

Monitorización de la Movilidad de enfermos de Parkinson mediante Análisis Multimodal

(MOMOPA-AM)

Promotor

Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf

Página de firma del investigador

Título: Monitorización de la Movilidad de enfermos de Parkinson mediante Análisis Multimodal

Código protocolo: _____

Versión: 1

Fecha: _____

Nombre del investigador: _____

Hospital: _____

Domicilio: _____

He leído y comprendido el protocolo de este ensayo y toda la documentación mencionada y estoy de acuerdo con su contenido.

Acepto dirigir y realizar este ensayo tal como se describe en el protocolo, las consideraciones del Comité de Ética de Investigación Clínica, la Declaración de Helsinki, guías de Buena Práctica Clínica (BPC), así como la cualquier normativa aplicable.

Nombre completo: _____

En mayúscula

Firma: _____

Fecha: _____

Sinopsis del protocolo

| | |
|--------------------------|---|
| Título | Monitorización de la Movilidad de enfermos de Parkinson mediante Análisis Multimodal (MOMOPA-AM) |
| Código | |
| Promotor | ConSORCI Sanitari Alt Penedès i Garraf (CSAPG) |
| Investigador coordinador | |
| Objetivo principal | Analizar las relaciones entre las señales de sEMG y PPG con los estados motores y las discinesias en pacientes con EP. |
| Diseño del estudio | Estudio observacional longitudinal prospectivo |
| Período de estudio | El trabajo de campo tendrá una duración de 12 meses desde la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación, incluyendo el periodo de reclutamiento y el periodo de seguimiento. |
| Número de sujetos | 100 |
| Muestra | <p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de EP en base a criterios MDS. [15] 2. Enfermedad en fase moderada-severa (Hoehn y Yahr\geq2.5 en OFF) y síntomas motores de difícil control con fluctuaciones motoras (con al menos 2h/día en Off) 3. Posibilidad de colaborar en las evaluaciones necesarias. 4. Firma del consentimiento informado para inclusión del estudio. <p>Criterios de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abuso de alcohol y/o drogas, a criterio del investigador. 2. Pacientes con antecedente de ictus con secuelas motoras. 3. Paciente en tratamiento activo con antipsicóticos. 4. Participación en otro estudio que implique una intervención experimental durante el período del presente ensayo y/o establezca una periodicidad de visitas incompatibles con el presente ensayo. 5. Pacientes con distonias dolorosas (preguntas 14 o 15 de la UDYRS superior a 2 (3 o 4)). [1] 6. Se excluirán del estudio los pacientes con Hoehn & Yahr =5 [2] 7. Patología cognitiva o afectiva que limite la capacidad de colaborar con los procedimientos del estudio según criterio del investigador. |
| Análisis estadístico | Se llevará a cabo un análisis de correlación utilizando coeficientes como Pearson o Spearman para cuantificar la relación entre las señales y los estados motores. Luego, se implementarán técnicas de series temporales para identificar cambios específicos en las señales que coincidan con eventos motores. Para afinar las predicciones, se construirán modelos predictivos estadísticos que asocien estas señales con síntomas motores específicos. Se emplearán modelos de efectos mixtos para abordar las variaciones intra e inter-pacientes, además de análisis multivariantes como PCA para reducir la complejidad de los datos y mejorar su interpretación. En este proceso se incluirá el análisis por subgrupo de género. |
| Promotor | ConSORCI Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf |

1 Índice

| | |
|--|----|
| Página de firma del investigador | 2 |
| Sinopsis del protocolo | 3 |
| 1 Índice | 4 |
| 2 Introducción | 5 |
| 3 Objetivos | 7 |
| 3.1 Objetivo principal | 7 |
| 3.2 Objetivos secundarios | 7 |
| 4 Sujetos del estudio | 7 |
| 4.1 Criterios de inclusión | 7 |
| 4.2 Criterios de exclusión | 7 |
| 5 Periodo de estudio | 8 |
| 6 Ámbito y centros de estudio | 8 |
| 7 Tamaño muestral y procedimiento de muestreo | 8 |
| 8 Diseño del estudio | 9 |
| 9 Criterios de valoración, medidas e instrumentos | 9 |
| 9.1 Medidas e instrumentos | 9 |
| 9.2 Fuentes de información | 10 |
| 9.3 Descripción de las valoraciones del estudio | 11 |
| 9.4 Cuadro de valoraciones del estudio | 13 |
| 10 Procedimientos de finalización del estudio | 13 |
| 10.1 Retirada de un participante del estudio | 13 |
| 10.2 Interrupción de la participación de un investigador/del estudio | 13 |
| 10.3 Interrupción del estudio | 14 |
| 11 Plan de análisis de datos | 14 |
| 12 Aspectos éticos y protección de datos | 15 |
| 12.1 Información al Comité de Ética de Investigación | 15 |
| 12.2 Información al participante y consentimiento informado | 15 |
| 12.3 Protección de datos personales | 16 |
| 13 Modificaciones del protocolo | 17 |
| 13.1 Desviaciones del protocolo | 17 |
| 13.2 Enmiendas al protocolo | 17 |
| 14 Plan de publicaciones | 17 |
| 15 Bibliografía | 18 |

2 Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la forma más frecuente de síndrome extrapiramidal hipocinético de carácter crónico y progresivo entre la población anciana y constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Aunque puede presentarse a cualquier edad, es excepcional por debajo de los 30 años y solo en un 10% comienza antes de los 40 (la mayoría de los parkinsonismos juveniles no corresponden a EP). En nuestro medio, la incidencia anual es de 10-20 casos/100.000 habitantes/año y la prevalencia es de alrededor del 1.6% en la población mayor de 65 años. En Europa viven unos 2 millones de enfermos con EP [3]. Debido a la reducción en la capacidad para el autocuidado y calidad de vida que produce en las personas que la padecen y a los altos costes asistenciales que conlleva, la EP se está convirtiendo en un problema de salud pública de primera magnitud. Los costes médicos y sociales de la enfermedad de Parkinson son considerables y multisectoriales. La carga económica, en una estimación conservadora, incluyendo la pérdida de productividad y los cuidados informales es, de unos 20 billones de euros actualmente. Cerca de 4/5 de esa carga económica proviene de los costes indirectos. Los costes directos se estiman en una cantidad variable dependiendo del país (de 5000 € a 10.000 € por paciente y año) [4], siendo su mayor componente el cuidado hospitalario y residencial (30% del coste), y la prescripción de fármacos (21%). Además, es conocido que los pacientes con EP tienen un 45% más de hospitalizaciones y un 19% de incremento de estancia media en los hospitales[5].

