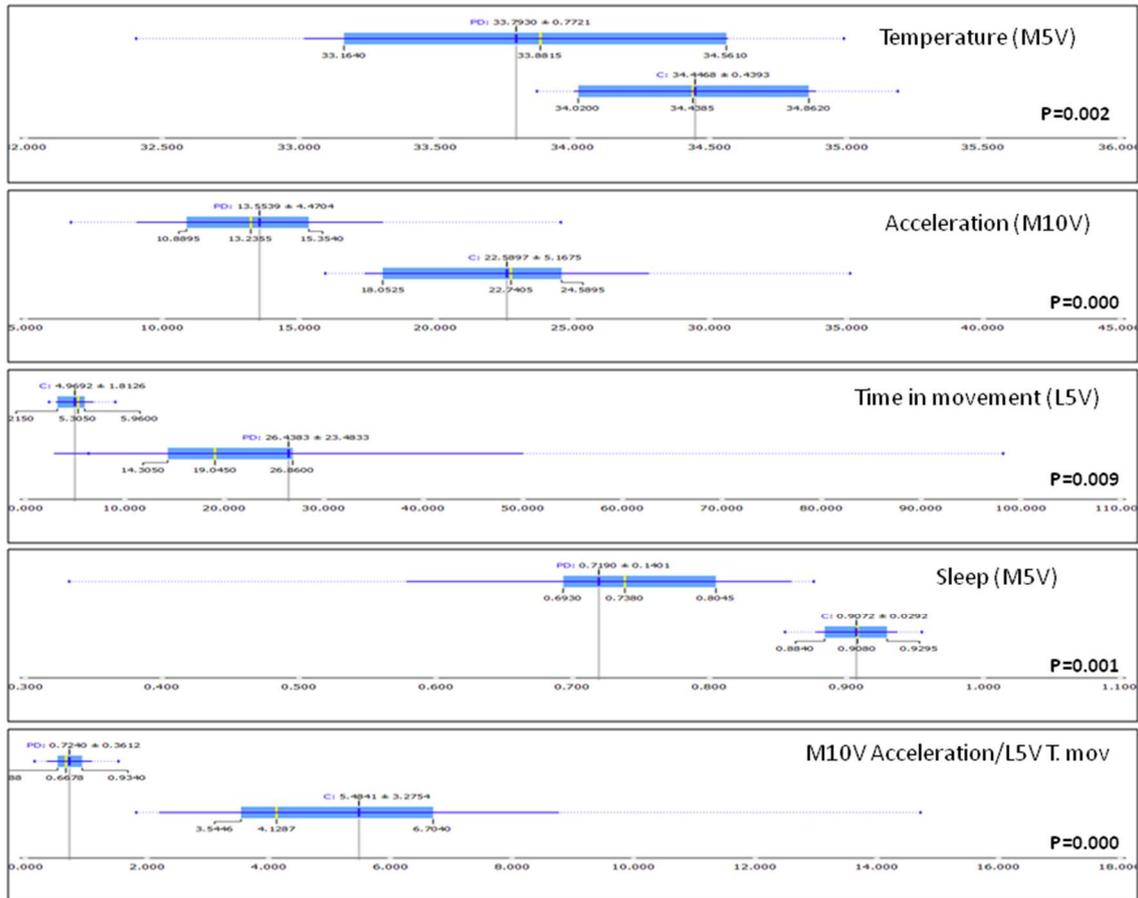
## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

En consecuencia, como resultado del deterioro observado en la EP en la mayoría de los marcadores de cronodisrupción, el índice CFI fue significativamente menor, tanto global ( $p = 0,005$ ) como para cada variable en particular (aceleración  $p = 0,002$ , tiempo en movimiento  $p = 0,02$ , y sueño  $p = 0,001$ ), con la excepción de la exposición a la luz y WT, en los que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

Por lo tanto, la MCA proporciona información directa, que permite la discriminación entre EP y sujetos sanos. Utilizando el algoritmo de ganancia de información Orange Canvas, los parámetros que permiten una mejor diferenciación entre EP y sujetos control en cada categoría de variables fueron: a) valor de WT durante el sueño (M5V), indicador de control autónomo de la vasodilatación de la piel; b) aceleración diurna (M10V), que indica una alteración motora asociada con la bradicinesia; c) tiempo en movimiento durante el sueño (L5V), un marcador de la calidad del sueño y la fragmentación; d) sueño nocturno (M5V), un índice de eficiencia de sueño; y e) la relación aceleración M10V/tiempo L5V en movimiento (A/T), que indica el contraste día-noche en actividad diurna vs. sueño tranquilo (Figura 3.2.4).

Sin embargo, y a pesar de las diferencias estadísticamente significativas en M5V para la temperatura entre el EP y los sujetos control, se observó una gran variabilidad entre los pacientes con EP. Mientras que algunos de ellos exhibieron bajas temperaturas nocturnas, otros aún mantenían valores de WT similares a los de los controles sanos. Menos variabilidad se observó en la aceleración diurna o en el tiempo de movimiento durante la noche. De hecho, el umbral de corte de  $15,8 \text{ g}/30 \text{ s}$  para la aceleración integrada y  $0,021 \text{ s}/\text{época}$  para el tiempo en movimiento permitió discriminar a la mayoría de los pacientes con EP de los sujetos control (solo 1 y 2 sujetos de control se clasificaron erróneamente como EP, usando la aceleración y el tiempo en movimiento, respectivamente) (Figura 3.2.5). Por lo tanto, la relación aceleración M10V/L5V tiempo en movimiento (A/T) resultó el mejor índice para diferenciar la EP de los controles y para caracterizar de forma conjunta la afectación motora y la alteración del sueño (dos de las características más comunes en EP).

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

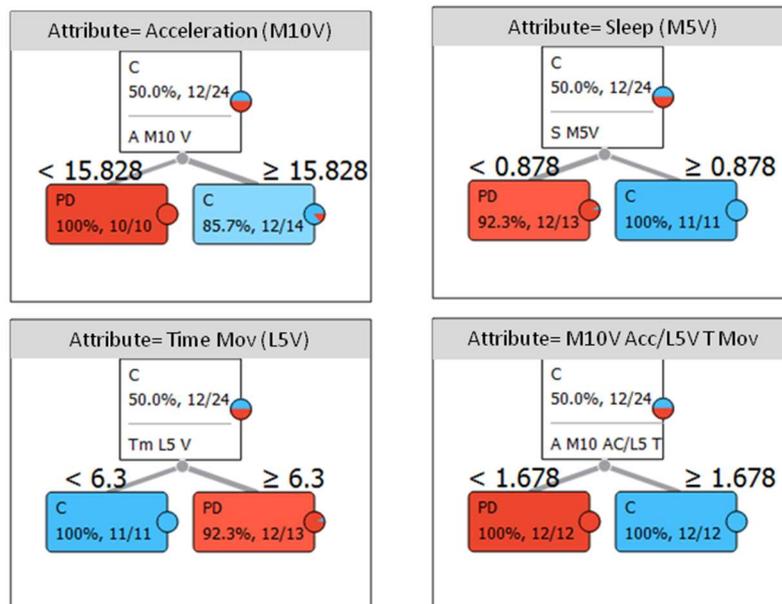


**Figura 3.2.4.** Representación del diagrama de *box and whiskers* de la distribución de los atributos más informativos, seleccionados según el procedimiento de ganancia de información (software Orange Canvas), a partir de variables complementarias de la enfermedad de Parkinson (PD) y controles sanos (C). Los valores medios se ilustran con la línea vertical azul oscuro. El área resaltada en azul indica la desviación estándar completa de la media, mientras que la mediana está representada por una línea vertical gris. La delgada línea azul indica el área entre el primer cuartil (25%) y el tercero (75%), mientras que la línea punteada delgada representa el rango completo de valores (desde el valor más bajo al más alto en el conjunto de datos para el parámetro seleccionado).

El aumento en la relación A/T se relacionó significativamente con un índice de función circadiana CFI más alto, un marcador de cronodisrupción (entre 0, máxima cronodisrupción y 1, indicador de un sistema circadiano robusto), que integra en un solo valor los tres principales marcadores de un sistema circadiano saludable: regularidad, fragmentación y amplitud del ritmo (Figura 3.2.6). Por lo tanto, el CFI de la temperatura de la muñeca ( $p = 0,532$ ,  $p = 0,008$ ), aceleración ( $p = 0,681$ ,  $p < 0,001$ ), tiempo en movimiento ( $p = 0,621$ ,  $p = 0,0012$ ), sueño ( $p = 0,888$ ,  $p < 0,001$ ) y el CFI general ( $p = 0,792$ ,  $p < 0,001$ ) aumentaron en estrecha asociación con A/T, mientras que el CFI de la exposición a la luz ( $p = 0,363$ ,  $p = 0,081$ ) no se correlacionó estadísticamente con el índice A/T.

Aunque, como acabamos de describir, la relación A/T fue capaz de discriminar entre los sujetos con Parkinson y los controles, y presentó buenas asociaciones con los marcadores de

cronodisrupción, no se encontraron correlaciones significativas entre A/T y las escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS,  $\rho = 0,157$ ,  $p = 0,62$ ; UPDRSII,  $\rho = -0,19$ ,  $p = 0,55$ ; UPDRSIII,  $\rho = 0,41$ ,  $p = 0,19$ ; UPDRSIV,  $\rho = -0,34$ ,  $p = 0,28$ ) y puntuaciones de calidad del sueño (PDSS,  $\rho = 0,12$ ,  $p = 0,71$ ; PSQI,  $\rho = -0,28$ ,  $p = 0,37$ ). Sin embargo, sí se encontraron relaciones negativas estadísticamente significativas entre la aceleración durante el día (M10V) y las escalas de calidad del sueño (PDSS,  $r = -0,71$ ,  $p = 0,008$ , PSQI,  $r = -0,74$ ,  $p = 0,006$ ). Después de la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, no se observó ninguna otra correlación significativa entre el valor M10V y las escalas de valoración de la EP (UPDRS,  $r = -0,59$ ,  $p = 0,046$ ; UPDRSII,  $r = -0,623$ ,  $p = 0,03$ ; UPDRSIII,  $r = -0,32$ ,  $p = 0,24$ ; UPDRSIV,  $r = -0,638$ ,  $p = 0,025$ ).

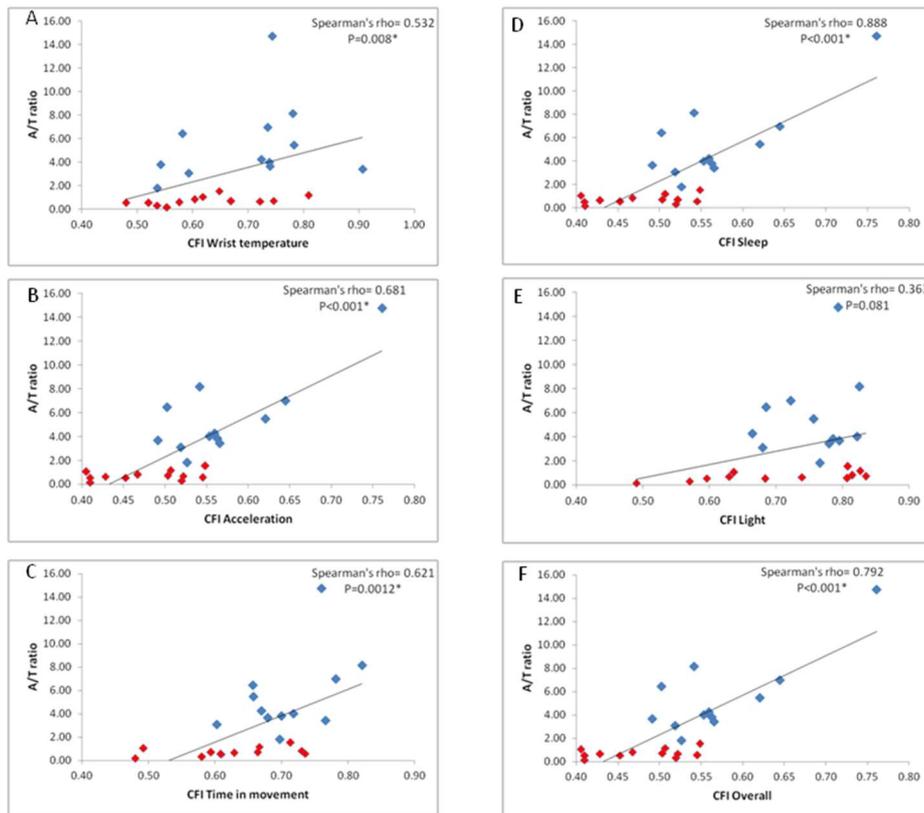


**Figura 3.2.5.** Árboles de decisión para la discriminación entre la enfermedad de Parkinson (PD) y controles sanos (C), utilizando los atributos seleccionados a partir de las mejores variables discriminantes y los criterios categóricos utilizados para su clasificación. El número de sujetos clasificados correctamente como PD (rectángulo rojo) o C (rectángulo azul) se muestra dentro de cada rectángulo, junto con el punto de corte es la parte superior de los mismos.

Además, con el fin de valorar la capacidad del dispositivo de MCA y de los índices objetivos anteriormente descritos, se registró el mismo paciente tres veces a lo largo del estudio (Figura 3.2.7). Se trataba de una mujer de 61 años con EP avanzada, a la que se controló antes (A), una semana después (B) y seis meses después de comenzar la infusión intrayeyunal de gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG) (C), una terapia avanzada para mejorar sus síntomas motores.

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

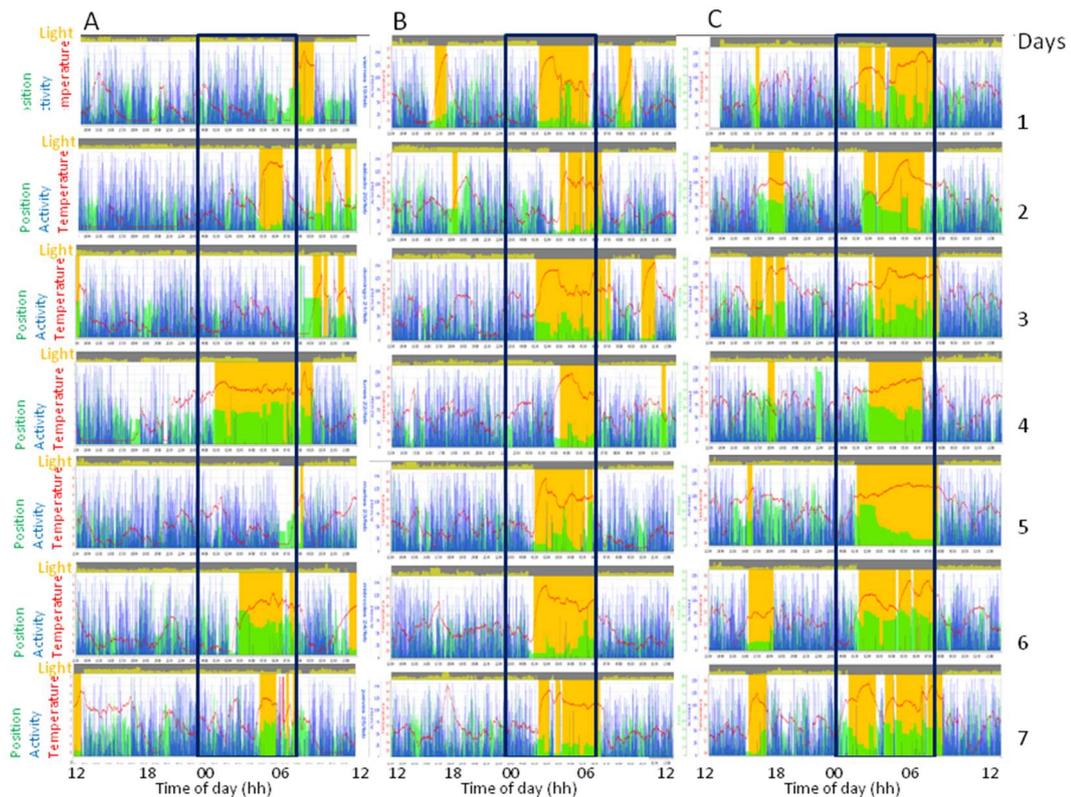
La paciente experimentó una mejora en los síntomas motores y en la calidad del sueño. Como se puede observar, la terapia con LCIG disminuyó la cronodisrupción extrema (Figura 3.2.7A) caracterizada por baja temperatura de la piel y ritmos de actividad y sueño fragmentados, restableciendo un patrón circadiano más regular, contrastado y sincronizado en todas las variables registradas (Figura 3.2.7B). Una vez que el período de sueño se consolidó después de iniciar el tratamiento con levodopa, el tiempo de sueño se caracterizó por un aumento en WT, junto con una disminución aguda y pronunciada de la exposición a la luz, aceleración, tiempo de movimiento y variabilidad en la posición del eje X (Figura 3.2.7C). Además, la observación de la gráfica de la inclinación del eje X del dispositivo proporcionó información relevante sobre los cambios posturales a lo largo de la noche. La relación A/T aumentó de 0,15 a 0,75 y 1,99; 1 semana y 6 meses después del inicio del tratamiento, respectivamente.



**Figura 3.2.6.** Correlaciones entre la aceleración M10V/L5V tiempo en movimiento (relación A/T) y un marcador de cronodisrupción, el índice de función circadiana (CFI), para cada variable circadiana: Temperatura de la muñeca (A); Aceleración (B); Tiempo en movimiento (C); Sueño (D); Exposición a la luz (E) y CFI general (F). Los cuadrados rojos corresponden a pacientes con enfermedad de Parkinson mientras que los cuadrados azules son de controles sanos. El coeficiente de correlación de Spearman y su valor de probabilidad se muestran arriba a la derecha de cada panel. \* indica significación estadística después de la corrección de Bonferroni.

### 3.2.4. Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran la capacidad de un dispositivo de MCA multicanal para registrar los ritmos circadianos y el sueño, capturando información fiable y complementaria de la función motora (aceleración y tiempo en movimiento) y ritmos no motores (sueño y temperatura de la piel) alterados frecuentemente en la EP, con una incomodidad mínima para los pacientes mientras mantienen sus actividades habituales de la vida diaria. La aceleración durante el día (indicativa de deterioro motor), el tiempo de movimiento durante el sueño (representativo de la fragmentación del sueño) y su relación (A/T) son las alteraciones más frecuentes que hemos encontrado en la EP. Los indicadores de cronodisrupción, medidos a través del índice de función circadiana CFI (que integra la estabilidad interdiaria (IS), la variabilidad intradiaria (IV) y el contraste día-noche (RA)), están directamente relacionados con una baja puntuación A/T. Las escalas clínicas utilizadas para evaluar el sueño en pacientes con Parkinson también se correlacionan negativamente con la aceleración motora durante el día.



**Figura 3.2.7.** Actogramas de registros de MCA del mismo paciente con EP avanzada, monitorizados durante tres semanas: antes (A), una semana (B) y seis meses (C) después del tratamiento con gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCIG). Cada día registrado se representa secuencialmente en la misma fila. El sueño se muestra en barras anaranjadas, la actividad motora en azul, la posición de la muñeca (inclinación X) en verde, la temperatura de la piel

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

como una línea roja y la luz visible en amarillo en la parte superior de cada día. Nótese la mejora progresiva de la ritmicidad circadiana en respuesta al tratamiento con LCIG.

El dispositivo MCA cumple con todos los requisitos propuestos por la Guía SBSM para la monitorización actimétrica<sup>25</sup>, e incluso va un paso más allá, al superar las limitaciones de la actigrafía convencional mediante la incorporación de nuevos sensores. Por lo tanto, la MCA integra en el mismo dispositivo nuevas medidas no invasivas, validadas para predecir la fase circadiana<sup>4,26</sup>, como la temperatura de la piel de la muñeca (WT) y el espectro de luz azul, infrarrojo y luz visible. Esta variedad de señales, combinada con el algoritmo TAP previamente validado, proporciona información precisa y fiable sobre el sueño, el tiempo circadiano y la cronodisrupción.

De hecho, la WT muestra una buena correlación con el DLMO<sup>4</sup> y en combinación con la actividad motora y la posición corporal, se ha validado mediante PSG para detectar el ritmo de sueño-vigilia en condiciones de vida normales<sup>7</sup> y en diversas patologías del sueño, como la apnea obstructiva del sueño<sup>27</sup>. El dispositivo MCA permite registrar hasta quince variables durante 3 semanas ininterrumpidas en épocas de 30 segundos. A partir de estas variables, seleccionamos las cinco más representativas, que ya se han validadas en sujetos sanos: temperatura de la piel, aceleración del movimiento, tiempo en movimiento, exposición a la luz y variabilidad de la posición de la muñeca. A partir de estas variables, se infirió una sexta, la probabilidad de dormir, usando un algoritmo TAP, como se describió anteriormente<sup>3</sup>.

Nuestros resultados muestran un patrón circadiano aplanado en pacientes con EP en comparación con la robusta ritmicidad detectada en controles sanos. Este deterioro se observó en la mayoría de las variables registradas y podría promover un círculo vicioso: un sistema circadiano alterado podría contribuir a la exacerbación de los síntomas clínicos de los pacientes con EP y esto, a su vez, induciría una mayor cronodisrupción<sup>13</sup>.

La temperatura de la piel exhibe un patrón circadiano bien conocido, determinado por un ritmo circadiano subyacente en la regulación térmica y por ajustes homeostáticos a los cambios ambientales y de la temperatura corporal. Dado que el sistema nervioso simpático es el principal regulador de los cambios vasomotores de la piel que a su vez son los responsables de la temperatura de la piel, la alteración de la inervación simpática de los vasos sanguíneos, frecuente en la EP<sup>28,29</sup> podría verse reflejada en el ritmo de la temperatura de la piel. De hecho, nuestros resultados muestran que la WT disminuye en la EP durante el sueño, a diferencia de los sujetos sanos, cuya temperatura alcanza niveles máximos durante la noche. Sin embargo,

se encontró una gran variabilidad, ya que algunos individuos muestran valores muy bajos en la temperatura media nocturna y en 24 horas, mientras que otros se encuentran en el rango normal (aunque en la parte inferior) que podría reflejar a su vez una cierta heterogeneidad en el deterioro de la inervación simpática. La temperatura más baja durante el sueño parece estar asociada con una mayor fragmentación del sueño, una baja eficiencia del sueño, un sueño poco profundo<sup>7</sup> y un patrón de presión arterial no reductor<sup>11</sup>; estas son precisamente las alteraciones circadianas más comúnmente observadas en pacientes con EP<sup>30</sup>. Los trastornos del sueño se encuentran entre los síntomas no motores más frecuentes en la EP, con una incidencia tan alta como del 90%<sup>13</sup>. Los síntomas no motores pueden anticipar en varios años al diagnóstico de la EP<sup>12</sup>, constituyendo así una posible señal prodrómica de dicha enfermedad.

Además de los cambios en la temperatura de la piel, el sueño también se asocia en nuestros pacientes con EP con un elevado nivel de actividad motora nocturna, como ya se ha publicado<sup>31-33</sup>. El L5V de tiempo en movimiento, pero no L5V para aceleración, es el parámetro individual más discriminante para diferenciar pacientes con EP de sujetos sanos. Los síntomas motores reemergentes durante la noche, una mayor incidencia en el síndrome de piernas inquietas, elevada prevalencia de trastorno de conducta de sueño REM y la nicturia podrían ser responsables de un sueño fragmentado y un mayor tiempo de movimiento en nuestro grupo de EP<sup>13</sup>.

Por el contrario, los índices de actividad motora diurna, como la aceleración integrada (M10V), son especialmente más bajos en los pacientes con EP con respecto a los controles. Se ha publicado que la actividad motora diurna se atenúa a medida que progresa de la enfermedad<sup>33,34</sup>. Estos resultados pueden reflejar la existencia de un ritmo circadiano alterado en las manifestaciones motoras.

Considerando que, en nuestros pacientes con EP, la aceleración, además de indicar síntomas motores, se ve muy afectada durante el día (con valores más bajos), mientras que el tiempo en movimiento (un marcador de la calidad del sueño) aumenta marcadamente durante el sueño, el cociente A/T es el mejor índice objetivo para diferenciar a los pacientes con EP de los controles. De hecho, se ha publicado que la reducción en el contraste nocturno-diurno en la actividad motora se asocia con el agravamiento de la enfermedad<sup>33</sup>, y ya se ha propuesto una relación entre actividad motora nocturna y diurna (pero sólo para la aceleración) para distinguir entre controles y pacientes con EP<sup>35</sup>. Sin embargo, la precisión predictiva de esta relación (91,7%) es menor que la relación A/T propuesta en nuestro estudio (100%). La

combinación de dos métodos complementarios para medir la actividad motora durante el reposo y la fase activa constituye, a nuestro entender, una mejora significativa en la valoración objetiva de la evolución de la enfermedad de Parkinson, sobre un procedimiento basado únicamente en la aceleración. Además, el uso de este índice para el seguimiento longitudinal de un paciente, antes y después de la terapia con LCIG, muestra cómo evoluciona los síntomas de la enfermedad, en estrecha asociación con mejoras subjetivas y objetivas en el sueño.

La cronodisrupción (CD) o alteración significativa de la amplitud y sincronización entre diferentes ritmos y señales ambientales, se ha relacionado con una mayor incidencia y empeoramiento de varias patologías, incluyendo síndrome metabólico, trastornos cognitivos y afectivos, cáncer, envejecimiento acelerado, inmunodepresión y enfermedades cardiovasculares enfermedad, entre otros<sup>36</sup>. La CD es común en muchas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, y puede contribuir por sí sola a la biología de la neurodegeneración asociada a la enfermedad de Parkinson<sup>17</sup>. Nuestros resultados muestran que todos los marcadores de CD, incluyendo la regularidad, fragmentación, contraste día-noche y el índice de función circadiana CFI, empeoran significativamente en la EP, de una manera similar a la observada en el modelo experimental de Parkinsonismo en ratas<sup>37</sup>.

Coincidiendo con resultados previos de otros autores<sup>17,32</sup>, confirmamos una mayor variabilidad intradiaria en la actividad motora en la EP; observación que se amplía a otras variables, como el sueño, la aceleración y el tiempo en movimiento, que presentaron una elevada IV (un índice de la fragmentación del ritmo, que también se ve afectado en la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento)<sup>38</sup>, menor regularidad, y reducción de la amplitud.

La reducción de la amplitud de los ritmos registrados puede ser consecuencia del deterioro del sistema circadiano en tres niveles: el marcapasos circadiano en sí, la sincronización por señales de entrada o las vías de salida. Dado que el núcleo supraquiasmático parece estar relativamente conservado en la EP, todo apunta a las vías de entrada y salida. En la EP se han descrito alteraciones de las características anatómicas y funcionales de la retina se ha documentado, incluida la deficiencia de dopamina y el deterioro de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste<sup>39</sup>. Las entradas al sistema circadiano también podrían verse afectadas por la exposición inadecuada a la luz y la oscuridad, el principal *zeitgeber* circadiano; sin embargo, no encontramos ninguna alteración significativa en el patrón de exposición a la luz visible en EP con respecto a los controles sanos. Además de la exposición a un ciclo regular de luz y oscuridad, la robustez del sistema circadiano se puede fortalecer mediante procesos

comportamentales bien estructurados temporalmente, como la actividad física y los horarios de sueño, a través de mecanismos de retroalimentación. De hecho, la regularidad de los hábitos de vida facilita la sincronización del sistema circadiano y, por lo tanto, se considera un factor de protección contra la CD<sup>40</sup>. Además, la fragmentación del sueño en pacientes con EP podría ser responsable de una retroalimentación negativa sobre la amplitud y la sincronización de los ritmos controlados por el marcapasos central y los osciladores periféricos.

Las señales de salida del marcapasos central también parecen verse afectadas en la EP, como se ha descrito para la secreción de melatonina y cortisol<sup>16</sup>. Además, la inervación autonómica de la piel<sup>41</sup> y las respuestas de la temperatura de la piel distal también se deterioran en la EP<sup>20</sup>.

Es cierto que el número reducido de pacientes en este estudio hace que sea difícil establecer conclusiones generales sobre los ritmos circadianos, especialmente los relacionados con síntomas no motores, como la temperatura de la piel de la muñeca y la implicación del deterioro vasomotor autonómico en la EP; sin embargo, el objetivo principal de nuestro trabajo no fue la validación de un criterio de corte para discriminar la EP de sujetos sanos, sino mostrar la viabilidad de una nueva tecnología que permite un enfoque objetivo y multidimensional para evaluar los síntomas de esta enfermedad, además de poner de manifiesto el carácter heterogéneo de la sintomatología de la EP.

Se pueden enumerar otras limitaciones para nuestro estudio. Los pacientes con EP son muy heterogéneos con respecto a su edad y la gravedad de su enfermedad, lo que puede explicar la alta variabilidad observada en algunos ritmos circadianos, como la WT. No se han considerado las diferencias en los tratamientos farmacológicos contra el Parkinson o la medicación hipnótica, que podrían influir en la calidad del sueño<sup>42,43</sup>. Aunque solo uno de nuestros participantes tenía un diagnóstico clínico previo de apnea obstructiva del sueño y ninguno de ellos presentaba síntomas clínicos de síndrome de piernas inquietas o trastorno periódico del movimiento de las extremidades, los pacientes no fueron sistemáticamente evaluados mediante PSG, por lo tanto, no podemos excluir completamente la posibilidad de que alguna de estas patologías de sueño estuviese presente en otros pacientes.

