



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**SÍNTOMAS Y SIGNOS CEREBELOSOS Y SU ASOCIACIÓN CON OTROS SÍNTOMAS
MOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

DIEGO LÓPEZ MENA

TUTOR DE TESIS

HÉCTOR RUBÉN MARTÍNEZ HERNÁNDEZ



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

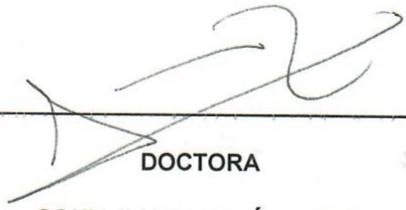


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DOCTORA

SONIA ILIANA MEJÍA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA "MANUEL VELASCO SUAREZ"



DOCTOR

JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA "MANUEL VELASCO SUAREZ"

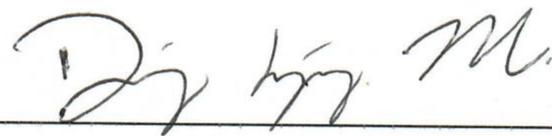


DOCTOR

HÉCTOR RUBÉN MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA "MANUEL VELASCO SUAREZ"



DOCTOR

DIEGO LÓPEZ MENA

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA "MANUEL VELASCO SUAREZ"

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, que ha permitido todo el camino que implica esta tesis.

Alumno

López Mena Diego.
Residente de tercer año de Neurología
Universidad Nacional Autónoma de México
Número de cuenta UNAM: 408092746
Correo: diegolmena@gmail.com
Teléfono: 5532597370

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

Investigador principal

Héctor Rubén Martínez Hernández
Médico Especialista en Neurología
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”
Correo electrónico: drrubenmtz77@gmail.com

Datos de la Tesis

Título: “SÍNTOMAS Y SIGNOS CEREBELOSOS Y SU ASOCIACIÓN CON OTROS SÍNTOMAS MOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON”

Número de páginas: 57

Año: 2020

Número de registro: R-05/20

INDICE

Resumen	6
Introducción	7
Pregunta de investigación	15
Planteamiento del problema	15
Justificación	15
Objetivos	16
Hipótesis	17
Metodología	18
Variables	20
Consideraciones éticas	25
Consideraciones financieras	25
Resultados	26
Discusión	36
Conclusiones	38
Bibliografía	39
Anexo	44

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Huntington (EH), es una entidad patológica inicialmente descrita por Waters en 1842 y posteriormente detallada por George Huntington. Se transmite como una enfermedad genética con un patrón herencia autosómico dominante. El sustrato etiológico se basa en una expansión en la replicación del triplete CAG, localizada en el brazo corto del cromosoma 4, que produce una mutación en el gen Huntintina (*HTTm*). Está descrita también la relación que guarda la EH con otras áreas cerebrales además del estriado, por lo que actualmente se considera una enfermedad neurodegenerativa multisistémica que involucra neocorteza, alo corteza, tálamo, pálido, tallo cerebral y cerebelo. Actualmente existen pocos estudios descriptivos que muestren otras manifestaciones motoras a parte de las ya conocidas, así como su implicación en la funcionalidad de los pacientes.

Objetivo: Demostrar los síntomas cerebelosos y otros trastornos del movimiento acompañantes en la Enfermedad de Huntington.

Métodos: Analizamos 35 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Huntington en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, con diagnóstico de Enfermedad de Huntington, durante el periodo de diciembre del 2019 a febrero del 2020.

Resultados: Encontramos 19 hombres y 16 mujeres. El promedio de edad de inicio de los síntomas fue de 41 (+/- 14), y el promedio de la edad de valoración médica fue de 51 (+/- 13). El estado de origen de la república más frecuente fue la Ciudad de México, seguido por el Estado de México, Guerrero y Veracruz. El síntoma inicial reportado más frecuente fue la corea, seguido por la depresión. Del total de pacientes, encontramos síntomas cognitivos en 31 (88.6%), síntomas afectivos en 29 (82.9%), síntomas psicóticos en 6 (17.1 %), y síntomas neuropsiquiátricos en 26 (74.3%). Realizamos una correlación de órdenes de rangos de Spearman entre el número de repeticiones CAG en el alelo mutado y la edad de inicio de los síntomas, obtuvimos un valor de $r = -0.774$, $p = 0.000$. Al correlacionar el puntaje obtenido en el UHDRS con el resto de las escalas, encontramos SARA un valor de $r = 0.813$ ($p = 0.000$), BFMDRS $r = 0.553$ ($p = 0.000$), AIMS $r = 0.751$ ($p = 0.000$), UPDRS $r = 0.750$ ($p = 0.000$). Posteriormente analizamos de manera aislada el puntaje de corea por escala de UHDRS con: SARA un valor de $r = 0.721$ ($p = 0.000$), BFMDRS $r = 0.503$ ($p = 0.002$), AIMS $r = 0.892$ ($p = 0.002$), UPDRS $r = 0.549$ ($p = 0.001$)

Conclusiones: La enfermedad de Huntington se acompaña de síntomas motores no coreicos. La edad de presentación está inversamente proporcional al número de repeticiones presentes en el alelo mutado. Encontramos que la severidad de la enfermedad de Huntington, medida por la escala de UHDRS, correlaciona con la severidad de síntomas cerebelosos y otros síntomas motores no coreicos.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Huntington (EH), es una entidad patológica inicialmente descrita por Waters en 1842 y posteriormente detallada por George Huntington. La edad más frecuente de presentación es a los 40 años y se estima que a partir de ese momento el paciente tiene una sobrevida promedio de entre 15 a 20 años. ¹⁻³

Se transmite como una enfermedad genética con un patrón herencia autosómico dominante. El sustrato etiológico se basa en una expansión en la replicación del triplete CAG, localizada en el brazo corto del cromosoma 4, que produce una mutación en el gen Huntintina (*HTTm*). ^{1,4} El diagnóstico se realiza cuando se encuentra una expansión de CAG, generalmente con un número igual o mayor a 40 repeticiones, y puede realizarse incluso antes del inicio clínico de la enfermedad. ¹ Se ha descrito que entre mayor sea la expansión menor será la edad de inicio de la EH, sin embargo, existe una variabilidad de esta entre 50-75%, debido a genes modificadores y el ambiente. Para esto existen fórmulas que hacen que la aproximación sea más fidedigna. En este contexto, la edad de muerte es indirectamente proporcional a la expansión de CAG, pero la duración de la enfermedad no depende de dicha expansión. ^{5,6}

La EH se divide en varias fases: La Fase Preclínica, la cual a su vez se divide en A1, cuando el paciente se encuentra con un riesgo del 50% debido a que un padre la tiene; A2 o presintomática, aquellos que son portadores del gen; A3 o fase de

transición, donde se presentan alteraciones sutiles cognitivas, cambios en el comportamiento y en la actividad motora; la Fase Clínica, sintomática o motora, que se divide en B1, cuando aparecen los primeros síntomas motores, neurocognitivos y psiquiátricos, son independientes, y existe riesgo de suicidio; B2 cuando el trastorno motor es más generalizado, inician a ser dependientes físicamente, con aumento del riesgo de muerte por otras causas así como del suicidio; y B3 al ser completamente dependientes con una alta probabilidad de muerte. ³