La EP en estadio moderado-grave, se caracteriza por la presencia de diferentes síntomas y complicaciones motoras como son la bradicinesia (movimiento lento), discinesias (movimientos involuntarios), alteraciones de la postura y caídas, festinaciones (marcha rápida a pequeños pasos tras perder la posición idónea del centro de gravedad), congelación de la marcha (bloqueos), etc. Por otra parte, los pacientes refieren fluctuar entre un estado ON, caracterizado por un buen control sintomático y un estado OFF, que puede aparecer incluso súbitamente, en el que reaparecen muchos de estos síntomas motores y una velocidad de la marcha anormalmente baja. Actualmente se cree que estos estados OFF se relacionan con una fluctuación a la baja de los niveles plasmáticos de L-dopa o agonistas dopaminérgicos con los que el paciente esté siendo tratado o con una pérdida precoz de su efecto (wearing off). Por ello, se han creado fórmulas de liberación prolongada que intentan mantener en el tiempo, lo más estable posible, los niveles plasmáticos de medicación. Aun así, desafortunadamente el tratamiento de los enfermos en estadios moderados y graves, pasa por aumentar y fraccionar la dosis de la medicación cada vez más, con el fin de controlar estos fenómenos. Cuando el paciente entra en una fase avanzada de la enfermedad, las opciones terapéuticas se restringen a un cambio en la forma de dosificación (bombas de infusión) de los medicamentos dopaminérgicos o incluso terapias alternativas no farmacológicas como la estimulación cerebral profunda (DBS).

Por otro lado, a medida que avanza la enfermedad y el tiempo de exposición a los fármacos anti-parkinsonianos, los pacientes pueden presentar discinesias coreicas. Estas se caracterizan por unos movimientos involuntarios, rápidos, irregulares y no rítmicos, conocidos como "corea". Estos movimientos pueden ser breves y fragmentados, o más prolongados, y tienden a afectar principalmente a los músculos distales, es decir, aquellos ubicados en las extremidades y en la cara. La discinesia coreica por pico de dosis (LID) es un efecto secundario de la medicación dopaminérgica que puede llegar a ser muy incapacitante. Es un síntoma motor que tiene un gran impacto en la selección de terapias y en el correcto manejo de la enfermedad. Las últimas tendencias en neurología tienden a equipararlas, en los algoritmos de decisión para la determinación de EP avanzado, con el tiempo en OFF o con

el número de tomas de medicación de dopaminérgica al día, por ejemplo el criterio 5-2-1 [6] o el MANAGE-PD [7].

Por lo tanto, resulta fundamental para pacientes y médicos contar con dispositivos portátiles que monitoreen los síntomas, capaces de registrar las fases OFF y otros signos motores específicos (como la bradicinesia o la discinesia) mientras el paciente realiza sus actividades diarias. Los datos capturados por estos sensores, que el paciente usa en su vida cotidiana, permiten a los médicos ajustar la pauta terapéutica con mayor precisión. Aunque en el mercado existen sensores que intentan proporcionar esta información, todos se basan en el análisis del movimiento para detectar los síntomas. Sin embargo, el principal inconveniente de los dispositivos actuales es que son fiables únicamente cuando el paciente se mueve con frecuencia. En el caso de los pacientes con EP, especialmente los más avanzados, la enfermedad reduce su movilidad, lo que deja grandes periodos sin detección de síntomas motores. Por lo tanto, en un amplio perfil de pacientes, la información proporcionada por estos dispositivos es insuficiente e imprecisa.

Este estudio se focaliza en la identificación de síntomas motores en la EP usando diversos sensores que sean capaces de ofrecer información, aunque el paciente no se mueva. Los sensores que se van a utilizar son de electromiografía de superficie (sEMG), fotopletismografía (PPG). Existen algunos estudios que indican la posibilidad de diferenciar síntomas específicos de la EP mediante EMG y sEMG [8]–[11]. La EMG es uno de los principales puntales de la diagnosis en enfermedades neuromusculares y se utiliza como procedimiento independiente con el objetivo de evaluar el estado del sistema neuromuscular. Existen 2 tipos de EMG; en primer lugar, el tipo intramuscular que requiere la punción del tejido muscular con una aguja. El segundo tipo, el de superficie (sEMG), utiliza electrodos superficiales fijados a la piel del paciente mediante un adhesivo. A diferencia de la EMG de punción, que monitoriza la activación muscular de unas pocas fibras, la sEMG visualiza la activación muscular del grupo de fibras que se encuentra entre los electrodos. Los dispositivos sensores sEMG más modernos son cada vez más compactos y portables, hecho que posibilita su utilización en tareas de monitorización continua de la vida diaria. Para los sensores de fotopletismografía no existen evidencias tan claras sobre su utilidad en la detección de síntomas motores en la EP, pero sí que hay trabajos que apuntan su utilidad en medidas en la EP [12], [13], y evidencias de su utilidad en la medida de emociones o parámetros biomédicos [14]–[16].