Nuestro estudio demuestra por vez primera la viabilidad de nuevas tecnologías experimentales basadas en dispositivos portátiles, multisensor que permiten un enfoque personalizado, objetivo y multidimensional para evaluar los síntomas motores y las alteraciones del sistema circadiano en la enfermedad de Parkinson, que también es válida para otras enfermedades neurodegenerativas. Y lo que es más importante, estos dispositivos permiten cuantificar una gran cantidad de participantes durante largos períodos de tiempo, mientras el tratamiento

surte efecto, evaluando así su efectividad. Aun así, se necesitarán experimentos a gran escala combinados con algoritmos más potentes para el procesamiento de señales y aprendizaje automático para dilucidar si la cronodisrupción es una consecuencia de la neurodegeneración específica de la EP, o si puede promover el proceso neurodegenerativo de la EP.

### 3.2.5. Referencias

1. Kubota KJ, Chen JA, Little MA. Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: concepts, promises, pitfalls, and futures. *Mov Disord.* 2016;31:1314–26. doi:10.1002/mds.26693
2. Sivertsen B, Omvik S, Havik OE, et al. A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia. *Sleep.* 2006;29:1353–8. doi:10.1093/sleep/29.10.1353
3. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, Rol MÁ, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol.* 2010. doi:10.1371/journal.pcbi.1000996
4. Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* 2014;31:37–51. doi:10.3109/07420528.2013.820740
5. Mullington JM, Abbott SM, Carroll JE, et al. Developing biomarker arrays predicting sleep and circadian-coupled risks to health. *Sleep.* 2016;39:727–36. doi:10.5665/sleep.5616
6. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav.* 2008;95:570–80. doi:10.1016/j.physbeh.2008.08.005
7. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Albares J, et al. Ambulatory circadian monitoring (ACM) based on thermometry, motor activity and body position (TAP): a comparison with polysomnography. *Physiol Behav.* 2014;126:30–8. doi:10.1016/j.physbeh.2013.12.009
8. Lopez-Minguez J, Ordoñana JR, Sánchez-Romera JF, Madrid JA, Garaulet M. Circadian system heritability as assessed by wrist temperature: a twin study. *Chronobiol Int.* 2015;32:71–80. doi:10.3109/07420528.2014.955186
9. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62:967–78. doi:10.1016/j.addr.2010.05.005
10. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:R741–8. doi:10.1152/ajpregu.2000.278.3.R741
11. Blazquez A, Martinez-Nicolas A, Salazar FJ, Rol MA, Madrid JA. Wrist skin temperature, motor activity, and body position as determinants of the circadian pattern of blood pressure. *Chronobiol Int.* 2012;29:747–56. doi:10.3109/07420528.2012.679328
12. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8:464–74. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7

13. Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, Overeem S. “The clocks that time us”- circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2015;10:683–93
14. French IT, Muthusamy KA. A review of sleep and its disorders in patients with Parkinson’s disease in relation to various brain structures. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:114. doi:10.3389/fnagi.2016.00114
15. Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2016;31:1062–6. doi:10.1002/mds.26592
16. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014;71:589–95. doi:10.1001/jamaneurol.2014.65
17. Videnovic A, Willis GL. Circadian system – a novel diagnostic and therapeutic target in Parkinson’s disease? *Mov Disord*. 2016;31:260–9. doi:10.1002/mds.26509
18. Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, Naismith SL, Lewis SJG. The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson’s disease. *PLoS One*. 2013;8:e72661. doi:10.1371/journal.pone.0072661
19. Shindo K, Iida H, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, Shiozawa Z. Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:548–52. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.12.004
20. Antonio-Rubio I, Madrid-Navarro CJ, Salazar-López E, et al. Abnormal thermography in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:852–7. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.05.006
21. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295:1070–3. doi:10.1126/science.1067262
22. Paus S, Schmitz-Hübsch T, Wüllner U, Vogel A, Klockgether T, Abele M. Bright light therapy in Parkinson’s disease: a pilot study. *Mov Disord*. 2007;22:1495–8. doi:10.1002/mds.21542
23. Demšar J, Curk T, Erjavec A, et al. Orange: Data Mining Toolbox in Python. *J Mach Learn Res*. 2013;14:2349–53.
24. Fayyad UM, Irani KB. Multi-interval discretization of continuous-valued attributes for classification learning. *Artif Intell*. 1993;13:1022–7.
25. Ancoli-Israel S, Martin JL, Blackwell T, et al. The SBSM guide to actigraphy monitoring: clinical and research applications. *Behav Sleep Med*. 2015;13:S4–38. doi:10.1080/15402002.2015.1046356
26. Kolodyazhniy V, Späti J, Frey S, et al. Estimation of human circadian phase via a multi-channel ambulatory monitoring system and a multiple regression model. *J Biol Rhythms*. 2011;26:55–67. doi:10.1177/0748730410391619
27. Martinez-Nicolas A, Guaita M, Santamaría J, Montserrat JM, Rol MÁ, Madrid JA. Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep-disordered breathing: the effect of CPAP. *Sleep*. 2017;40:1–10. doi:10.1093/sleep/zsx067
28. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman BSR.  $\alpha$ -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology*. 2013;81:1604–10. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a9f449
29. Zange L, Noack C, Hahn K, Stenzel W, Lipp A. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson’s disease from multiple system atrophy. *Brain*. 2015;138:2310–21. doi:10.1093/brain/awv138

30. Ejaz AA, Sekhon IS, Munjal S. Characteristic findings on 24-h ambulatory blood pressure monitoring in a series of patients with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med.* 2006;17:417–20. doi:10.1016/j.ejim.2006.02.020
31. van Hilten B, Hoff JJ, Middelkoop HA, et al. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol.* 1994;51:922–8. doi:10.1001/archneur.1994.00540210094018
32. Whitehead DL, Davies ADM, Playfer JR, Turnbull CJ. Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations. *Mov Disord.* 2008;23:1137–45. doi:10.1002/mds.22057
33. Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease. *Auton Neurosci.* 2011;165:195–200. doi:10.1016/j.autneu.2011.07.010
34. van Hilten JJ, Hoogland G, van der Velde EA, Middelkoop HA, Kerkhof GA, Roos RA. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:874–7. doi:10.1136/jnnp.56.8.874
35. Nass A, Nass RD. Actigraphic evidence for night-time hyperkinesia in Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2008;118:291–310. doi:10.1080/00207450701591065
36. Madrid-Navarro C, Sánchez-Gálvez R, Martínez-Nicolas A, et al. Disruption of circadian rhythms and delirium, sleep impairment and sepsis in critically ill patients. Potential therapeutic implications for increased light-dark contrast and melatonin therapy in an ICU environment. *Curr Pharm Des.* 2015;21:3453–68. doi:10.2174/1381612821666150706105602
37. Lax P, Esquivá G, Esteve-Rudd J, Ojalora BB, Madrid JA, Cuenca N. Circadian dysfunction in a rotenone-induced parkinsonian rodent model. *Chronobiol Int.* 2012;29:147–56. doi:10.3109/07420528.2011.649870
38. Carvalho-Bos SS, Riemersma-van der Lek RF, Waterhouse J, Reilly T, Van Someren EJW. Strong association of the rest-activity rhythm with well-being in demented elderly women. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:92–100. doi:10.1097/01.JGP.0000236584.03432.dc
39. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain.* 2009;132:1128–45. doi:10.1093/brain/awp068
40. Martínez-Nicolas A, Madrid JA, Rol MA. Day-night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiol Int.* 2014;31:382–93. doi:10.3109/07420528.2013.861845
41. Nolano M, Provitera V, Manganelli F, et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated PD patients. *Neurology.* 2017;89:776–84. doi:10.1212/WNL.0000000000004274
42. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Age, drugs, or disease: what alters the macrostructure of sleep in Parkinson's disease? *Sleep Med.* 2012;13:1178–83. doi:10.1016/j.sleep.2012.06.009
43. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SMW, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med.* 2014;15:342–7. doi:10.1016/j.sleep.2013.10.016

CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

Tabla 3.2.2.

	WT		Acceleration		Time in movement		Sleep		Light		Overall	
	PD	C	PD	C	PD	C	PD	C	PD	C	PD	C
Mean	32.4±0.23	32.78±0.14	9.39±0.97**	14.58±1.05	102.27±7.61	102.45±4.25	0.24±0.02*	0.28±0.01	1.29±0.15	1.14±0.06	-	-
M5V	33.79±0.24*	34.45±0.14	-	-	-	-	0.72±0.04***	0.91±0.01	-	-	-	-
M5T	3:10±0:30	3:27±0:38	-	-	-	-	3:32±0:27	3:44±0:17	-	-	-	-
L10V	31.68±0.25	31.69±0.24	-	-	-	-	0.03±0.01	0.02±0.01	-	-	-	-
L10T	14:28±0:55	13:32±0:29	-	-	-	-	14:14±0:42	14:57±0:45	-	-	-	-
M10V	-	-	13.55±0.41***	22.59±1.63	146.63±8.67	158.13±6.04	-	-	2:00±0.16	1.98±0.08	-	-
M10T	-	-	14:29±0:25	14:28±0:33	14:51±0:34	14:28±0:35	-	-	14:08±0:19	13:52±0:19	-	-
L5V	-	-	2.95±0.61	2.52±0.41	26.44±7.4**	4.97±0.57	-	-	0.00±0.0	0.00±0.00	-	-
L5T	-	-	4:03±0:25	3:46±0:16	4:02±0:26	3:48±0:16	-	-	3:43±0:26	3:52±0:16	-	-
ES	0.46±0.05	0.55±0.04	0.31±0.03	0.35±0.03	0.41±0.04	0.48±0.02	0.56±0.05***	0.77±0.02	0.57±0.05	0.65±0.03	0.46±0.04*	0.56±0.02
IV	0.003±0.001	0.003±0.001	0.38±0.03*	0.28±0.03	0.27±0.02	0.24±0.01	0.08±0.02**	0.15±0.01	0.08±0.01	0.08±0.01	0.16±0.01	0.15±0.01
RA	0.42±0.04	0.55±0.07	0.28±0.03***	0.50±0.04	0.60±0.05**	0.77±0.03	0.68±0.05***	0.88±0.01	0.60±0.06	0.66±0.03	0.54±0.02**	0.67±0.03
CFI	0.63±0.03	0.70±0.03	0.47±0.02**	0.57±0.02	0.62±0.03*	0.71±0.02	0.74±0.03**	0.86±0.01	0.71±0.04	0.76±0.02	0.65±0.02**	0.72±0.01
A/T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.72±0.11***	5.48±1.03

**Tabla 3.2.2.** Parámetros circadianos representativos de las fases diurnas y nocturnas e índices de cronodisrupción de las variables seleccionadas. Los valores son la media ± SEM. WT: temperatura de la muñeca. M5V y M5T: valor medio y tiempo de cinco horas consecutivas con los valores más altos. L10V y L10T: valor medio y tiempo de diez horas consecutivas con los valores más bajos. M10V y M10T: valor medio y tiempo de diez horas consecutivas con los valores más altos. L5V y L5T: valor medio y tiempo de cinco horas consecutivas con los valores más bajos. ES: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de función circadiana. A / T: la relación aceleración M10V / tiempo L5V en movimiento (A / T). Nivel de significancia: \* p <0.05; \*\* p <0.01; \*\*\* p <0.001.



### **3.3. CAPÍTULO EXPERIMENTAL 3**

#### **VALIDACIÓN DE UN DISPOSITIVO PARA LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DEL PATRÓN DE SUEÑO: ESTUDIO PILOTO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**



### 3.3. Validación de un dispositivo para la monitorización ambulatoria del patrón de sueño: estudio piloto en la enfermedad de Parkinson.

#### Resumen:

Con el desarrollo de dispositivos *wearable* ha aumentado el interés en la utilización de métodos ambulatorios para detectar las alteraciones de sueño en la EP de forma más objetiva que la que permiten las escalas de evaluación de calidad de sueño. Además, estos sensores pueden utilizarse para monitorizar y detectar síntomas tempranos de EP, lo que los convierte en un procedimiento eficaz y económico para el seguimiento de la progresión de la EP.

El objetivo principal de este trabajo ha sido el de validar un dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria (MCA) para la detección de los estados de sueño y vigilia y aplicarlo a la evaluación de la calidad de sueño en pacientes con EP. Para ello, en una primera fase, se ha llevado a cabo un estudio de validación polisomnográfica en un amplio grupo de pacientes y posteriormente se ha realizado un estudio piloto para aplicar esta metodología a pacientes con enfermedad de Parkinson.

El dispositivo MCA permite la estimación de los principales parámetros de sueño de un modo muy preciso, como lo prueba: a) el que no existan diferencias significativas entre los valores medios detectados mediante PSG y MCA en tiempo en cama (TIB), tiempo total de sueño (TTS), eficiencia de sueño (ES), y tiempo despierto tras el inicio de sueño (WASO); b) que la pendiente de las rectas de correlación entre los parámetros estimados por los dos procedimientos son muy cercanas a 1, lo que demuestra la linealidad de las predicciones; c) el bajo valor de los sesgos en las estimaciones obtenidas mediante MCA; d) la elevada concordancia entre los hipnogramas detectados mediante PSG y la detección de sueño estimada por MCA. Todo ello, sin necesidad de recurrir a algoritmos específicos diferentes para cada patología de sueño y con mejor capacidad predictiva que los actímetros convencionales.

Nuestro estudio demuestra, además, la capacidad del dispositivo MCA multicanal para monitorizar el ritmo de sueño-vigilia en pacientes con EP mientras hacen su vida normal. El sueño de la EP se asocia a una menor temperatura de la piel distal, eficiencia y tiempo total de sueño; un mayor WASO, actividad durante el sueño y duración de las siestas y un peor índice de funcionamiento circadiano.

En resumen, el dispositivo de MCA KW ha demostrado ser clínicamente útil para evaluar el sueño de forma objetiva gracias al manejo integrado de diferentes variables complementarias, por lo que aventaja a la actigrafía convencional basada en el movimiento como un complemento de la PSG. Además, la MCA es especialmente útil en aquellos grupos de población que experimentan al mismo tiempo alteraciones autonómicas, circadianas y de sueño como ocurre en la EP, posibilitando el registro de la evolución de la enfermedad y el desarrollo de terapias individualizadas para mejorar los síntomas nocturnos.

### 3.3.1. Introducción

Las alteraciones de sueño constituyen uno de los síntomas no motores más comunes en la enfermedad de Parkinson (EP), con una prevalencia de hasta el 90%<sup>1</sup>, afectando en gran medida a la calidad de vida de los pacientes<sup>2</sup>. El desarrollo de dispositivos y procedimientos para la monitorización del sueño en esta población es esencial para la implementación de estrategias de tratamiento dirigidas a mejorar la calidad de vida en pacientes con EP. La detección de sueño se ha llevado a cabo clásicamente mediante polisomnografía (PSG), técnica considerada el *gold standar* para la evaluación del patrón de sueño-vigilia. Sin embargo, esta técnica presenta algunos inconvenientes: su elevado coste, el corto periodo de tiempo registrado (una o dos noches como máximo, sin registros durante el día), la molestia que representa el cableado de los sensores y el hecho de que obligue al paciente a dormir en unas condiciones y un ambiente extraño, lo puede condicionar el efecto de la primera noche, en el que se produce una dificultad para conciliar el sueño<sup>3</sup>. Es por ello, que la búsqueda de técnicas alternativas a la PSG constituye una urgente necesidad. Entre estas alternativas, la actigrafía, que utiliza un acelerómetro para la detección del movimiento y una serie de algoritmos para la inferencia del sueño, es la que más éxito ha tenido en los últimos años. Esta técnica permite la realización de registros objetivos y no invasivos del ritmo de sueño-vigilia durante largos periodos de tiempo y la estimación de parámetros como el tiempo total de sueño (TST), la eficiencia de sueño (SE) y latencia de sueño (SL) con una buena concordancia con la PSG<sup>4,5</sup>. Sin embargo, la detección del sueño mediante algoritmos basados únicamente en el movimiento adolece de importantes debilidades. En general, la actigrafía ha demostrado ser muy sensible para detectar el sueño, pero su capacidad para detectar estados de vigilia durante la noche (especificidad) no es tan elevada<sup>6</sup>, ya que tiende a sobreestimar el sueño, al considerar los momentos de inmovilidad en la cama o incluso aparente inmovilidad por la retirada del sensor, como sueño<sup>5,7</sup>. Esa es la razón por la que pierde importancia clínica al estudiar patologías específicas como el insomnio, en que el sujeto puede permanecer despierto por largos períodos de tiempo sin realizar apenas movimientos<sup>7</sup>.

Además, los principales parámetros del sueño derivados de los distintos modelos de actígrafos se infieren a partir de medidas procesadas mediante diferentes procedimientos<sup>8</sup>, como el modo cruce de cero (*Zero Crossing Mode*, ZCM), el modo tiempo sobre el umbral (*Time Above Threshold*, TAT) o el modo proporcional integral (*Proportional Integral Mode*, PIM), calculadas con distintas frecuencias, con empleo o no de filtros según el dispositivo y

mediante la aplicación de algoritmos basados en diferentes procedimientos como el de Cole-Kripke, Sadeh o UCSD<sup>8-10</sup>. A menudo estos algoritmos suelen ser específicos para diferentes dispositivos, grupos etarios y patologías de sueño, lo que dificulta la comparación de resultados y obliga al conocimiento previo de la patología a evaluar, dificultando la realización de estudios en amplios grupos de población con la misma técnica.

Para contrarrestar la inexactitud asociada al registro de una única variable, recientemente se han propuesto registros multivariantes en condiciones ambulatorias<sup>11</sup>. Estos procedimientos denominados genéricamente como Monitorización Circadiana Ambulatoria (MCA) se basan en la integración de una combinación de variables, como temperatura de la piel, actividad motora y posición corporal<sup>12</sup>. El ritmo de la temperatura periférica medido en la muñeca es especialmente importante en este procedimiento, ya que no solo es muy útil a la hora de detectar la retirada del sensor, sino que además es un buen marcador de sueño<sup>11,13</sup>; habiéndose utilizado para evaluar los ritmos circadianos en varias condiciones fisiológicas y patológicas, como en el caso del síndrome metabólico<sup>14</sup>, la obesidad<sup>15</sup> y la apnea del sueño<sup>16</sup>.

Con el desarrollo de dispositivos microelectrónicos ha aumentado el interés en la utilización de métodos ambulatorios para detectar las alteraciones de sueño en la EP de forma más objetiva que la que permiten las escalas de evaluación de calidad de sueño<sup>17,18</sup>. Además, estos sensores pueden utilizarse para monitorizar y detectar síntomas tempranos de EP, lo que facilitará el seguimiento intensivo a largo plazo en el propio domicilio, ofreciendo la posibilidad de brindar atención médica individualizada y, al mismo tiempo, convertirlo en un procedimiento eficaz y rentable para el seguimiento de la progresión de la EP.

El objetivo principal de este trabajo es el de validar un dispositivo de MCA para la detección de los estados de sueño y vigilia y aplicarlo a la evaluación de la calidad de sueño en pacientes con EP. Para ello, en una primera fase, se ha llevado a cabo un estudio de validación polisomnográfica en un amplio grupo de pacientes de diferentes edades, género y patologías de sueño y posteriormente se ha realizado un estudio piloto para aplicar esta metodología en un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson.

### **3.3.2. Materiales y Métodos**

#### **Validación polisomnográfica del dispositivo ACM para la detección de sueño.**

***Población de estudio.***

Se incluyeron 70 pacientes (26 mujeres, 44 hombres, rango edad 11-86 años) reclutados entre los pacientes que acudían para estudio a la Unidad de Sueño del Hospital de la Ribera de Alzira (España), en estricto orden de llegada, entre los meses de febrero y marzo de 2016. La temperatura ambiente de la sala se mantuvo a  $23^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$  y se aplicaron los mismos protocolos experimentales a todos los sujetos. A estos pacientes se les realizó una PSG para tratar de diagnosticar la causa de sus problemas de sueño. Del total de los sujetos monitorizados, 9 no mostraron ninguna patología de sueño tras la PSG. El resto fueron diagnosticados de alguna de las siguientes patologías: apnea obstructiva del sueño (38), movimientos periódicos de piernas (PLM) (5), insomnio de conciliación y de mantenimiento (5) y apnea+PLM (13). Las características de los pacientes que participaron en el estudio de validación se detallan en la Tabla 3.3.1.

Se realizó una prueba convencional de PSG en la unidad de sueño como el estándar de referencia para evaluar la fiabilidad del dispositivo MCA para la detección de sueño. La actividad cerebral se registró por medio de electrodos de superficie EEG colocados en las áreas cerebrales rolándica (C3-M2), frontal (F3-M2) y occipital (O1-M2) mediante derivaciones monopares, basadas en el sistema internacional 10-20. La actividad electromiográfica (EMG) se midió colocando electrodos en la región submentoniana y músculos tibiales anteriores. Se registró la electrocardiografía y los movimientos oculares mediante dos electrodos colocados en el ojo izquierdo (LOC-M2) y en el ojo derecho (ROC-M2). Se emplearon sensores térmicos nasales y bucales, así como bandas de inducción abdominal y torácica para analizar la dinámica respiratoria y el flujo nasal. La saturación de oxígeno en la sangre (SaO<sub>2</sub>) se registró mediante oximetría de pulso. Los datos de PSG se adquirieron simultáneamente de 44 canales diferentes a 30 s por página, durante aproximadamente 8 h usando el equipo *Grass®Comet-PLUS® EEG/PSG* (Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA, USA).

Las etapas del sueño (N1, N2, N3 y REM) y la vigilia se clasificaron según los criterios de la Academia Americana del Sueño (AASM). Una videocámara infrarroja grabó todo el desarrollo de la PSG. Para sincronizar los resultados del PSG (una página cada 30 s) con las grabaciones del dispositivo MCA KW (una grabación de datos cada 30 s) se utilizó el sensor infrarrojo del dispositivo KW para detectar el encendido y apagado de la grabación de video.

**Tabla 3.3.1.**

	<b>Media±EEM</b>	<b>Rango</b>
Edad (años)	55,67±1,85	11-86
Género (M/H)	26/44	
IMC	29,29±0,66	19-47
Sin patología	9	
Apnea grave	23	
Apnea moderada	8	
Apnea leve	7	
PLM	5	
Insomnio	5	
Apnea+PLM	13	

Tabla 3.3.1. Características de los sujetos participantes en el estudio de validación polisomnográfica. Valores medios  $\pm$  error estándar de la media (EEM). PLM= Movimiento periódico de piernas.

### **Utilización del dispositivo ACM Kronowise para la detección del ritmo de sueño vigilia en pacientes con EP.**

#### ***Población de estudio.***

Para la realización del estudio piloto de evaluación del ritmo de sueño-vigilia en pacientes con EP se empleó un diseño transversal con 30 voluntarios adultos: 15 pacientes con enfermedad de Parkinson, que cumplen los criterios de diagnóstico según los criterios MDS 2015 (grupo EP)<sup>19</sup> y 15 controles sanos, que coinciden con las mismas características demográficas (grupo control). Los pacientes con EP se seleccionaron por muestreo de conveniencia entre los que asistieron a la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (HUVN). Se reclutaron controles entre sujetos sanos, familiares de estudiantes de la Universidad de Murcia, cuyas características antropométricas y demográficas fuesen coincidentes con los EP. Ambos grupos fueron orientados a mantener su estilo de vida normal durante la semana de estudio. Todos los participantes recibieron la información adecuada sobre el estudio y firmaron un formulario de consentimiento informado antes de su inclusión. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Murcia y HUVN.

Todos los pacientes estaban en tratamiento con L-dopa y / o agonistas dopaminérgicos. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de demencia o comorbilidad psiquiátrica grave, fiebre o infección en las últimas 2 semanas, hábito tabáquico actual o abuso del alcohol, diagnóstico de diabetes mellitus durante  $\geq 10$  años o sometido a tratamiento con insulina durante  $\geq 5$  años, polineuropatía clínica, endocrinopatías (tiroidopatías o enfermedades de

las glándulas suprarrenales), arteriales (Raynaud, síndrome de salida torácica), tratamiento con medicamentos para la somnolencia diurna excesiva (i.e. modafinil), tratamiento con agonistas/bloqueadores adrenérgicos o una enfermedad del tejido conectivo que podría afectar la temperatura de la piel. Ninguno de los pacientes fue trabajador por turnos ni realizó viajes transmeridianos durante el mes anterior a la prueba. Los mismos criterios de exclusión se aplicaron al grupo de control. Entrevistadores capacitados evaluaron la gravedad de la EP según el estadio de Hoehn y Yahr<sup>20</sup>. La discapacidad clínica de los pacientes se evaluó de acuerdo con la *Unified Parkinson's Disease Scale Rating* (UPDRS) y sus correspondientes subescalas. Los pacientes con EP también completaron evaluaciones no motoras y de sueño utilizando la segunda versión de la Escala del sueño de la enfermedad de Parkinson (PDSS-2) y el Cuestionario de calidad de vida en enfermedad de Parkinson (PDQ-39). Los sujetos de ambos grupos completaron el Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) y la Escala de somnolencia de Epworth (EES). La dosis equivalente de Levodopa (LED) se determinó en pacientes con EP utilizando protocolos estandarizados<sup>21</sup>. Las características de los pacientes que participaron en el estudio de valoración del ritmo de sueño se detallan en la Tabla 3.3.2.

**Tabla 3.3.2.**

	<b>E. Parkinson</b>	<b>Controles</b>	<b>P</b>
	Media±EEM	Media±EEM	
Edad (años)	65,53±2,19	60,71±1,97	0,10
Sexo (H/M)	12/3	12/3	1,00
Peso (kg)	77,64±2,09	79,43±3,03	0,56
Talla (cm)	170,43±1,78	175,29±2,34	0,11
IMC	26,71±0,56	25,77±0,69	0,37
Evolución EP (años)	11,27±1,49		

Tabla 3.3.2. Características de los pacientes que participaron en el estudio de valoración del ritmo de sueño en la enfermedad de Parkinson. Valores medios ± error estándar de la media (EEM). Las diferencias entre las medias han sido calculadas mediante la t de Student, considerando como significativos los valores de  $p < 0,05$

### **Monitorización Circadiana ambulatoria (MCA).**

Tanto para la detección de sueño durante el estudio de validación polisomnográfica como para la valoración del ritmo de sueño-vigilia en pacientes con EP en condiciones de vida normal, se utilizó un dispositivo MCA del tamaño de un reloj de muñeca *Kronowise 3.0* (Kronohealth SL, España) colocado, en el caso de pacientes con EP, en la mano menos afectada, y en los controles y pacientes del estudio de validación PSG, en la mano no

dominante. Las principales variables registradas por este dispositivo fueron la temperatura de la piel de la muñeca, la aceleración triaxial, la posición de la muñeca, la exposición a la luz en tres bandas espectrales (visible, azul de 460-490nm e infrarroja, > 800 nm) y un registro electrónico (marcador de eventos) que podía ser utilizado por los sujetos como diario electrónico. Las frecuencias de muestreo fueron: 10 Hz para las medidas de aceleración y tiempo en movimiento, 1 Hz para la temperatura de la piel y exposición a la luz y 0,033 Hz (1 lectura por época) para la posición de la muñeca y marcador de eventos. Los datos capturados durante una semana (aproximadamente 23,000,000 datos) fueron internamente procesados y guardados en épocas de 30 segundos. Las características técnicas del dispositivo ACM Kronowise 3.0 se han detallado previamente en Madrid-Navarro et al. 2018<sup>18</sup>. Brevemente, el dispositivo está equipado con:

- 1) Un sensor de temperatura, con una precisión de  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$  y una resolución de  $0,0635^{\circ}\text{C}$ .
- 2) Un acelerómetro MEMS triaxial calibrado con una sensibilidad lineal e igual ( $0,001$ ) g a lo largo de los tres ejes, con un rango de  $\pm 2$  g. El eje Y del dispositivo estaba alineado con el radio; el X se correspondía con el eje radial-cubital y el Z con el eje palmar-dorsal. A partir de la información proporcionada por el acelerómetro se registraron un total de cinco grupos de variables motoras: a) inclinación de los ejes X, Y y Z, como el ángulo entre cada eje y el plano horizontal, expresado en  $^{\circ}$ ; b) la suma de los grados de cambio entre la posición del eje actual y la anterior; c) el área bajo la curva, que integra de forma proporcional los valores de aceleración por época (*proportional integrated mode*, PIM); esta variable indica velocidad de movimiento y fuerza, pero no la duración o frecuencia del movimiento; d) tiempo en movimiento, como el tiempo acumulado por encima del umbral  $0,05$  g (tiempo sobre el umbral, *time above threshold*, TAT) en el que se detectó un movimiento en cualquiera de los tres ejes; e) el área bajo la curva para la aceleración individual X, Y y Z, con el fin de discriminar entre los tipos de actividad motriz (i.e. caminar, correr, escribir, etc.).
- 3) Tres sensores de luz, en la parte frontal para el registro de la luz visible, infrarroja y azul, con un rango de entre  $0.01$  y  $43,000$  lux, un autoajuste interno según el nivel de luminancia y la supresión del parpadeo a  $50/60$  Hz. La relación de luz infrarroja / visible permitió determinar la fuente de luz (es decir, luz natural,

fluorescente, infrarroja, incandescente o LED). El sensor para la luz azul estaba equipado con un filtro que únicamente dejaba pasar la luz circadiana que es la mayoritariamente detectada por las células melanosínicas de la retina.

