

Biomarcadores digitales de movimiento en trastornos neurológicos

Mariana H.G. Monje y Álvaro Sánchez-Ferro

Resumen

El desarrollo de nuevas tecnologías que permiten la cuantificación de la función motora está revolucionando la evaluación, monitorización y optimización del tratamiento de pacientes con trastornos del movimiento. Con el uso de estos dispositivos es posible la detección de características biológicas del movimiento que son objetivamente cuantificables y evaluadas (p. ej., cadencia de paso de la marcha). La estandarización de esta información nos permite utilizarla como indicadores de riesgo de enfermedad, indicadores diagnósticos o de respuesta a una intervención terapéutica, capacidad predictora de la progresión de la enfermedad u otros eventos clínicos relevantes, como biomarcadores digitales del movimiento.

Palabras clave: Biomarcadores digitales. Medicina digital. Dispositivos electrónicos portátiles. Tecnologías de salud móvil.

Abstract

The development of new technologies that enable the quantification of motor function is transforming the assessment, monitoring and evaluation of the treatment of patients with movement disorders. Through the use of these devices it is possible to detect biological characteristics of movement that are objectively quantifiable and evaluated (i.e., walking cadence). The standardization of this information can be used as indicators of disease risk, diagnostic markers or response to therapeutic intervention, the ability to predict disease progression or other relevant clinical events, as digital biomarkers of movement.

Key words: Digital biomarkers. Digital medicine. Wearables. Mobile-health technologies.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas tecnologías que cuantifican objetivamente el movimiento ha generado gran cantidad de información que permite que se establezcan posibles biomarcadores digitales del movimiento; es decir, parámetros del movimiento cuya detección tenga una utilidad diagnóstica o pronóstica¹.

El desarrollo de estos biomarcadores digitales del movimiento en enfermedades neurológicas viene apoyado, fundamentalmente, desde el campo de

las enfermedades neurodegenerativas². Esto es debido a que: a) las enfermedades neurodegenerativas son la primera causa de discapacidad en el mundo; b) están aumentando de manera exponencial debido al incremento de la esperanza de vida y el envejecimiento poblacional; c) no disponemos de tratamientos curativos; d) la valoración de los tratamientos depende del uso de escalas clínicas, subjetivas y poco precisas; y, finalmente, porque e) muchas de las manifestaciones clínicas (en particular de alteración del movimiento) pueden ser

Centro Integral de Neurociencias AC (HM-CINAC)
Hospital Universitario HM Puerta del Sur
Móstoles, Madrid

Dirección para correspondencia:
Mariana H.G. Monje
E-mail: mariana.hgmonje@gmail.com
Álvaro Sánchez-Ferro
E-mail: aferro.hmcinac@hmhospitales.com

TABLA 1. Biomarcadores digitales de movimiento

Categoría	Definición	Ejemplo
Biomarcador de susceptibilidad-riesgo	Indica el potencial de desarrollar una enfermedad en un individuo que no la padece	Detectar cambios en el patrón de tecleo del ordenador como marcador de trastorno motor en personas en riesgo (p. ej., portadores de mutaciones patogénicas de enfermedad de Huntington)
Biomarcador diagnóstico	Detecta o confirma la presencia de una enfermedad, o identifica a un sujeto dentro de esta	Discriminar enfermedad de Parkinson usando sensores inerciales que detecten bradicinesia en una extremidad
Biomarcador de monitorización	Determina el estadio y/o la evolución de la enfermedad	Cuantificar manifestaciones motoras de pacientes con enfermedad de Parkinson y su respuesta al tratamiento con sensores inerciales que permiten comparar la respuesta a fármacos respecto a valoraciones previas
Biomarcador pronóstico	Identifica la probabilidad de un evento clínico, de recurrencia de la enfermedad o de progresión del paciente	Estratificar a los pacientes en función de la progresión motora viendo patrones motores en una serie de tareas recogidas en un <i>smartphone</i>

medidas de forma digital. Este escenario, en el que la calidad de las medidas clínicas es baja y la capacidad de la tecnología para medir-cuantificar movimiento es alta, ha favorecido un gran desarrollo de biomarcadores digitales para su uso en enfermedades neurológicas³.