En el transcurso de este estudio, todas las señales de los sensores se estructurarán y sincronizarán en una base de datos donde se identificarán los síntomas y eventos de interés. En términos técnicos, dentro de la ingeniería y el procesamiento de datos, la identificación específica de los síntomas en un momento dado se denomina "etiqueta". La objetividad, continuidad y precisión en el etiquetado son indicadores clave de la calidad de una base de datos. Este aspecto es crucial en la investigación científica, ya que el análisis de grandes volúmenes de datos etiquetados permite identificar patrones complejos y correlaciones entre diversos síntomas motores y otros factores. En el contexto de la enfermedad de Parkinson, identificar los síntomas motores es especialmente complejo debido a la naturaleza subjetiva del estándar de referencia utilizado para evaluar muchos de estos síntomas.

En resumen, este estudio tiene como objetivo principal analizar las relaciones entre las señales de sEMG, PPG con los estados motores (estados ON y OFF) y las discinesias en enfermos de la EP. Este análisis se llevará a cabo mediante una base de datos debidamente etiquetada, que incluirá señales recopiladas de estos sensores en un número suficiente de

pacientes y durante un tiempo adecuado, para contar con una muestra representativa de las manifestaciones de los síntomas. En gran medida este protocolo se focaliza en obtener una base de datos de calidad con la que se pueda abordar con garantía el objetivo principal.

3 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Analizar las relaciones de las señales de sEMG, PPG con los estados motores y las discinesias en enfermos de la EP.

3.2 Objetivos secundarios

- Diseño de dos núcleos algorítmicos basados en aprendizaje automático capaces de distinguir síntomas motores y discinesias.
- Análisis de la relación entre el género y la prevalencia y severidad de los diferentes síntomas en la base de datos.
- Análisis de la usabilidad de los diferentes sensores utilizados.

4 Sujetos del estudio

4.1 Criterios de inclusión

Se podrán incluir en el estudio los pacientes que cumplan todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de EP en base a criterios MDS [17].
2. Enfermedad en fase moderada-severa (Hoehn y Yahr \geq 2.5 en OFF) y síntomas motores de difícil control con fluctuaciones motoras (con al menos 2h/día en Off)
3. Posibilidad de colaborar en las evaluaciones necesarias.
4. Firma del consentimiento informado para inclusión del estudio.

4.2 Criterios de exclusión

No podrán incluirse en el ensayo los participantes que cumplan alguno de los siguientes criterios de exclusión:

1. Abuso de alcohol y/o drogas, a criterio del investigador.
2. Pacientes con antecedente de ictus con secuelas motoras.
3. Paciente en tratamiento activo con antipsicóticos.
4. Participación en otro estudio que implique una intervención experimental durante el período del presente ensayo y/o establezca una periodicidad de visitas incompatibles con el presente ensayo.
5. Pacientes con distonias dolorosas (preguntas 14 o 15 de la UDYRS superior a 2 (3 o 4)) [1].
6. Se excluirán del estudio los pacientes con Hoehn & Yahr =5 [2]

7. Patología cognitiva o afectiva que limite la capacidad de colaborar con los procedimientos del estudio según criterio del investigador.

5 Periodo de estudio

El trabajo de campo tendrá una duración de 12 meses desde la aprobación por parte del Comité Ético competente, incluyendo el periodo de reclutamiento y el periodo de seguimiento.

6 Ámbito y centros de estudio

Este ensayo se realizará en las instalaciones de -----

El estudio se realizará sobre pacientes del ámbito residencial de -----

7 Tamaño muestral y procedimiento de muestreo

El objetivo principal de este estudio es analizar dos grupos de síntomas: la fluctuación motora (estados ON y OFF) y las discinesias. Se asume que todos los participantes presentarán fluctuaciones motoras entre estados ON y OFF por lo que se dividirán en 2 grupos: con y sin discinesias.

En este estudio se van a analizar las discinesias coreicas por pico de dosis (LID) que son las que se presentan en estado ON. La detección de las LID tiene dos “dimensiones” que marcan el número de muestras necesarias para generar un modelo robusto, la variabilidad intraindividual y la variabilidad interindividual o inter-usuario. La intraindividual es la variabilidad de movimientos que puede presentar un mismo paciente en sus actividades de la vida diaria. Recoger suficientes muestras de datos que sean representativas de esta variabilidad depende exclusivamente del protocolo aplicado por paciente y de la calidad de la etiquetación. Según experiencias previas, el nivel de rechazo de datos por paciente está muy relacionado con la calidad de la captación de los videos.

El número de pacientes necesarios para este estudio depende específicamente de la variabilidad inter-usuario. El problema es que la etiología de LID no está bien resuelta. Se cree que la reducción de los niveles dopaminérgicos en la EP provoca supersensibilidad en los receptores de la dopamina y que este efecto contribuye al desarrollo de LID. Esto supone que existe un espectro muy amplio de formas e intensidades en las que se manifiestan las LIDS. Se puede aproximar el número de pacientes mínimo en base a la correlación de las características de la señal de los sensores con la etiquetación de la señal por paciente mediante la parte 3 de la UDysRS. De esta forma, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.01 en un contraste bilateral con una estimación de tasa de pérdidas de seguimiento del 0.05, y que será suficiente estimar correlaciones por encima del 0.45 para determinar la relevancia de las características, se hacen necesarios un mínimo de 51 pacientes para este estudio. La tasa de pérdidas por paciente es mucho menor que la que se produce en la variabilidad inter-usuario, ya que serán pacientes escogidos y el tiempo de monitorización será relativamente corto.

En caso de la detección de estados ON y OFF la problemática es mucho más compleja que en el caso de la discinesias, ya que el estándar de oro actual para la determinación es completamente subjetivo. Cabe recordar que, en cualquier caso, se trata de determinar el estado motor del paciente en base a los síntomas motores. Para poder ofrecer una estimación realista de las necesidades hay que fijarse en bases de datos previas y en marcadores objetivos. En estudios previos (REMPARK [18]) se ha determinado que, de una población de 92 pacientes que declaraban tener fluctuaciones motoras, en el 25% de los casos no se

detectaron cambios significativos entre estados motores medidos mediante la UPDRS parte III (motora) que realizaba el experto en trastornos motores antes de cada prueba (diferencias inferiores a 20 puntos en la suma total de la UPDRS parte III) [18]. Cabe destacar que la variabilidad de los síntomas motores en los estados ON y OFF es muy superior a la del caso de la discinesias y mucho más heterogénea. De todas formas, es también cierto que el objetivo de este estudio se centra en el uso de sensores cuando el paciente no está caminando, hecho que hace que la variabilidad intraindividual sea mucho más baja. Para poder acotar la variabilidad intraindividual en el caso de los estados motores es necesario focalizar el objetivo en síntomas concretos que aparecen claramente en OFF.