La comunicación con el dispositivo ACM se estableció utilizando el software *Kronoware 10.0* (Kronohealth SL, España) a través de un puerto USB. Este software permite la inspección visual antes del análisis para eliminar artefactos y el cálculo de los parámetros circadianos y de sueño básicos. En este estudio se utilizaron cuatro dispositivos Kronowise calibrados, con diferencias mínimas en las variables registradas entre ellos (coeficiente de variación <4%). Los datos se convirtieron en un archivo de texto para su posterior análisis por el software cronobiológico *Circadianware*, implementado en la plataforma en la nube *Kronowizard* (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia).

### **Detección automática de los estados de sueño y vigilia.**

Para detectar automáticamente los períodos de sueño y vigilia se utilizó un procedimiento dividido en dos fases. La primera, dirigida a la detección automática de los periodos de sueño y vigilia, se llevó a cabo utilizando una modificación del algoritmo TAP<sup>12</sup>, añadiendo una cuarta variable, la exposición a la luz visible, integrada en el nuevo algoritmo TAPL, implementado en el sitio web de Kronowizard (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia). Según lo descrito por Ortiz-Tudela et al.<sup>12</sup>, el algoritmo TAP se basa en la normalización intra-sujeto de tres señales: temperatura de la piel de la muñeca (WT), tiempo de movimiento (TM) y variabilidad de la posición del eje X (PX) por época, utilizando para la normalización los percentiles 95 y 5 como intervalos superior e inferior, respectivamente. Para la inclusión de la exposición a la luz visible en el nuevo TAPL se utilizó el mismo procedimiento para su normalización. Dado que el ritmo de WT es el inverso del TM y PX, los valores de WT se invirtieron antes de proceder al cálculo de la media aritmética de las cuatro variables normalizadas. Por tanto, un valor de TAPL de 0 era un indicador de descanso profundo, caracterizado por inmovilidad, vasodilatación de la piel, y oscuridad (sueño), mientras que 1 correspondía a vigilia, luz y movimiento (vigilia). Una época se clasificó como sueño cuando el valor de TAPL estaba por debajo de un umbral predeterminado, previamente validado por PSG<sup>11</sup>. Una vez detectados los principales periodos de sueño y vigilia mediante TAPL, se procedió a incorporar un remarcado de los episodios de sueño para mejorar la precisión de las estimas utilizando la PSG como estándar. Para el remarcado se utilizó el algoritmo *Keywake*<sup>®</sup>, calculado mediante inteligencia artificial (*neural networks*),

que básicamente utiliza el tiempo en movimiento de los 4 minutos anteriores y los dos posteriores a cada época evaluada como base para el remarcado. Todos estos cálculos están implementados en la plataforma *Kronowizard* (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia).

### **Cálculo de parámetros circadianos**

Para caracterizar el patrón circadiano de los pacientes EP y el grupo control, se realizó un análisis no paramétrico como se ha descrito en la literatura<sup>22</sup>, que incluye los siguientes parámetros:

- Estabilidad interdiaria (*interdaily stability*, IS) a lo largo de todo el periodo registrado. Este índice varía entre 0 para ruido gaussiano y 1 para una estabilidad perfecta, donde el ritmo se repite exactamente, día tras día.

- Variabilidad intradiaria (*intradaily variability*, IV), que indica la fragmentación del ritmo; sus valores oscilan entre 0 (cuando la variable no está fragmentada) y 2 (ruido gaussiano).

- El valor medio y la hora central de las diez horas consecutivas con los valores más bajos (L10V y L10H, respectivamente) de TP y la probabilidad de sueño (probabilidad de que un sujeto esté dormido a una hora determinada, PS), y el valor medio y la hora central de las diez horas consecutivas con los valores más altos (M10V y M10H, respectivamente) de la aceleración calculada como PIM (Ac), TM y exposición a la luz (EL). Todos estos índices son indicadores del nivel de activación durante el periodo de vigilia.

- El valor medio y la hora central de las cinco horas consecutivas con los valores más bajos (L5V y L5H, respectivamente) de Ac, TM y EL, y el valor medio y el tiempo central de las cinco horas consecutivas con los valores más altos (M5V y M5H, respectivamente) de WT y PS. Todos estos índices son marcadores de la quietud y profundidad del sueño.

- La amplitud relativa normalizada (RA) se ha calculado como la diferencia entre VM10 y VL5, dividida por la diferencia entre los dos percentiles extremos, Pc95th M10V-Pc5th L5V para Ac, TM y EL. Los percentiles se obtuvieron a partir de una población de 90 adultos sanos previamente registrados con el dispositivo KW3 (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia). Los valores de referencia para la aceleración fueron: 40g y 1g para los percentiles 95 y 5, respectivamente; 200 cuentas/30s y 2 cuentas/30s para el tiempo en movimiento; y 3 (log Lux) y 0 (log lux) para la exposición a la luz. Los valores de referencia se redondearon a los valores enteros superior e inferior para

el Pc95th y el Pc5th, respectivamente. Dado que la temperatura de la piel y la probabilidad de sueño exhiben un patrón inverso al de la actividad motora y la exposición a la luz, su RA se refirió a la diferencia entre M5V y L10V, considerando el percentil 95 para M5V y el percentil 5 para L10V  $(M5V-L10V) / (Pc95^{\circ} M5V-Pc5th L10V)$ . En este caso, los valores de referencia para la temperatura de la piel fueron 35°C - 30°C y 1 y 0 para la probabilidad de dormir, según los percentiles 95º y 5º, respectivamente. Como índice integrado para la diferenciación entre EP y C se utilizó el cociente entre M10V de la aceleración/ L5V del tiempo en movimiento (A / T) como ya se ha descrito<sup>18</sup>.

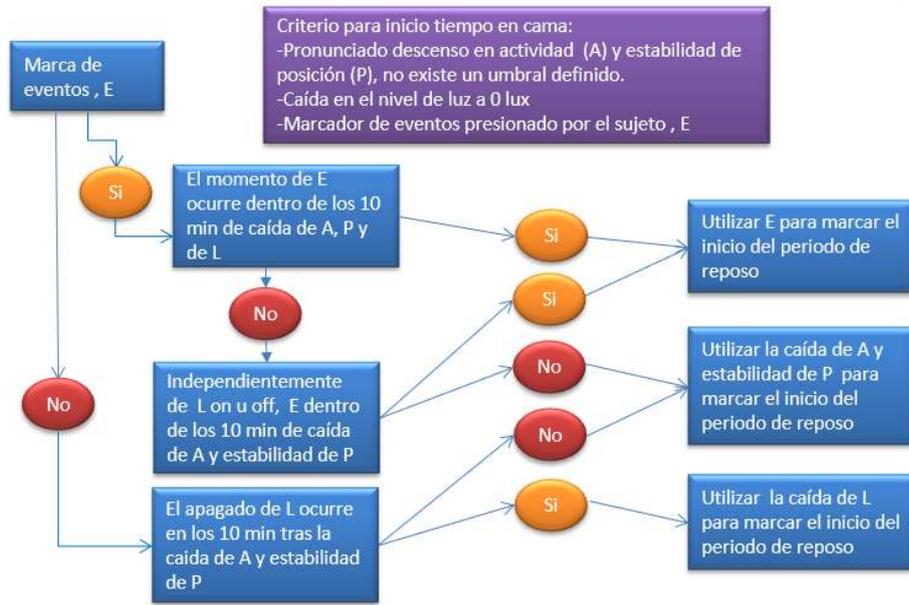
Con el fin de obtener un índice global de robustez del sistema circadiano (inverso a la cronodisrupción) se calculó el índice de función circadiana (circadian function index,CFI) como el promedio de IS, IV y RA, pero los valores IV se invirtieron previamente y se normalizaron entre 0 y 1. Por lo tanto, un CFI cercano a 1 indica un ritmo de amplitud alta, no fragmentado y estable.

### **Cálculo de parámetros de sueño**

#### ***Detección del periodo de sueño en estudio de validación polisomnográfica.***

Si bien la detección de los periodos de sueño y vigilia se determinaron automáticamente como ya ha sido descrito previamente, el momento preciso en el que el sujeto se acuesta (Bed time, BT) y se levanta (Get up time, GUT) se determinó de modo diferente en el estudio de validación PSG y en el estudio en pacientes con EP. En el primer caso, el inicio y el final del periodo de tiempo en cama se infirió de forma automática utilizando el brusco incremento de la relación entre luz infrarroja/visible generado por el apagado de la luz visible y puesta en marcha de la cámara de visión infrarroja durante el periodo de realización de la PSG. Dada la gran variabilidad de hábitos relacionados con la forma de acostarse y levantarse de los pacientes con EP, su periodo de tiempo en cama se marcó de forma manual de acuerdo con el siguiente procedimiento, que se detalla en la figura 3.3.1:

**Criterio para marcar el inicio del periodo de sueño (Bedtime)**



**Criterio para marcar el final del tiempo en cama (Get up time)**



**Figura 3.3.1.** Árboles de decisión para el marcado, mediante criterios objetivos por un experto, del intervalo de sueño definido como el tiempo entre el inicio voluntario del sueño (Bed time) y el final del tiempo en cama (Get up time). El experto dispone como criterios de: el marcador de eventos (E), el apagado de la luz (L), la actividad motora (A) y la estabilidad de la posición de la muñeca (P).

El momento de acostarse se definió usando la siguiente información: caída en el nivel de actividad, apagado de luz visible y, en su caso, el marcador de eventos, tal y como se detalla en la figura 3.3.1 (parte superior). El momento de levantarse se definió usando los siguientes indicadores: aumento en el nivel de actividad (parte superior de la figura 3.3.1), descenso en la temperatura de la piel, aumento en nivel de luz por encima de

1,0  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  y, en su caso, marcador de eventos. El resto de los parámetros de sueño se calcularon de forma automática tal y como se describe a continuación:

- Tiempo en cama (*Time in bed*, TIB), periodo de tiempo comprendido entre BT y GUT.
- Inicio de sueño (*Sleep onset*, SO), primera época marcada como sueño tras BT.
- Final del sueño (*Awake time*, AT), última época marcada como sueño antes de GUT.
- Intervalo de sueño (*Sleep interval*, SI), tiempo comprendido entre SO y AT.
- Latencia de inicio del sueño (*Sleep onset latency*, SOL), tiempo total en minutos comprendido entre BT y SO.
- Tiempo despierto tras el inicio del sueño (*Wake after sleep onset*, WASO), total de minutos marcados como despierto tras SO.
- Tiempo total de sueño (*Total sleep time*, TST), tiempo marcado como sueño durante el intervalo de sueño.
- Eficiencia de sueño (*Sleep efficiency*, SE). Es el porcentaje de tiempo dormido con respecto al tiempo en cama,  $SE=(TST/TIB)*100$ .
- Índice de fragmentación del sueño (*Awakening index*, AI). Número de despertares iguales o superiores a 30 s por hora del intervalo de sueño.
- Tiempo total en movimiento (*Total time in movement*, TTM). Minutos totales durante el intervalo de sueño en los que se ha detectado movimiento.
- Índice de tiempo en movimiento durante el sueño (*Time in movement index*, TMI). Promedio por época del tiempo en segundos en el que se ha detectado movimiento (expresado en s/30s).
- Índice de aceleración durante el sueño (*Sleep acceleration index*, SAI). Promedio de la aceleración total por época (expresado en g/30 s).
- Temperatura de la muñeca durante el sueño (*Wrist Sleep temperature*, WST). Promedio de la temperatura de la piel durante el intervalo de sueño.
- Duración de la siesta (*Napping time*, NT). Tiempo de sueño fuera del periodo principal de sueño.
- Frecuencia de siestas (*Napping frequency*, NF). Número de episodios de siesta por día.

### **Análisis estadístico**

Las comparaciones estadísticas entre los parámetros de sueño detectados mediante PSG y MCA se realizaron utilizando diferentes métodos de acuerdo con el objetivo del análisis : 1) Los valores medios de los parámetros de sueño obtenidos mediante MCA se compararon con las medias de la PSG utilizando el test de la t de Student para muestras pareadas; 2) Las

asociaciones entre los valores medios calculados mediante PSG y MCA se analizaron mediante análisis de correlación de Pearson; 3) Para la visualización del grado de concordancia entre los parámetros de sueño determinados mediante PSG y MCA se utilizó el análisis de Bland-Altman, representando en el eje Y la diferencia entre las estimas PSG-MCA y en el X la media de ambos valores, junto con el intervalo de confianza al 95% y el valor de la desviación de la media de las estimas; 4) La comparación entre los parámetros de sueño de los pacientes con EP y controles se llevó a cabo mediante el test de la t de Student para muestras no pareadas. Los datos se procesaron y representaron gráficamente utilizando Microsoft Office Excel 2016 y se analizaron estadísticamente mediante el software SPSS v20.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, EE. UU).

### **3.3.3. Resultados**

#### **Características de los sujetos incluidos en el estudio.**

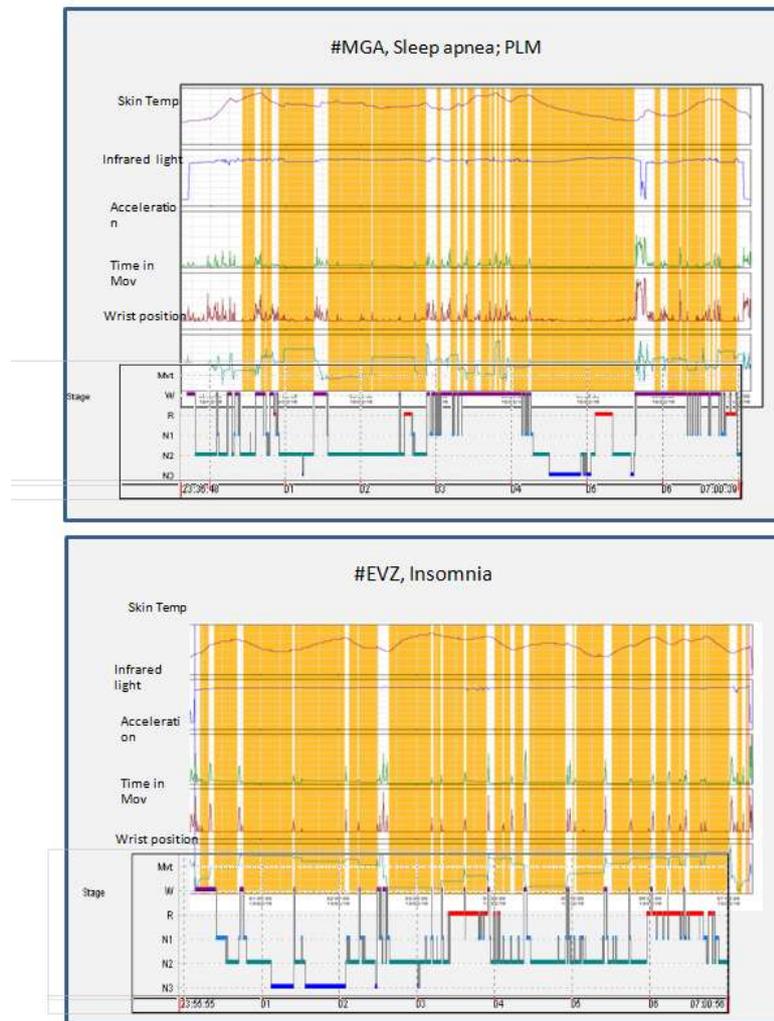
Las principales características de los sujetos que participaron en el estudio de validación PSG se incluyen en la tabla 3.3.1. En los pacientes monitorizados mediante PSG la duración fue de al menos 420 minutos. En la mayoría de los casos se confirmó la sospecha clínica, diagnosticándose apnea obstructiva del sueño en un total de 38 pacientes, PLM en 5, de insomnio en 5 y PLM+apnea obstructiva de sueño en 13 de ellos.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio de evaluación del ritmo de sueño en EP se detallan en la Tabla 3.3.2, con edades comprendidas entre 44 y 78 años, sin que existan diferencias significativas en edad o sexo con respecto al grupo control. La duración media de la enfermedad en el grupo con EP fue de  $12 \pm 1,8$  años (rango de 3-20 años). Ninguno de los participantes estaba previamente diagnosticado con SPI o PLM y solo un paciente tenía apnea obstructiva del sueño en grado leve.

#### **Validación polisomnográfica de la detección de sueño mediante MCA.**

La figura 3.3.2 muestra los hipnogramas representativos de dos pacientes con diferentes patologías de sueño (apnea e insomnio) registradas simultáneamente mediante MCA y PSG. El inicio y final del registro PSG puede observarse en el panel MCA mediante el incremento brusco en la intensidad de luz infrarroja. Obsérvese la gran concordancia entre los despertares detectados mediante MCA y los que se muestran en el hipnograma obtenido mediante PSG. Los periodos de sueño y los despertares se detectaron automáticamente

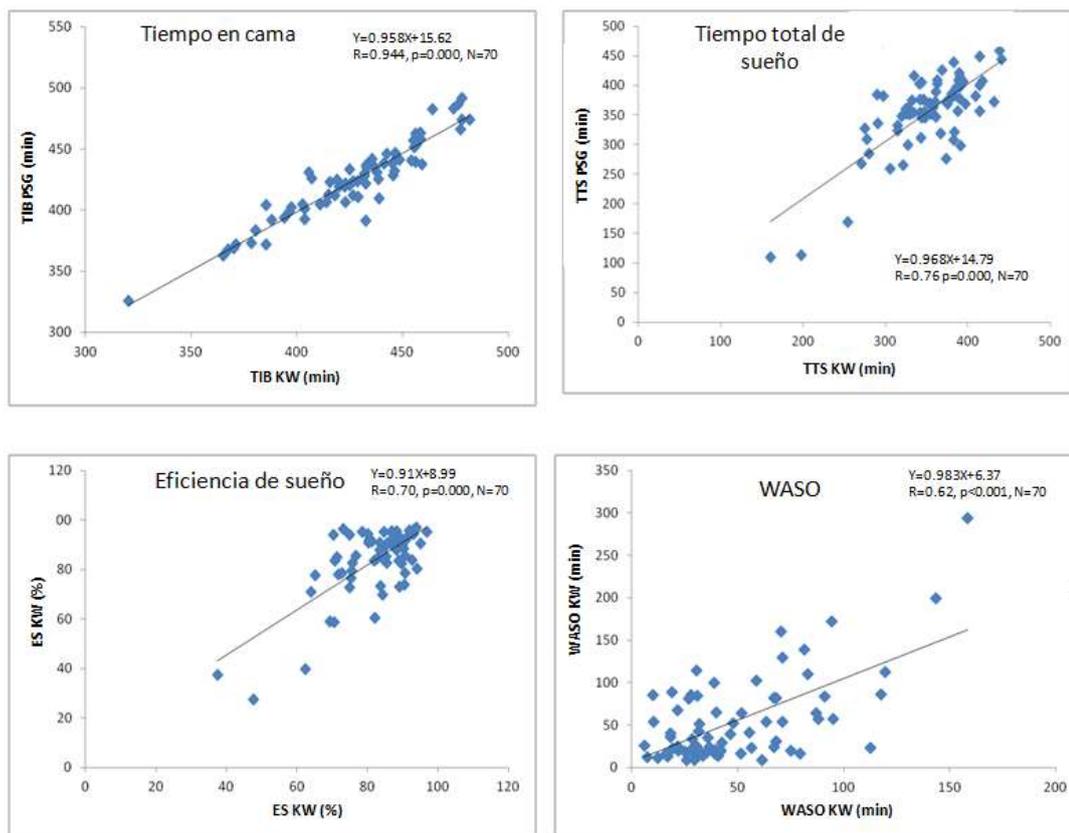
mediante el software *Circadianware* basado en el algoritmo TAPL y en el remarcado de las épocas de sueño mediante el algoritmo *Keywake*, implementado en la web *Kronowizard* (<https://kronowizard.um.es/>, Universidad de Murcia).



**Figura 3.3.2.** Ejemplos representativos de dos patologías de sueño (apnea e insomnio) en los que se muestra la comparación entre el hipnograma, determinado mediante PSG, y el patrón de sueño obtenido a partir del registro MCA. El sueño detectado por el dispositivo MCA se muestra en naranja, mientras que los despertares aparecen en blanco. La estimación de los episodios de sueño y vigilia se determinaron automáticamente a partir de la integración de la temperatura de sueño, exposición a la luz (visible e infrarroja), tiempo en movimiento y posición de la mano. El hipnograma correspondiente se ha superpuesto en la parte inferior de cada panel para facilitar la comparación.

Para la realización del análisis comparativo entre PSG y MCA, en primer lugar, se han seleccionado los mismos parámetros estimados mediante cada una de las dos técnicas, sin que se hayan detectado diferencias estadísticamente significativas entre ambos procedimientos en lo que se refiere a: tiempo en cama (TIB, 430,4 min KW vs. 424,5 min PSG,  $p=0,27$ ), tiempo total de sueño (TTS, 351,9 min KW vs. 352 min PSG,  $p=0,99$ ), eficiencia

de sueño (SE, 0,82 KW vs. 0.83 PSG,  $p=0,59$ ) y tiempo despierto tras el inicio de sueño (WASO, 50,0 min KW vs. 56,6 min PSG,  $p=0,34$ ). Como se muestra en la Figura 3.3.3, hubo una fuerte correlación positiva y significativa entre el TIB estimado por MCA y el detectado mediante PSG. De igual modo se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa en el TST, SE y WASO.

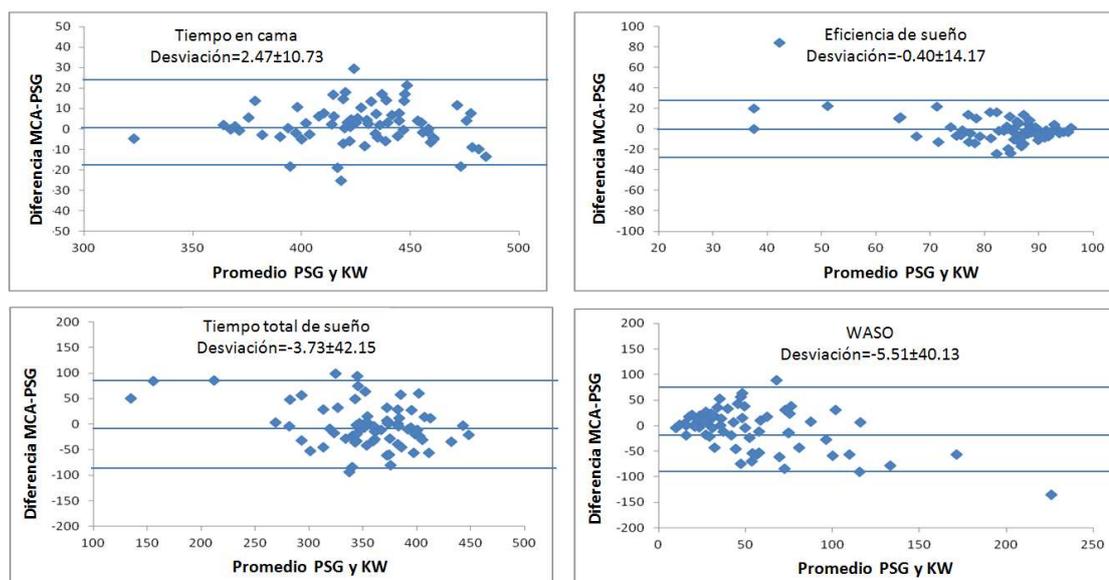


**Figura 3.3.3.** Correlaciones de Pearson que muestran la correspondencia entre los principales parámetros de sueño estimados por MCA y PSG. TIB= tiempo en cama; TTS= tiempo total de sueño; ES= eficiencia de sueño; WASO= tiempo de vigilia tras el inicio del sueño. En la gráfica se indica la ecuación correspondiente, su valor de R y su probabilidad.

El análisis de Bland-Altman (Figura 3.3.4) muestra que, en promedio, la MCA sobrestima TIB en 2,47 min, lo que representa un 0,58% del valor medio de TIB. En el caso de la detección del TTS la subestimación con MCA es de 3,73 min sobre un valor medio de 370 min (1%), mientras que para la SE apenas alcanza un 0,48% de subestima. Finalmente, el análisis de Bland-Altman para WASO muestra una subestimación de este parámetro de 5,51 min, lo que representa un 10,5% de su valor medio.

Con el fin de determinar si el valor obtenido directamente del dispositivo MCA de índice de tiempo en movimiento (TMI, obtenido mediante el modo TAT) podía utilizarse como un

predicador fiable de los parámetros de sueño registrados mediante la PSG y así evitar los errores o sesgos implícitos en las estimaciones indirectas de los mismos a partir de MCA, se ha realizado un análisis de correlación entre el TMI durante el sueño y los parámetros indicativos de calidad de sueño calculados mediante PSG. Si bien las correlaciones entre TMI y los parámetros estimados mediante PSG son estadísticamente significativas, su nivel de significación no alcanza los valores obtenidos al comparar los mismos parámetros de sueño calculados mediante MCA y PSG (ver correlaciones de Pearson en la página anterior). Así, TMI se correlaciona positivamente con WASO ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ) y negativamente con la eficiencia de sueño ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ), ambos parámetros calculados mediante PSG. Además, el TMI mostró correlación estadísticamente significativa y negativa con el tiempo de sueño REM ( $r=-0,48$ ,  $p<0,001$ ) y con el tiempo en fase N3 ( $r=-0,37$ ,  $p<0,01$ ).



**Figura 3.3.4.** Representación de Bland-Altman comparando las desviaciones en las estimas generadas mediante MCA y PSG. MCA sobrestima el tiempo en cama en un 0,58% y subestima el tiempo total de sueño en un 1,05%, la eficiencia de sueño en un 0,48% y el WASO (tiempo de vigilia tras inicio de sueño) en un 10,5 %. En cada una de las gráficas se muestra con líneas horizontales la desviación media  $\pm 1,96$  SD.

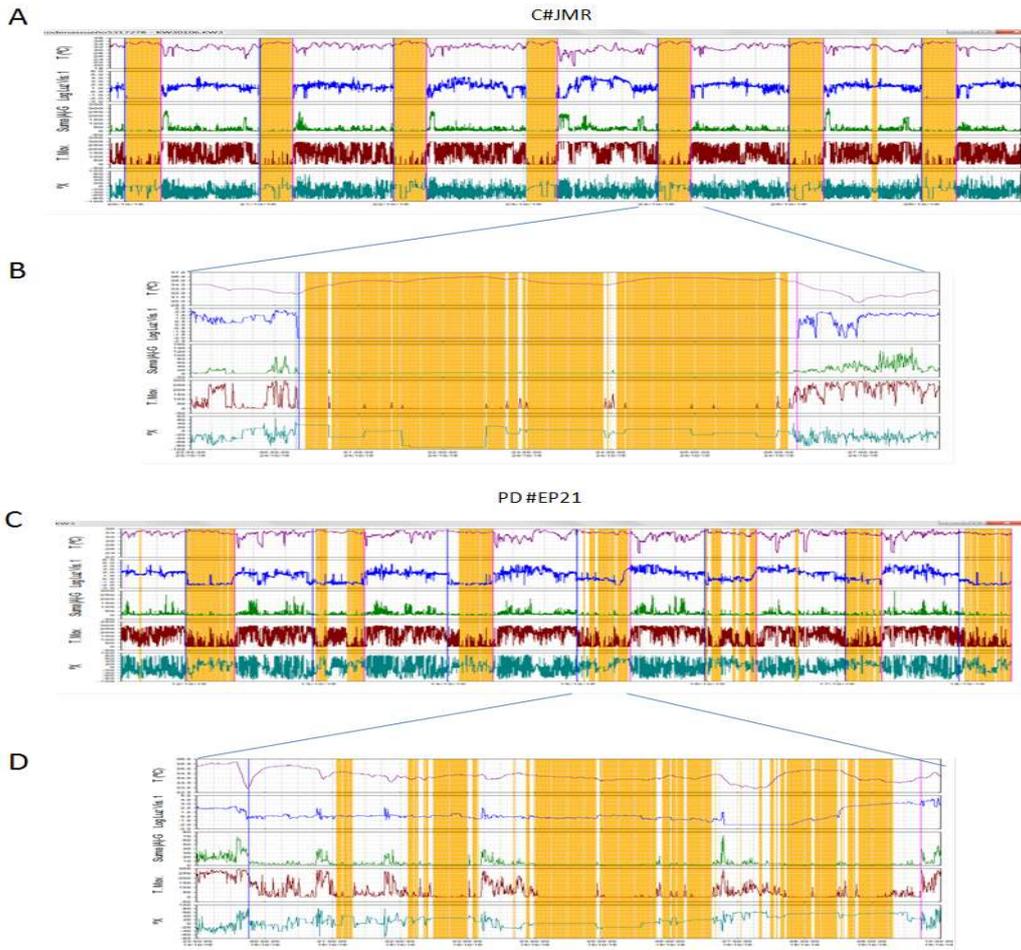
### -Ritmo de sueño-vigilia en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

El dispositivo MCA KW permite el registro no invasivo de las quince variables originalmente registradas por el dispositivo. De ellas se seleccionaron cinco variables complementarias para la caracterización del patrón de sueño de EP y C: temperatura de la piel de la muñeca (WT), aceleración de movimiento, posición de la muñeca, tiempo en movimiento y exposición a luz visible (sincronización ambiental). La integración de la información en el algoritmo TAPL

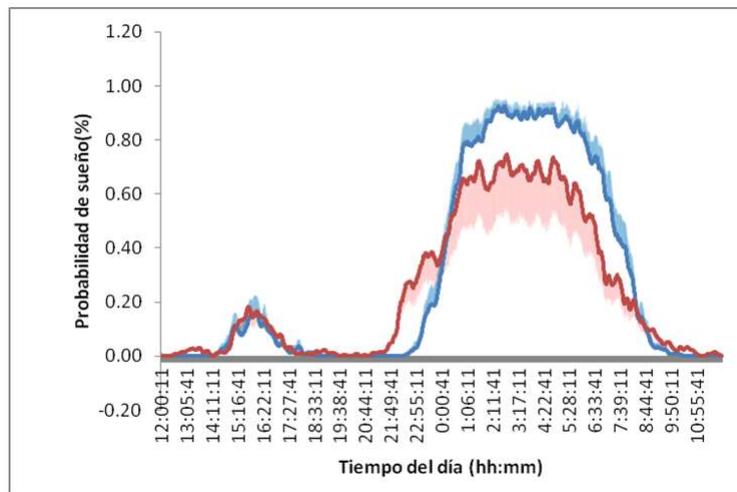
permitió inferir los estados de sueño y vigilia como ya se ha descrito. En la figura 3.3.5 se muestran dos registros (semana completa y una noche) representativos del grupo EP y C. En general los pacientes con EP mostraron una gran fragmentación de sueño acompañado por un elevado nivel de movimiento, frecuentes encendidos de la luz y en un elevado porcentaje de ellos se detectaron alteraciones en la termorregulación.