En este artículo de revisión se discute sobre el desarrollo y la evaluación de biomarcadores digitales, así como las limitaciones asociadas a su desarrollo y uso en investigación y práctica clínica.

QUÉ SON

Los biomarcadores son características definidas que se miden como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a una exposición o intervención⁴. Específicamente, los biomarcadores digitales son aquellos que, para su detección, recogida y generación/análisis, precisan de herramientas tecnológicas. En el caso de los biomarcadores digitales de movimiento, reflejan características biológicas del movimiento que son objetivamente cuantificables y evaluadas como indicadores de enfermedad (p. ej., velocidad o cadencia de los pasos en un paciente con trastorno de la marcha) o respuesta a una intervención terapéutica (p. ej., valoración de bradicinesia antes-después de tratamiento en un paciente con enfermedad de Parkinson [EP])³. Estos aspectos del movimiento son cuantificables, mayoritariamente usando dispositivos portátiles, implantables y/o sensores, que pueden utilizarse en el ambiente hospitalario y el entorno doméstico.

El uso de biomarcadores digitales de movimiento ofrece ciertas ventajas en comparación con el

status quo de la valoración clínica. Entre ellas se encuentran:

- Cuantificar las manifestaciones clínicas motoras con gran sensibilidad y objetividad⁵.
- Estudiar de manera continua el movimiento del sujeto, con una frecuencia de muestreo que era inimaginable hace unos años. Esto favorece la obtención de gran cantidad de datos y una gran precisión de estos en comparación con los datos recogidos con una valoración clínica puntual en una consulta clínica. Esta ventaja es especialmente relevante en enfermedades cuyos síntomas pueden variar mucho a lo largo de días e incluso horas, aun de forma sutil, como es el caso de los trastornos de la marcha y el movimiento⁶.
- Monitorizar de forma pasiva al paciente dentro de su entorno habitual. Esto permite generar unas medidas válidas para estimar el estado de la enfermedad y los efectos del tratamiento que son más representativas del funcionamiento de un sujeto⁷.

PARA QUÉ SE UTILIZAN, PARA QUÉ SE PUEDEN USAR

La existencia de parámetros objetivos, sencillos y reproducibles del movimiento permite una variedad de aplicaciones en el campo de la neurología. Con base en estas aplicaciones se pueden categorizar varios grupos (Tabla 1), destacando entre ellos los biomarcadores digitales diagnósticos y los de progresión⁴:

- Los biomarcadores digitales diagnósticos distinguen a los pacientes con un trastorno neurológico, por ejemplo, pacientes con EP de sujetos sanos, lo que permite diagnosticar la enfermedad de manera precoz y precisa, mejorando el diagnóstico y con ello la adecuada selección de los pacientes en ensayos clínicos.
- Los biomarcadores digitales de progresión cuantifican la evolución de las enfermedades, sirviendo, por ejemplo, de objetivos primarios en los ensayos de posibles tratamientos. Estos biomarcadores permitirían la prevención o el retraso de la progresión de la enfermedad.

CUÁLES SON

Biomarcadores digitales de movimiento basados en el uso de unidades de medida inercial

En el momento actual, existen numerosos sistemas comerciales que generan un posible marcador digital de movimiento. Estos sistemas, desarrollados fundamentalmente para el análisis de la marcha o el estudio de síntomas motores en pacientes con EP, se basan en el uso de unidades de medida inercial (*Intertial Measurement Units* o IMUs en su acrónimo inglés). Estos sistemas, formados por acelerómetros y giróscopos, y algunos de ellos también por magnetómetros, permiten una cuantificación objetiva del movimiento, midiendo sobre todo las aceleraciones lineales y angulares de este. Típicamente, se aplican varios de estos sensores en distintas áreas del cuerpo del paciente, pidiéndosele que realice una tarea en particular o bien se cuantifica su actividad libre. Mediante un preprocesado de la señal generada por el sensor, estos sistemas generan información específica sobre el movimiento de las extremidades, detectan la existencia de temblor, permiten caracterizar parámetros de la marcha o los cambios entre estados *on-off* con la toma de medicación⁵. En el momento actual, la información generada por estos sistemas tiene un uso fundamentalmente como biomarcadores digitales de monitorización, si bien tienen el potencial de utilizarse como biomarcadores digitales de susceptibilidad riesgo, de diagnóstico y de pronóstico (Tabla 1).

A pesar de los múltiples sistemas desarrollados, solo unos pocos están disponibles comercialmente. Los dispositivos IMU más desarrollados, validados y usados para la valoración del movimiento son KinesiaTM, Personal KinetiGraph[®], PDMonitor[®], STAT-ON[®], Mobility Lab System-APDM[®] y MoveMonitor-McRoberts. Estos sistemas están aprobados

por las agencias regulatorias europeas y/o estadounidense para su uso en la práctica clínica. Además, existe un número importante de dispositivos comerciales en diferentes estadios de validación para su uso en EP^{8,9}.

Biomarcadores digitales de movimiento basados en actividad libre

Basados en el uso natural de dispositivos

Los biomarcadores digitales generados mediante el uso natural de dispositivos, como el uso de un ordenador o un *smartphone*, tienen la ventaja de ser potencialmente más fáciles de usar y de extenderse más rápidamente su uso mediante lo que se ha denominado monitorización pasiva, es decir, sin requerir una tarea o esfuerzo adicional por parte de la persona evaluada.

El uso de estos dispositivos nos permitiría: a) cuantificar la actividad motora del paciente; b) disponer de la información de manera inmediata; c) realizar cambios precisos en la medicación del paciente de acuerdo con los registros motores, y d) objetivar su evolución clínica.

En este sentido, un potencial biomarcador digital de movimiento sería la cadencia de tecleo o dinámica de tecleo en un ordenador^{10,11} o de uso de la pantalla táctil de un *smartphone*^{12,13}. Estudiando la cadencia del tecleo, midiendo, por ejemplo, el tiempo que transcurre entre la pulsación de una tecla y su liberación mientras el sujeto está escribiendo, es posible distinguir a los pacientes con EP en una fase inicial respecto a los controles sanos^{10,14}. Ello haría del patrón de tecleo en un ordenador un biomarcador digital diagnóstico y pronóstico. También es posible medir la respuesta a la medicación, anticipándose, a la detección que se puede hacer en consulta y con escalas tradicionales en más de cinco meses en la detección de esa respuesta¹¹.

De igual manera, también es posible identificar patrones de movimiento mediante el uso del ratón del ordenador, diferenciando entre pacientes con dismetría, pacientes con parkinsonismo y controles sanos¹⁵. Por otra parte, se han hecho aproximaciones al estudio del movimiento en función del patrón motor al utilizar buscadores web, analizando tanto el patrón de tecleo como de uso del ratón, lo que permite distinguir a sujetos con distintas enfermedades neurodegenerativas, como enfermedad de Alzheimer y EP de controles sanos¹⁶.

En esta línea, es posible analizar los patrones de movimiento que se producen al utilizar la pantalla táctil de un *smartphone*, lo que no solo permite diferenciar a pacientes con EP de controles sanos^{13,17}, sino que también diferencia patrones de movimiento en pacientes con deterioro cognitivo

respecto a controles sanos¹⁸. Todos estos estudios evidencian que el desarrollo creciente de la tecnología móvil tipo *smartphone* y de las distintas redes de información suponen una herramienta adicional para la obtención de información y monitorización de los pacientes neurológicos^{19,20}.

Otra iniciativa que reseñar es el proyecto mPower (*Mobile Parkinson Observatory for Worldwide*), desarrollado por Sage Bionetworks. Se trata de un ensayo clínico observacional basado en el uso de *smartphones* en pacientes con EP y controles sanos. Este proyecto ha demostrado que la recogida remota de información sobre los cambios en la sintomatología del paciente y el ajuste de medicación es reproducible y sensible²¹. Proyectos con líneas de trabajo parecidas son los desarrollados por la farmacéutica Roche²², la *Michael J. Fox Foundation* (<https://foxinsight.michaeljfox.org>) o el *CloudUPDRS Smartphone Software in Parkinson's (CUSSP) study* (<http://www.updrs.net>), entre otros.