Los síntomas comunes que describen el estado OFF, y que no deberían estar presente en el estado ON, son la rigidez y la bradicinesia. En REMPARK todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban ambos. De esta forma, si se pretende encontrar una correlación relevante de las características de las señales de los sensores con la aparición de la rigidez y/o la bradicinesia se puede plantear que, con una tasa de pérdidas muy pesimista en torno al 0.4 y aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.1 en un contraste bilateral, el resultado es 80, teniendo en cuenta un coeficiente de correlación mínimo del 0.45.

En conclusión, para lograr un número adecuado de monitorizaciones válidas y cubrir los objetivos del proyecto, se planifica incluir un total de 100 pacientes, de los cuales la mitad deberán presentar discinesias.

Para el muestreo se realizará una estratificación por discinesias. Para ello, se utilizará la parte histórica de la UDySRS, considerando que un paciente presenta discinesias si registra más del 25% del tiempo con discinesias según la parte I-A de la UDySRS [2][1]. De esta manera, los pacientes serán incluidos en dos grupos de 50 pacientes cada uno según la presencia o ausencia de discinesias.

8 Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal prospectivo

9 Criterios de valoración, medidas e instrumentos

9.1 Medidas e instrumentos

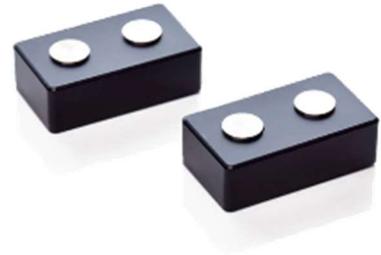
- **Datos de identificación personal:** nombre, dirección, número de teléfono.
- **Variables sociodemográficas:** fecha de nacimiento, sexo, nivel educativo, estado civil, convivencia.
- **Cuestionarios de evaluación clínica:**
 - **Diagnóstico de Parkinson:** Diagnóstico de EP en base a criterios MDS [17]
 - **Severidad del Parkinson:** medida por la escala de Hoehn y Yahr. [2]
 - **Año de Diagnostico.**
 - **Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS):** que será administrada por un investigador entrenado a los participantes varias veces durante la investigación [19]
 - **Unified Dyskinesia Rating Scale (UDySRS).** [1]
 - **Estado de salud basal:** lista de condiciones crónicas, lista de medicamentos actuales.
 - **Cuestionario de Bloqueo de la Marcha (N-FOG-Q)** [20]

- **Cuestionario de calidad de vida en Enfermedad de Parkinson de 39 ítems (PDQ-39)** [21], [22]
- **Non-Motor Fluctuation Assessment Severity Scale (NMF2S)** [23]

➤ **Medidas con sensores**

- **Medidas múltiples de sEMG con el sistema portátil inalámbrico de electrodos secos de Biometrics Ltd's** [24]:

- 1 Canal Bíceps Derecho
- 1 Canal Bíceps Izquierdo
- 1 Canal en el Tríceps Derecho
- 1 Canal en el Tríceps Izquierdo
- 1 Canal en el cuello
- 1 Canal en el Cuádriceps Derecho
- 1 Canal en el Cuádriceps Izquierdo



- **Medida de actividad eléctrica en músculos antagonistas con sistema de electrodos textiles de Myontec** [25]:

- 2 Canales en Manguito para Gastrocnemio y Tibial anterior Derecho.
- 2 Canales en Manguito para Gastrocnemio y Tibial anterior Izquierdo.



- **Medidas de PPG y EDA (y medidas derivadas) con reloj inteligente en ambas muñecas.**

- **Medidas múltiples de acelerómetro para soporte al desarrollo:**

- 3 ejes en Muñeca izquierda (integrado en reloj inteligente)
- 3 ejes en Muñeca derecha (integrado en reloj inteligente)
- 3 ejes en Pantorrilla izquierda (integrado en sistema Myontec)
- 3 ejes en Pantorrilla derecha (integrado en sistema Myontec)
- 3 ejes en la cadera izquierda por encima de la cresta iliaca (integrado en el sistema de Biometrics Ltd's)

- **Grabación de video.** Las cámaras serán convencionales y la sincronización entre ellas se realizará con el programa Filmora de Wondershare [26]. Tanto la sincronización como el análisis y etiquetado de los videos los realizaran expertos de cada área mediante softwares diseñados específicamente para este estudio.

➤ **Usabilidad:**

- Las preguntas asociadas a Wearing del **Tele-healthcare Satisfaction Questionnaire – Wearable Technology (TSQ-WT)**. [27]
- **Cuestionario estructurado** propio que incluye sentimientos, experiencias, comodidad y potencial para el futuro uso/utilidad.

9.2 Fuentes de información

Los datos del estudio se recogerán mediante entrevista directa con el participante.

9.3 Descripción de las valoraciones del estudio

Para garantizar la precisión y la calidad del etiquetado en este estudio, se propone recopilar datos en un entorno controlado, donde todas las fuentes de datos sean señales continuas y sincronizadas entre sí. Todas las sesiones experimentales se grabarán en video de alta calidad, utilizando diversas cámaras. Estas grabaciones permitirán que expertos en trastornos del movimiento etiqueten la aparición de los diferentes síntomas característicos de los estados motores con precisión y cuidado utilizando escalas clínicas validadas siempre que sea posible. Todos los datos se recogerán y gestionarán mediante un eCRD.