El patrón circadiano de sueño-vigilia, representado en la figura 3.3.6 y tabla 3.3.3 se diferenció significativamente entre pacientes y controles. Se observó un ligero adelanto en el inicio y final del sueño, y una menor probabilidad de sueño durante la noche. Los sujetos con EP mostraron menor regularidad, menor probabilidad de sueño nocturno (M5V), menor contraste entre día y noche (RA) y mayor cronodisrupción como lo demuestran los menores valores de CFI (Tabla 3.3.3).

Los parámetros de sueño calculados a partir de la MCA se muestran en la tabla 3.3.4. No se han observado diferencias significativas ni en el tiempo en cama, intervalo de sueño, latencia de sueño o fragmentación del sueño según el número de despertares, sin embargo se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en todos los índices relacionados con la eficiencia de sueño como son mayor WASO, tiempo total en movimiento, índice de tiempo en movimiento, menor temperatura durante el sueño y mayor duración y frecuencia de siestas.



**Figura 3.3.5.** Registro semanal (A, C) y de una noche (B, D) mediante MCA de temperatura de la muñeca (línea roja), exposición a luz visible (línea azul), aceleración (línea verde), tiempo en movimiento (línea marrón), posición de la muñeca (línea verde oscura) y sueño estimado (barras de color naranja), representativos de dos sujetos monitorizados en el estudio, un sujeto control (A, B) y un paciente con EP (C, D). Resulta llamativa la gran fragmentación del sueño acompañada de elevados niveles de movimiento, frecuentes encendidos de la luz y caídas de la temperatura de la piel durante el sueño observados en el paciente con EP.



**Figura 3.3.6.** Onda media de 24 horas de la probabilidad sueño de pacientes con EP (línea roja) y controles sanos (línea azul). Los valores se han representado como la media  $\pm$  SEM de 15 sujetos de cada condición monitorizados cada 30 segundos durante 7 días completos.

**Tabla 3.3.3.**

	Sueño			Aceleración			Tiempo en movimiento		
	EP	C	P	EP	C	P	EP	C	P
Media±EE M	<b>0,23±0,02</b>	<b>0,28±0,01</b>	<b>0,0047</b>	<b>10,10±1,11</b>	<b>14,05±0,93</b>	<b>0,0086</b>	10,22±0,80	10,06±0,40	0,8528
M5V	<b>0,68±0,05</b>	<b>0,90±0,01</b>	<b>0,0000</b>	17,99±2,03	26,46±2,55	0,118	17,00±1,15	17,20±0,71	0,8764
M5H	3:58±0:37	3:53±0:14	0,9117	11:04±0:53	13:36±1:0	0,0659	13:02±0:51	13:03±0:51	0,9997
L10V	0,03±0,01	0,02±0,01	0,4934	4,54±0,66	5,25±0,50	0,3812	4,62±0,68	3,23±0,26	0,0585
L10H	14:27±0:43	14:38±0:27	0,8183	4:49±1:28	3:11±0:16	0,2677	4:43±1:20	3:25±0:15	0,3345
M10V	<b>0,51±0,04</b>	<b>0,65±0,02</b>	<b>0,0017</b>	<b>14,75±1,63</b>	<b>21,86±1,49</b>	<b>0,0024</b>	14,67±1,04	15,62±0,59	0,4137
M10H	3:17±0:27	3:27±0:12	0,7542	14:38±0:25	14:29±0:28	0,8166	14:55±0:30	14:32±0:30	0,5984
L5V	0,00±0,00	0,00±0,00	0,3052	3,17±0,51	2,48±0,32	0,2440	<b>2,75±0,61</b>	<b>0,52±0,05</b>	<b>0,0008</b>
L5H	13:09±1:00	15:52±1:03	0,0672	3:48±0:27	3:56±0:15	0,7947	3:45±0:27	3:57±0,15	0,6972
IS	<b>0,55±0,04</b>	<b>0,76±0,02</b>	<b>0,0000</b>	0,33±0,03	0,34±0,02	0,7553	0,42±0,04	0,48±0,02	0,2132
IV	0,11±0,01	0,08±0,01	0,1285	<b>0,36±0,02</b>	<b>0,29±0,03</b>	<b>0,0382</b>	0,28±0,02	0,25±0,01	0,1961
RA	<b>0,65±0,05</b>	<b>0,88±0,01</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,29±0,05</b>	<b>0,48±0,04</b>	<b>0,0010</b>	<b>0,65±0,05</b>	<b>0,88±0,01</b>	<b>0,0130</b>
CFI	<b>0,71±0,03</b>	<b>0,87±0,01</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,48±0,02</b>	<b>0,56±0,02</b>	<b>0,0098</b>	<b>0,63±0,03</b>	<b>0,70±0,02</b>	<b>0,0044</b>

Tabla 3.3.3. Parámetros circadianos de las variables probabilidad de sueño, aceleración motora y tiempo en movimiento. Los valores se expresan como la media ± SEM. M5V y M5H: valor medio y hora central de las cinco horas consecutivas de máximos valores. L10V y L10H: valor medio y hora central de las diez horas consecutivas de mínimos valores. M10V y M10H: valor medio y hora central de las diez horas consecutivas de máximos valores. L5V y L5H: valor medio y hora central de las cinco horas consecutivas de mínimos valores. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: Amplitud relativa normalizada. CFI: circadian function index. Se han marcado en negrita las diferencias con p<0,05, test de la t de Student.

**Tabla 3.3.4.**

	E. Parkinson	Controles	P
	Media±SEM	Media±SEM	
Tiempo en cama, TIB (min)	457,27±21,96	457,95±13,07	0,9784
Latencia sueño, SL (min)	15,95±2,68	10,37±1,97	0,0934
WASO (min)	<b>110,38±12,43</b>	<b>48,55±5,02</b>	<b>0,0001</b>
Tiempo total de sueño TTS (min)	<b>307,03±21,15</b>	<b>386,30±11,22</b>	<b>0,0019</b>
Eficiencia de sueño, SE, (%)	<b>67,23±2,84</b>	<b>84,52±1,21</b>	<b>0,0000</b>
Despertares (nº)	3,36±0,40	3,11±0,25	0,5906
Tiempo total en movimiento (min)	<b>29,82±4,84</b>	<b>8,46±0,82</b>	<b>0,0001</b>
Índice de tiempo en movimiento, TMI (s/30s)	<b>1,94±0,26</b>	<b>0,57±0,05</b>	<b>0,0000</b>
Índice de aceleración, SAI (g/30 s)	2,83±0,32	2,52±0,31	0,4780
Temperatura durante sueño (°C)	<b>33,57±0,21</b>	<b>34,15±0,16</b>	<b>0,0312</b>
Luz visible sueño (lux)	3,89±2,37	0,44±0,24	0,1450
Luz azul sueño (lux)	1,52±0,99	0,13±0,08	0,1589
Frecuencia siestas (nº/día)	<b>0,91±0,15</b>	<b>0,45±0,09</b>	<b>0,0112</b>
Duración siestas (min)	<b>33,33±6,19</b>	<b>15,81±3,94</b>	<b>0,0199</b>

Tabla 3.3.4. Principales parámetros de sueño. Valores medios y SEM de los principales parámetros de sueño obtenidos a partir del registro de 7 días del ritmo de sueño vigilia de 15 pacientes con enfermedad de Parkinson y 15 controles sanos (105 noches por cada condición experimental). Se han indicado en negrita las diferencias con un valor de t de Student \*p<0.05.

### 3.3.4. Discusión

Este artículo se presenta un nuevo método para detectar el ritmo de sueño-vigilia a partir de los datos proporcionados por un dispositivo multisensor de MCA (KW) validado con respecto a la PSG y se evalúa su utilidad para detectar las alteraciones del sueño en una enfermedad neurodegenerativa como es la EP.

La monitorización ambulatoria circadiana mediante dispositivos multisensor que combinan termometría, actimetría y exposición a la luz, integrados en el algoritmo TAPL, es una herramienta útil para la evaluación de los principales parámetros de sueño: TIB, TTS, SE, y WASO, sin necesidad de recurrir a algoritmos específicos diferentes para cada patología de sueño y con mejor capacidad predictiva que los actímetros convencionales basados únicamente en el movimiento del sujeto.

Los hallazgos presentados en nuestro estudio demuestran la capacidad de un dispositivo MCA multicanal para monitorizar el ritmo de sueño-vigilia en pacientes con EP mientras mantienen su vida diaria habitual. El sueño en la EP se asocia a una menor temperatura de la piel distal, eficiencia y tiempo total de sueño; un mayor WASO, actividad durante el sueño y duración de las siestas y peor índice de funcionamiento circadiano.

El dispositivo MCA permite la estimación de los principales parámetros de sueño de un modo muy preciso, como lo prueba: a) el que no existan diferencias significativas entre los valores medios detectados mediante PSG y MCA en TTS, TIB, SE y WASO; b) que la pendiente de las rectas de correlación entre los parámetros estimados por los dos procedimientos son muy cercanas a 1, lo que demuestra la linealidad de las predicciones; c) el bajo valor de los sesgos en las estimas obtenidos mediante MCA; d) la elevada concordancia entre los hipnogramas detectados mediante PSG y la detección de sueño derivada de la MCA.

La actigrafía basada en el movimiento de una parte del cuerpo ha sido ampliamente estudiada y propuesta por la AASM como un método adecuado para evaluar las alteraciones circadianas del sueño<sup>23</sup>. Sin embargo, la actigrafía presenta serias limitaciones a la hora de evaluar sujetos con patologías de sueño o con enfermedades neurodegenerativas de origen no circadiano que no se producen con la técnica MCA: a) La actigrafía tiende a subestimar los despertares en los que el sujeto permanece inmóvil<sup>7</sup>; b) No existe una relación lineal entre las estimación con actigrafía y PSG, de modo que a medida que la alteración de sueño es más importante, el sesgo entre ambas determinaciones es mayor<sup>24</sup>; c) La actigrafía requiere la

utilización de algoritmos específicos para diferentes grupos de población y patologías<sup>8</sup>; d) La detección de periodos de sueño puede confundirse con retiradas de sensor, lo que obliga al paciente a rellenar un diario de sueño<sup>8,25</sup>; e) No proporciona información sobre alteraciones autonómicas y sobre exposición a sincronizadores del sistema circadiano.

Una de las variables que permiten superar las limitaciones de la actigrafía es la temperatura de la piel. Esta constituye un buen predictor de latencia de inicio del sueño<sup>13</sup> y de su fragmentación<sup>16</sup>. La WT parece anticipar el sueño ligero en unos minutos<sup>11</sup>. Fisiológicamente, la caída de temperatura central se asocia con el inicio del sueño y este descenso en la temperatura corporal central está precedida por la vasodilatación periférica, que causa un aumento de la WT<sup>26,27</sup>. En estudios previos de validación mediante PSG, la temperatura distal mostró la mayor especificidad de todas las variables estudiadas<sup>11</sup>. Esta variable es fundamental para la detección del inicio y final de sueño, así como para informar sobre la retirada voluntaria del sensor.

Otra fuente de información que permite eliminar la necesidad de cumplimentar diarios de sueño por los sujetos es el registro de la exposición a la luz, tanto visible como infrarroja. Estas variables pueden utilizarse para la detección automática del momento de acostarse y de levantarse, lo que permite el cálculo preciso del tiempo en cama. Así por ejemplo, en el estudio de validación mediante PSG, el encendido de la fuente de luz infrarroja para la grabación de vídeo, se ha utilizado para sincronizar el registro de MCA con el de la PSG, lo que ha permitido obtener unas estimas de TIB muy precisas.

Entre los canales del dispositivo que detectan movimiento y posición, la variabilidad de la posición del eje X es muy informativa acerca del inicio del periodo de sueño y de los cambios de posición en la cama. Esta variable ha sido propuesta recientemente como fuente de información para la detección de los episodios de sueño<sup>28</sup>, sin embargo, con esta técnica la retirada del sensor seguiría siendo un factor de confusión para la correcta detección de sueño. Por su parte, el método PIM para el cálculo de la aceleración integrada en cada época es una buena medida del nivel de actividad y vigor de los movimientos, mientras que el modo TAT, que mide el tiempo en el que el paciente permanece en movimiento, por encima del umbral de sensibilidad fijado para el dispositivo, constituye una medida adecuada para evaluar el tiempo que pasa el sujeto en estado activo.

Este dispositivo de monitorización ambulatoria responde al reto planteado por el Grupo de Trabajo de escalas del sueño de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (*Movement*

*Disorder Society Task Force on Rating Scales*) que planteó que las escalas y los cuestionarios por sí solos no pueden reflejar adecuadamente la naturaleza fluctuante de las alteraciones del sueño y detectar las múltiples variantes de los trastornos del sueño en la EP<sup>29</sup>. Este grupo propone la urgente necesidad de desarrollar herramientas prácticas y específicas para detectar trastornos del sueño y somnolencia diurna en grandes grupos de pacientes con EP. En esta línea de trabajo se encuadra precisamente el dispositivo evaluado en este estudio.

Las principales fortalezas de la MCA en comparación con PSG en la EP pueden resumirse en: a) se miden los parámetros de sueño relacionados con la enfermedad en un entorno real de la vida del paciente; b) los registros pueden prolongarse una o más semanas para mejorar la fiabilidad y proporcionar una amplia perspectiva de la variabilidad del sueño individual; c) mayor facilidad a la hora de realizar evaluaciones repetidas a lo largo del tiempo; d) permite evaluar la función motora a través de la comparación entre las medidas TAT y PIM; e) aporta datos sobre la evolución de la disautonomía propia de la EP a través de la medida de la temperatura de la piel de la muñeca; f) además, la MCA proporciona información simultánea tanto del sueño diurno y nocturno como de la actividad física y exposición a sincronizadores como el ciclo luz-oscuridad.

A pesar de todas estas ventajas, existen claras limitaciones de nuestro estudio. Por ejemplo, ¿Cómo asegurar que la inmovilidad medida por MCA se corresponde a los episodios de sueño y cómo se puede distinguir entre la bradicinesia propia de un estado “off” de episodios reales de sueño? Este inconveniente, en pacientes con buena regulación del tono vasomotor, se evitaría al incorporar la temperatura de la muñeca en la detección de sueño mediante MCA, sin embargo, es más complicado en el subgrupo de pacientes con alteraciones vasomotoras. Otra limitación es la falta de un diario reglado de fluctuaciones motoras, que limita la capacidad de las observaciones realizadas e imposibilita la correlación entre los hallazgos observados en el registro y los síntomas motores y no motores experimentados por los pacientes.

La totalidad de los pacientes con EP monitorizados en nuestro estudio muestran alteraciones en el sueño nocturno que en su mayor parte ya han sido descritas previamente, como una eficiencia de sueño baja<sup>30</sup>, elevado tiempo en movimiento nocturno<sup>31</sup>, alteración en la termorregulación durante el sueño<sup>32</sup>, aumento en la frecuencia y duración de las siestas<sup>33</sup> y ligero adelanto en el horario de despertar y de ir a dormir. La mayoría de estos síntomas se asocian al insomnio de mantenimiento, que es el trastorno de sueño más común en

pacientes con EP<sup>34</sup>. La etiología del insomnio en EP es multifactorial e incluye la reemergencia nocturna de síntomas motores, dolor, depresión, nicturia, medicación dopaminérgica así como la coexistencia de otras alteraciones del sueño, como trastornos respiratorios del sueño y parasomnias<sup>1</sup>. En nuestro estudio, el número de despertares por hora no es significativamente mayor en EP que en controles, sin embargo, sí lo es la duración de estos despertares. Es posible que una vez que se ha despertado el paciente, la presencia de síntomas motores y no motores, como la ansiedad<sup>35</sup>, puedan dificultar la conciliación del sueño. Otro posible factor es la existencia en la EP de acinesia nocturna, referida a la mayor limitación o dificultad para realizar movimientos axiales durante el sueño, como los giros<sup>36,37</sup>. En un estudio, esta acinesia nocturna se ha relacionado con un mayor número de episodios de levantarse de la cama asociados con la nicturia, un síntoma común en estos pacientes<sup>37</sup>. Tal y como se muestra en nuestros registros, los pacientes suelen encender la luz del dormitorio al levantarse, lo que puede estar relacionado con dicha nicturia, contribuyendo a dificultar la conciliación del sueño y alargar los despertares.

En resumen, el dispositivo de MCA KW ha demostrado ser clínicamente útil para evaluar el sueño de forma objetiva gracias al manejo integrado de diferentes variables complementarias, por lo que aventaja a la actigrafía convencional basada en el movimiento como un complemento de la PSG, si bien la PSG continúa siendo esencial para el diagnóstico de ciertas patologías del sueño, como la apnea obstructiva del sueño. Además, la MCA es especialmente útil en aquellos grupos de población que experimentan al mismo tiempo alteraciones autonómicas, circadianas y de sueño como ocurre en la EP, posibilitando el registro de la evolución de la enfermedad y el desarrollo de terapias individualizadas para mejorar específicamente los síntomas nocturnos.

### 3.3.5. Referencias

1. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2013;243:45-56. doi:10.1016/j.expneurol.2012.08.018.
2. Neikrug AB, Maglione JE, Liu L, et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:1119-29. doi:10.5664/jcsm.3148.
3. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, et al. First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep*. 1995;18:463-69.
4. Dick R, Penzel T, Fietze I, Partinen M, Hein H, Schulz J. AASM standards of practice compliant validation of actigraphic sleep analysis from SOMNOwatch™ versus

polysomnographic sleep diagnostics shows high conformity also among subjects with sleep disordered breathing. *Physiol Meas*. 2010;31:1623-33. doi:10.1088/0967-3334/31/12/005.

5. Kanady J, Drummond SPA, Mednick SC. Actigraphic assessment of a polysomnographic-recorded nap: a validation study. *J Sleep Res*. 2011;20:214-22. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00858.x.

6. Quante M, Kaplan ER, Cailler M, et al. Actigraphy-based sleep estimation in adolescents and adults: a comparison with polysomnography using two scoring algorithms. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:13-20. doi:10.2147/NSS.S151085.

7. Sivertsen B, Omvik S, Havik OE, et al. A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia. *Sleep*. 2006;29:1353-1358.

8. Ancoli-Israel S, Martin JL, Blackwell T, et al. The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications. *Behav Sleep Med*. 2015;13:S4-S38. doi:10.1080/15402002.2015.1046356.

9. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep*. 1992;15:461-69.

10. Kim MJ, Lee G-H, Kim C-S, et al. Comparison of three actigraphic algorithms used to evaluate sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17:297-304. doi:10.1007/s11325-012-0689-z.

11. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Albares J, et al. Ambulatory Circadian Monitoring (ACM) based on Thermometry, motor Activity and body Position (TAP): A comparison with polysomnography. *Physiol Behav*. 2014;126:30-8. doi:10.1016/j.physbeh.2013.12.009.

12. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, Rol MÁ, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol*. 2010;6:1-11. doi:10.1371/journal.pcbi.1000996.

13. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278:R741-R748.

14. Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Ordovás JM, Smith CE, Nicolás F, Garaulet M. Differences in Daily Rhythms of Wrist Temperature Between Obese and Normal-Weight Women: Associations With Metabolic Syndrome Features. *Chronobiol Int*. 2011;28:425-33. doi:10.3109/07420528.2011.574766.

15. Corbalán-Tutau MD, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Canteras M, Ordovás JM, Garaulet M. Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic syndrome in clinical practice. *Clin Nutr*. 2015;34:477-483. doi:10.1016/j.clnu.2014.05.007.

16. Martinez-Nicolas A, Guaita M, Santamaría J, Montserrat JM, Rol MÁ, Madrid JA. Circadian Impairment of Distal Skin Temperature Rhythm in Patients With Sleep-Disordered Breathing: The Effect of CPAP. *Sleep*. 2017;40. doi:10.1093/sleep/zsx067.

17. Stavitsky K, Saurman JL, McNamara P C-GA. Sleep in Parkinson's Disease: A Comparison of Actigraphy and Subjective Measures. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:280-283. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.02.001.
18. Madrid-Navarro CJ, Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A, et al. Multidimensional Circadian Monitoring by Wearable Biosensors in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018;9:1-14. doi:10.3389/fneur.2018.00157.
19. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-601. doi:10.1002/mds.26424.
20. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
21. Escamilla-Sevilla F, Pérez-Navarro MJ, Muñoz-Pasadas M, et al. Diagnostic value of cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) scintigraphy in Lewy body disorders. *Neurologia*. 2009;24:170-76.
22. Refinetti R, Cornélissen G, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res*. 2007;38:275-325. doi:10.1080/09291010600903692.
23. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007;30:519-29.
24. Taibi DM, Landis CA, Vitiello M V. Concordance of Polysomnographic and Actigraphic Measurement of Sleep and Wake in Older Women with Insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:217-25. doi:10.5664/jcsm.2482.
25. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev*. 2002;6:113-24. doi:10.1053/smr.2001.0182.
26. Kräuchi K, Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol*. 1994;267:819-29. doi:10.1152/ajpregu.1994.267.3.R819.
27. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav*. 2008;95:570-80. doi:10.1016/j.physbeh.2008.08.005.
28. Van Hees VT, Sabia S, Anderson KN, et al. A novel, open access method to assess sleep duration using a wrist-worn accelerometer. *PLoS One*. 2015;10:1-13. doi:10.1371/journal.pone.0142533.
29. Högl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2010;25:2704-16. doi:10.1002/mds.23190.
30. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014;71:589-95.
31. van Hilten B, Hoff JI, Middelkoop HA, et al. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol*. 1994;51:922-8.

32. Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, Naismith SL, Lewis SJG. The Relationship between Thermoregulation and REM Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2013;8:1-6. doi:10.1371/journal.pone.0072661.
33. Bolitho SJ, Naismith SL, Salahuddin P, Terpening Z, Grunstein RR, Lewis SJG. Objective measurement of daytime napping, cognitive dysfunction and subjective sleepiness in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013;8:1-9. doi:10.1371/journal.pone.0081233.
34. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes O-B, Gjerstad MD. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88:352-8. doi:10.1212/WNL.0000000000003540.
35. Rutten S, Vriend C, van der Werf YD, Berendse HW, Weintraub D, van den Heuvel OA. The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naïve Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;39:31-6. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.01.015.
36. Bhidayasiri R, Trenkwalder C. Getting a good night sleep? The importance of recognizing and treating nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2018:1-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.01.008.
37. Sringean J, Taechalertrapisarn P, Thanawattano C, Bhidayasiri R. How well do Parkinson's disease patients turn in bed? Quantitative analysis of nocturnal hypokinesia using multisite wearable inertial sensors. *Park Relat Disord*. 2016;23:10-6. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.11.003.

### **3.4. CAPÍTULO EXPERIMENTAL 4**

#### **DISPOSITIVO MINIATURIZADO PARA LA MONITORIZACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y AMBIENTES, PATENTE KRONOBED**

Patente Kronobed (ES2608815)



### **3.4. Dispositivo Miniaturizado para la Monitorización de los Ritmos Circadianos y Ambientes: Kronobed**

#### **Resumen:**

Dispositivo de registro ambulatorio o domiciliario compuesto por una estación base y una sonda. La estación puede funcionar de modo independiente, permitiendo la monitorización de ambientes, mientras que la sonda siempre funciona en asociación con la estación. La estación puede permanecer en un lugar fijo, o bien ser portada por el sujeto. El dispositivo permite la monitorización y análisis de los ritmos circadianos ambientales en relación con la exposición a las principales señales sincronizadoras (luz, considerando su intensidad y espectro, temperatura ambiental, contactos sociales) y otros factores del medio ambiente que pueden afectar a la salud del sistema circadiano en general y al sueño en particular (ruido, ubicación geográfica, disipación de calor, humedad, presión atmosférica). Esta utilidad es especialmente interesante para el registro de ambientes cronodisruptores por constancia ambiental y falta de contraste entre el día y la noche, como son los ambientes hospitalarios. También monitoriza los ritmos s del sujeto de forma ambulatoria o mientras se encuentra en cama, tales como el ritmo de sueño-vigilia, movimiento (duración, frecuencia e intensidad), ritmo respiratorio, ronquido, temperatura corporal, o posición del cuerpo, así como la presencia/ausencia del sujeto en la cama. La invención comprende al menos un actímetro triaxial, dos sensores de temperatura, dos sensores de humedad, un sensor de presión atmosférica, cinco luxómetros, dos sonómetros, un GPS, un sensor para medir la actividad eléctrica de la piel, un sensor para medir la frecuencia cardíaca y tres marcadores de eventos.

### **3.4.1. Campo de la invención**

La presente invención se engloba dentro de los dispositivos de medida, registro, monitorización, análisis, transmisión de la información y diagnóstico de estados alterados en relación con los ritmos circadianos y sueño junto a las condiciones ambientales en las que se desarrolla la vida del sujeto, con atención especial a ambientes hospitalarios y ergonomía del puesto de trabajo.

Este dispositivo toma especial relevancia cuando la persona está en cama, pudiendo monitorizar la actividad, temperatura y sonido respiratorio del sujeto junto con el ambiente de la habitación y el microclima de la cama sin contacto con el sujeto.

### **3.4.2. Antecedentes de la invención**

La monitorización de las variables fisiológicas en general y médicas en particular se realiza, generalmente, interfiriendo en la vida diaria del sujeto y sin tener en cuenta el momento del día. Sin embargo, las denominadas constantes vitales son en realidad variables con un ritmo diario que se modifican en función de la hora del día.

De entre las posibles variables fisiológicas para estudiar, el sueño y las variables relacionadas con él, acaparan un gran interés por los problemas médicos, económicos y de bienestar que provocan sus alteraciones.

En la literatura existen multitud de sistemas de detección de variables ambientales y fisiológicas en relación con el sueño como las patentes o modelos de utilidad ES1077771U y ES2054992 que suponen conectar al sujeto con cables o un dispositivo móvil que le dificultan el movimiento durante el sueño. Lo mismo ocurre con los polígrafos y polisomnógrafos, en los que el número de sensores y cables puede llegar a ser muy molesto. Por otra parte, existen sistemas de detección de variables fisiológicas portables o ambulatorios como las patentes ES2364648 y ES2266760 que permiten monitorizar el sueño durante todo el día debiendo llevar el sujeto el dispositivo, sin embargo, estos dispositivos no monitorizan las variables ambientales.

Existen situaciones especiales en las que no es conveniente monitorizar directamente al sujeto como ocurre en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y la literatura previa no presenta soluciones al respecto, ya que los colchones sensorizados solamente alcanzan a

medir temperatura corporal o presión como las patentes ES1134957U, con objeto de detectar la presencia del sujeto, y la cama sensorizada (US2005143617) dificulta registrar a más de un sujeto con el mismo dispositivo dada la dificultad de su traslado.

### **3.4.3. Descripción de la invención**

Por ello, la presente invención representa un avance en la materia al proponer un aparato portátil que permita cubrir el vacío existente entre los distintos tipos de sistemas para monitorizar a los sujetos, sin contacto con los mismos, que es capaz de medir variables ambientales y propias del sujeto.

La invención se refiere a un sistema de monitorización y registro domiciliario o ambulatorio de variables fisiológicas y médicas que comprende:

Al menos, un actímetro triaxial, dos sensores de temperatura, dos sensores de humedad, otro de presión atmosférica, cinco luxómetros, dos sonómetros, un GPS, un sensor para medir la actividad eléctrica de la piel, un sensor para medir la frecuencia cardíaca y tres marcadores de eventos.

Con esta serie de sensores el dispositivo registrará al menos las siguientes variables:

- Actividad del sujeto, tanto intensidad como duración y frecuencia de movimientos, tiempo en reposo y posición del sujeto.
- Temperatura y humedad de la piel del sujeto.
- Frecuencia cardíaca del sujeto.
- Conductancia eléctrica de la piel.
- Presión atmosférica, temperatura y humedad ambientales del entorno del sujeto.
- Intensidad luminosa que recibe el sujeto de 5 espectros distintos (luz de espectro total, luz azul, luz verde, luz roja y luz infrarroja).
- Ruido ambiental y ruido producido por el sujeto.
- Localización del equipo en todo momento.
- Registro de los marcadores de hasta tres tipos de eventos diferentes (ej. comida, medicación...).

Los sensores de actividad, frecuencia cardíaca, temperatura, humedad ambiental y conductancia de la piel y ruido producido por el sujeto, junto a los marcadores de eventos, se utilizarán para monitorizar las variables fisiológicas del sujeto.