La EH se desarrolla como un padecimiento neurodegenerativo. Clínicamente se caracteriza por deterioro motor progresivo, en el cual predominan los movimientos coreicos involuntarios, sin embargo, pueden aparecer otras manifestaciones como bradicinesia, incoordinación y rigidez, ⁷ que se encuentran principalmente en la EH de inicio juvenil o variedad de Westphal; o bien en etapas tardías de la enfermedad, mientras que el involucro no motor se expresa como demencia, depresión y alteraciones conductuales, entre otras. ³

La fisiopatología de la EH proviene de efectos directos del exón 1 de la HTTm, lo cual produce acumulación de agregados anormales que influyen en la proteostasis, el transporte axonal, la transcripción, la translocación y la función mitocondrial y sináptica; esto propicia un daño estriatal, con degeneración en un patrón dorsoventral predominante del grupo celular de neuronas medianas espinosas gabaérgicas (NMEGABA), misma que se ha demostrado se presenta de forma bifásica, apareciendo primero en la vía indirecta (receptores D2), y posteriormente en la vía directa (receptores D1). Clínicamente se expresa en un inicio con un patrón

hipercinético y en etapas avanzadas uno hipocinético. Por otra parte, estudios muestran una relación entre el volumen del estriado y la probabilidad de diagnóstico genético, así como su modificación a partir de la fase presintomática a la sintomática, exponiendo una disminución progresiva de su volumen.⁸

La dopamina juega un rol muy importante en la fisiopatología de los síntomas en la EH. Existen múltiples grupos de células dopaminérgicas, sin embargo, las vías de mayor relevancia son la nigroestriatal, la mesolímbica, la mesocortical y la tuberoinfundibular. La corea es secundaria a una alteración en la vía nigroestriatal, las alteraciones psiquiátricas, preferentemente de la motivación, son secundarias a la vía mesolímbica que va desde el área tegmental ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens, amígdala e hipocampo. La vía mesocortical se relaciona con alucinaciones y paranoia que raramente se observa en EH, y la tuberoinfundibular con alteraciones en el control de la prolactina. En cuanto a los receptores dopaminérgicos, D1 y D2 se expresan principalmente en el estriado, sistema límbico, tálamo e hipotálamo; D3 en sistema límbico, D4 con expresión escasa en corteza y sistema límbico, y D5 en corteza, sustancia negra e hipotálamo. Es interesante el fenotipo clínico de la enfermedad en estadios tempranos, que está determinado por la disminución de receptores D2 a nivel del estriado, esto no permite la activación de la SNr y GPi, por lo que existe una sobreactivación del tálamo que a su vez estimula la corteza motora, conllevando a los movimientos coreicos característicos. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, hay una disminución en receptores D1 estriatales, lo que produce un aumento en la función

de la SNr y GPi, que origina una sobreinhibición del tálamo, con lo que la actividad motora disminuye, es decir se expresa como un estado hipocinético.⁹

Está descrita también la relación que guarda la EH con otras áreas cerebrales además del estriado, por lo que actualmente se considera una enfermedad neurodegenerativa multisistémica que involucra neocorteza, allocorteza, tálamo, pálido, tallo cerebral y cerebelo.⁸ Con respecto al cerebelo, se ha documentado que los pacientes presentan atrofia principalmente de la capa de células de Purkinje, mientras que se respetan las capas granular y molecular, con una marcada pérdida neuronal en todos los núcleos con predominio del fastigio. Clínicamente, esto se manifiesta con manifestaciones cerebelosas tales como: Base de sustentación amplia, alteración en movimientos oculares, incoordinación para la marcha, disinergia, dismetría, disartria y ataxia, hallazgos que se han publicado en series de casos, y estudios de correlación clinicopatológicos.¹⁰

Es evidente que las manifestaciones neurológicas tienen un gran espectro, ya que presentan una variabilidad sustancial. La marcha es un componente primordial en la evaluación de estos pacientes.¹¹⁻¹³ En el 2016 se describió que dentro de las enfermedades neurológicas, la EH es la que se ve más afectada por alteraciones de la marcha, además es en la que existe mayor variabilidad en cuanto a sus patrones de afectación, debido a la fisiopatología subyacente, por lo que su evaluación debe de ser minuciosa.¹⁴ En 2015, se utilizó una herramienta cuantitativa (*Mini-BestTest*), que aplicó en pacientes con EH y en controles, demostrando que

los pacientes con EH presentan alteraciones en los distintos dominios de la marcha, como lo son en los ajustes posturales anticipatorios, reflejos posturales, estabilidad en afectaciones sensitivas. Esto fue correlacionado con escalas de funcionalidad (*UHDRS*), así como con *MoCA-Test* y *SDMT (Symbol Digit Modality Test)*, demostrando una clara asociación con el deterioro motor y cognitivo. ^{12,15} Además, se ha detectado que pacientes en la etapa presintomática, también pueden presentar alteraciones de la marcha, al utilizar *GAITRite®*, el cual es un sistema que valora la distancia, la velocidad y la superficie de los pasos que utiliza además método matemático para cuantificar características la marcha. Se demostró que existe una disminución en la velocidad de la marcha, así como un aumento progresivo de la zancada, de la variabilidad de la misma, y de la variabilidad del tiempo oscilación. ¹⁶

En el 2018 se realizó un estudio multicéntrico, en el que se utilizó una postgrafía y *GAITRite®*, en pacientes en etapa presintomática y sintomática, además de evaluación con *UHDRS* en la sección motora, *Total-Functional-Capacity* and *Functional-Assessment-Scale*. Se documentó que la postgrafía detecta cambios en la marcha con una sensibilidad mayor que la *GAITRite*, sin embargo, no lograron obtener una correlación con la clínica.¹⁷

Existen estudios en los cuales se ha puesto de manifiesto el desarrollo de parkinsonismo en la EH, principalmente en la presentación juvenil (EHVJ), que se presenta antes de los 20 años de edad y se relaciona con una expansión de CAG de 60 o más repeticiones. Su prevalencia varía entre 1-15% de todos los casos con

EH, predominando entre los 11-20 años.^{3,18,19} En esta presentación, la clínica usualmente corresponde a la variante rígida de Westphal, con bradicinesia, rigidez y distonía; acompañada de alteraciones del comportamiento, cognitivas, y neuropsiquiátricas, pero también pueden presentar síndrome cerebeloso, epilepsia, mioclonías, espasticidad, retraso en el desarrollo y autismo.²⁰

Existen comparaciones entre las manifestaciones clínicas e imagenológicas entre EHVJ y EH, encontrando que los primeros presentan mayor parkinsonismo, ataxia, disartria y signos piramidales. Por otro lado, además de la degeneración estriatal, presentaron mayor atrofia cerebral y cerebelosa.²⁰ Todo esto es una muestra de la relación que se guarda entre la severidad y la edad de inicio, con el número de repeticiones del triplete CAG.⁶

La correspondencia entre la clínica y la imagen también ha sido establecida. Está bien establecido que en la EH, la estructura que históricamente se afecta es el estriado, con predominio del núcleo caudado, que se muestra atrófico en los estudios de neuroimagen, con amplitud secundaria de los ventrículos laterales. Concretamente en la RM se muestra atrofia del estriado, cuyo volumen está ligado de forma inversa con la replicación de CAG, lo que va de la mano con la severidad de la presentación.¹