Visita Basal

En esta visita se contactará con el usuario y se comprobarán que se cumplan los criterios de admisión del estudio. Luego, se informará al paciente de los procedimientos del estudio y se le aclararán cualquier duda que pueda tener. En esta visita se recogerán todos los datos y se aplicarán todas las escalas descritas en el apartado 9.4. Durante esta sesión se le preguntará al paciente qué actividades suele realizar sentado y, en caso de que sea leer un libro y/o utilizar un ordenador portátil y/o su propio móvil, se le pedirá que traiga el objeto/s en cuestión el día de la experimentación.

A continuación, se citará al paciente para la visita de experimentación y se le proporcionarán las instrucciones que deberá seguir ese día. Además, se realizará una llamada al paciente un día antes de la visita de experimentación para recordarle la pauta a seguir.

Visita Experimental

El diseño experimental tiene como objetivo poder capturar los síntomas más extremos de los dos estados motores del paciente y las posibles discinesias que pueda presentar el paciente. Para conseguirlo, la primera parte de la monitorización de los pacientes se realizará durante el estado OFF (sin medicación anti-parkinsoniana en las últimas 12 horas) y la segunda durante el estado ON. La tabla 1 muestra el esquema de la visita con las valoraciones que se realizarán en la fase OFF y ON, y la duración de las mismas.

Para conseguir una etiquetación objetiva y precisa de todos los síntomas de interés, las monitorizaciones se desarrollarán en un ambiente controlado donde los pacientes vestirán todos los sensores descritos en el apartado 9.1. Para generar la etiquetación, se grabará toda la sesión en video de alta calidad, y con diversas cámaras. Estas grabaciones servirán para que, posteriormente, expertos en trastornos del movimiento puedan etiquetar la aparición de los diferentes síntomas que caracterizan los estados motores que será el estándar de oro del estudio.

Los investigadores acudirán a casa del paciente y lo acompañarán en taxi hasta el centro donde se realizará el experimento. Una vez en el centro se le pondrán al paciente los sensores que se definen en el apartado 9.1. A continuación, se confirmará el estado motor del paciente y se le aplicará la MDS-UPDRS III. Durante las siguientes 2h se le pedirá al paciente que realice diferentes tareas cotidianas y que camine en la medida de lo posible. Al menos durante el 50% del tiempo (1h) el paciente deberá permanecer sentado realizando alguna de las actividades cotidianas con posición sentado de la Tabla 2. Las tareas cotidianas a realizar de pie, que se describen en la Tabla 2, no son de obligada realización, a criterio de los investigadores se seleccionarán en función de la predisposición y capacidades del paciente en cada momento, pero idealmente deberían desarrollarse durante 1h. Las tareas no tienen por qué ser las mismas en ON y en OFF, aunque sí que deben ser las de la Tabla 2.

Una vez realizada la primera parte se suministrará al paciente su medicación y se esperará a que haga efecto. Cuando el paciente declare que la medicación le ha hecho efecto se le administrará la MDS-UPDRS III. Cuando el paciente pase a estado ON (o se detecten discinesias) se procederá con la segunda parte de la experimentación que será igual que la primera. Una vez que se retiren los sensores se le realizará la batería de test de usabilidad de los sensores. Durante el periodo de experimentación se le proporcionará al paciente la comida y una vez finalizada la experimentación se acompañará al paciente a casa si lo requiere. Al final de la recogida de datos (cuando se etiquete el último paciente de la base de datos) se administrará a los investigadores una batería de test de usabilidad de cada uno de los sensores utilizados (descritos en la sección 9.1).

| PACIENTE EN OFF | | | PACIENTE EN ON | | | | |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------|---|------------------------|-------------------|------------|--------------------|
| Logística Paciente Transporte | Sensores + UPDRS | Experimento OFF | Medicación y espera para volver a ON | Sensores + UPDRS | Experimento ON | Usabilidad | Etiqueta videos |
| 1,5h | 1h | 2h | 1h | 1h | 2h | 0,5h | 6h |

Tabla 1: Esquema de la sesión experimental.

| Tareas cotidianas | Posición del participante | Tiempo aproximado de realización (min) |
|--|---------------------------|--|
| Fregar Platos o Vasos | De pie | 10 |
| Fregar o Barrer el Suelo | | 10 |
| Limpiar una encimera | | 10 |
| Limpiar cristales | | 10 |
| Cocinar o preparar algo | | 10 |
| Caminar llevando un vaso o un plato | | 5 |
| Preparar una mesa para comer | | 10 |
| Caminar con objetivo (ir a buscar un objeto) | | 15 |
| Caminar sin objetivo (paseo) | | 15 |
| Ver la Televisión | Sentado | - |
| Escuchar música | | - |
| Leer un libro | | - |
| Trabajar en un ordenador | | - |
| Usar teléfono móvil | | - |

Tabla 2: Tareas cotidianas a realizar durante la experimentación

9.4 Cuadro de valoraciones del estudio

| | Visita basal | Visita Experimental |
|--|--------------|---------------------|
| Criterios de inclusión/exclusión | X | |
| Sociodemográficos e identificación | X | |
| Variables relacionadas con los criterios diagnósticos de la EP | X | |
| Severidad de la EP | X | |
| Estado de salud basal | X | |
| N-FOG-Q | X | |
| MDS-UPDRS – Partes I , II y IV | X | |
| MDS-UPDRS -- Parte III | X | X |
| Sensores | | X |
| NMF2S | | X |
| Grabación en video | | X |
| Usabilidad | | X |

10 Procedimientos de finalización del estudio

Todos los participantes enrolados serán contados y documentados, incluyendo los que son retirados del estudio.

10.1 Retirada de un participante del estudio

Los participantes serán retirados del estudio en las siguientes situaciones:

- Si el participante o el representante legal quiere retirarse voluntariamente
- Si el participante no es capaz de cumplir con los procedimientos del estudio.
- Si existe una enfermedad concurrente que impide el cumplimiento de los procedimientos de seguimiento y evaluación de los participantes.
- Si, a criterio del investigador, continuar en el estudio podría perjudicar la salud del participante.