Por otra parte, el GPS junto a los sensores de intensidad luminosa, presión atmosférica, ruido, temperatura y humedad ambientales permitirán tipificar el ambiente en el que se encuentra el sujeto, y evaluar la posible contaminación lumínica y acústica y temperatura y humedad fuera de los rangos de confort.

Los valores de todas estas variables serán almacenados en la memoria interna de la estación o transmitidas a un dispositivo externo, ya sea por *WiFi*, o *bluetooth* u otra forma de conexión alámbrica o inalámbrica. A continuación, estas variables podrán ser procesadas por el microprocesador interno y transmitidas mediante conexión por cable o inalámbrica ya sean preprocesadas o en bruto. Para ello dispondrá de Bluetooth, emisor *WiFi* y/o un puerto microUSB.

El procesamiento combinado de las señales permitirá obtener un conjunto de variables relacionadas con el ritmo de sueño-vigilia tales como el tiempo en cama, latencia de sueño, inicio y final del sueño, los despertares nocturnos, además del momento en que sucede cada una de esas variables. También permitirá calcular la profundidad de sueño, detectar movimientos periódicos de piernas, mioclonus, ronquidos y apneas, así como la presencia o no del sujeto en la cama. Todo ello acompañado de la información simultánea de las condiciones ambientales, en especial relacionadas con el tipo de iluminación y la intensidad a la que está expuesto el sujeto.

Los sensores de frecuencia cardíaca y actividad permitirán monitorizar la actividad del sujeto y su intensidad junto al lugar en que se encuentra mediante el GPS, lo que permite conocer y comparar con los datos atmosféricos locales.

La información procesada podrá ser mostrada en un ordenador o teléfono móvil o por otros medios e informará y aconsejará al sujeto sobre las posibles correcciones a introducir en el ambiente para mejorar su higiene del sueño y la sincronización de su sistema circadiano.

Este dispositivo se utilizará preferentemente en el ambiente donde duerma el sujeto utilizando la sonda para registrar las variables propias del sujeto (frecuencia cardíaca, actividad, posición corporal, conductancia de la piel, temperatura y humedad ambiente ) y la estación para las variables ambientales, (presión atmosférica, GPS, temperatura y humedad,

intensidad luminosa, y tipo de luz (espectro total, azul, verde, roja e infrarroja), ruido ambiental y producido por el sujeto y marcado de eventos), pero también podrá utilizarse de forma ambulatoria con la sonda adherida al sujeto (brazo, pierna, tórax, abdomen o cuello, por ejemplo) y la estación sujeta al cinturón o portada en una mochila o bolso.

#### **3.4.4. Modos de realización preferente (Tabla 3.4.1)**

La invención consiste en un dispositivo de monitorización de ambientes y personas portátil (Figura 3.4.1), diseñado preferentemente para monitorizar al sujeto sin necesidad de contacto, lo que hace al dispositivo especialmente indicado para ambientes hospitalarios con pacientes encamados o para monitorizar el sueño. Además, está formado por dos partes independientes pero intercomunicadas entre sí, sonda y estación, como puede verse en las Figura 3.4.1 y 3.4.2. La sonda consta de sensores para, al menos, temperatura, humedad, sonido, frecuencia cardiaca, conductancia de la piel y actividad junto a una serie de sensores en función del objetivo, como pueden ser sensores de presión de partículas o de distancia. Por otra parte, la estación consta de 4 sensores de iluminación para diferentes espectros (rojo, verde, azul y espectro total), de temperatura, humedad, presión atmosférica, GPS, sonido, 3 marcadores de eventos y otra serie de sensores para medir, por ejemplo, velocidad del viento, luz infrarroja, luz ultravioleta u otras variables (Figura 3.4.2).

El dispositivo se estructura alrededor de un microcontrolador (con reloj), reloj-calendario y temporizador que a través de una interfaz gestiona la alimentación y carga de la batería. Esta batería alimenta a los sensores, tanto analógicos como digitales, el circuito de procesamiento de la señal y Referencia de tensión (forma parte del circuito de procesamiento de señales, puede obviarse esta cuestión) Los sensores se conectan al microcontrolador a través de interfaz serie y A/D (convertor analógico/digital) que comunican a su vez con el microcontrolador a través de la interfaz. Los datos adquiridos se almacenarán en la memoria interna del dispositivo. Por último, a través de la interfaz digital (GPIO) se comprueba el estado de los pulsadores y marcadores de eventos, así como el envío de señales de control del estado de los Leds indicadores (encendido y apagado) como se muestra en la Figura 3.4.3.

El dispositivo permanece por defecto en estado SLEEP (“dormido”) mientras que no está en uso o no tiene el registro activo y solo se pone en marcha en uno de los siguientes supuestos como se indica en la Figura 3.4.4:

1. Lectura de datos procedentes de los sensores: este procedimiento solamente se realiza cuando el dispositivo tiene el registro activo con una cadencia programada (temporizador 1).
2. Procesamiento y almacenamiento de la información: este procedimiento se realiza a una frecuencia determinada por el temporizador 2 cuando el dispositivo tiene el registro activo.
3. Comprobación de la batería: este procedimiento se realiza de acuerdo con la programación del temporizador 3 independientemente del estado de registro.
4. Activación de un pulsador por parte del usuario: el dispositivo se activa e informa del estado de la batería, tenga registro activo o no, o introduce un evento en caso de que tenga el registro activo (en función del pulsador o de la duración de la pulsación).
5. Conexión mediante cable: el dispositivo se activa para iniciar la carga de la batería.
6. Programación: ya sea por conexión inalámbrica o mediante cable, el dispositivo se activa para permitir la descarga de información o para establecer una nueva configuración.

La figura 3.4.5 muestra un ejemplo de funcionamiento del dispositivo con la sonda colocada en el colchón y la estación en el cabecero de la cama con el fin de detectar el sueño y sus características, sin contactar en ningún momento con el sujeto. La información descargada, permite detectar los periodos de sueño del sujeto y los despertares asociados, determinados mediante el movimiento del sujeto en la cama y/o marcado del pulsador de eventos. En este caso se muestran los datos de temperatura con valores que se estabilizan en 35°C cuando el individuo está en cama, de luz con valores cercanos a cero durante toda la noche, de ruido, que aparecen asociados al ronquido, y de posición con cambios que indican los cambios posturales del sujeto. La información puede ser obtenida con una alta resolución, permitiendo detectar el sonido asociado a las respiraciones del sujeto (figura 3.4.6).

En el caso de que se desee realizar una evaluación de una posible apnea obstructiva de sueño, la sonda se coloca sobre el diafragma, mientras que la estación permanece en el cabecero de la cama como se ilustra en la figura 3.4.7. En este caso, la información

combinada del sonido respiratorio junto con el movimiento del diafragma permite detectar los episodios de apnea, su duración y su frecuencia durante la noche.

Como se ha señalado anteriormente, por sus características el dispositivo puede ser utilizado empleando únicamente la estación, colocando esta en un lugar fijo, para monitorizar, ambientes de trabajo, de descanso u hospitalarios, o bien conectada con la sonda para registrar las características del sueño y sus posibles patologías. Adicionalmente, gracias a su pequeño tamaño, la estación puede transportarse sujeta al cinturón o colgada en un bolso, y recibir la información de la sonda colocada en diferentes partes del cuerpo para la monitorización de variables fisiológicas, como temperatura y conductancia de la piel, actividad motora, posición corporal, etc.

En las figuras 3.4.8, 3.4.9 y 3.4.10 se ejemplifican algunos de los modos de actuación en los que la estación es portada por el sujeto. En la figura 3.4.8 se muestra como ejemplo, el empleo de la estación y la sonda para detectar de forma ambulatoria las alteraciones motoras de un paciente con la enfermedad de Parkinson. En este caso, la colocación de la sonda en la mano del paciente permite no solo detectar el temblor en reposo de la persona, utilizando la aceleración de dos de los ejes del acelerómetro programado en alta resolución, sino que utilizando el canal de temperatura de la piel y conductancia eléctrica se dispone de una información fundamental para detectar la existencia de alteraciones vasculares (disautonomías) debidas a la progresión de su enfermedad.

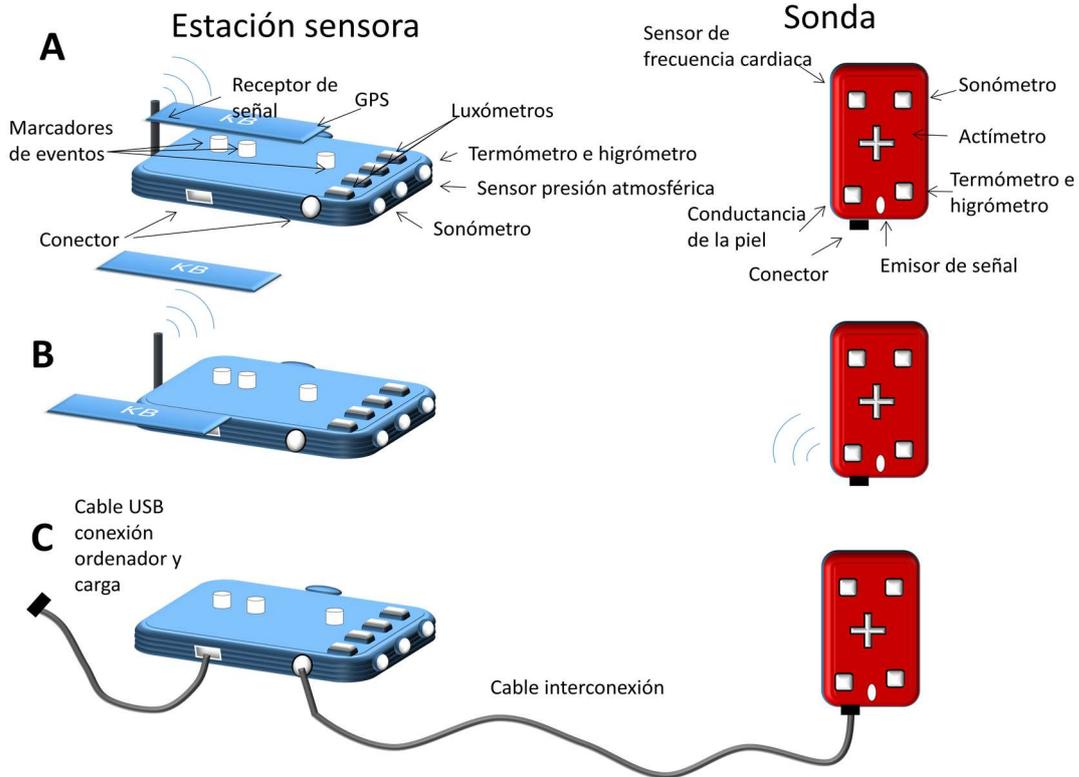
En la figura 3.4.9 el dispositivo se emplea para registrar las condiciones ergonómicas de un puesto de trabajo, donde no solo podremos monitorizar el nivel de luz, temperatura, ruido y humedad ambiental, sino también la posición del sujeto en su puesto de trabajo, detectando errores posturales a través del registro de la posición de la columna vertebral.

Finalmente, en la figura 3.4.10, se muestra otro de los posibles usos del dispositivo, monitorizando la velocidad de la marcha y el nivel de actividad física del sujeto. en este caso, la sonda se coloca en alguna de las extremidades o bien en la cintura, mientras que la sonda se lleva colgada del cinturón.

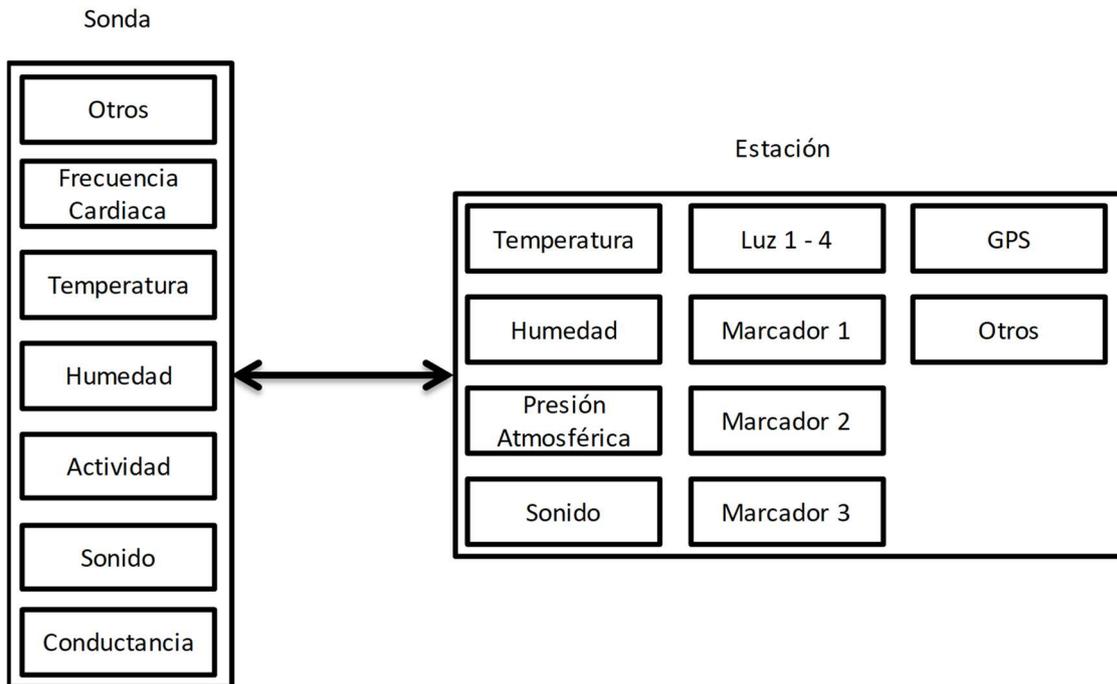
### 3.4.5. Reivindicaciones

1. Dispositivo que consta de una estación sensora portátil que comprende al menos 4 sensores de luz de diferentes espectros (roja, verde, azul y espectro total) y el infrarrojo, un sensor de sonido, un sensor de presión atmosférica, un sensor de temperatura y humedad ambiental, GPS, 3 marcadores de eventos y otros sensores como puede ser un sensor de actividad o un sensor de vibración.
2. Dispositivo según reivindicación 1 en miniatura para poder ser transportado con facilidad por un sujeto.
3. Dispositivo miniaturizado que consta de una serie de sensores que monitorizan frecuencia cardiaca, conductancia, temperatura, actividad, sonido y otras variables como sensores de luz de diferentes espectros. Este dispositivo puede colocarse en cualquier localización corporal en contacto o no con la piel.
4. Dispositivo que consta de las reivindicaciones 1 y 3 interconectadas entre sí para monitorizar al sujeto y su ambiente.
5. Dispositivo que consta de las reivindicaciones 2 y 3 interconectadas entre sí para monitorizar al sujeto y su ambiente de forma ambulatoria.

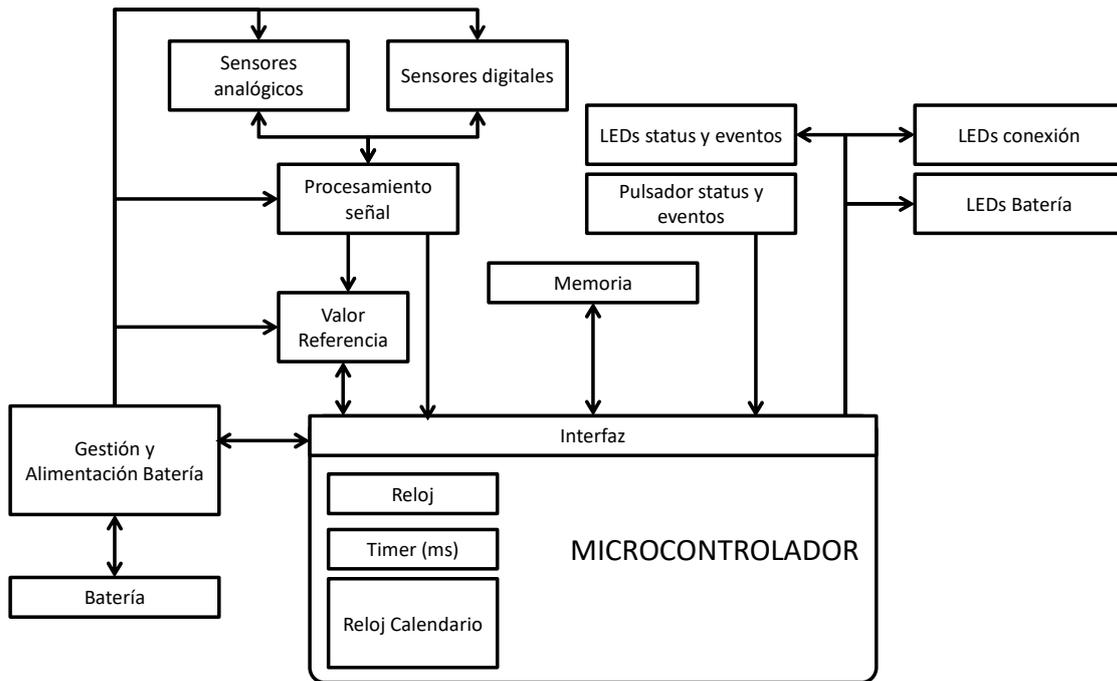
3.4.6. Figuras y tablas



**Figura 3.4.1.** Representación esquemática del prototipo del dispositivo. Esquema del prototipo que muestra la posición aproximada de los sensores que integran la estación y la sonda en la parte A. En la parte B se muestra la disposición de ambas unidades en el caso de funcionamiento inalámbrico mientras que en la parte C se muestran ambas unidades conectadas mediante cable y el cargador USB que alimentará su batería y permitirá su conexión a ordenador u otro dispositivo electrónico.

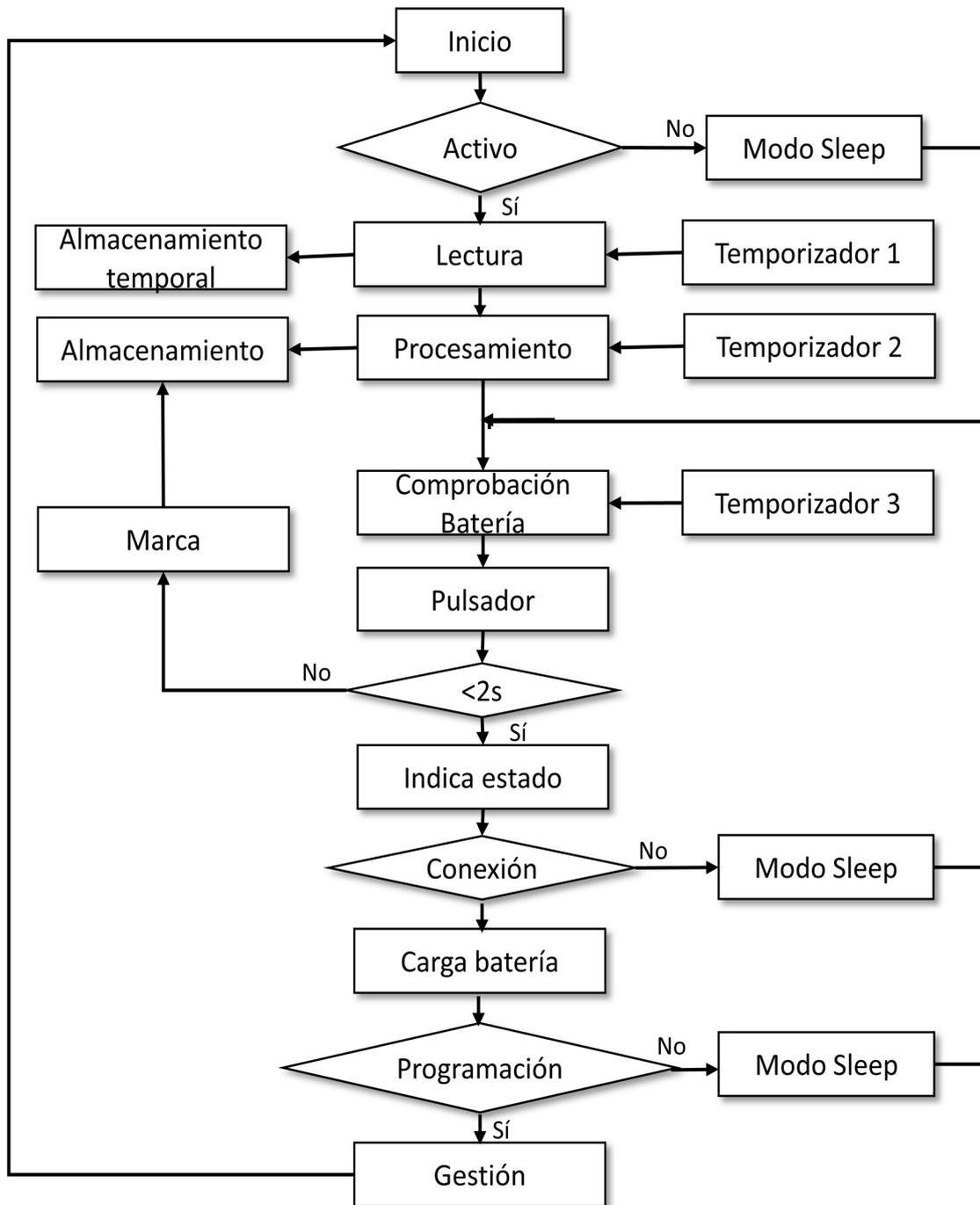


**Figura 3.4.2.** Representación esquemática de los componentes del dispositivo. Dispositivo formado por dos módulos independientes, o no, que sensorizan al sujeto (Sonda) y su ambiente (Estación). Como puede verse la sonda consta de actímetro, termómetro, sonómetro, higrómetro, sensor de frecuencia cardíaca, sensor de conductancia de la piel, así como otros sensores que permitan la monitorización de variables fisiológicas. Por su parte la estación consta de 5 luxómetros para diferentes longitudes de onda (azul, verde, rojo, infrarrojo y espectro total), termómetro, higrómetro, barómetro, GPS, sonómetro, y 3 marcadores de eventos junto a otros sensores.



**Figura 3.4.3.** Diagrama de funcionamiento general del dispositivo. El dispositivo cuenta con un microcontrolador con reloj, temporizador y reloj calendario, el cual mediante una interfaz interacciona con el resto de elementos que se detallan a continuación:

- Tres pulsadores para marcar diferentes tipos de eventos y solicitar al dispositivo su estatus actual (nivel de batería y actividad).
- Una serie de LEDs indicadores del nivel de batería, si el dispositivo está conectado por USB, si hay una misión activa o si se ha marcado un evento.
- La memoria donde se almacenan los datos procesados y/o sin procesar.
- La batería con un gestor de carga y para su alimentación.
- Sensores, tanto analógicos como digitales, muestreo de las variables, procesamiento de la señal y valores de referencia.



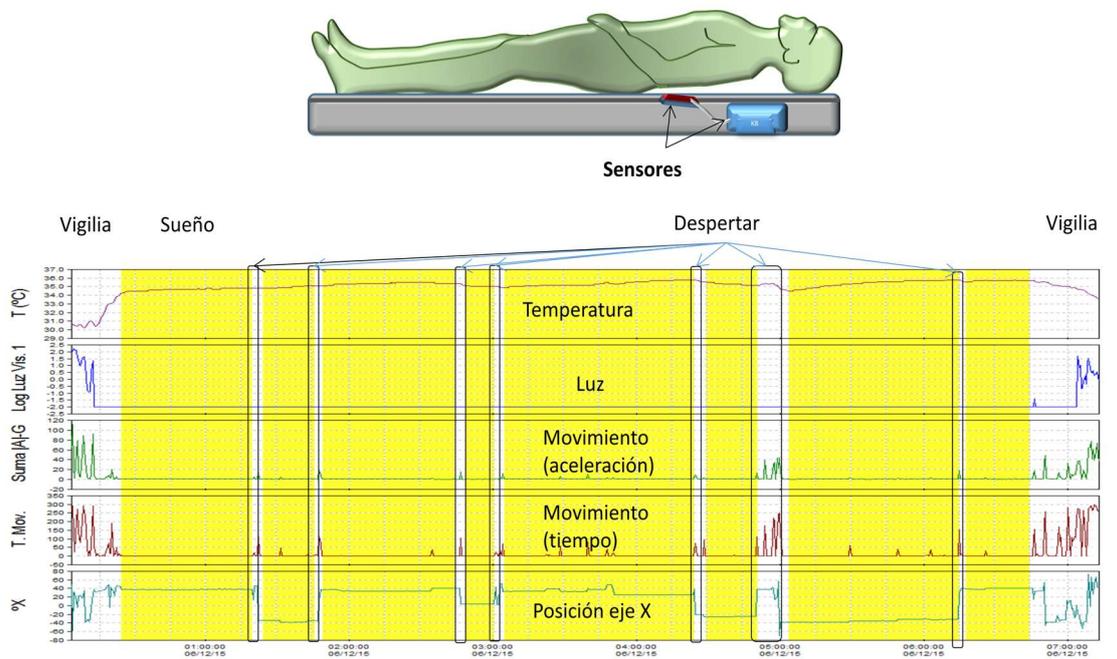
**Figura 3.4.4.** Firmware del dispositivo. Una vez que el dispositivo se ha desconectado del ordenador que lo gestiona pasa a modo SLEEP, a menos que tenga programada una actividad, el usuario solicite el status o se conecte de nuevo al ordenador para cargarlo o para programarlo. Las funciones programadas son la recogida de información de los sensores a una frecuencia comprendida entre 8 y 32 Hz, el post-procesamiento de dicha información en intervalos seleccionables y la comprobación de la batería cada 10 minutos. Además, mediante los pulsadores se puede marcar un evento (pulsación prolongada) que se incluiría como información adicional a la recogida por los sensores, mientras que una pulsación corta solicita el estado del dispositivo y la carga de la batería.

Tabla 3.4.1.

Configuración	Sensores activados		Modos preferentes de utilización
	Estación	Sonda	
1.- Estación en posición fija	Temperatura Humedad Ruido Presión Luz Posición GPS Eventos		-Monitorización ambientes hospitalarios -Monitorización ambientes de trabajo -Monitorización de dormitorios
2.- Estación+sonda en posición fija sin contacto con el sujeto	Temperatura Humedad Ruido Sonido respiratorio Presión Luz Posición GPS Eventos	Temperatura Movimientos Posición corporal Humedad	-Monitorización ritmo de sueño- en ambientes hospitalarios ( <b>FIGURA 5</b> ) -Monitorización de ritmo de sueño-vigilia en dormitorios ( <b>FIGURA 6</b> ) -Monitorización de condiciones ergonómicas del puesto de trabajo
3.- Estación fija +sonda conectada al sujeto	Temperatura Humedad Ruido Presión atmosférica Luz Posición GPS Eventos	Temperatura piel Conductancia eléctrica piel Frecuencia cardiaca Movimientos sujeto Movimientos respiratorios Posición corporal	-Monitorización ritmo de sueño-vigilia ( <b>FIGURA 7</b> ) -Detección de apnea obstructiva de sueño ( <b>FIGURA 8</b> ) -Detección de alteraciones de sueño por movimientos periódicos de piernas
4.- Estación ambulatoria+sonda conectada al sujeto	Temperatura Humedad Ruido Presión atmosférica Luz Posición GPS Eventos	Temperatura piel Conductancia eléctrica piel Frecuencia cardiaca Movimientos sujeto Movimientos respiratorios Posición corporal	-Detección de patrones alterados de movimientos (Enfermedad de Parkinson, Hungtinton...) ( <b>FIGURA 9</b> ) -Monitorización de hábitos posturales ( <b>FIGURA 10</b> ) -Velocidad de la marcha ( <b>FIGURA 11</b> )

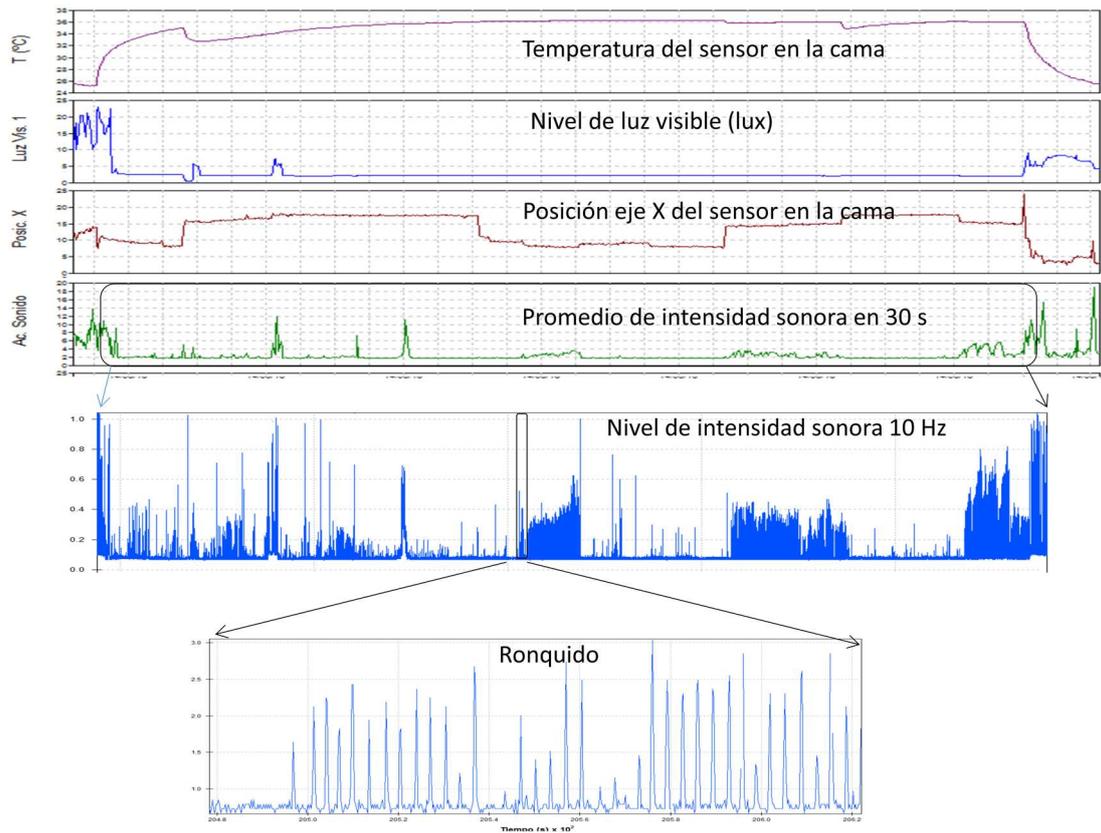
Tabla 3.4.1. Modos preferentes de utilización en función de las diferentes configuraciones que puede adoptar el equipo.