Potencialmente, la información generada por la utilización de estos dispositivos podría tener un amplio uso, abarcando desde biomarcadores digitales de susceptibilidad-riesgo a biomarcadores para el diagnóstico, la monitorización y el pronóstico de los trastornos de movimiento (Tabla 1).

Basados en la medición de la actividad libre del sujeto

El siguiente paso en la búsqueda de marcadores digitales consistiría en la medición libre de la actividad motora del sujeto, sin utilizar ningún dispositivo o tarea específica asociada. En este sentido, la mayor aproximación en el momento actual viene dada por el sistema Emerald, que analiza de manera pasiva la interacción de ondas de radio respecto a un sujeto en movimiento sin requerir ninguna acción específica de este²³. Este sistema ha mostrado ser capaz de caracterizar los rasgos de movimiento de pacientes con EP en el ambiente domiciliario, midiendo los tiempos y tipo de actividad, la marcha o el tiempo y el movimiento nocturnos²³. Si bien está en una fase temprana de desarrollo, la información generada por el uso de este tipo de sistemas podría tener un amplio uso para generar biomarcadores digitales de susceptibilidad-riesgo, diagnóstico, monitorización y pronósticos (Tabla 1).

QUÉ QUEDA POR HACER

La mayor dificultad del uso de los biomarcadores digitales de movimiento radica, precisamente, en su obtención, en la estandarización de la información para poder utilizarla con sensibilidad diag-

nóstica y capacidad predictora de la progresión de la enfermedad u otros eventos clínicos relevantes¹. Así, la validación de los biomarcadores digitales requiere de una colaboración estrecha entre clínicos y desarrolladores²⁴. En la medida en que se extienda la utilización de sistemas digitales de cuantificación del movimiento, incluyendo su mayor uso en ensayos clínicos, es esperable que el interés en estos crezca en el entorno clínico, favoreciendo su estandarización, validación y uso clínico con el objetivo de mejorar el manejo de los pacientes con trastornos de movimiento.

Otro aspecto muy importante es garantizar la seguridad de los datos generados, desarrollando e implementando marcos regulatorios y éticos²⁵. Finalmente, también habrá que resolver los modelos de traslación de estas innovaciones y quién se hará cargo de los costes asociados a estas.

CONCLUSIONES

La introducción de sistemas sencillos, sensibles y reproducibles de medida de la función motora está revolucionando la evaluación, monitorización y optimización del tratamiento de pacientes con enfermedades neurológicas. Estos dispositivos complementan la evaluación clínica hospitalaria y la extienden al ambiente doméstico, facilitando el manejo de los pacientes. El paso siguiente es implementar y estandarizar las medidas generadas por estas nuevas tecnologías en biomarcadores digitales que ayuden al diagnóstico, monitorización y tratamiento de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Coravos A, Goldsack JC, Karlin DR, Nebeker C, Perakslis E, Zimmerman N, et al. Digital medicine: A primer on measurement. *Digit Biomarkers*. 2019;3(2):31-71.
- Dorsey ER, Papapetropoulos S, Xiong M, Kieburtz K. The first frontier: Digital biomarkers for neurodegenerative disorders. *Digit Biomarkers*. 2017;14:642:6-13.
- Babak LM, Menetski J, Rebhan M, Nisato G, Zinggeler M, Brasier N, et al. Traditional and digital biomarkers: Two worlds apart? *Digit Biomarkers*. 2019;3(2):92-102.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/
- Monje MHG, Foffani G, Obeso J, Sánchez-Ferro Á. New sensor and wearable technologies to aid in the diagnosis and treatment monitoring of Parkinson's disease. *Annu Rev Biomed Eng*. 2019;21(1):111-43.
- Del Din S, Godfrey A, Mazzà C, Lord S, Rochester L. Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field. *Mov Disord*. 2016;31(9):1293-313.
- Maetzler W, Rochester L, Bhidayasiri R, Espay AJ, Sánchez-Ferro Á, van Uem JMT. Daily function assessment in Parkinson's disease, using capacity, perception and performance measure. *Mov Disord*. 2020. En prensa.
- Sánchez-Ferro Á, Elshehabí M, Godinio C, Salkovic D, Hobert MA, Domingos J, et al. New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review. *Mov Disord*. 2016;31(9):1283-92.
- Rovini E, Maremmanni C, Cavallo F. How wearable sensors can support Parkinson's disease diagnosis and treatment: A systematic review. *Front Neurosci*. 2017;11:555.
- Giancardo L, Sánchez-Ferro A, Arroyo-Gallego T, Butterworth I, Mendoza CS, Montenegro P, et al. Computer keyboard interaction as an indicator of early Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2016;6:1-10.
- Matarazzo M, Arroyo-Gallego T, Montero P, Puertas-Martín V, Butterworth I, Mendoza CS, et al. Remote monitoring of treatment response in Parkinson's disease: The habit of typing on a computer. *Mov Disord*. 2019;34(10):1488-95.
- Aurora S, Venkataraman V, Zhan A, Donohue S, Biglan KM, Dorsey ER, et al. Detecting and monitoring the symptoms of Parkinson's disease using smartphones: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(6):650-53.

13. Arroyo-Gallego T, Ledesma-Carbayo MJ, Sanchez-Ferro A, Butterworth I, Mendoza CS, Matarazzo M, et al. Detection of motor impairment in Parkinson's disease via mobile touchscreen typing. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64(9):1994-2002.
14. Arroyo-Gallego T, Ledesma-Carbayo MJ, Butterworth I, Matarazzo M, Montero-Escribano P, Puertas-Martin V, et al. Detecting motor impairment in early Parkinson's disease via natural typing interaction with keyboards: Validation of the neuroQWERTY approach in an uncontrolled at-home setting. *J Med Internet Res.* 2018;20(3):e89.
15. Gajos KZ, Reinecke K, Donovan M, Stephen CD, Hung AY, Schmahmann JD, et al. Computer mouse use captures ataxia and parkinsonism, enabling accurate measurement and detection. *Mov Disord.* 2020;35(2):354-58.
16. White RW, Doraiswamy PM, Horvitz E. Detecting neurodegenerative disorders from web search signals. *NPJ Digit Med.* 2018;1(1):18-21.
17. Iakovakis D, Hadjidakimouli S, Charisis V, Bostantzopoulou S, Katsarou Z, Hadjileontiadis LJ. Touchscreen typing-pattern analysis for detecting fine motor skills decline in early-stage Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-13.
18. Kourtis LC, Regele OB, Wright JM, Jones GB. Digital biomarkers for Alzheimer's disease: the mobile/wearable devices opportunity. *NPJ Digit Med.* 2019;2(1):1-9.
19. Zhan A, Mohan S, Tarolli C, Schneider RB, Adams JL, Sharma S, et al. Using smartphones and machine learning to quantify Parkinson disease severity the mobile Parkinson disease score. *JAMA Neurol.* 2018;75(7):876-80.
20. Creagh AP, Simillion C, Bourke A, Scotland A, Lipsmeier F, Bernasconi C, et al. Smartphone- and Smartwatch-based remote characterisation of ambulation in multiple sclerosis during the two-minute walk test. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2020 May 28;PP. doi: 10.1109/JBHI.2020.2998187. Online ahead of print.
21. Bot BM, Suver C, Neto EC, Kellen M, Klein A, Bare C, et al. The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit. *Sci Data.* 2016; 3:1-9.
22. Lipsmeier F, Taylor KI, Kitchenmann T, Wolf D, Scotland A, Schjodt-Eriksen J, et al. Evaluation of smartphone-based testing to generate exploratory outcome measures in a phase 1 Parkinson's disease clinical trial. *Mov Disord.* 2018;33(8): 1287-97.
23. Kabelac Z, Tarolli CG, Snyder C, Feldman B, Glidden A, Hsu CY, et al. Passive monitoring at home: A pilot study in Parkinson disease. *Digit Biomarkers.* 2019;3(1): 22-30.
24. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *NPJ Digit Med.* 2019;2(1):1-5.
25. Martinez-Martin N, Insel TR, Dagum P, Greely HT, Cho MK. Data mining for health: staking out the ethical territory of digital phenotyping. *NPJ Digit Med.* 2018; 1(1):1-5.