El participante seguirá recibiendo la atención médica necesaria y las razones por las que el sujeto es retirado del estudio se registrarán en el eCRD.

10.2 Interrupción de la participación de un investigador/del estudio

Cualquier investigador podrá ser retirado del estudio si demuestra no adherencia al protocolo del estudio o comportamiento poco ético.

10.3 Interrupción del estudio

El estudio puede ser interrumpido en cualquier momento si, en opinión del Comité de Ética de la Investigación (CEI) o el investigador coordinador, representa un riesgo médico no razonable para los participantes, o si el promotor decide terminarlo por cuestiones financieras.

11 Plan de análisis de datos

Etiquetado de videos

Cada experimentación tendrá asociada un mínimo de 4h de video que los investigadores etiquetaran después de la experimentación con el paciente. Durante esta etiquetación se marcará la confirmación del estado del paciente (ON/OFF), la aparición de diferentes síntomas motores y se analizarán las discinesias mediante la UDySRS parte 3 tal y como vayan apareciendo. Además, se identificarán las tareas cotidianas que realice el paciente. Esta etiquetación se realizará mediante un software específico. Además, se registrará cualquier problema que hayan tenido, tanto los investigadores como los pacientes, con la colocación, fijación o uso de los sensores.

Análisis de datos

Se elaborará un plan detallado de análisis de datos, para cada objetivo del estudio. El documento con el plan de análisis de datos detallado se realizará al final del trabajo de campo, pero antes de que se cierre la base de datos.

Para abordar el objetivo primario se realizará, como primer paso, un análisis descriptivo de todas las variables disponibles en la base de datos. Este análisis implica un tratamiento y filtrado específico, basado en ventanas temporales de todas las señales continuas. De esta forma, una vez tratadas, las variables cuantitativas con distribución normal se describirán mediante el número de observaciones, la media y la desviación estándar. Para la descripción de las variables cuantitativas que no se ajusten a la distribución normal, se utilizará el número de observaciones, la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describirán mediante el número de observaciones y el porcentaje de cada categoría. A continuación, se llevará a cabo un análisis de correlación utilizando coeficientes de correlación como los de Pearson o Spearman para cuantificar la relación entre las características de las señales y los estados motores. Luego, se implementarán técnicas de series temporales para identificar cambios específicos en las señales que coincidan con eventos motores. Para afinar las predicciones, se construirán modelos predictivos estadísticos que asocien estas señales con síntomas motores específicos. Se emplearán modelos de efectos mixtos para abordar las variaciones intra e interpacientes, además de análisis multivariantes como PCA para reducir la complejidad de los datos y mejorar su interpretación. En este proceso se incluirá el análisis por subgrupo de género.

En cuanto al objetivo secundario de diseñar dos núcleos algorítmicos basados en aprendizaje automático capaces de distinguir síntomas motores y discinesias, se utilizarán, por un lado, esquemas de desarrollo de las técnicas de Aprendizaje Automático (ML) clásicos, utilizando técnicas como por ejemplo Random Forest, Maquinas de Vectores de Soporte o Redes Bayesianas y, por otro lado, técnicas basadas en redes neuronales profundas (Deep Learning DL) específicas para series temporales, por ejemplo, LSTM o transformación de series temporales en imágenes para su clasificación con DL convencional. Este doble enfoque tiene

el objetivo de comparar los resultados de las diferentes técnicas predominantes en la actualidad para buscar un equilibrio entre el uso de recursos y la precisión del modelo generado.

Los bloques algorítmicos se desarrollarán mediante esquemas de validación cruzada para el ajuste y selección de parámetros de cada técnica y mediante un esquema de '*Leave one patient out*' para la validación del modelo. La validación cruzada es un método de evaluación de modelos ampliamente utilizado que tiene como objetivo hacer un uso efectivo de todas las instancias etiquetadas en la base de datos tanto para entrenamiento como para prueba, permite utilizar todos los registros disponibles para entrenamiento y al mismo tiempo usar muchos registros como conjuntos de pruebas independientes. Una vez se obtienen los valores óptimos según validación cruzada para los parámetros de los diferentes modelos, se procederá a evaluar y validar el rendimiento diagnóstico (Sensibilidad, Especificidad, Accuracy, Error cuadrático medio, Error absoluto, R², según corresponda) de los valores encontrados por modelo mediante un esquema '*Leave one patient out*'. El resultado por técnica se obtiene de la media de la precisión de cada uno de los pacientes evaluados por el modelo desarrollado en los pacientes restantes. Este esquema ofrece un error en la evaluación muy bajo y un análisis de la capacidad de generalización de los modelos muy amplia.

Las características recogidas de los participantes perdidos y excluidos del análisis, serán estudiadas para valorar si son homogéneas con el resto de la muestra o, por el contrario, las pérdidas y exclusiones pueden introducir sesgo y/o falta de validez externa.

12 Aspectos éticos y protección de datos

12.1 Información al Comité de Ética de Investigación

Este protocolo del estudio debe ser revisado y aprobado por el Comité Ético correspondiente antes de iniciar su implementación.

Cualquier cambio del protocolo que pueda suponer un nuevo riesgo para los derechos del participante, o que pueda afectar a la validez del estudio, debe ser presentado por parte del promotor, al Comité Ético y aprobado por éste, antes de implementarlo.

12.2 Información al participante y consentimiento informado

El investigador deberá informar a los candidatos de la naturaleza, duración y propósito de este estudio y, además, de todos los inconvenientes y obstáculos que, en caso de que exista alguno, pueden esperarse. Además, se proporcionará información por escrito al participante o a su representante legal. Si el participante (o su representante legal) acepta participar en el estudio, se obtendrá su consentimiento por escrito mediante la firma del formulario de consentimiento informado por parte del participante o del representante legal.

El consentimiento se firmará personalmente por el participante o el representante legal y por el investigador.

Se proporcionará al participante o bien al representante legal del participante una copia del formulario de consentimiento informado firmado. Todos los formularios de consentimiento firmados y fechados permanecerán en el archivo del centro y deberán estar disponibles para su verificación por los monitores del estudio en cualquier momento.

12.3 Protección de datos personales

Este estudio científico no se podría llevar adelante sin recoger datos personales de los participantes atendidos en los centros participantes. El uso de los datos está legitimado por el interés científico del estudio y el impacto de los conocimientos que producirá, teniendo en cuenta, además, que todos los participantes serán adecuadamente informados y darán su consentimiento explícito, de acuerdo con lo establecido en los artículos 6.1.a) i 9.2.a) del RGPD. El procedimiento de información y consentimiento, así como otros aspectos éticos del estudio, serán revisados por el **Comité Ético de Investigación (---A DEFINIR---**). No se recogerá ningún dato hasta la aprobación del estudio y todos sus documentos por el Comité Ético de referencia.

Atendiendo al principio de minimización de datos, se recogerán exclusivamente los datos necesarios para llevar a cabo la investigación. En este estudio se recogerán datos mediante entrevista directa con el participante. Todos los datos del estudio serán identificados por un código de caso y almacenados sin ningún dato de identificación personal acompañante. El investigador responsable completará la identificación del sujeto en un archivo confidencial, que será utilizado a los fines de localización y seguimiento. Este archivo será tratado estrictamente según los estándares profesionales de confidencialidad y se archivará bajo medidas adecuadas de seguridad y acceso restringido, en los términos previstos en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como en la Ley Orgánica 03/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPD-GDD).

Como parte fundamental del estudio, se realizarán grabaciones de video de las sesiones con los participantes que servirán como estandar de oro. Estas grabaciones se llevarán a cabo únicamente con el consentimiento informado explícito de los participantes, el cual se recogerá en el consentimiento informado. Los videos serán utilizados para analizar los síntomas motores, identificar tareas cotidianas realizadas por los pacientes y evaluar las discinesias. Las grabaciones serán manejadas exclusivamente por los investigadores del estudio y no se enviarán al promotor ni a ninguna persona o institución que no participe del estudio. Los videos estarán identificados únicamente por un código de caso y almacenados sin ningún dato de identificación personal, siguiendo los mismos estándares de confidencialidad y seguridad que el resto de los datos del estudio.

Los datos codificados recogidos por los investigadores se introducirán en la plataforma REDCap, alojada en los servidores del CSAPG, que disponen de las medidas de seguridad exigidas por la institución. Los datos se almacenarán en el servidor web local, donde la organización ha instalado el programa y por tanto es sólo accesible a equipos que tengan una conexión de confianza mediante VPN y credenciales seguras (certificados, claves RSA o contraseñas complejas).

El CSAPG es el responsable del tratamiento de los datos codificados; cualquier otra entidad que trabaje con los datos actuará como encargada del tratamiento de datos, para lo que se firmarán convenios específicos. No se transferirán datos fuera de la Unión Europea.

En cualquier momento los participantes podrán ejercer plenamente sus derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, así como limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad). Para ello, la hoja de información al participante contendrá los datos de contacto destinados a que los participantes puedan ejercer sus derechos en materia de protección de datos, así como información de contacto de los investigadores del estudio.

No están previstas situaciones catalogadas como de alto riesgo para los derechos y libertades de los titulares de los datos, conforme a la disposición adicional 17.2.f de la LOPD-GDD, por lo que no se realizará una evaluación de impacto.

Los investigadores y el promotor conservarán los datos recogidos para el estudio durante 5 años tras su finalización, o el tiempo que la legislación vigente y el Comité Ético estipulen.

13 Modificaciones del protocolo

13.1 Desviaciones del protocolo

Las instrucciones y procedimientos especificados en este protocolo requieren la atención diligente de su ejecución. Salvo por una situación de emergencia, en la cual la protección, seguridad y bienestar del sujeto del estudio requiera un manejo alternativo, el estudio se debe realizar exactamente como se describe en el protocolo aprobado. No se permiten alteraciones o cambios a este protocolo. Sin embargo, si surgiera alguna duda o consideración de cambio en el protocolo, ésta se debe aclarar con el promotor. Cualquier sujeto tratado de manera distinta a la establecida en el protocolo, o que sea admitido en el estudio sin cumplir los requisitos del protocolo, puede ser no apto para el análisis y, por lo tanto, comprometer el estudio. El investigador y el equipo de investigación deben cumplir las leyes nacionales e internacionales correspondientes.

13.2 Enmiendas al protocolo

El protocolo no puede ser enmendado por los investigadores o el personal del estudio, sin obtener antes la revisión y aprobación del promotor. No se pueden realizar enmiendas clínicamente significativas (por ej. que afecten a los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos humanos que participan en la investigación, a la solidez científica del plan de investigación, a la validez de los datos o a la información que resulte de la compleción de un protocolo aprobado, etc.) antes de su aprobación por el Comité de Ética correspondiente y las autoridades competentes.

14 Plan de publicaciones

Los resultados del estudio se difundirán mediante su publicación en congresos y revistas científicas. Cualquier presentación formal de resultados será considerada una publicación del estudio y deberá contar con la aceptación del promotor.

El listado de autores de las publicaciones formales se acordará en función de los criterios o límites de la revista u organización del congreso en cuestión. En la medida de lo posible, se incluirán como autores todos los investigadores del estudio; si esto no fuera posible, se priorizarán los investigadores con una mayor contribución en el estudio (p. ej., en el reclutamiento de participantes). En cualquier caso, los autores incluidos en la publicación deberán cumplir con los criterios de autoría del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). De acuerdo con estos criterios, todos los autores deberán aprobar la versión final del artículo y haber realizado contribuciones sustanciales en al menos una tarea de cada uno de los siguientes bloques:

- Concepción, diseño, adquisición o generación de datos o análisis e interpretación de datos para la publicación.