La espectroscopía evidencia disminución en la concentración de NAA (N-acetil-aspartato) y Cr (Creatina) en el estriado mientras que existe un aumento de LL (lactato) y Cho (colina) en el putamen.²¹ Las imágenes de tensor de difusión (DTI-

IRM), muestran alteraciones en la sustancia blanca, como el cuerpo calloso, brazo anterior y posterior de la cápsula interna, así como en región subcortical frontal,²² que incluso pueden aparecer desde la fase presintomática de la EH,²³ mientras que en el PET- FDG cerebral, se puede observar un metabolismo aumentado de forma bilateral en tálamo, lóbulo occipital y cerebelo, asociado con una disminución a nivel de estriado.^{24,25} Se han realizado estudios más especializados de neuroimagen en microestructura y macroestructura, utilizando vóxel, con análisis de imágenes por MIDAS (*Medical Image Display and Analysis System*) así como fracción de anisotropía, para la exploración del cerebelo, siendo comparadas con los diferentes hallazgos de la clínica en pacientes con estadio temprano. Se encontró que existe una difusión aumentada y una disminución del volumen en la región paramediana, que se relacionó de forma significativa con alteraciones en la sección motora del *UPDHR*, inicio de sacadas, maniobra de prono-supinación de manos, tándem y marcha.²⁶

Al corroborar estudios de imagen y resultados de patología, el cerebelo se ve afectado desde etapas tempranas de la EH,^{10,27} demostrando pérdida y/o degeneración de células de Purkinje que se acompaña de brotes somáticos, materiales amorfos similares a un halo, e inclusiones citoplásmicas granulares en células de Purkinje.²⁸⁻³⁰

Todo esto es un claro ejemplo de que la EH afecta múltiples regiones del cerebro, lo que conlleva toda una serie de manifestaciones motoras, y no motoras. Además, se tiene todo un sustrato anatómico y fisiopatológico para la explicación de las otras

manifestaciones motoras, entre ellas la ataxia, misma que a pesar de que ya ha sido comprobado donde yace su alteración, no ha sido estudiada de forma objetiva.

Actualmente existen pocos estudios descriptivos que muestren otras manifestaciones motoras, a parte de las ya conocidas, así como su implicación en la funcionalidad de los pacientes. En 2007, se analizaron las alteraciones motoras de inicio, identificando que la mayor debutó con corea, sin embargo, el 5% fue con parkinsonismo y en menor frecuencia con distonía, encontrando que en estos pacientes la expansión de CAG fue en promedio arriba de 49 repeticiones.³¹ No se han realizado nuevos estudios de estas características.

Por esto nuestro propósito es realizar un estudio prospectivo, descriptivo, en pacientes con EH, para caracterizar sus manifestaciones motoras, y asociarlas con su replicación de CAG. Para esto utilizaremos las escalas cuantitativas, objetivas como son SARA,³² UPDRS,³³ UHDRS,³⁴ BFMDRS y AIMS,³⁵ las cuales no han sido utilizadas para este propósito.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación que existe con los síntomas de corea con otros síntomas motores en pacientes con enfermedad de Huntington?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Huntington comprende lesiones a nivel de múltiples estructuras a nivel del sistema nervioso central. No existen estudios que permitan caracterizar y diferenciar clínicamente las manifestaciones de las mismas dentro del espectro de esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia suficiente que demuestra que la Enfermedad de Huntington es una enfermedad que altera distintas zonas del sistema nervioso central. El identificar las diferencias clínicas de presentación entre los distintos tipos permitirá caracterizar y otorgar un tratamiento adecuado para cada tipo y predecir su progresión.

OBJETIVOS

General

- Demostrar y graduar a los síntomas cerebelosos acompañantes en la Enfermedad de Huntington.

Específicos

- Identificar la asociación entre síntomas y signos cerebelosos y otros trastornos de los movimientos en pacientes con EH.
- Asociación entre síntomas y signos cerebelosos y el estado funcional de los pacientes con EH.
- Asociación entre síntomas y signos cerebelosos y el número de expandidos CAG en el gen de la HTTm.
- Asociación entre síntomas y signos cerebelosos y los cambios estructurales en Imagen de Resonancia de Magnética de encéfalo.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

En pacientes con enfermedad de Huntington no existe asociación entre los síntomas y signos cerebelosos medidos por la escala SARA con otras manifestaciones motoras de la enfermedad medidas por la escala UHDRS.

Hipótesis alterna

En pacientes con enfermedad de Huntington existe una asociación entre los síntomas y signos cerebelosos medidos por la escala SARA y otras manifestaciones motoras de la enfermedad medidas por la escala UHDRS.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio transversal, descriptivo, analítico.

Población

Pacientes tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, con diagnóstico de Enfermedad de Huntington, durante el periodo de diciembre del 2019 a febrero del 2020.

Muestreo

Estudio en 35 pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Huntington, confirmados con estudio molecular, en seguimiento en la clínica de del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Criterios de inclusión

Pacientes clínicamente estables que cumplan las siguientes características:

- 1) Edad mayor de 18 años.
- 2) Diagnóstico de Enfermedad de Huntington confirmados por estudio molecular.

- 3) Aptos de ser evaluados con las distintas escalas diagnósticas.

Criterios de exclusión

Pacientes que cumplan cualquiera de las siguientes características:

- 1) Diagnóstico de enfermedad vascular cerebral
- 2) Neoplasia del sistema nervioso central
- 3) Dificultad para ser localizados o acudir a seguimiento.

Criterios de eliminación

- 1) Retiro del consentimiento informado.
- 2) Pacientes que abandonen el estudio y que no se cuente con las variables de desenlace.

Variables y métodos de evaluación

Variable	Naturaleza de la variable	Tipo	Definición operacional	Definición conceptual
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	Sexo biológico	Género sexual biológico
Edad	Cuantitativa	Razón	Número de años transcurridos desde el nacimiento	Número de años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento actual
Expansión CAG	Cuantitativa	Razón	Número de expansiones CAG del gen de HTTm	Número de repeticiones CAG en los alelos del gen de la Huntintina
SARA	Cuantitativa (Escala)	Intervalo	Marcha (0-8 puntos) Postura (0-6 puntos)	Marcha (0-8 puntos) Postura (0-6 puntos)

			Sentado (0-4 puntos)	Sentado (0-4 puntos)
			Alteración del habla (0-6 puntos)	Alteración del habla (0-6 puntos)
			Persecución con los dedos (0-4 puntos)	Persecución con los dedos (0-4 puntos)
			Prueba de dedo de la nariz (0-4 puntos)	Prueba de dedo de la nariz (0-4 puntos)
			Movimiento rápido de la mano alterna (0-4 puntos)	Movimiento rápido de la mano alterna (0-4 puntos)
			Diapositiva de talón-espinilla (0-4 puntos)	Diapositiva de talón-espinilla (0-4 puntos)
UHDRS	Cuantitativa (Escala)	Intervalo	Valoración motora	Valoración motora

			Valoración cognitiva Valoración del comportamiento Escala de independencia Valoración funcional Capacidad funcional total	Valoración cognitiva Valoración del comportamiento Escala de independencia Valoración funcional Capacidad funcional total
--	--	--	--	--

Procedimiento

Visita	
Consentimiento informado	X
Historia Clínica	X
Nota de inclusion a protocolo	X
Realización de escala SARA	X
Realización de escala UHDRS	X
Realización de escala UPDRS	X
Realización de escala AIMS	X
Realización de escala BFMDRS	X

Análisis estadístico

Para la descripción de la población basal utilizamos frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Mientras que para las numéricas establecimos pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnoff o Levine) y en caso de distribución normal utilizamos pruebas de t para muestras independientes para la comparación de variables continuas, pruebas de χ^2 para variables nominales, y obtuvimos correlaciones a través de prueba de Pearson. En caso de una distribución anormal utilizamos pruebas no-paramétricas como U de Mann Whitney y M de Wilcoxon además de establecer correlaciones con prueba de Spearman. Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el programa SPSS versión 17.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los sujetos serán informados sobre el presente estudio, así como sus objetivos a corto y largo plazo; cada paciente accederá verbalmente a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. Se garantizará el resguardo y confidencialidad de la información obtenida, siendo utilizada únicamente para los fines que autorizó el sujeto como se detalla en el consentimiento informado. Se asegurará la calidad de los datos obtenidos a través de los cuestionarios y escalas aplicados y, una vez recolectados, su manejo, análisis e interpretación se realizarán de acuerdo con el protocolo de estudio.

Los sujetos que no deseen participar en el estudio no tendrán repercusiones en la atención que reciban en esta u otra institución. Todos los procedimientos se harán de acuerdo a lo estipulado en las Guías Éticas Internacionales.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Los investigadores no cubrirán el costo de ninguno de los estudios de gabinete, del mismo modo, el estudio no generará ningún costo extra al paciente distinto a la atención estándar que se brinda en el Instituto Nacional de Neurología.

RESULTADOS

Resultados

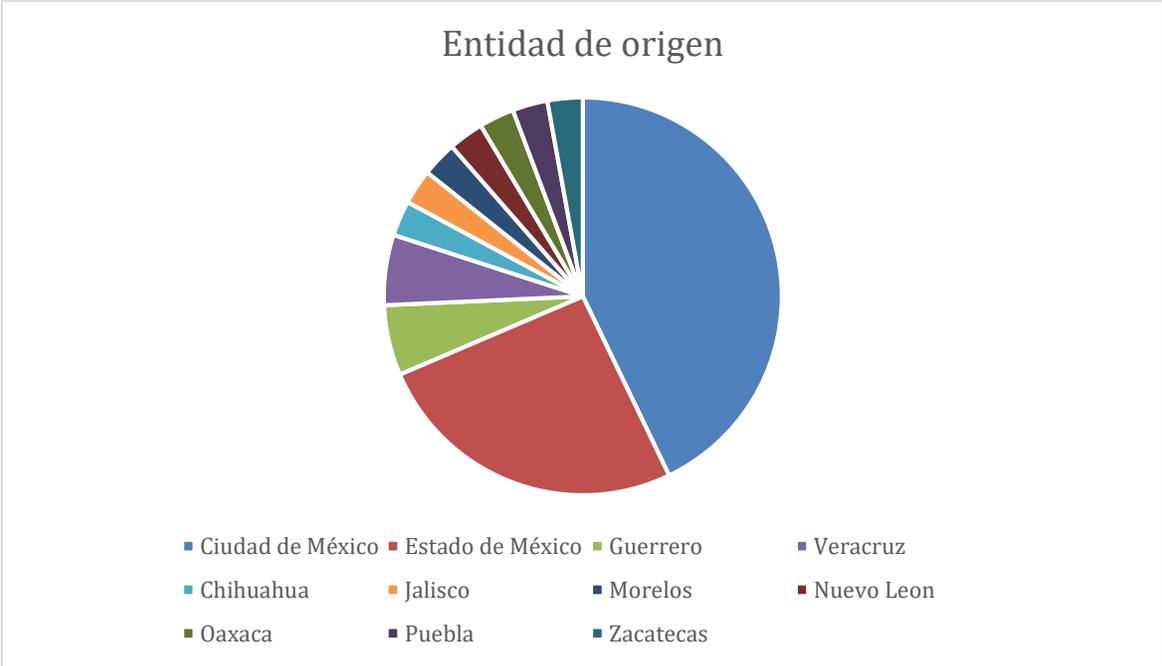
Estudiamos un total de 35 pacientes con diagnóstico molecular confirmado de enfermedad de Huntington, 16 mujeres y 19 hombres. El promedio de edad de inicio de los síntomas fue de 41 (+/- 14), y el promedio de la edad de valoración médica fue de 51 (+/- 13). Las características demográficas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas

Características demográficas	
Género femenino	16 (45.7%)
Lateralidad manual diestra	35 (100%)
Escolaridad	
Analfabeta	2 (5.7%)
Primaria incompleta	5 (14.3%)
Primaria completa	6 (17.1%)
Secundaria	8 (22.9%)
Preparatoria	1 (2.9%)
Licenciatura incompleta	5 (14.3%)
Licenciatura	5 (14.3%)
Maestría	3 (8.6%)
Desempleado	20 (50.7%)
Edad de inicio de síntomas	41 +/- 14.225
Edad en la valoración	51 +/- 13.85

El estado de origen más frecuente fue la Ciudad de México, seguido por el Estado de México, lo cual se representa en la figura 1.

Figura 1. Entidad de origen



El síntoma inicial reportado más frecuente fue la corea, seguido por la depresión. (Tabla 2).

Tabla 2. Síntoma inicial

Síntoma inicial	
Corea	25 (71.4%)
Depresión	5 (14.3%)
Agresividad	1 (2.9%)
Ansiedad	1 (2.9%)
Comportamiento compulsivo	1 (2.9%)
Distonía	1 (2.9%)
Inatención	1 (2.9%)

Del total de pacientes, encontramos síntomas cognitivos en 31 (88.6%), síntomas afectivos en 29 (82.9%), síntomas psicóticos en 6 (17.1 %), y síntomas neuropsiquiátricos en 26 (74.3%).

En cada uno de los pacientes, aplicamos las escalas que se describen a continuación (Tabla 3) (Figura 1-5)

Tabla 3. Puntaje obtenido en las escalas aplicadas

Escala	Puntaje obtenido (media)	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
UHDRS	44.66	23.23	1	32
BFMDRS	14.41	13.59	0	66
AIMS	13.80	6.96	0	27
UPDRS (Motor)	18.80	9.69	6	46

Figura 1. Puntaje obtenido en la escala UHDRS

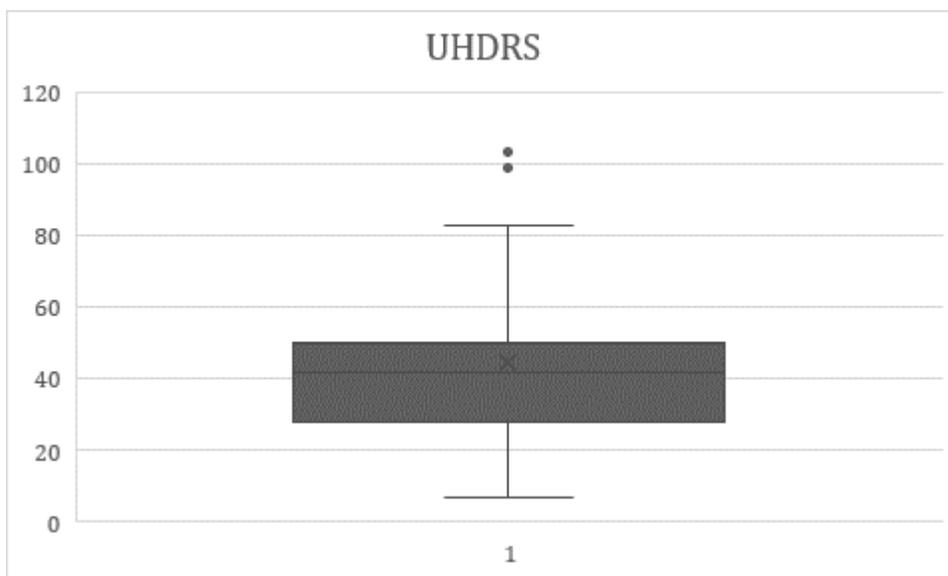


Figura 2. Puntaje obtenido en la escala SARA

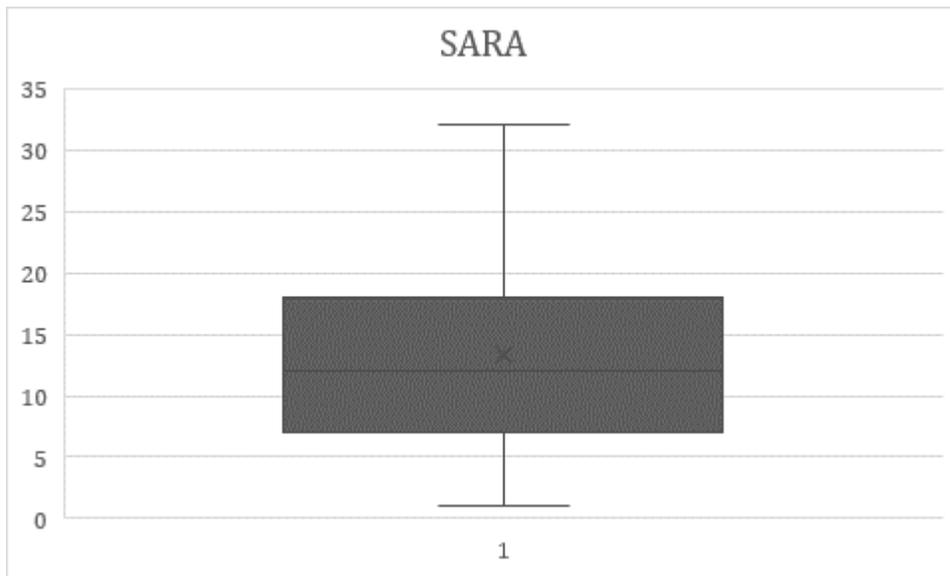


Figura 3. Puntaje obtenido en la escala BFMDRS

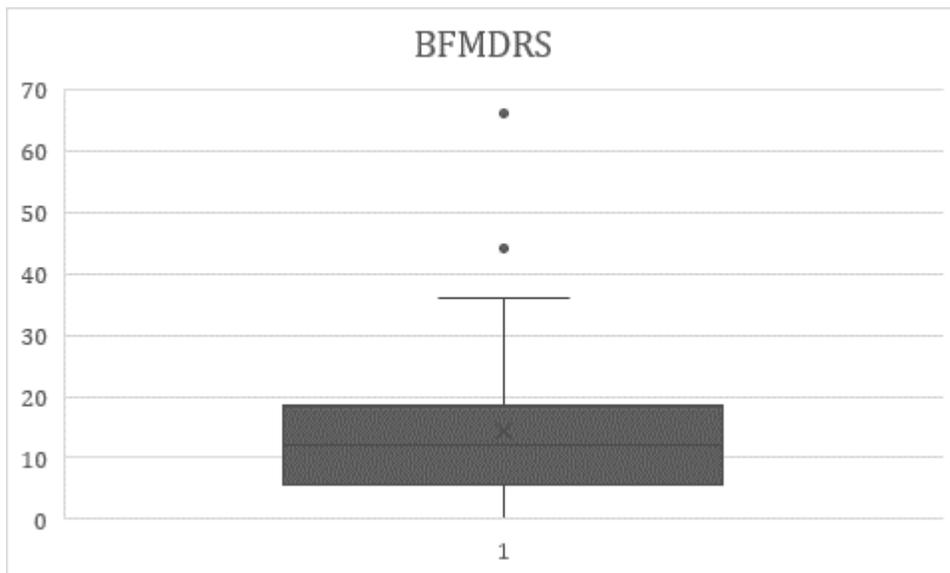


Figura 4. Puntaje obtenido en la escala AIMS

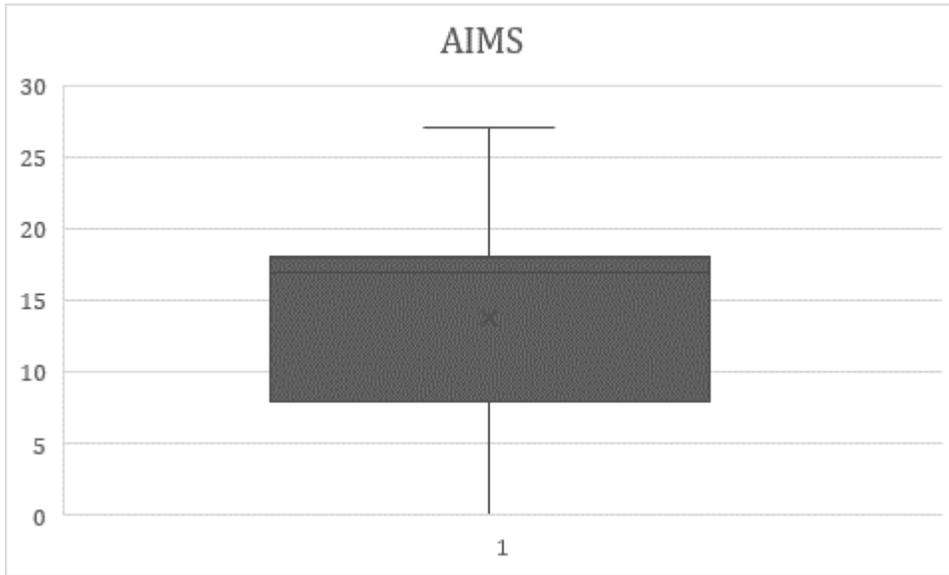
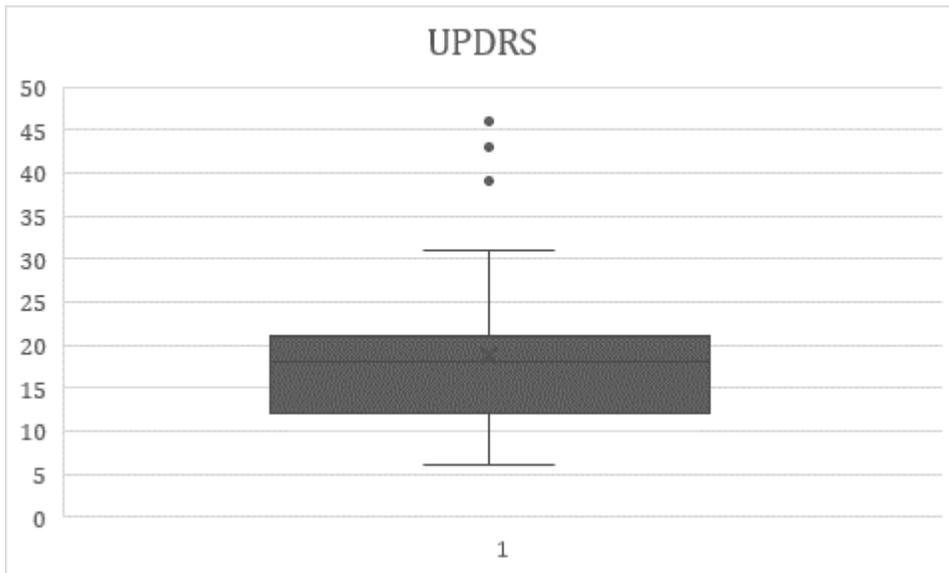
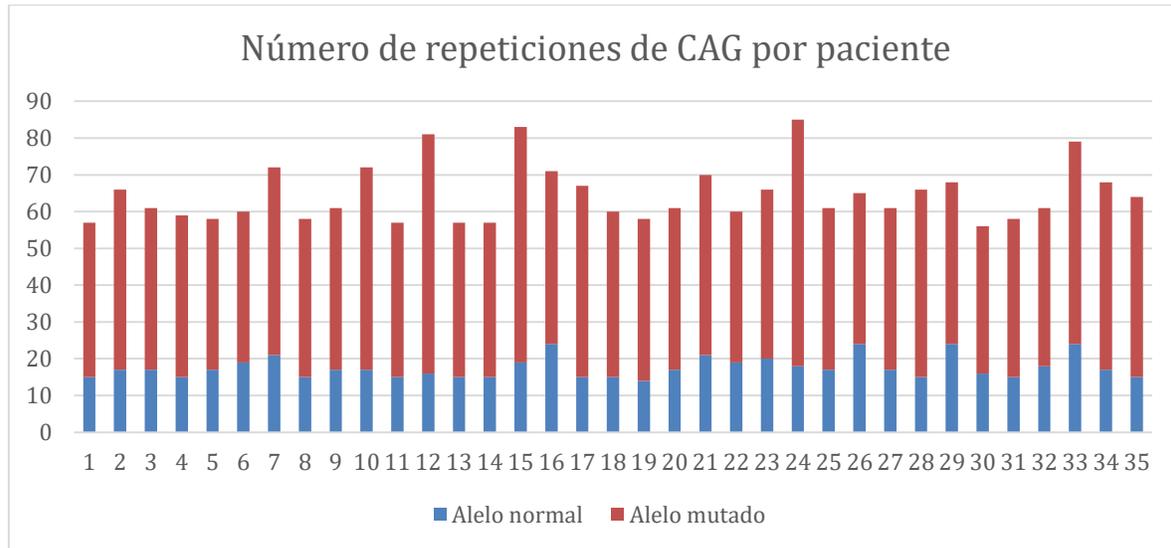


Figura 5. Puntaje obtenido en la escala UPDRS



El número de repeticiones de CAG en ambos alelos se representa en la figura 6.

Figura 6. Repetición de CAG por paciente



Correlación

Realizamos una correlación de órdenes de rangos de *Spearman* entre el número de repeticiones CAG en el alelo mutado y la edad de inicio de los síntomas., obtuvimos un $r = -0.774$, $p = 0.000$. También hicimos este proceso de correlación con el número de repeticiones y las escalas utilizadas. Encontramos:

Correlación del número de repeticiones

	UHDRS	SARA	BFMDRS	AIMS	UPDRS
--	--------------	-------------	---------------	-------------	--------------

<i>Coeficiente de relación</i>	0.206	0.027	0.115	-0.170	0.095
<i>Significancia</i>	0.118	0.440	0.255	0.165	0.293

Así mismo, realizamos una correlación entre el puntaje obtenido en el UHDRS y el resto de las escalas

Puntaje obtenido en el UHDRS

	SARA	BFMDRS	AIMS	UPDRS
--	-------------	---------------	-------------	--------------

<i>Coeficiente de relación</i>	0.813	0.553	0.751	0.750
<i>Significancia</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

Dentro del puntaje obtenido por el UHDRS, desglosamos el puntaje en la valoración de la corea y lo relacionamos con el obtenido con el puntaje en las escalas

Puntaje obtenido en corea en el UHDRS

	SARA	BFMDRS	AIMS	UPDRS
--	-------------	---------------	-------------	--------------

<i>Coeficiente de relación</i>	0.721	0.503	0.892	0.549
<i>Significancia</i>	0.000	0.002	0.000	0.001

Por último, analizamos el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la valoración médica, con el puntaje obtenido en las escalas.

Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas

	UHDRS	SARA	BFMDRS	AIMS	UPDRS
--	--------------	-------------	---------------	-------------	--------------

<i>Coeficiente de relación</i>	-0.072	-0.034	0.059	0.183	-0.041
<i>Significancia</i>	0.683	0.844	0.737	0.294	0.814

DISCUSIÓN

Encontramos una distribución similar en ambos sexos, con un promedio de 10 años entre el inicio de los síntomas y la valoración médica por el neurólogo especializado en movimientos anormales. Corroboramos que, a mayor número de repeticiones, la edad de presentación es menor, con un $r = -0.774$, ($p = 0.000$).

Al correlacionar el número de repeticiones del alelo mutado con el puntaje obtenido en cada escala no encontramos correlación estadística. Sin embargo, al correlacionar el puntaje obtenido mediante la escala de UHDRS con el resto de las escalas, se encontró que otorga una correlación positiva en las cuatro, principalmente en la de SARA. Esto significa que el presentar un número elevado de repeticiones de CAG sí se correlaciona con la aparición más temprana de la enfermedad. La presentación clínica de la enfermedad de Huntington se refleja en la escala de UHDRS, y esta última está correlacionada positivamente con el puntaje en otras escalas que determinan otras alteraciones del movimiento.

Debido a que la corea es el síntoma predominante dentro de la enfermedad de Huntington, aislamos los puntos obtenidos por la escala UHDRS, para eliminar los otros síntomas como distonía o rigidez que esta escala valora. Es interesante que el puntaje obtenido únicamente en el apartado de síntomas de corea dentro de la escala de UHDRS, correlaciona con el resto de los síntomas motores no coreicos medidos por el resto de las escalas. Esto indica que la corea, como síntoma principal en enfermedad de Huntington, también se acompaña de otros síntomas motores,

como son ataxia y síntomas cerebelosos ($r = 0.721$, $p = 0.000$), distonía ($r = 0.503$, $p = 0.000$), y parkinsonismo ($r = 0.549$, $p = 0.001$).

Impacto de la corea en otros síntomas motores y en el paciente

Este estudio ha demostrado que los síntomas de corea que forman parte de la enfermedad de Huntington, se acompañan también de otros síntomas motores. Esto se explica debido a la afección topográfica múltiple del sistema nervioso central, que altera las conexiones de los circuitos de movimiento en esta enfermedad, además de las relacionadas con la corea.

Es importante conocer esto debido a que la enfermedad de Huntington es una enfermedad crónica, progresiva y discapacitante. Frecuentemente la rehabilitación está enfocada en el tratamiento del trastorno hiperquinético y de los movimientos coreicos. Sin embargo, una de las complicaciones comunes que presentan estos pacientes son las caídas. Estas, como se ha mostrado, tienen una causa en síntomas cerebelosos, por lo que el agregar un enfoque de rehabilitación física para los síntomas motores cerebelosos, coreicos o parkinsonianos permitirá otorgar herramientas al paciente y a sus familiares para mejorar su calidad de vida.

Además, este estudio corrobora que la enfermedad de Huntington afecta múltiples zonas del sistema nervioso además del núcleo caudado, y hace énfasis en los síntomas cerebelosos que afectan la calidad de vida del paciente con enfermedad de Huntington.

CONCLUSIONES

- La enfermedad de Huntington se acompaña de síntomas motores no coreicos.
- La edad de presentación está inversamente relacionada con el número de repeticiones de CAG en el alelo mutado.
- Los síntomas de corea se acompañan de otros síntomas motores
- El síntoma motor no coreico más común es la ataxia
- El tratamiento de medicina física y rehabilitación debe de ser integral con enfoque a rehabilitación del sistema cerebeloso para otorgar herramientas a los pacientes y familiares que mejoren su calidad de vida
- La enfermedad de Huntington es una enfermedad con afección topográfica múltiple que posee múltiples manifestaciones motoras

BIBLIOGRAFÍA

1. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):24-34. doi:10.1111/ene.13413
2. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):83-98. doi:10.1016/S1474-4422(10)70245-3
3. Roos RAC. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):40. doi:10.1186/1750-1172-5-40
4. Massey TH, Jones L. The central role of DNA damage and repair in CAG repeat diseases. *DMM Dis Model Mech*. 2018;11(1). doi:10.1242/dmm.031930
5. Keum JW, Shin A, Gillis T, et al. The HTT CAG-Expansion Mutation Determines Age at Death but Not Disease Duration in Huntington Disease. *Am J Hum Genet*. 2016;98(2):287-298. doi:10.1016/j.ajhg.2015.12.018
6. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*. 2004;65(4):267-277. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00241.x
7. Biglan KM, Ross CA, Langbehn DR, et al. Motor abnormalities in premanifest persons with Huntington's disease: The PREDICT-HD study. *Mov Disord*. 2009;24(12):1763-1772. doi:10.1002/mds.22601
8. Rüb U, Seidel K, Heinsen H, Vonsattel JP, den Dunnen WF, Korf HW. Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem

- neurodegenerative disorder of the human brain. *Brain Pathol.* 2016;26(6):726-740. doi:10.1111/bpa.12426
9. Schwab LC, Garas SN, Drouin-Ouellet J, Mason SL, Stott SR, Barker RA. Dopamine and Huntington's disease. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(4):445-458. doi:10.1586/14737175.2015.1025383
 10. Rüb U, Hoche F, Brunt ER, et al. Degeneration of the cerebellum in huntingtons disease (HD): Possible relevance for the clinical picture and potential gateway to pathological mechanisms of the disease process. *Brain Pathol.* 2013;23(2):165-177. doi:10.1111/j.1750-3639.2012.00629.x
 11. Delval A, Krystkowiak P, Blatt JL, et al. Role of hypokinesia and bradykinesia in gait disturbances in Huntington's disease: A biomechanical study. *J Neurol.* 2006;253(1):73-80. doi:10.1007/s00415-005-0929-2
 12. Jacobs J V., Boyd JT, Hogarth P, Horak FB. Domains and correlates of clinical balance impairment associated with Huntington's disease. *Gait Posture.* 2015;41(3):867-870. doi:10.1016/j.gaitpost.2015.02.018
 13. Pyo SJ, Kim H, Kim IS, et al. Quantitative Gait Analysis in Patients with Huntington's Disease. *J Mov Disord.* 2017;10(3):140-144. doi:10.14802/jmd.17041
 14. Moon Y, Sung JH, An R, Hernandez ME, Sosnoff JJ. Gait variability in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Hum Mov Sci.* 2016;47:197-208. doi:10.1016/j.humov.2016.03.010
 15. Galvez V, Ramírez-García G, Hernandez-Castillo CR, et al. Extrastriatal degeneration correlates with deficits in the motor domain subscales of the UHDRS. *J Neurol Sci.* 2018;385(October 2016):22-29.

doi:10.1016/j.jns.2017.11.040

16. Rao AK, Mazzoni P, Wasserman P, Marder K. Longitudinal Change in Gait and Motor Function in Pre-manifest Huntington's Disease. *PLoS Curr.* 2011;3:RRN1268. doi:10.1371/currents.RRN1268
17. Beckmann H, Bohlen S, Saft C, et al. Objective assessment of gait and posture in premanifest and manifest Huntington disease — A multi-center study. *Gait Posture.* 2018;62(June 2017):451-457. doi:10.1016/j.gaitpost.2018.03.039
18. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington ' s Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1049:1-28. doi:10.1007/978-3-319-71779-1_1
19. Gatto EM, Parisi V, Etcheverry JL, et al. Juvenile Huntington disease in Argentina. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(1):50-54. doi:10.1590/0004-282X20150192
20. Ruocco HH, Lopes-Cendes I, Laurito TL, Li LM, Cendes F. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(1):5-9.
21. Sarac H, Telarovic S. Magnetic resonance imaging and proton spectroscopy in the Huntington disease. *J Neurol Sci.* 2013;333(2013):e125. doi:10.1016/j.jns.2013.07.418
22. Rosas HD, Tuch DS, Hevelone ND, et al. Diffusion Tensor Imaging in Presymptomatic and Early Huntington ' s Disease : Selective White Matter Pathology and Its Relationship to Clinical Measures. *Mov Disord.* 2006;21(9):1317-1325. doi:10.1002/mds.20979
23. Faria A V., Ratnanather JT, Tward DJ, et al. Linking white matter and deep gray matter alterations in premanifest Huntington disease. *NeuroImage Clin.*

2016;11:450-460. doi:10.1016/j.nicl.2016.02.014

24. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Current status of PET imaging in Huntington's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1171-1182. doi:10.1007/s00259-016-3324-6
25. Gaura V, Lavisse S, Payoux P, et al. Association Between Motor Symptoms and Brain Metabolism in Early Huntington Disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(9):1088. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1200
26. de Azevedo PC, Guimarães RP, Piccinin CC, et al. Cerebellar Gray Matter Alterations in Huntington Disease: A Voxel-Based Morphometry Study. *Cerebellum*. 2017;16(5-6):923-928. doi:10.1007/s12311-017-0865-6
27. Samson M, Claassen DO. Neurodegeneration and the Cerebellum. *Neurodegener Dis*. 2017;17(4-5):155-165. doi:10.1159/000460818
28. Fennema-Notestine C, Archibald SL, Jacobson MW, et al. In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. *Neurology*. 2004;63(April 2000):989-996. doi:10.1212/01.wnl.0000138434.68093.67
29. Rees EM, Farmer R, Cole JH, et al. Cerebellar abnormalities in Huntington's disease: A role in motor and psychiatric impairment? *Mov Disord*. 2014;29(13):1648-1654. doi:10.1002/mds.25984
30. Rodda RA. Cerebellar atrophy in Huntington's disease. *J Neurol Sci*. 1981;50(1):147-157. doi:10.1016/0022-510X(81)90049-6
31. Becker N, Munhoz RP, Raskin S, Werneck LC, Teive HAG. Non-choreic Movement Disorders as Initial Manifestations of Huntington's Disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(February):402-405. doi:10.1590/s0004-

282x2007000300007

32. Subramony SH, Point P. SARA — a new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(3):2006-2007. doi:10.1038/ncpneuro0426
33. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, 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.* 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340
34. Group HS. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability - and-Consistency. *Mov Disord.* 1996;1(2):136-142. doi:10.1002/mds.870110204
35. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, Dystonia Study Group. Rating Scales for Dystonia : A Multicenter Assessment. *Mov Disord.* 2003;18(3):303-312. doi:10.1002/mds.10377

ANEXO

1. Carta de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: "Síntomas y signos cerebelosos y su asociación con otros síntomas motores en pacientes con Enfermedad de Huntington"

Investigadores principales:

Dr. Héctor Rubén Martínez Hernández, Médico adscrito al servicio de Clínica de Movimientos Anormales

Dr. Diego López Mena, Residente de neurología, INNN.

Sede donde se realizará el estudio: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Nombre del paciente: _____

Se le invita a participar en un estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe de conocer y comprender todos los procedimientos que el estudio conlleva, teniendo libertad absoluta para resolver cualquier duda en cuanto al estudio o retirarse de él si así lo desea.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

1) JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La Enfermedad de Huntington (EH), es una entidad patológica inicialmente descrita por Waters en 1842 y posteriormente detallada por George Huntington. Se transmite como una enfermedad genética con un patrón herencia autosómico dominante. El sustrato etiológico se basa en una expansión en la replicación del triplete CAG, localizada en el brazo corto del cromosoma 4, que produce una mutación en el gen Huntintina (HTTm). Está descrita también la relación que guarda la EH con otras áreas cerebrales además del estriado, por lo que actualmente se considera una enfermedad neurodegenerativa multisistémica que involucra neocorteza, alo corteza, tálamo, pálido, tallo cerebral y cerebelo. Actualmente existen pocos estudios descriptivos que muestren otras manifestaciones motoras a parte de las ya conocidas, así como su implicación en la funcionalidad de los pacientes.

2) OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo comprobar los síntomas cerebelosos y otros trastornos del movimiento acompañantes en la Enfermedad de Huntington

3) BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Si usted decide participar en este estudio ayudará a la investigación y clasificación de su enfermedad. No se realizará retribución económica, pero permitirá posteriormente una clasificación y tratamiento más adecuado para su padecimiento.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio será citado a consulta para realización de aplicación de escalas clínicas.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

No existen riesgos mayores asociados debido a que el estudio se realizará dentro de una consulta médica.

Efectos adversos: Ninguno.

4) ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Usted se compromete a acudir a las citas de seguimiento
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

5) CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y firma del investigador

Fecha

2. Escala UHDRS

Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)

(AAN, 1995)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ N. Hª: _____ Lateralidad: _____
 Observaciones: _____

This is a rating system to quantify the severity of Huntington's Disease. It is divided into multiple subsections: motor, cognitive, behavioral, functional. These scores can be calculated by summing the various questions of each section. Some sections (such as chorea and dystonia) require grading each extremity, face, bucco-oral-ligual, and trunk separately. Eye movements require both horizontal and vertical grades.

- | | |
|--|--|
| * Ocular Pursuit (horizontal) | 4-mute |
| 0-complete | |
| 1-jerky | * Tongue Protrusion |
| 2-interrupted/full range | 0-normal |
| 3-incomplete range | 1-< 10 seconds |
| 4-cannot pursue | 2-< 5 seconds |
| | 3-cannot fully protrude |
| | 4-cannot beyond lips |
| * Ocular Pursuit (vertical) | |
| 0-complete | |
| 1-jerky | * Finger Taps (right) |
| 2-interrupted/full range | 0-normal (15/5sec) |
| 3-incomplete range | 1-mild slowing or reduction in amp. |
| 4-cannot pursue | 2-moderately impaired. may have occasional arrests (7- 10/15sec) |
| | 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests |
| | 4-can barely perform |
| * Saccade Initiation (horizontal) | |
| 0-normal | |
| 1-increased latency | * Finger Taps (left) |
| 2-suppressible blinks/head movements to initiate | 0-normal (15/5sec) |
| 3-unsuppressible head movements | 1-mild slowing or reduction in amp. |
| 4-cannot initiate | 2-moderately impaired. may have occasional arrests (7- 10/15sec) |
| | 3-severely impaired. Frequent hesitations and arrests |
| | 4-can barely perform |
| * Saccade Initiation (vertical) | |
| 0-normal | |
| 1-increased latency | |
| 2-suppressible blinks/head movements to initiate | * Pronate/Supinate (right) |
| 3-unsuppressible head movements | 0-normal |
| 4-cannot initiate | 1-mild slowing/irregular |
| | 2-moderate slowing and irregular |
| | 3-severe slowing and irregular |
| | 4-cannot perform |
| * Saccade Velocity (horizontal) | |
| 0-normal | |
| 1-mild slowing | * Pronate/Supinate (left) |
| 2-moderate slowing | 0-normal |
| 3-severely slow, full range | 1-mild slowing/irregular |
| 4-incomplete range | 2-moderate slowing and irregular |
| | 3-severe slowing and irregular |
| | 4-cannot perform |
| * Saccade Velocity (vertical) | |
| 0-normal | |
| 1-mild slowing | * Fist-Hand-Palm Sequence |
| 2-moderate slowing | 0-> 4 in 10 seconds without cues |
| 3-severely slow, full range | 1-< 4 in 10 sec. without cues |
| 4-incomplete range | 2-> 4 in 10 sec. with cues |
| | 3-< 4 in 10 sec. with cues |
| | 4-cannot perform |
| * Dysarthria | * Rigidity-arms (right) |
| 0-normal | 0-absent |
| 1-unclear, no need to repeat | |
| 2-must repeat | |
| 3-mostly incomprehensible | |

- 1-slight or only with activation
 - 2-mild/moderate
 - 3-severe, full range of motion
 - 4-severe with limited range
- * Rigidity-arms (left)
 - 0-absent
 - 1-slight or only with activation
 - 2-mild/moderate
 - 3-severe, full range of motion
 - 4-severe with limited range
- * Bradykinesia
 - 0-normal
 - 1-minimally slow
 - 2-mildly but clearly slow
 - 3-moderately slow
 - 4-marked slowing, long delays in initiation
- * Maximal Dystonia(trunk)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Dystonia(RUE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Dystonia(LUE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Dystonia(RLE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Dystonia(LLE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Chorea (Face)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Chorea (BOL)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermittent
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Chorea (Trunk)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermit
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Chorea (RUE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermit
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Chorea (LUE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermit
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Chorea (LLE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermit
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Maximal Chorea (RLE)
 - 0-absent
 - 1-slight/intermittent
 - 2-mild/common or moderate/intermit
 - 3-moderate/common
 - 4-marked/prolonged
- * Gait
 - 0-normal narrow base
 - 1-wide base, and/or slow
 - 2-wide base, walks with difficulty
 - 3-walks with assistance
 - 4-cannot attempt
- * Tandem Walking
 - 0-normal for 10 steps
 - 1-1-3 deviations
 - 2->3 deviations
 - 3-cannot complete
 - 4-cannot attempt
- * Retropulsion
 - 0-normal
 - 1-recovers spontaneously
 - 2-would fall if not caught
 - 3-falls spontaneously
 - 4-cannot stand

3. Escala SARA

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported 	<p>2) Stance</p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm