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 4



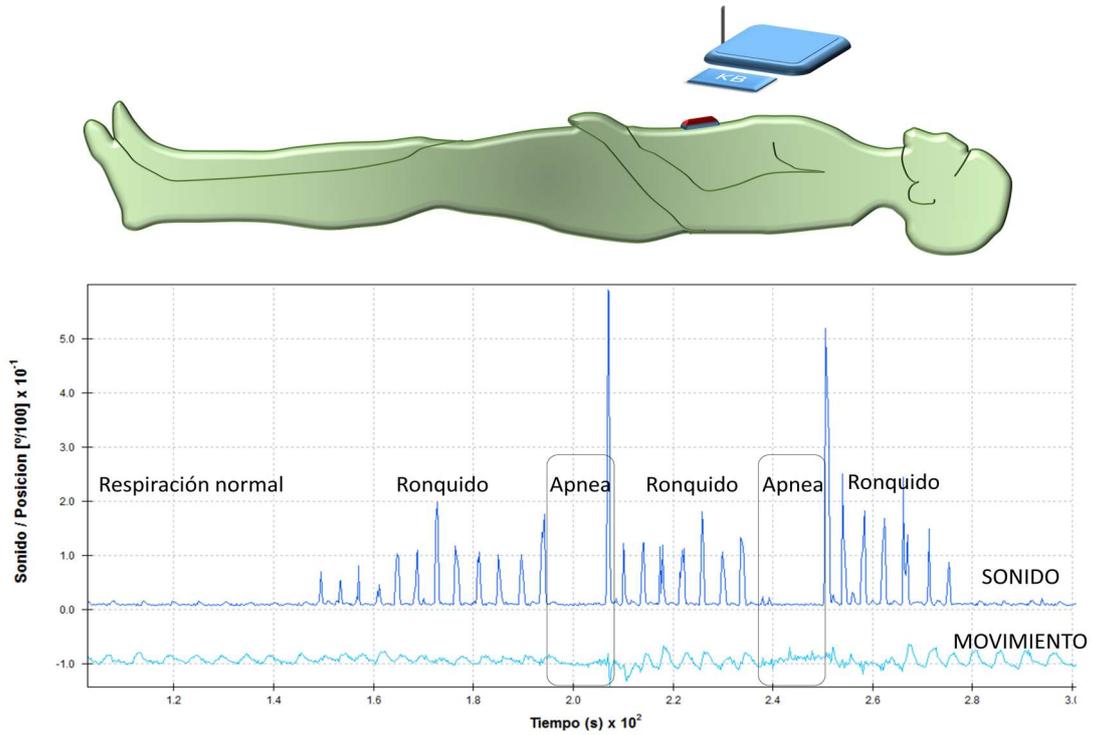
**Figura 3.4.5.** Ejemplo de utilización de la estación y sonda fijas en la cama. Los datos obtenidos y procesados procedentes de los principales sensores están disponibles para su visualización al conectar el dispositivo a un ordenador. En este caso se representan los valores de temperatura, luz, movimiento (aceleración), tiempo de movimiento y posición registrados durante una noche completa de un sujeto.

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 4



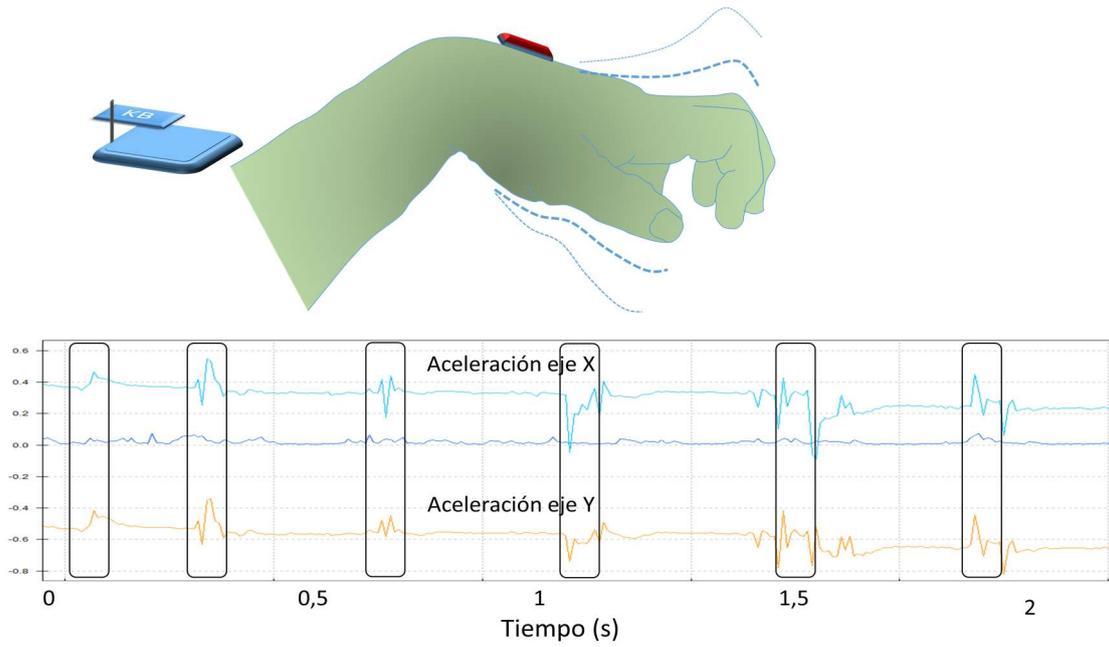
**Figura 3.4.6.** Ejemplo de utilización de la estación y sonda fijas en la cama en el que se destaca su utilidad para la detección del sonido respiratorio. La intensidad del sonido producido por el sujeto puede ser amplificada para permitir registrar la frecuencia respiratoria y la intensidad de un ronquido benigno.

## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 4

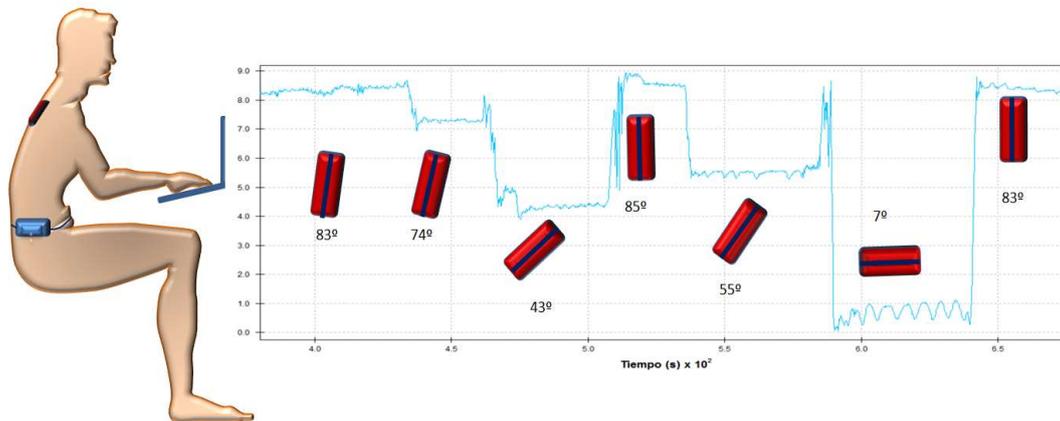


**Figura 3.4.7.** Ejemplo de la utilización de la estación fija en la cama y de la sonda colocada sobre el diafragma del sujeto. La combinación de los movimientos respiratorios junto al ronquido, permite detectar con precisión los episodios de apnea obstructiva de sueño.

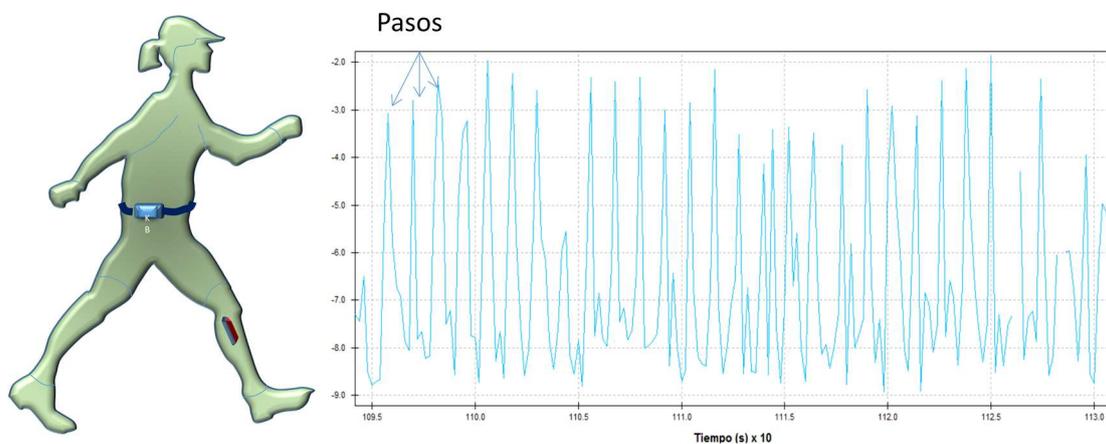
## CAPÍTULO EXPERIMENTAL 4



**Figura 3.4.8.** Ejemplo de utilización de la estación y sonda en pacientes ambulatorios. La estación puede portarse unida al cinturón o en un bolso o mochila, mientras que la sonda, conectada inalámbricamente y colocada en el dorso de la mano permite la detección del temblor en reposo y de la alteración de la regulación de temperatura (disautonomía) de un paciente con enfermedad de Parkinson.



**Figura 3.4.9.** Ejemplo de utilización de la estación y sonda ambulatorias para la detección de hábitos posturales. La colocación de la sonda en la espalda alineada con la columna vertebral permite la detección de la posición del sujeto mientras realiza una actividad sedentaria como trabajar ante un ordenador. el registro de la intensidad luminosa, temperatura ambiental y nivel de ruido, permite evaluar simultáneamente las condiciones de trabajo del sujeto.



**Figura 3.4.10.** Ejemplo de utilización de la estación y sonda ambulatorias para la detección de velocidad de la marcha. Para ello basta colocar la sonda unida a una extremidad o al tronco para poder determinar los pasos que ha realizado el sujeto en un tiempo dado.

**4**

# **DISCUSIÓN GENERAL**



## 4. Discusión general

### 4.1.- Sintomatología en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una serie de síntomas motores que incluye la bradicinesia, la rigidez, el temblor o la inestabilidad postural. Sin embargo, existe una amplia gama de síntomas no motores que pueden acompañar o preceder al diagnóstico de la enfermedad y que constituyen una fuente importante de fragilidad en esta población<sup>142</sup>. Las alteraciones en el ritmo sueño-vigilia en la EP son uno de los síntomas no motores más frecuentes e incapacitantes<sup>88</sup> como se ha puesto de manifiesto en el **capítulo experimental 2**.

En relación con el sistema circadiano, el núcleo supraquiasmático parece estar relativamente intacto en la EP, pero sus vías neuronales y algunos centros hipotalámicos circundantes se ven más afectados<sup>69,70</sup>. Además, en pacientes con EP de reciente aparición, hay evidencia de alteraciones en los niveles de melatonina y en expresión de genes reloj<sup>7</sup>. Otros signos de deterioro circadiano en la EP es la aparición frecuente de un patrón *no dipper* en la presión arterial y el deterioro del ritmo de la temperatura corporal central<sup>9,85,143</sup>.

Por otro lado, la neuropatología de la EP confirma una afectación de las estructuras anatómicas y neurotransmisores centrales que participan en la modulación del ritmo fisiológico del sueño-vigilia<sup>68,70</sup>. Hallazgos polisomnográficos han mostrado cambios en la arquitectura del sueño en comparación con los controles sanos<sup>89</sup>. También el tratamiento farmacológico para la EP puede ser una causa de alteración del ritmo de sueño-vigilia<sup>144</sup>. Esta alteración del sueño, analizada en el **capítulo experimental 3**, se puede manifestar como insomnio con sueño fraccionado<sup>35</sup>, uno de los síntomas más comunes, lo que se traduce en un sueño superficial<sup>76</sup>. Otras alteraciones de sueño en la EP son la somnolencia excesiva diurna<sup>35</sup>; el trastorno de conducta de sueño REM, cuyos síntomas pueden aparecer años o décadas antes de que aparezcan los síntomas motores y el diagnóstico de la enfermedad<sup>98</sup>; y el síndrome de piernas inquietas con o sin movimientos periódicos de las piernas<sup>35</sup>.

La participación autonómica en la EP es crítica porque subyace a varios síntomas frecuentes, como hipotensión ortostática, estreñimiento, problemas urinarios, fenómenos de extremidades frías, problemas de sudoración, etc<sup>125,145,146</sup>. Esta amplia variedad en los síntomas autonómicos es probable que sea el resultado de una desregulación del sistema nervioso autónomo (SNA), tanto a nivel central como periférico. La disfunción de cada uno de los componentes del SNA causa signos y síntomas característicos. Así por ejemplo, la disfunción simpática noradrenérgica se manifiesta como hipotensión ortostática<sup>147-149</sup>,

alteraciones vasomotoras y de la termorregulación cutánea<sup>124,125</sup>, o en la respuesta sudomotora<sup>124</sup>.

Esta combinación de síntomas motores y no motores, la peculiaridad de las manifestaciones clínicas para cada paciente con EP, la necesidad de evaluar periódicamente la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento, junto con la búsqueda de herramientas que permitan detectar síntomas de aparición temprana en la enfermedad, hacen que los dispositivos multisensor para la monitorización ambulatoria constituyan una herramienta única para cubrir estos objetivos.

Por lo tanto, el objetivo de esta Tesis doctoral ha sido el de desarrollar una herramienta robusta, de fácil aplicación, fiable y no invasiva, basada en registros multivariados combinados con minería de datos para evaluar síntomas motores, disautonomía, cronodisrupción y alteraciones del ritmo de sueño-vigilia en pacientes con EP. Con ese fin, seleccionamos 5 biomarcadores de alteraciones asociadas a la EP: temperatura de la piel, actividad motora, posición de la muñeca, exposición a la luz y ritmo de sueño-vigilia, registrados mediante sensores integrados en un dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria colocado en la muñeca del paciente y analizados mediante técnicas cronobiológicas y de inteligencia artificial.

### **4.2. Temperatura cutánea y alteración simpática vasomotora en la enfermedad de Parkinson**

El control de la temperatura corporal depende en gran medida de la piel, con o sin control central, proceso en el que están implicados la vía sudomotora y la inervación vasomotora arteriolar simpática<sup>112</sup>. Muchos pacientes con EP tienen trastornos en la sudoración e intolerancia a los cambios de temperatura. Ocasionalmente experimentan fenómenos de extremidades frías, que se ha relacionado con vasoconstricción prolongada por hipersensibilidad noradrenérgica posterior a la denervación<sup>125</sup>. Las biopsias de piel han demostrado que existe una denervación con afectación autonómica simpática y depósitos de  $\alpha$ -sinucleína, que afecta a los vasos sanguíneos y a las glándulas sudoríparas<sup>118,120,121</sup>.

Un procedimiento rápido y sencillo para poner de manifiesto la integridad de la inervación vasomotora cutánea son los test de respuesta al frío (*cold stress test*, CST)<sup>116,150</sup> (**capítulo experimental 1**). Durante este test la mano contralateral de los pacientes con EP no mostró el enfriamiento normal ni la recuperación térmica observada en los controles. Además, después de la inmersión, la reducción térmica y la recuperación fueron menores en la mano sumergida de los pacientes que en la de los controles. Tal y como se detalla en el **capítulo 1**, ambas pruebas permitían diferenciar adecuadamente entre pacientes con EP y controles. Nuestros

## DISCUSIÓN GENERAL

resultados concuerdan con estudios previos en los que se utilizó un Flujoímetro Doppler láser durante la activación simpática para detectar cambios en el flujo sanguíneo cutáneo<sup>151</sup>. La respuesta vasomotora cutánea se reduce en la EP con diferentes estímulos adrenérgicos, incluido el test de respuesta al frío<sup>151</sup>, estímulos eléctricos<sup>152</sup>, inspiración profunda, realización de una prueba de aritmética mental y/o ejercicio físico<sup>124</sup>.

En el estudio descrito en el **capítulo 1**, el enfriamiento menor en la mano contralateral durante el CST probablemente esté relacionado con su denervación simpática posganglionar vascular cutánea<sup>118</sup>. Sin embargo, no se puede excluir que la disfunción central autonómica o del sistema nociceptivo también pueda contribuir a estos resultados<sup>152-154</sup>. De hecho, el umbral nociceptivo para el frío fue mayor en los pacientes con EP que en los controles. La menor reducción térmica y tasa de recuperación más lenta después del test de frío en EP puede deberse a una vasoconstricción ineficiente y prolongada, respectivamente. En este sentido, se ha publicado que la recuperación del flujo de sanguíneo en estos pacientes tras vasoconstricción inducida por estimulación eléctrica se encuentra prolongada<sup>125</sup>.

Además, la temperatura media inicial de la mano fue menor en pacientes con EP que en controles, sin que se observaran diferencias en la temperatura central (timpánica), lo que apoya el predominio de la disfunción autonómica periférica sobre la central. Nuestros resultados también mostraron en los pacientes con EP un mayor gradiente dorso-distal de temperatura en la mano, debido a una temperatura distal más baja, así como una asimetría térmica independientemente de la lateralidad de la afectación motora. Esta asimetría térmica fue superior a 1°C en EP, en comparación con la diferencia en individuos sanos que suele ser de aproximadamente 0,5°C<sup>155</sup>. Por lo tanto, la asimetría térmica entre las manos y la temperatura distal más baja puede ser, de nuevo, atribuible a una vasoconstricción prolongada y desigual (hipersensibilidad posterior a la denervación), ambas independientes de las principales características de la EP. La afectación autonómica no parece relacionarse la sintomatología motora como ha sido señalado por otros autores<sup>145</sup>. Sin embargo, sí se observó una correlación entre la menor temperatura en el dorso del tercer dedo y mayor afectación autonómica en la escala SCOPA-AUT, lo que sugiere una utilidad de la termografía como marcador de disautonomía.

Los hallazgos de nuestro estudio indican que la técnica de la termografía cutánea, combinada con un test de estimulación adrenérgica como es el CST, tiene un gran potencial en la evaluación de la respuesta vasomotora y, por lo tanto, pueden ser útiles en la detección de la disfunción simpática en la EP.

Por otro lado, estudios previos han mostrado que la temperatura de la piel de la muñeca no sólo es un ritmo marcador del funcionamiento del sistema circadiano<sup>82,156</sup>, resultado de la interacción de factores externos e internos. Este ritmo proporciona una información integrada del funcionamiento del marcapasos circadiano central y de los sincronizadores externos e internos<sup>82,107,110</sup>. Además, la temperatura elevada de la muñeca está estrechamente relacionada con la somnolencia<sup>104</sup>, probablemente a través de la vasodilatación de los vasos sanguíneos de la piel distal, mientras que disminuye durante los periodos de excitación, asociados con la activación simpática y la vasoconstricción<sup>102</sup>.

Por lo tanto, los resultados del CST, descritos en el **capítulo 1**, así como los resultados bibliográficos que muestran el valor del ritmo de temperatura de la piel de la muñeca como ritmo marcador del sistema circadiano, e indirectamente del tono vasomotor simpático, justifican que, como se muestra en los **capítulos 2, 3 y 4**, que se haya incluido el registro de la temperatura de la piel distal en los dispositivos ambulatorios como un marcador de disautonomía y de sueño en la EP.

### **4.3. Dispositivo para la monitorización ambulatoria de la enfermedad de Parkinson**

La práctica médica aspira a diagnosticar a los pacientes en los primeros estadios clínicos, poder monitorizar el progreso de la enfermedad, y disponer de técnicas para encontrar rápidamente pautas de tratamiento óptimas. Por otro lado, los investigadores clínicos precisan realizar el seguimiento objetivo de un gran número de participantes en ensayos clínicos con un mínimo costo y esfuerzo para maximizar la validez científica de sus estudios. Finalmente, los pacientes, desean aumentar su calidad de vida al tiempo que minimizan la dependencia de las visitas al médico, trasladando parte de su seguimiento médico a los propios hogares. Es por ello, que los dispositivos ambulatorios no invasivos, combinados con técnicas de inteligencia artificial, lo que se conoce como *e-health*, están ganando rápidamente posiciones en este campo de la medicina. Estas tecnologías proporcionan objetividad, sensibilidad y registros continuos de la evolución de los síntomas asociados a la EP.

El Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia ha sido pionero en el desarrollo de dispositivos ambulatorios para la monitorización continua de biomarcadores del sistema circadiano. Al registro de la temperatura de la piel mediante el empleo de sensores alojados en muñequeras deportivas, le siguió el empleo de una combinación de sensores de temperatura, movimiento y exposición a la luz<sup>105</sup> y ha culminado con la realización de esta Tesis Doctoral en

## DISCUSIÓN GENERAL

la que se prueba por vez primera un dispositivo integrado de monitorización circadiana ambulatoria en la EP, el *Kronowise*.

El estudio del sistema circadiano ha atraído cada vez más interés dada su probada importancia como indicador de hábitos de vida saludables y su valor objetivo como marcador de la progresión de diferentes enfermedades<sup>45,46</sup>. Sin embargo, la evaluación objetiva y precisa del funcionamiento de la maquinaria del reloj es un problema bastante complejo, ya que localización del marcapasos central, en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, impide su estudio directo en humanos. En consecuencia, la evaluación indirecta del estado del sistema circadiano a través de la evaluación de las salidas de reloj, los llamados ritmos marcadores, representa la elección más plausible.

Con el fin de cubrir un amplio espectro de alteraciones motoras y no motoras propias de la EP y dados los procesos de enmascaramiento que influyen en cada variable aislada, nuestro análisis se ha basado no solo en la integración de diferentes variables complementarias sino también en el análisis integrado de las mismas para la inferencia, por ejemplo, del ritmo de sueño-vigilia.

Los hallazgos presentados en los **capítulos 2 y 3** demuestran la capacidad de un dispositivo MCA multicanal para monitorizar los ritmos circadianos y el sueño, recogiendo información precisa y complementaria de problemas motores (aceleración del movimiento y tiempo en movimiento) y alteraciones no motoras (sueño y temperatura de la piel) afectadas frecuentemente en la EP, con una incomodidad mínima para los pacientes, mientras mantienen sus actividades habituales de la vida diaria. La aceleración durante el día (Ac, indicativa de deterioro motor), el tiempo de movimiento durante el sueño (TM, representativo de la fragmentación del sueño) y su relación (A/T) son las alteraciones más significativas que hemos encontrado en la EP.

El dispositivo MCA cumple con todos los requisitos propuestos por la *Society of Behavioral Sleep Medicine* en su Guía SBSM para los actímetros clásicos<sup>109</sup>, e incluso va un paso más allá, superando algunas de las limitaciones de la actigrafía convencional mediante la incorporación de nuevos sensores. Por lo tanto, la MCA integra en el mismo dispositivo, además de diferentes modos de detección de actividad motora, nuevas medidas no invasivas, validadas para predecir la fase circadiana y detectar disautonomía, como la temperatura de la piel de la muñeca y para determinar la exposición a sincronizadores circadianos como el espectro de exposición a luz azul, infrarroja y visible<sup>104,105</sup>. Estos registros, combinados con el análisis

integrado de señales mediante el algoritmo TAP, previamente validado<sup>110</sup>, proporcionan información precisa sobre la función motora, la disautonomía, el sueño y la cronodisrupción.

El dispositivo MCA permite registrar hasta quince variables durante 3 semanas, grabadas en épocas de 30 segundos. De todas estas variables, seleccionamos para un análisis más detallado las cinco variables más representativas, validadas previamente en sujetos sanos: temperatura de la piel, aceleración del movimiento, tiempo en movimiento, exposición a la luz y variabilidad de la posición de la muñeca<sup>105</sup>. A partir de ellas, se infirió la probabilidad de estar dormido, usando un algoritmo TAP, como había descrito anteriormente<sup>110</sup>.

### **4.4. El sistema circadiano en la Enfermedad de Parkinson**

Nuestros resultados muestran un patrón circadiano de baja amplitud en pacientes con EP en comparación con la robusta ritmicidad detectada en controles sanos. Este deterioro se observó en la mayoría de las variables registradas y podría generar un círculo vicioso: un sistema circadiano alterado contribuiría a la exacerbación de los síntomas clínicos de los pacientes con EP y esto, a su vez, induciría una mayor cronodisrupción<sup>49</sup>.

La temperatura de la piel (WT) exhibe un patrón circadiano bien conocido determinado por un ritmo circadiano subyacente en la regulación térmica y por ajustes homeostáticos a los cambios ambientales y de la temperatura corporal. Dado que el sistema nervioso simpático es el principal responsable de los cambios vasomotores de la piel que median la temperatura de la piel, la alteración de la inervación simpática de los vasos sanguíneos asociada a la EP<sup>119,157</sup> podría reflejarse en el ritmo de la temperatura de la piel. De hecho, nuestros resultados, descritos en el **capítulo 2**, muestran que la temperatura durante el sueño es menor en EP que en sujetos sanos, cuya temperatura alcanza niveles máximos durante la noche. Sin embargo, se encontró una gran variabilidad en pacientes con EP, ya que algunos individuos muestran valores muy bajos en la temperatura media nocturna y en 24 horas, mientras que otros se encuentran en el rango normal-bajo, lo que podría reflejar una gran variabilidad en su disautonomía.

La temperatura más baja durante el sueño se ha relacionado con una mayor fragmentación, una baja eficiencia, un sueño poco profundo<sup>158</sup> y un patrón de presión arterial *no dipper*<sup>106</sup>; todas ellas son alteraciones circadianas comúnmente observadas en pacientes con EP<sup>9,76,89</sup>. Los trastornos del sueño se encuentran entre los síntomas no motores más frecuentes en la EP, con una prevalencia de hasta el 90%<sup>35</sup>. Los síntomas no motores, especialmente el trastorno de conducta de sueño REM pueden anticipar el diagnóstico de PD en muchos años<sup>98</sup>, constituyendo así una posible señal prodrómica de la EP. Además de los cambios en la

temperatura de la piel, en pacientes con EP el periodo de sueño también se asocia a valores elevados en la actividad motora, como ya se ha publicado previamente<sup>72,76,77</sup>. El valor medio de las cinco horas consecutivas de mínimos valores (L5V) de la variable tiempo en movimiento, pero no L5V de la aceleración, es el parámetro individual más discriminante para diferenciar pacientes con EP de sujetos sanos. La reaparición de síntomas motores nocturnos, una mayor incidencia en el síndrome de piernas inquietas, trastorno de conducta de sueño REM y nicturia podrían ser responsables de un sueño fragmentado y un mayor tiempo de movimiento observados en nuestro grupo de EP<sup>49</sup>. De hecho el sueño fragmentado se ha postulado como un marcador de riesgo para el desarrollo de EP<sup>91</sup>. Por el contrario, los índices de actividad motora diurna, como el valor medio de las diez horas de máxima aceleración (M10V), son significativamente más bajos en los pacientes con EP con respecto a los controles. Se ha publicado que la actividad motora diurna disminuye en asociación con la progresión de la enfermedad<sup>72,75</sup>.

Considerando que, en nuestros pacientes con EP, la aceleración, además de indicar afectación motora, se ve muy alterada durante el día (con valores reducidos), mientras que el tiempo en movimiento (un marcador de la calidad del sueño) aumenta marcadamente durante el sueño; el cociente entre M10V de aceleración y L5V de tiempo en movimiento (A/T) constituye un índice objetivo que permite diferenciar a los pacientes con EP de los controles con un 100% de precisión. De hecho, se ha publicado previamente la asociación entre un contraste nocturno-diurno reducido en la actividad motora con la gravedad de la enfermedad<sup>77</sup>, y se ha propuesto un índice, calculado como la relación entre la actividad motora nocturna y diurna (en unidades de aceleración) para distinguir entre controles y pacientes con EP<sup>159</sup>. Sin embargo, la precisión predictiva de esta relación (91,7%) es menor que la observada utilizando el cociente A/T que proponemos en **el capítulo 2** (100%).

La combinación de dos métodos complementarios para medir la actividad motora durante el reposo y la fase de actividad constituye, a nuestro entender, una mejora significativa en la valoración objetiva de la evolución de la enfermedad de Parkinson, sobre el procedimiento basado únicamente en la aceleración. Además, el uso de este índice A/T en el caso de un paciente particular antes y después de la terapia LCIG muestra como la terapia mejora dicho marcador en asociación con la mejora subjetiva y objetiva de la calidad de sueño.

### **4.5. Detección de sueño mediante el dispositivo MCA**

En el **capítulo 3** se presenta un nuevo método para detectar el ritmo de sueño-vigilia a partir de los datos proporcionados por un dispositivo multisensor MCA, validado con respecto a la

## DISCUSIÓN GENERAL

polisomnografía (PSG) y se evalúa su utilidad en una enfermedad neurodegenerativa como es la EP.

Los hallazgos presentados en nuestro estudio demuestran la capacidad del dispositivo MCA para monitorizar el ritmo de sueño-vigilia en pacientes con EP mientras hacen su vida diaria. La EP se asocia a una menor eficiencia, tiempo total de sueño y temperatura de la piel distal, mayor WASO, actividad durante el sueño y duración de las siestas, y peores índices de funcionamiento circadiano.

El dispositivo MCA permite la estimación de los principales parámetros de sueño de un modo muy preciso como lo demuestra: a) el que no existan diferencias significativas entre los valores medios de TST, TIB, SE y WASO detectados mediante PSG y MCA; b) que la pendiente de las rectas de regresión entre los parámetros estimados por los ambos procedimientos son muy cercanas a 1, lo que demuestra la linealidad de las predicciones; c) el bajo valor de los sesgos en las estimaciones obtenidos mediante MCA; d) la elevada concordancia entre los hipnogramas detectados mediante PSG y la estima de sueño de la MCA.

La actigrafía basada en el movimiento de una parte del cuerpo ha sido ampliamente estudiada y propuesta por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) como un método adecuado para evaluar las alteraciones circadianas del sueño<sup>160</sup>. Sin embargo, la actigrafía presenta serias limitaciones para evaluar sujetos con patologías de sueño o con enfermedades neurodegenerativas de origen no circadiano que no están presentes en la técnica MCA: a) La actigrafía tiende a subestimar los despertares en los que el sujeto permanece inmóvil<sup>108</sup>; b) No existe una relación lineal entre las estimas con actigrafía y PSG, de modo que a medida que la alteración de sueño es más importante, el sesgo entre ambas determinaciones es mayor<sup>161</sup>; c) La actigrafía requiere la utilización de algoritmos específicos para diferentes grupos de población y patologías<sup>109</sup>; d) La detección de periodos de sueño puede confundirse con retiradas de sensor, lo que obliga al paciente a rellenar un diario de sueño<sup>109,162</sup>; e) No proporciona información sobre alteraciones autonómicas ni sobre exposición a sincronizadores del sistema circadiano.

Una de las variables que permiten superar las limitaciones de la actigrafía es la temperatura de la piel distal, que constituye un buen predictor de latencia de inicio del sueño y de su fragmentación<sup>81,158</sup>. Fisiológicamente, la caída de temperatura central se asocia con el inicio del sueño y este descenso en la temperatura corporal central está precedida por la vasodilatación periférica, que causa un aumento de la temperatura cutánea, por lo que anticipa el sueño ligero en unos minutos<sup>105</sup>. La temperatura distal muestra la mayor

especificidad de todas las variables estudiadas cuando se contrasta con la PSG<sup>105</sup>. La temperatura cutánea es fundamental para la detección del inicio y final de sueño, así como de las retiradas voluntarias del sensor (**capítulo 3**).

Otra fuente de información que permite eliminar la necesidad de cumplimentar diarios de sueño es el registro de la exposición a la luz tanto visible como infrarroja, ya que permiten detectar automáticamente el momento de acostarse y de levantarse, y con ello el cálculo preciso del tiempo en cama. Así el encendido de una fuente infrarroja, como en el estudio descrito en el **capítulo 3**, permite sincronizar el registro de MCA con el de la PSG, obteniendo unas estimaciones de TIB muy precisas.

Entre los canales del dispositivo que detectan movimiento y posición, la variabilidad de la posición del eje X es muy informativa acerca del inicio del periodo de sueño y de los cambios de posición en la cama. Por ello, recientemente se ha propuesto que sea la única fuente de información para la detección de los episodios de sueño<sup>163</sup>; sin embargo, la retirada del sensor sigue siendo un factor de confusión para la detección de sueño, ya que podrían confundirse con periodos de inmovilidad. Por su parte, el método PIM (modo de integración proporcional) para el cálculo de la integral de la aceleración en cada época es una buena medida del nivel de actividad y vigor de los movimientos, mientras que el modo TAT, que mide la cantidad de tiempo en décimas de segundo en el que el paciente permanece en movimiento por encima del umbral de sensibilidad constituye una medida adecuada para evaluar el tiempo que pasa el sujeto en estado activo. En nuestro estudio este último ha sido seleccionado para el remarcado de las épocas de sueño detectadas mediante TAPL ya que se correlaciona mejor que el método PIM con los parámetros que proporciona la PSG, y más concretamente, con la eficiencia de sueño, el tiempo en REM, el WASO y el tiempo en N3.

Este dispositivo de monitorización ambulatoria responde al reto planteado por el Grupo de trabajo de escalas del sueño de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (*Movement Disorder Society Sleep Scale Task-force*) que planteó que las escalas y los cuestionarios por sí solos no informan adecuadamente de la naturaleza fluctuante de las alteraciones del sueño y tampoco pueden detectar las múltiples variantes de los trastornos del sueño en la EP<sup>164</sup>. Este grupo propone la urgente necesidad de desarrollar herramientas prácticas y específicas para detectar trastornos del sueño y somnolencia diurna en grandes grupos de pacientes con EP.

Las principales fortalezas de la MCA en la medicina del sueño en comparación con la PSG en EP pueden resumirse en: a) se miden los parámetros de sueño relacionados con la enfermedad en un entorno real; b) los registros pueden prolongarse una o más semanas para mejorar la

## DISCUSIÓN GENERAL

fiabilidad y proporcionar una amplia perspectiva de la variabilidad del sueño individual; c) la mayor facilidad a la hora de realizar evaluaciones repetidas a lo largo del tiempo; d) permite evaluar la función motora (bradicinesia, discinesia) a través de la comparación entre las medidas TAT y PIM; e) aporta datos sobre la evolución de la disautonomía propia de la EP a través de la medida de la temperatura de la piel de la muñeca; f) la MCA proporciona información simultánea tanto del sueño diurno y nocturno como de la actividad física y exposición a sincronizadores como el ciclo luz-oscuridad.

La totalidad de los EP monitorizados en nuestro estudio muestran alteraciones en el sueño nocturno que en su mayor parte ya han sido previamente reportadas, como son una eficiencia de sueño baja<sup>7</sup>, elevado tiempo en movimiento nocturno<sup>76</sup>, alteración en la termorregulación durante el sueño<sup>85</sup>, aumento en la frecuencia y duración de las siestas<sup>165</sup> y ligero adelanto en el horario de despertar y de ir a dormir. La mayoría de estos síntomas se asocian al insomnio de mantenimiento, que es el trastorno de sueño más común en pacientes con EP<sup>166</sup>. En nuestro estudio, el número de despertares por hora no fue significativamente mayor en EP que en controles, sin embargo, sí lo fue la duración de estos despertares. Es posible que una vez que despertados, la presencia de síntomas motores y no motores, como la ansiedad<sup>167</sup>, puedan dificultar que se vuelva a conciliar el sueño. Otro posible factor es la existencia en la EP de acinesia nocturna, referida a la mayor limitación o dificultad para realizar movimientos axiales durante el sueño, como los giros<sup>168,169</sup>. Esta acinesia nocturna se relaciona con un mayor número de episodios de levantarse de la cama asociados con la nicturia, un síntoma común en estos paciente<sup>169</sup>. Tal y como se muestra en nuestros registros, los pacientes suelen encender la luz del dormitorio al levantarse, lo que puede estar relacionado con dicha nicturia, contribuyendo a dificultar la conciliación del sueño y alargar los despertares.

En resumen, el dispositivo de MCA KW ha demostrado ser clínicamente útil para medir el sueño de forma objetiva gracias al manejo integrado de diferentes variables complementarias, por lo que aventaja a la actigrafía convencional basada en el movimiento como un complemento de la PSG. De cualquier modo, la PSG continúa siendo esencial para el diagnóstico de ciertas patologías del sueño, como la apnea obstructiva del sueño. Además, la MCA es especialmente útil en aquellos grupos de población que experimentan al mismo tiempo alteraciones autonómicas, circadianas y de sueño como ocurre en la EP, posibilitando el registro de la evolución de la enfermedad y el desarrollo de terapias individualizadas para mejorar los síntomas nocturnos.

#### 4.6. Cronodisrupción en la enfermedad de Parkinson

La disfunción circadiana o cronodisrupción (CD), entendida como la alteración significativa de la amplitud y sincronización entre diferentes ritmos y las señales sincronizadoras ambientales, se ha relacionado con una mayor incidencia y empeoramiento de varias patologías, incluyendo síndrome metabólico, trastornos cognitivos y afectivos, cáncer, envejecimiento acelerado, inmunodepresión y enfermedades cardiovasculares<sup>16</sup>, entre otros. La CD es común en muchas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la EP, y puede contribuir por sí sola a la biología de la neurodegeneración asociada a la enfermedad de Parkinson<sup>67</sup>. Nuestros resultados muestran que todos los índices de CD se ven significativamente afectados en la EP, incluyendo la regularidad, la fragmentación, el contraste día-noche y el índice de funcionamiento circadiano (CFI) de una manera muy similar a la observada en un modelo experimental de Parkinsonismo en ratas<sup>170</sup>.

Coincidiendo con resultados previos<sup>67,72</sup>, confirmamos una mayor variabilidad intradiaria en la actividad motora en la EP que se puede expandir a otras variables, como el sueño, la aceleración y el tiempo en movimiento, que presentaron una menor regularidad, alta variabilidad intradiaria (un índice de la fragmentación del ritmo, que también se ve afectada en la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento)<sup>171</sup>, y reducción de la amplitud. Esta última puede ser consecuencia del deterioro del sistema circadiano en tres niveles: el marcapasos circadiano, la sincronización por entradas al sistema o de las vías de salida del sistema circadiano. Dado que el núcleo supraquiasmático parece estar relativamente conservado en la EP, las vías de entrada y salida pueden ser el factor más determinante. En EP se ha documentado una alteración de las características anatómicas y funcionales de la retina, incluida la deficiencia de dopamina y el deterioro de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste<sup>172</sup>. Las entradas circadianas también podrían verse afectadas por la exposición inadecuada de la luz y la oscuridad, el principal *zeitgeber* circadiano; sin embargo, no encontramos ninguna alteración significativa en la exposición a la luz visible en EP con respecto a los controles sanos.

Las señales de salida del marcapasos central también parecen verse afectadas en la EP, como se ha descrito para la secreción de melatonina y cortisol<sup>7</sup>. Además, la inervación autonómica de la piel y las respuestas de la temperatura de la piel distal también se deterioran en la EP<sup>119</sup>, como hemos demostrado en el **capítulo experimental 1**.

## DISCUSIÓN GENERAL

Nuestro trabajo demuestra la viabilidad de las nuevas tecnologías basadas en dispositivos portátiles, multisensor y de fácil uso, que permiten un enfoque personalizado, objetivo y multidimensional para evaluar los síntomas motores y las alteraciones del sistema circadiano en la enfermedad de Parkinson (Figura 4.1), así como en otras enfermedades neurodegenerativas. Lo que es más importante, estos dispositivos permiten monitorizar una gran cantidad de participantes durante largos períodos de tiempo, es decir, mientras se explora el efecto de un tratamiento, evaluando así su efectividad. Aun así, se necesitarán experimentos a gran escala combinados con sofisticados algoritmos de procesamiento de señales y *machine-learning* para dilucidar si la cronodisrupción es una consecuencia de la propia neurodegeneración de la EP, o si puede estimular por sí misma el proceso



neurodegenerativo de la EP.

**Figura 4.1.** Selección de diez características evaluables mediante MCA en la enfermedad de Parkinson. Se indican los parámetros referidos a las variables más representativas, así como sus puntos de corte para discriminar a los pacientes de los controles.

### Desarrollos futuros.

No cabe duda de las enormes posibilidades que, en el campo de la detección precoz, evolución de la enfermedad y optimización de los tratamientos, abre el uso de los dispositivos

ambulatorios multisensor junto a las técnicas de procesamiento basadas en minería de datos. Sin embargo, un campo tan dinámico como el que se aborda en esta Tesis Doctoral dista mucho de haber alcanzado su objetivo final. Varias son las líneas de investigación en las que se prevé un rápido crecimiento, y que pueden sistematizarse en tres grandes campos: monitorización, análisis e intervención.

En el campo de la **monitorización** mediante dispositivos ambulatorios proponemos la incorporación de nuevos sensores que amplíen la escala de variables a registrar y la escala temporal de sus registros, abarcando desde la micro hasta la macro escala. En esta línea se encuadra la patente de invención que se presenta en el **capítulo 4** de la Tesis Doctoral, el dispositivo *Kronobed*. Frente al equipo de MCA *Kronowise*, probado aquí en pacientes con EP, el nuevo dispositivo presenta algunas características diferenciales importantes:

- 1) Se trata de un dispositivo de registro ambulatorio o domiciliario compuesto por una estación base y una sonda. La estación puede funcionar de modo independiente, permitiendo la monitorización de ambientes, mientras que la sonda siempre funciona en asociación con la estación.
- 2) El dispositivo permite el registro de las principales señales sincronizadoras para el sistema circadiano (luz, considerando su intensidad y espectro, temperatura ambiental y contactos sociales) y otros factores del medio ambiente que pueden afectar a la salud del sistema circadiano en general y al sueño en particular (ruido, ubicación geográfica, disipación de calor, humedad y presión atmosférica). Esta utilidad es especialmente interesante para aquellos ambientes cronodisruptores por elevada constancia ambiental y falta de contraste entre el día y la noche, como son los ambientes hospitalarios.
- 3) Monitoriza múltiples ritmos del sujeto de forma ambulatoria o mientras se encuentra en cama, tales como el ritmo de sueño-vigilia, movimiento (duración, frecuencia e intensidad), ritmo respiratorio, ronquido, temperatura corporal, o posición del cuerpo, así como la presencia/ausencia del sujeto en la cama.
- 4) Este dispositivo permite ampliar la escala de evaluación del paciente con EP y la posibilidad de detectar la aparición de síntomas motores y acinesia nocturna, posibles apneas obstructivas de sueño y movimientos periódicos de piernas.

En relación con el **análisis** de la masiva cantidad de datos generada por los sensores ambulatorios, la incorporación de nuevas técnicas de inteligencia artificial, esbozada en los **capítulos 2 y 3**, constituye un objetivo prioritario. La caracterización del perfil individualizado

## DISCUSIÓN GENERAL

del paciente con EP mediante el empleo de técnicas ómicas aplicadas a la cronobiología permitirá detectar el tipo de patología dominante, evaluar su progresión y determinar la eficacia de los tratamientos.

Finalmente, otro de los campos que deben evolucionar en un futuro próximo es el de la **intervención** en hábitos de vida que reviertan o minimicen la cronodisrupción. En este sentido, la MCA proporciona indicadores objetivos y fiables que evalúan tres aspectos fundamentales a la hora de implementar terapias cronobiológicas: regularidad de hábitos, contraste entre el día y la noche y sincronización de los ritmos del sujeto al ciclo natural de luz-oscuridad. Sin embargo, la dificultad de modificar los hábitos instaurados durante largo tiempo requiere de algo más que consejos médicos. Es necesario desarrollar aplicaciones móviles y sistemas de intervención interactivos con refuerzo social que faciliten la transición hacia hábitos de vida más cronosaludables.

En resumen, el trabajo presentado en esta Tesis Doctoral muestra que el dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria compuesto por una combinación de sensores de temperatura, luz y movimiento, unido a técnicas de análisis inteligente e integrado de *big data* permite la evaluación objetiva y no invasiva del sistema circadiano, alteraciones motoras y autonómicas, sueño y cronodisrupción en pacientes con enfermedad de Parkinson. Estas herramientas, que entran de lleno en el campo de la salud digital o *e-Health*, pueden ser muy útiles en la detección precoz, el análisis de la evolución de la enfermedad, el ajuste del tratamiento y la realización de ensayos clínicos de grandes grupos de pacientes a un coste aceptable.

**5**

**CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

### 5. CONCLUSIONES

1ª) La técnica de termografía infrarroja combinada con el test de estrés por frío permite la detección de disfunción autonómica vascular en la enfermedad de Parkinson y la discriminación entre los pacientes y los controles. Las diferencias entre temperatura de la piel distal entre pacientes y controles también se manifiestan en los registros de larga duración, observándose una menor temperatura durante el sueño en la mayoría de los pacientes; si bien otros se encuentran dentro de los valores inferiores del rango de normalidad, lo que apunta a la existencia de una gran variabilidad en la integridad de la inervación vascular simpática en nuestros pacientes.

2ª) El dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria multicanal permite la cuantificación objetiva, no invasiva y ambulatoria de síntomas autonómicos, motores, sueño y grado de cronodisrupción en pacientes con enfermedad de Parkinson.

3ª) La información registrada por el dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria, combinada con técnicas de inteligencia artificial y el empleo de algoritmos de integración como el TAP, permite la detección precisa de los episodios y principales parámetros de sueño, como lo prueba la elevada correlación con los resultados obtenidos al compararlos con la polisomnografía. Además, para esta detección no se precisa que el sujeto rellene diarios de sueño ni la utilización de algoritmos específicos para cada patología, edad o género, obteniéndose una mayor capacidad predictiva que los actuales actímetros basados únicamente en el movimiento del sujeto.

4ª) La aceleración durante el día, un indicador de alteraciones motoras, el tiempo de movimiento durante el sueño, un marcador de fragmentación del sueño, y el cociente entre ambos parámetros (A/T) son los mejores índices para diferenciar entre pacientes y controles, constituyendo un método simple y objetivo que podría tener utilidad en la evaluación de la progresión de la enfermedad.

5ª) Los marcadores individuales de cronodisrupción: estabilidad interdiaria, variabilidad intradiaria y amplitud relativa, así como el índice integrado de funcionamiento circadiano (CFI), se correlacionan significativamente con el cociente A/T, lo que pone de manifiesto la estrecha relación entre cronodisrupción y la afectación motora en la enfermedad de Parkinson.

6ª) El dispositivo de monitorización domiciliario y ambulatorio Kronobed permite ampliar la escala temporal y el número de variables registradas para la evaluación del paciente con EP,

## CONCLUSIONES

incluyendo la posibilidad de detectar acinesia nocturna, apnea obstructiva de sueño y movimientos periódicos de piernas.

### **Conclusión general**

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral muestra que el dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria, compuesto por una combinación de sensores de temperatura, luz y movimiento, unido a técnicas minería de datos, permite la evaluación objetiva y no invasiva de las alteraciones motoras y autonómicas, del sueño y la cronodisrupción en pacientes con enfermedad de Parkinson. Estas herramientas pueden ser muy útiles en el seguimiento de la enfermedad, ajuste del tratamiento y realización de ensayos clínicos de grandes grupos de pacientes a un coste aceptable.

# 6

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL



## Bibliografía General

1. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE RW. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol.* 2013;70:1396-1402.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197-211.
3. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2010;16:79-84.
4. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114:2283-2301.
5. Perez-Lloret S, Rossi M, Nouzeilles MI, Trenkwalder C, Cardinali DP, Merello M. Parkinson's disease sleep scale, sleep logs, and actigraphy in the evaluation of sleep in parkinsonian patients. *J Neurol.* 2009;256:1480-1484.
6. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Age, drugs, or disease: What alters the macrostructure of sleep in Parkinson's disease? *Sleep Med.* 2012;13:1178-1183.
7. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71:589-595.
8. Bonuccelli U, Del Dotto P, Lucetti C, et al. Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23:28-33.
9. Ejaz AA, Sekhon IS MS. Characteristic findings on 24-h ambulatory blood pressure monitoring in a series of patients with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med.* 2006;17:417-420.
10. Oh Y-S, Kim J-S, Park I-S, et al. Association between nocturnal/supine hypertension and restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2014;344:186-189.
11. Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Stuebner E, Hagen EM, Mathias CJ. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and heart rate profiles in diagnosing orthostatic hypotension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Neurol.* 2016:1-8.
12. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(2):65-72. doi:10.1097/00002826-200303000-00005.
13. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SMW, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med.* 2014;15:342-347.
14. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;32(2):266-284. doi:10.1210/jcem-32-2-266.
15. Kalsbeek A, Yi C-X, La Fleur SE, Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(7):402-410. doi:10.1016/j.tem.2010.02.005.
16. Madrid-Navarro C, Sánchez-Gálvez R, Martínez-Nicolas A, et al. Disruption of circadian

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- rhythms and delirium, sleep impairment and sepsis in critically ill patients. Potential therapeutic implications for increased light-dark contrast and melatonin therapy in an ICU environment. *Curr Pharm Des.* 2015;21:3453-3468. doi:10.2174/1381612821666150706105602.
17. Roenneberg T, Daan S, Meroow M. The art of entrainment. *J Biol Rhythms.* 2003;18(3):183-194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828276>. Accessed January 9, 2017.
  18. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972;42(1):201-206.
  19. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol.* 2010;72(4):551-577. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135919.
  20. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: Regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol.* 2007;195:187-198. doi:10.1677/JOE-07-0378.
  21. Mazzoccoli G, Rubino R, Tiberio C, et al. Clock gene expression in human and mouse hepatic models shows similar periodicity but different dynamics of variation. *Chronobiol Int.* 2016;33(2):181-190. doi:10.3109/07420528.2015.1132722.
  22. Refinetti R. Comparison of light, food, and temperature as environmental synchronizers of the circadian rhythm of activity in mice. *J Physiol Sci.* 2015;65(4):359-366. doi:10.1007/s12576-015-0374-7.
  23. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002;295:1070-1073. doi:10.1126/science.1067262.
  24. Kofuji P, Mure LS, Massman LJ, Purrier N, Panda S, Engeland WC. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells (ipRGCs) Are Necessary for Light Entrainment of Peripheral Clocks. Tosini G, ed. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168651. doi:10.1371/journal.pone.0168651.
  25. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med.* 2007;8:27-33. doi:10.1016/j.sleep.2007.10.003.
  26. Kalsbeek A, Yi C-X, Fleur SE la, Buijs RM, Fliers E. Suprachiasmatic Nucleus and Autonomic Nervous System Influences on Awakening From Sleep. In: *International Review of Neurobiology.* Vol 93. ; 2010:91-107. doi:10.1016/S0074-7742(10)93004-3.
  27. Buijs FN, Cazarez F, Basualdo MC, et al. The suprachiasmatic nucleus is part of a neural feedback circuit adapting blood pressure response. *Neuroscience.* 2014;266:197-207. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.02.018.
  28. Hardeland R, Madrid JA, Tan D-X, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012;52(2):139-166. doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.
  29. Vartanian G V., Li BY, Chervenak AP, et al. Melatonin Suppression by Light in Humans Is More Sensitive Than Previously Reported. *J Biol Rhythms.* 2015;30(4):351-354. doi:10.1177/0748730415585413.
  30. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia.* 1993;49(8):654-664. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395408>. Accessed February 16, 2017.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

31. Chan K, Wong Y. A Molecular and Chemical Perspective in Defining Melatonin Receptor Subtype Selectivity. *Int J Mol Sci.* 2013;14(9):18385-18406. doi:10.3390/ijms140918385.
32. Bin-Jaliah I, Sakr H. Melatonin ameliorates brain oxidative stress and upregulates senescence marker protein-30 and osteopontin in a rat model of vascular dementia. *Physiol Int.* 2018;105:38-52. doi:10.1556/2060.105.2018.1.1.
33. Smith BJ, Côté PD, Tremblay F. D1 Dopamine receptors modulate cone ON bipolar cell Nav channels to control daily rhythms in photopic vision. *Chronobiol Int.* 2015;32(1):48-58. doi:10.3109/07420528.2014.951054.
34. Vuong HE, Hardi CN, Barnes S, Brecha NC. Parallel Inhibition of Dopamine Amacrine Cells and Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in a Non-Image-Forming Visual Circuit of the Mouse Retina. *J Neurosci.* 2015;35(48):15955-15970. doi:10.1523/JNEUROSCI.3382-15.2015.
35. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2013;243:45-56. doi:10.1016/j.expneurol.2012.08.018.
36. Ribelayga C, Wang Y, Mangel SC. A circadian clock in the fish retina regulates dopamine release via activation of melatonin receptors. *J Physiol.* 2004;554(2):467-482. doi:10.1113/jphysiol.2003.053710.
37. DORENBOS R, CONTINI M, HIRASAWA H, GUSTINCICH S, RAVIOLA E. Expression of circadian clock genes in retinal dopaminergic cells. *Vis Neurosci.* 2007;24(4):573-580. doi:10.1017/S0952523807070538.
38. Sleipness EP, Sorg BA, Jansen HT. Diurnal differences in dopamine transporter and tyrosine hydroxylase levels in rat brain: dependence on the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 2007;1129:34-42. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899306031842>. Accessed March 8, 2017.
39. Fifel K, Cooper HM. Loss of dopamine disrupts circadian rhythms in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2014;71:359-369. doi:10.1016/j.nbd.2014.08.024.
40. Boulamery A, Simon N, Vidal J, Bruguerolle B. Effects of L-Dopa on circadian rhythms of 6-OHDA striatal lesioned rats: a radiotelemetric study. *Chronobiol Int.* 2010;27:251-264. doi:10.3109/07420521003664213.
41. Fifel K, Vezoli J, Dzahini K, et al. Alteration of daily and circadian rhythms following dopamine depletion in MPTP treated non-human primates. *PLoS One.* 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0086240.
42. Verhave PS, Jongsma MJ, Van den Berg RM, et al. REM Sleep Behavior Disorder in the Marmoset MPTP Model of Early Parkinson Disease. *Sleep.* 2011;34:1119-1125. doi:10.5665/SLEEP.1174.
43. Lagos P, Scorza C, Monti JM, et al. Effects of the D3 preferring dopamine agonist pramipexole on sleep and waking, locomotor activity and striatal dopamine release in rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998;8(2):113-120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9619689>. Accessed January 22, 2018.
44. Stocchi F, Stirpe P. The relevance of dopaminergic level in nocturnal disability in Parkinson's disease: Implications of continuous dopaminergic stimulation at night to treat the symptoms. *J Neural Transm.* 2014;121:79-83. doi:10.1007/s00702-014-1259-2.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

45. Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Ordovás JM, Smith CE, Nicolás F, Garaulet M. Differences in Daily Rhythms of Wrist Temperature Between Obese and Normal-Weight Women: Associations With Metabolic Syndrome Features. *Chronobiol Int.* 2011;28:425-433. doi:10.3109/07420528.2011.574766.
46. Yuan X, Zhu C, Wang M, Mo F, Du W, Ma X. Night Shift Work Increases the Risks of Multiple Primary Cancers in Women: A Systematic Review and Meta-analysis of 61 Articles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(1):25-40. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0221.
47. Gu F, Zhang H, Hyland PL, et al. Inherited variation in circadian rhythm genes and risks of prostate cancer and three other cancer sites in combined cancer consortia. *Int J Cancer.* 2017;141(9):1794-1802. doi:10.1002/ijc.30883.
48. Momma T, Okayama H, Saitou M, et al. Expression of circadian clock genes in human colorectal adenoma and carcinoma. *Oncol Lett.* 2017;14(5):5319-5325. doi:10.3892/ol.2017.6876.
49. Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, Overeem S. "The clocks that time us"—circadian rhythms in neurodegenerative disorders. 2015;10:683-693. doi:10.1038/nrneurol.2014.206.
50. Wang JL, Lim AS, Chiang W-Y, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. *Ann Neurol.* 2015;78(2):317-322. doi:10.1002/ana.24432.
51. Ju Y-ES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):115-119. doi:10.1038/nrneurol.2013.269.
52. Cermakian N, Lamont EW, Boudreau P, Boivin DB. Circadian clock gene expression in brain regions of Alzheimer 's disease patients and control subjects. *J Biol Rhythms.* 2011;26(2):160-170. doi:10.1177/0748730410395732.
53. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58(1):29-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068311>. Accessed January 28, 2018.
54. Stevanovic K, Yunus A, Joly-Amado A, et al. Disruption of normal circadian clock function in a mouse model of tauopathy. *Exp Neurol.* 2017;294:58-67. doi:10.1016/j.expneurol.2017.04.015.
55. Harper DG, Stopa EG, McKee AC, Satlin A, Fish D, Volicer L. Dementia severity and Lewy bodies affect circadian rhythms in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2004;25(6):771-781. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2003.04.009.
56. Kang J-E, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science.* 2009;326(5955):1005-1007. doi:10.1126/science.1180962.
57. de Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(12):1201-1208. doi:10.1002/gps.2454.
58. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science (80- ).* 2013;342:373-377. doi:10.1126/science.1241224.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

59. Boespflug EL, Iliff JJ. The Emerging Relationship Between Interstitial Fluid–Cerebrospinal Fluid Exchange, Amyloid- $\beta$ , and Sleep. *Biol Psychiatry*. 2018;83(4):328-336. doi:10.1016/j.biopsych.2017.11.031.
60. Lucey BP, Mawuenyega KG, Patterson BW, et al. Associations Between  $\beta$ -Amyloid Kinetics and the  $\beta$ -Amyloid Diurnal Pattern in the Central Nervous System. *JAMA Neurol*. 2017;74(2):207. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4202.
61. Varga AW, Wohlleber ME, Giménez S, et al. Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 42 Levels in Cognitively Normal Elderly. *Sleep*. 2016;39(11):2041-2048. doi:10.5665/sleep.6240.
62. Ju Y-ES, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels. *Brain*. 2017;140(8):2104-2111. doi:10.1093/brain/awx148.
63. Chua EC-P, Fang E, Gooley JJ. Effects of total sleep deprivation on divided attention performance. Lee P-L, ed. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187098. doi:10.1371/journal.pone.0187098.
64. Gildner TE, Liebert MA, Kowal P, Chatterji S, Snodgrass JJ. Associations between Sleep Duration, Sleep Quality, and Cognitive Test Performance among Older Adults from Six Middle Income Countries: Results from the Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *J Clin Sleep Med*. 2014;10:613-621. doi:10.5664/jcsm.3782.
65. Yun C-H, Lee H-Y, Lee SK, et al. Amyloid Burden in Obstructive Sleep Apnea. *J Alzheimer's Dis*. 2017;59(1):21-29. doi:10.3233/JAD-161047.
66. Sharma RA, Varga AW, Bubu OM, et al. Obstructive Sleep Apnea Severity Affects Amyloid Burden in Cognitively Normal Elderly: A Longitudinal Study. *Am J Respir Crit Care Med*. November 2017:rccm.201704-0704OC. doi:10.1164/rccm.201704-0704OC.
67. Videnovic A, Willis GL. Circadian system - A novel diagnostic and therapeutic target in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2016;31:260-269. doi:10.1002/mds.26509.
68. Fifel K. Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2017;32:682-692. doi:10.1002/mds.26865.
69. Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31:1062-1066. doi:10.1002/mds.26592.
70. French IT, Muthusamy KA. A Review of Sleep and Its Disorders in Patients with Parkinson's Disease in Relation to Various Brain Structures. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:114. doi:10.3389/fnagi.2016.00114.
71. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016;24:34-40. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.01.020.
72. Whitehead DL, Davies ADM, Playfer JR, Turnbull CJ. Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations. *Mov Disord*. 2008;23:1137-1145. doi:10.1002/mds.22057.
73. Yavas GF, Yilmaz O, Küsbeci T, Oztürk F. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:812-816.
74. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:2473-2475.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

75. van Hilten JJ, Hoogland G, van der Velde EA, Middelkoop HA, Kerkhof GA, Roos RA. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:874-877. doi:10.1136/jnnp.56.8.874.
76. van Hilten B, Hoff JI, Middelkoop HA, et al. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol*. 1994;51:922-928.
77. Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*. 2011;165:195-200. doi:10.1016/j.autneu.2011.07.010.
78. Nyholm D, Lennernäs H, Johansson A, Estrada M, Aquilonius S-M. Circadian Rhythmicity in Levodopa Pharmacokinetics in Patients With Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(4):181-185. doi:10.1097/WNF.0b013e3181e70f7a.
79. Asahina M, Mathias CJ, Katagiri A, et al. Sudomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4:385-393. doi:10.3233/JPD-130326.
80. Murphy PJ, Campbell SS. Nighttime drop in body temperature: a physiological trigger for sleep onset? *Sleep*. 1997;20:505-511.
81. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278:R741-R748.
82. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav*. 2008;95:570-580. doi:10.1016/j.physbeh.2008.08.005.
83. Raymann RJEM, Swaab DF, Van Someren EJW. Cutaneous warming promotes sleep onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1589-97. doi:10.1152/ajpregu.00492.2004.
84. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Kaji Y, Takekawa H, Hirata K. Circadian variation of core body temperature in Parkinson disease patients with depression: a potential biological marker for depression in Parkinson disease. *Neuropsychobiology*. 2007;56:172-179. doi:10.1159/000119735.
85. Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, Naismith SL, Lewis SJG. The Relationship between Thermoregulation and REM Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2013;8:1-6. doi:10.1371/journal.pone.0072661.
86. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):463-469. doi:10.1001/jamaneurol.2013.6239.Circadian.
87. Seifried C, Boehncke S, Heinzmann J, et al. Diurnal variation of hypothalamic function and chronic subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroendocrinology*. 2013;97:283-290. doi:10.1159/000343808.
88. Havlikova E, van Dijk JP, Nagyova I, et al. The impact of sleep and mood disorders on quality of life in Parkinson's disease patients. *J Neurol*. 2011;258:2222-2229. doi:10.1007/s00415-011-6098-6.
89. Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, Tan EK. Sleep and Parkinson's disease: A review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord*. 2012;27:1729-1737.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- doi:10.1002/mds.25197.
90. Hsiao Y-H, Chen Y-T, Tseng C-M, et al. Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders: a population-based cohort study. *J Sleep Res.* 2017;26:623-628. doi:10.1111/jsr.12545.
  91. Sohail S, Yu L, Schneider JA, Bennett DA, Buchman AS, Lim ASP. Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017;32:1729-1737. doi:10.1002/mds.27200.
  92. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento. Recomendaciones de Práctica Clínica En La Enfermedad de Parkinson. (Escamilla-Sevilla, F., Olivares Romero J, ed.). Editorial Glosa; 2017. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_561\\_Enfermedad\\_Parkinson.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_561_Enfermedad_Parkinson.pdf).
  93. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65:1442-1446. doi:10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d.
  94. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology.* 1999;52:1908-1910.
  95. Zeng J, Wei M, Li T, et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8:e82091. doi:10.1371/journal.pone.0082091.
  96. Sheu J-J, Lee H-C, Lin H-C, Kao L-T, Chung S-D. A 5-Year Follow-up Study on the Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Parkinson Disease. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:1403-1408. doi:10.5664/jcsm.5274.
  97. Yeh N-C, Tien K-J, Yang C-M, Wang J-J, Weng S-F. Increased Risk of Parkinson's Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2293. doi:10.1097/MD.0000000000002293.
  98. Postuma RB. Prodromal Parkinson's disease--using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20 Suppl 1:S1-4. doi:10.1016/S1353-8020(13)00400-8.
  99. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol.* 2017;17:444-452. doi:10.1136/practneurol-2017-001762.
  100. Yang X, Liu B, Shen H, et al. Prevalence of restless legs syndrome in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sleep Med.* 2018;43:40-46. doi:10.1016/j.sleep.2017.11.1146.
  101. Szatmari S, Bereczki D, Fornadi K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Molnar MZ. Association of Restless Legs Syndrome With Incident Parkinson's Disease. *Sleep.* 2017;40(2). doi:10.1093/sleep/zsw065.
  102. Van Someren EJW. Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms. In: *Progress in Brain Research.* ; 2006:309-324. doi:10.1016/S0079-6123(06)53018-3.
  103. Kräuchi K, Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol.* 1994;267:819-829. doi:10.1152/ajpregu.1994.267.3.R819.
  104. Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* 2014;31:37-51. doi:10.3109/07420528.2013.820740.
105. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Albares J, et al. Ambulatory Circadian Monitoring (ACM) based on Thermometry, motor Activity and body Position (TAP): A comparison with polysomnography. *Physiol Behav.* 2014;126:30-38. doi:10.1016/j.physbeh.2013.12.009.
  106. Blazquez A, Martinez-Nicolas A, Salazar FJ, Rol, M a., Madrid J a. Wrist Skin Temperature, Motor Activity, and Body Position as Determinants of the Circadian Pattern of Blood Pressure. *Chronobiol Int.* 2012;29:747-756. doi:10.3109/07420528.2012.679328.
  107. Martinez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Rol MA, Madrid JA. Uncovering Different Masking Factors on Wrist Skin Temperature Rhythm in Free-Living Subjects. *PLoS One.* 2013;8:1-10. doi:10.1371/journal.pone.0061142.
  108. Sivertsen B, Omvik S, Havik OE, et al. A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia. *Sleep.* 2006;29:1353-1358.
  109. Ancoli-Israel S, Martin JL, Blackwell T, et al. The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications. *Behav Sleep Med.* 2015;13 Suppl 1:S4-S38. doi:10.1080/15402002.2015.1046356.
  110. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, Rol MÁ, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol.* 2010;6:1-11. doi:10.1371/journal.pcbi.1000996.
  111. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol.* 2010;109:1221-1228. doi:10.1152/jappphysiol.00298.2010.
  112. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol.* 2010;109:1229-1238. doi:10.1152/jappphysiol.00407.2010.
  113. Suzuki Y, Kobayashi M, Kuwabara K, Kawabe M, Kikuchi C, Fukuda M. Skin temperature responses to cold stress in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Brain Dev.* 2013;35:265-269. doi:10.1016/j.braindev.2012.04.003.
  114. Zhang H Di, He Y, Wang X, Shao HW, Mu LZ, Zhang J. Dynamic infrared imaging for analysis of fingertip temperature after cold water stimulation and neurothermal modeling study. *Comput Biol Med.* 2010;40:650-656. doi:10.1016/j.combiomed.2010.05.003.
  115. Isii Y, Matsukawa K, Tsuchimochi H, Nakamoto T. Ice-Water Hand Immersion Causes a Reflex Decrease in Skin Temperature in the Contralateral Hand. *J Physiol Sci.* 2007;57:241-248. doi:10.2170/physiolsci.RP007707.
  116. Bharara M, Viswanathan V, Cobb JE. Cold immersion recovery responses in the diabetic foot with neuropathy. *Int Wound J.* 2008;5:562-569. doi:10.1111/j.1742-481X.2008.00454.x.
  117. Pauling JD, Shipley JA, Raper S, et al. Comparison of infrared thermography and laser speckle contrast imaging for the dynamic assessment of digital microvascular function. *Microvasc Res.* 2012;83:162-167. doi:10.1016/j.mvr.2011.06.012.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

118. Donadio V, Incensi a, Leta V, Mp G, Scaglione C. Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits : a biomarker for idiopathic Parkinson ' s disease. 2014;1-17.
119. Zange L, Noack C, Hahn K, Stenzel W, Lipp A. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Brain*. 2015;138:2310-2321.
120. Gibbons CH, Wang N, Freeman R. Cutaneous Alpha-Synuclein From Paraffin Embedded Autopsy Specimens in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2017;7:503-509. doi:10.3233/JPD-171088.
121. Nolano M, Provitera V, Manganelli F, et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated PD patients. *Neurology*. 2017;89:776-784.
122. Doppler K, Jentschke H-M, Schulmeyer L, et al. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2017;133:535-545. doi:10.1007/s00401-017-1684-z.
123. Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, et al. Prospective Differentiation of Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease, with and without Autonomic Failure. *Arch Neurol*. 2009;66:742-750. doi:10.1001/archneurol.2009.71.Prospective.
124. Akaogi Y, Asahina M, Yamanaka Y, Koyama Y, Hattori T. Cardiovascular reflexes in 3 clinical forms of Lewy body disease. *Neurology*. 2009;73:59-65.
125. Shindo K, Kobayashi F, Miwa M, Nagasaka T, Takiyama Y, Shiozawa Z. Temporal prolongation of decreased skin blood flow causes cold limbs in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013;120:445-451. doi:10.1007/s00702-012-0884-x.
126. Ludwig J, Remien P, Guballa C, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:742-745. doi:10.1136/jnnp.2006.103739.
127. Rovini E, Maremmani C, Cavallo F. How wearable sensors can support parkinson's disease diagnosis and treatment: A systematic review. *Front Neurosci*. 2017;11:1-41. doi:10.3389/fnins.2017.00555.
128. Chen T-Z, Xu G-J, Zhou G-A, Wang J-R, Chan P, Du Y-F. Postural sway in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a potential marker of prodromal Parkinson's disease. *Brain Res*. 2014;1559:26-32. doi:10.1016/j.brainres.2014.02.040.
129. Perumal S V., Sankar R. Gait and tremor assessment for patients with Parkinson's disease using wearable sensors. *ICT Express*. 2016;2:168-174. doi:10.1016/j.icte.2016.10.005.
130. Braybrook M, O'Connor S, Churchward P, Perera T, Farzanehfar P, Horne M. An Ambulatory Tremor Score for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2016;6:723-731. doi:10.3233/JPD-160898.
131. Delrobaei M, Tran S, Gilmore G, Mclsaac K, Jog M. Characterization of multi-joint upper limb movements in a single task to assess bradykinesia. *J Neurol Sci*. 2016;368:337-342. doi:10.1016/j.jns.2016.07.056.
132. Heldman DA, Espay AJ, LeWitt PA, Giuffrida JP. Clinician versus machine: Reliability and responsiveness of motor endpoints in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:590-595. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.02.022.
133. Lloret SP, Rossi M, Cardinali DP, Merello M. Actigraphic Evaluation of Motor

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Fluctuations in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Neurosci*. 2010;120:137-143. doi:10.3109/00207450903139663.
134. Pérez-López C, Samà A, Rodríguez-Martín D, et al. Assessing Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Patients Based on a Single Inertial Sensor. *Sensors*. 2016;16:21-32. doi:10.3390/s16122132.
  135. Pérez-López C, Samà A, Rodríguez-Martín D, et al. Dopaminergic-induced dyskinesia assessment based on a single belt-worn accelerometer. *Artif Intell Med*. 2016;67:47-56. doi:10.1016/j.artmed.2016.01.001.
  136. Tzallas A, Tsiouras M, Rigas G, et al. PERFORM: A System for Monitoring, Assessment and Management of Patients with Parkinson's Disease. *Sensors*. 2014;14:21329-21357. doi:10.3390/s141121329.
  137. Kostikis N, Hristu-Varsakelis D, Arnaoutoglou M, Kotsavasiloglou C. A Smartphone-Based Tool for Assessing Parkinsonian Hand Tremor. *IEEE J Biomed Heal informatics*. 2015;19:1835-1842. doi:10.1109/JBHI.2015.2471093.
  138. Kwon K-Y, Lee HM, Lee S-M, Kang SH, Koh S-B. Comparison of motor and non-motor features between essential tremor and tremor dominant Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2016;361:34-38. doi:10.1016/j.jns.2015.12.016.
  139. Di Biase L, Brittain JS, Shah SA, et al. Tremor stability index: A new tool for differential diagnosis in tremor syndromes. *Brain*. 2017;140:1977-1986. doi:10.1093/brain/awx104.
  140. Curtze C, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Mancini M, Horak FB. Objective Gait and Balance Impairments Relate to Balance Confidence and Perceived Mobility in People With Parkinson Disease. *Phys Ther*. 2016;96:1734-1743. doi:10.2522/ptj.20150662.
  141. Demonceau M, Donneau A-F, Croisier J-L, et al. Contribution of a Trunk Accelerometer System to the Characterization of Gait in Patients With Mild-to-Moderate Parkinson's Disease. *IEEE J Biomed Heal informatics*. 2015;19:1803-1808. doi:10.1109/JBHI.2015.2469540.
  142. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8:464-474. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
  143. Schmidt C, Berg D, Herting, et al. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*. 2009;24:2136-2142. doi:10.1002/mds.22767.
  144. Verbaan D, Van Rooden SM, Visser M, Marinus J, Van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):35-41. doi:10.1002/mds.21727.
  145. Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J Neurol Sci*. 2011;310:118-122. doi:10.1016/j.jns.2011.04.011.
  146. Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2014;20:S94-S98. doi:10.1016/S1353-8020(13)70024-5.
  147. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li S. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58:1247-1256.
  148. Barbic F, Perego F, Canesi M, et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension*. 2007;49:120-126. doi:10.1161/01.HYP.0000250939.71343.7c.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

149. Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: Pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. *J Neurol Sci.* 2012;313:57-63. doi:10.1016/j.jns.2011.09.030.
150. Pauling JD, Flower V, Shipley JA, Harris ND, McHugh NJ. Influence of the cold challenge on the discriminatory capacity of the digital distal-dorsal difference in the thermographic assessment of Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res.* 2011;82(3):364-368. doi:10.1016/j.mvr.2011.03.007.
151. Kolev OI, Pedersson S, Nilsson G, Tibbling L. Cold caloric microcirculatory reflex disturbance in patients with Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 1997;7:81-83.
152. Shindo K, Iida H, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, Shiozawa Z. Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:548-552.
153. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain.* 2008;131:1903-1911. doi:10.1093/brain/awn102.
154. Augustis S, Saferis V, Jost WH. Autonomic disturbances including impaired hand thermoregulation in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017;124:965-972. doi:10.1007/s00702-016-1665-8.
155. Ruijs ACJ, Niehof SP, Selles RW, Jaquet JB, Daanen HAM, Hovius SER. Digital Rewarming Patterns After Median and Ulnar Nerve Injury. *J Hand Surg Am.* 2009;34:54-64. doi:10.1016/j.jhssa.2008.09.014.
156. Lopez-Minguez J, Ordoñana JR, Sánchez-Romera JF, Madrid JA, Garaulet M. Circadian system heritability as assessed by wrist temperature: a twin study. *Chronobiol Int.* 2015;32:71-80. doi:10.3109/07420528.2014.955186.
157. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman BSR.  $\alpha$ -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology.* 2013;81:1604-1610.
158. Martinez-Nicolas A, Guaita M, Santamaría J, Montserrat JM, Rol MÁ, Madrid JA. Circadian Impairment of Distal Skin Temperature Rhythm in Patients With Sleep-Disordered Breathing: The Effect of CPAP. *Sleep.* 2017;40. doi:10.1093/sleep/zsx067.
159. Nass A, Nass RD. Actigraphic evidence for night-time hyperkinesia in Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2008;118:291-310. doi:10.1080/00207450701591065.
160. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep.* 2007;30:519-529.
161. Taibi DM, Landis CA, Vitiello M V. Concordance of Polysomnographic and Actigraphic Measurement of Sleep and Wake in Older Women with Insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:217-225. doi:10.5664/jcsm.2482.
162. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev.* 2002;6:113-124. doi:10.1053/smrv.2001.0182.
163. Van Hees VT, Sabia S, Anderson KN, et al. A novel, open access method to assess sleep duration using a wrist-worn accelerometer. *PLoS One.* 2015;10:1-13. doi:10.1371/journal.pone.0142533.
164. Högl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25:2704-2716. doi:10.1002/mds.23190.
165. Bolitho SJ, Naismith SL, Salahuddin P, Terpening Z, Grunstein RR, Lewis SJG. Objective measurement of daytime napping, cognitive dysfunction and subjective sleepiness in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8:1-9. doi:10.1371/journal.pone.0081233.
  166. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes O-B, Gjerstad MD. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology.* 2017;88:352-358. doi:10.1212/WNL.0000000000003540.
  167. Rutten S, Vriend C, van der Werf YD, Berendse HW, Weintraub D, van den Heuvel OA. The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naïve Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;39:31-36. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.01.015.
  168. Bhidayasiri R, Trenkwalder C. Getting a good night sleep? The importance of recognizing and treating nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2018:1-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.01.008.
  169. Sringean J, Taechalertpaisarn P, Thanawattano C, Bhidayasiri R. How well do Parkinson's disease patients turn in bed? Quantitative analysis of nocturnal hypokinesia using multisite wearable inertial sensors. *Park Relat Disord.* 2016;23:10-16. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.11.003.
  170. Lax P, Esquivia G, Esteve-Rudd J, Ojalora BB, Madrid JA, Cuenca N. Circadian dysfunction in a rotenone-induced parkinsonian rodent model. *Chronobiol Int.* 2012;29:147-156. doi:10.3109/07420528.2011.649870.
  171. Carvalho-Bos SS, Riemersma-van der Lek RF, Waterhouse J, Reilly T, Van Someren EJW. Strong Association of the Rest-Activity Rhythm With Well-Being in Demented Elderly Women. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:92-100.
  172. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain.* 2009;132:1128-1145.

# 7

## **ANEXOS I y II. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA ASOCIADA A LA PRESENTE TESIS DOCTORAL**



Anexo.

## 7. Producción científica asociada a la presente tesis doctoral

### 7.1. Anexo I. Producción científica obtenida directamente de la presente tesis doctoral.

#### 7.1.1. Publicaciones :

##### 7.1.1.1 Artículos:

1.-Isabel de Antonio Rubio; Carlos Javier Madrid Navarro; Elvira Salazar Lopez; Maria José Pérez Navarro; Carmen Saez Zea; Emilio Gómez Milán; Adolfo Mínguez Castellanos; Francisco Escamilla Sevilla. Abnormal thermography in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders*. 21, pp. 852 - 857. 2015. Índice de impacto: 4,48

2.- Carlos Javier Madrid Navarro; Rosa Sanchez Galvez; Antonio Martinez Nicolas; Juan Antonio Madrid Pérez; María de los Angeles Rol de Lama. Disruption of Circadian Rhythms and Delirium, Sleep Impairment and Sepsis in Critically ill Patients. Potential Therapeutic Implications for Increased Light-Dark Contrast and Melatonin Therapy in an ICU Environment. *Current Pharmaceutical Design*. 21 - 24, pp. 3453 - 3468. 2015. Índice de impacto: 2,6

3.- Carlos Javier Madrid Navarro; Francisco Escamilla Sevilla; Adolfo Mínguez Castellanos; Manuel Campos; Fernando Ruiz Abellan; María de los Angeles Rol de Lama. Multidimensional circadian monitoring by wearable biosensors in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*. 9, pp 1-14. 2018. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00157>. Índice de impacto: 3,52

##### 7.1.1.2. Abstracts publicados en revistas científicas:

1.-Francisco Javier Puertas, Beatriz Rodriguez Morilla; Carlos Javier Madrid Navarro ; Manuel Campos; Fernando Ruiz Abellán; María de los Ángeles Rol de Lama; Juan Antonio Madrid Pérez. A multisensorized wearable device for Ambulatory Circadian Monitoring (ACM) and sleep detection: comparison with PSG. *Sleep Medicine*. 40(1), e270. Índice de impacto: 3,81

##### 7.1.1.3. Capítulos de libro

1.- Beatriz Rodriguez Morilla; Carlos Javier Madrid Navarro. Cronobiología del Sueño. *Patología Básica del Sueño*. pp. 21 - 24. Elsevier, ISBN 978-84-9022-590-5

##### 7.1.1.4. Patentes

1.- Título propiedad industrial registrada: Dispositivo ambulatorio para monitorización de ritmos circadianos, sueño, ambientes y patrones de movimiento  
 Tipo de propiedad industrial: Patente de invención Derechos de autor: Si  
 Inventores/autores/obtentores: Carlos Javier Madrid Navarro; Fernando Ruiz Abellán; Antonio Blas Martínez; Marina Ros Romero; María de los Ángeles Rol de Lama; Juan Antonio Madrid Pérez;  
 Entidad titular de derechos: Universidad de Murcia  
 Nº de solicitud: P 201600627

## ANEXOS

País de inscripción: España, Región de Murcia  
Fecha de registro: 25/07/2016  
Nº de patente: ES 2608815 A1

### **7.1.1.5. Protocolos y otros materiales de atención de salud**

1.- Francisco Escamilla Sevilla; Jesús Olivares Romero; Carlos Javier Madrid Navarro. Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento.. Glosa, ISBN 978-84-7429-668-6  
Fecha de elaboración: 01/01/2017  
Tipo de soporte: Libro

### **7.1.1.6. Comunicaciones a congresos**

1.- Título del trabajo: Efectividad y seguridad a medio plazo de la infusión intestinal continua de Levodopa-Carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada  
Autores: Javier Jimenez Andreo; Lucia Triguero Cueva; Carlos Javier Madrid Navarro; Francisco Escamilla Sevilla.

Nombre del congreso: LXIX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA  
Ciudad de celebración: Valencia, España  
Fecha de celebración: 21/11/2017  
Entidad organizadora: Sociedad Española de Neurología

2.- Título del trabajo: A multisensorized wearable device for Ambulatory Circadian Monitoring (ACM) and sleep detection: comparison with PSG.

Autores: Francisco Javier Puertas, Beatriz Rodriguez Morilla; Carlos Javier Madrid Navarro ; Manuel Campos; Fernando Ruiz Abellán; María de los Ángeles Rol de Lama; Juan Antonio Madrid Pérez.  
Nombre del congreso: World Sleep  
Ciudad de celebración: Praga, República Checa  
Fecha de celebración: 07/11/2017

3.- Título del trabajo: Reversión de la cronodisrupción en respuesta a la infusión intestinal continua de levodopa-carbidopa (IICLC) en una paciente con enfermedad de Parkinson avanzada (EPA).

Nombre del congreso: LXVIII REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA  
Autores: Carlos Javier Madrid Navarro; María José Pérez Navarro; Francisco Escamilla Sevilla; Adolfo Mínguez Castellanos; Juan Antonio Madrid Pérez; María Angeles Rol de Lama.  
Tipo evento: Congreso  
Ciudad de celebración: Valencia, España  
Fecha de celebración: 15/09/2016  
Entidad organizadora: Sociedad Española de Neurología

4.- Título del trabajo: Dispositivo para la monitorización circadiana ambulatoria (MCA) en la enfermedad de Parkinson

Autores: Carlos Javier Madrid Navarro; Francisco Escamilla Sevilla; Francisco Ruiz Abellán; Adolfo Mínguez Castellanos; Juan Antonio Madrid Pérez; María Angeles Rol de Lama.  
Nombre del congreso: LXVIII REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA  
Ciudad de celebración: Valencia, España  
Fecha de celebración: 15/09/2016  
Entidad organizadora: Sociedad Española de Neurología

### **7.1.1.7. Participación en proyectos de investigación**

1.- Nombre del proyecto: Estudio Clínico M12-927. Estudio INSIGHTS  
Entidad de realización: Abbvie Tipo de entidad: Entidad Empresarial  
Ciudad entidad realización: Granada, Andalucía, España  
Nombres investigadores principales (IP, Co-IP,...): Carlos Javier Madrid Navarro; Francisco Escamilla

Sevilla

Nº de investigadores/as: 2

Fecha de inicio-fin: 01/06/2015 - 31/12/2017

## **7.2. Anexo II. Formación complementaria y producción científica adicional resultado de colaboraciones en otros proyectos de investigación.**

### **7.2.1. Formación de postgrado:**

1.- Título de la especialidad: Facultativo Especialista en Neurología

Entidad de titulación: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Tipo de entidad: Instituciones Sanitarias

Ciudad entidad titulación: Granada, España

Fecha de inicio-fin: 20/05/2010 - 19/05/2014

2.- Tipo de formación: Máster Oficial

Titulación de posgrado: Máster en Neurociencia y Dolor

Entidad de titulación: Universidad de Granada Tipo de entidad: Universidad

Fecha de titulación: 22/05/2014

Título homologado: Si

3.- Tipo de formación: Máster propio

Titulación de posgrado: XI Máster en Sueño: Fisiología y Medicina

Entidad de titulación: Universidad de Murcia Tipo de entidad: Universidad

Fecha de titulación: 30/09/2016

Créditos ECTS: 65.

4.- Tipo de formación: Máster propio

Titulación de posgrado: VI Máster en Trastornos del Movimiento.

Entidad de titulación: Universidad de Murcia Tipo de entidad: Universidad

Fecha de titulación: 30/09/2017

Créditos ECTS: 100

### **7.2.2. Publicaciones:**

#### **7.2.2.1. Libros y capítulos de libro:**

1.- Carlos Javier Madrid Navarro; Begoña Palazón Cabanes. Manual básico de cefaleas primarias para residentes, médicos de urgencias y atención primaria. 2015

Editorial Monsálvez. ISBN 978-84-16631-16-2. Libro

2.- Carlos Javier Madrid Navarro. Hematoma epidural cervical, un simulador de ictus infrecuente. VI

Concurso de casos clínicos de Unidades de Ictus para residentes de Neurología 2017. ISBN 978-84-7989-782-6. Capítulo de libro.

2.- Carlos Javier Madrid Navarro. Trombosis de senos venosos cerebrales en una paciente gestante

tratada con trombólisis mecánica y farmacológica local tras deterioro neurológico grave. III concurso de

casos clínicos de Unidades de Ictus para residentes de Neurología. 2016. ISBN 978-84-7989-832-8.  
Capítulo de Libro.

### **7.2.2.2. Comunicaciones a congresos:**

1.- Título del trabajo: Efectividad y seguridad a medio plazo de la infusión intestinal continua de Levodopa-Carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada  
Autores: Javier Jimenez Andreo; Lucia Triguero Cueva; Carlos Javier Madrid Navarro; Francisco Escamilla Sevilla.

Nombre del congreso: LXIX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA

Ciudad de celebración: Valencia, España

Fecha de celebración: 21/11/2017

Entidad organizadora: Sociedad Española de Neurología

2.- Título del trabajo: Estimulación Cerebral Profunda del Área Subtalámica Posterior en Síndromes Tremóricos Graves

Autores: Francisco Escamilla Sevilla; Maria José Pérez Navarro; Carlos Javier Madrid Navarro; Majed Jouma Katati.

Nombre del congreso: XXXIX Reunión Anual de la Sociedad Andaluza de Neurología

Ciudad de celebración: Ronda, España

Fecha de celebración: 21/10/2017

Entidad organizadora: Sociedad Andaluza de Neurología

3.- Título del trabajo: Evaluación de la equivalencia de tres versiones alternativas del Fototest

Autores: Carlos Javier Madrid Navarro; Ismael Carrera Muñoz; Lucia Triguero Cueva; Samuel López Alcalde; Cristobal Carnero Pardo.

Nombre del congreso: LXVI REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA

Ciudad de celebración: Valencia, España

Fecha de celebración: 18/11/2014

Entidad organizadora: Sociedad Española de Neurología

4.- Título del trabajo: Valores normativos desagregados del Fototest en pacientes sin deterioro cognitivo  
Autores: Ismael Carrera Muñoz; Lucia Triguero Cueva; Carlos Javier Madrid Navarro; Francisco Rioboo De Larriva; Ángela Torres Cobo; Cristobal Carnero Pardo.

Nombre del congreso: LXVI REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA

Ciudad de celebración: Valencia, España

Fecha de celebración: 18/11/2014

Entidad organizadora: Sociedad Española de Neurología