- Redacción del borrador y revisión crítica de su contenido.

Cualquier publicación resultante de este estudio se realizará de acuerdo a las buenas prácticas de publicación Good Publication Practices (GPP3).

15 Bibliografía

- [1] C. G. Goetz, J. G. Nutt, and G. T. Stebbins, "The Unified Dyskinesia Rating Scale: Presentation and clinimetric profile," *Mov. Disord.*, vol. 23, no. 16, pp. 2398–2403, Dec. 2008, doi: 10.1002/mds.22341.
- [2] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967.," *Neurology*, vol. 57, no. 10 Suppl 3, pp. S11-26, Nov. 2001, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775596>
- [3] N. World Health Organization, "The Global Burden of Disease: 2004 update," 2008. doi: 10.1038/npp.2011.85.
- [4] P. Lindgren, "Economic evidence in parkinson?s disease: a review," *Eur. J. Heal. Econ.*, vol. 5, no. S1, pp. s63–s66, Oct. 2004, doi: 10.1007/s10198-005-0290-5.
- [5] L. J. Findley, "The economic impact of Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 13, pp. S8–S12, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.06.003.
- [6] A. Antonini *et al.*, "Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach," *Curr. Med. Res. Opin.*, 2018, doi: 10.1080/03007995.2018.1502165.
- [7] A. Antonini *et al.*, "Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 92, pp. 59–66, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.10.009.
- [8] B. T. Cole, S. H. Roy, C. J. De Luca, and S. H. Nawab, "Dynamic neural network detection of tremor and dyskinesia from wearable sensor data," *2010 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC'10*, no. August, pp. 6062–6065, 2010, doi: 10.1109/IEMBS.2010.5627618.
- [9] A. Berardelli, J. C. Rothwell, P. D. Thompson, and M. Hallett, "Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease," *Brain*, vol. 124, no. 11, pp. 2131–2146, Nov. 2001, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673316>
- [10] A. Y. Meigal, S. M. Rissanen, M. P. Tarvainen, O. Airaksinen, M. Kankaanpää, and P. A. Karjalainen, "Non-linear EMG parameters for differential and early diagnostics of Parkinson's disease," *Front. Neurol.*, vol. 4, p. 135, 2013, doi: 10.3389/fneur.2013.00135.
- [11] S. Rissanen, "Analysis of surface EMG signal morphology in Parkinson's disease," *Physiol. ...*, 2007, [Online]. Available: <http://iopscience.iop.org/0967-3334/28/12/005>
- [12] J. M. T. van Uem *et al.*, "A Viewpoint on Wearable Technology-Enabled Measurement of Wellbeing and Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease," *J. Parkinsons. Dis.*, vol. 6, no. 2, pp. 279–287, May 2016, doi: 10.3233/JPD-150740.
- [13] F. Esen, G. Çelebi, C. Ertekin, and Z. Çolakoglu, "Electrodermal activity in patients with Parkinson's disease," *Clin. Auton. Res.*, vol. 7, no. 1, pp. 35–40, Feb. 1997, doi: 10.1007/BF02267624.
- [14] A. Goshvarpour and A. Goshvarpour, "The potential of photoplethysmogram and galvanic skin response in emotion recognition using nonlinear features," *Phys. Eng. Sci. Med.*, vol. 43, no. 1, pp. 119–134, Mar. 2020, doi: 10.1007/s13246-019-00825-7.
- [15] S. Khan, S. Parkinson, L. Grant, N. Liu, and S. Mcguire, "Biometric Systems Utilising

- Health Data from Wearable Devices,” *ACM Comput. Surv.*, vol. 53, no. 4, pp. 1–29, Jul. 2021, doi: 10.1145/3400030.
- [16] N. Barizien, M. Le Guen, S. Russel, P. Touche, F. Huang, and A. Vallée, “Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 14042, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-93546-5.
- [17] R. B. Postuma *et al.*, “MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease,” *Movement Disorders*, vol. 30, no. 12. 2015. doi: 10.1002/mds.26424.
- [18] D. K. Kumar, *Parkinson’s disease management through ICT: The REMPARK approach english*. 2017. doi: 10.13052/9788793519459.
- [19] C. G. Goetz *et al.*, “Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results,” *Mov. Disord.*, vol. 23, no. 15, pp. 2129–2170, 2008.
- [20] F. Hulzinga *et al.*, “The New Freezing of Gait Questionnaire: Unsuitable as an Outcome in Clinical Trials?,” *Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 7, no. 2, 2020, doi: 10.1002/mdc3.12893.
- [21] P. Martínez-Martín and B. F. Payo, “Quality of life in Parkinson’s disease: validation study of the PDQ-39 Spanish version,” *J. Neurol.*, 1998, doi: 10.1007/pl00007737.
- [22] C. JENKINSON, R. FITZPATRICK, V. PETO, R. GREENHALL, and N. HYMAN, “The Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson’s disease summary index score,” *Age Ageing*, vol. 26, no. 5, pp. 353–357, 1997, doi: 10.1093/ageing/26.5.353.
- [23] F. Faggianelli *et al.*, “ON/OFF non-motor evaluation: A new way to evaluate non-motor fluctuations in Parkinson’s disease,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2024, doi: 10.1136/jnnp-2023-332551.
- [24] Biometrics Ltd., “Biometrics Ltd.” <https://www.biometricsltd.com/surface-emg-sensor.htm>
- [25] M. Ltd, “Myontec Ltd.” <https://www.myontec.com/>
- [26] L. Wondershare Technology Group Co., “Filmora”, [Online]. Available: <https://www.wondershare.net/>
- [27] W. Chiari L, Van Lummel R, Becker C, Pfeiffer K. Lindemann, U. Zijlstra, “TSQ-WT (Tele-healthcare Satisfaction Questionnaire – Wearable Technology),” 2009. <https://site.unibo.it/hfrs/en/questionnaire-and-scales-2/tsq-wt/tsq-wt.pdf/@@download/file/TSQ-WT.pdf>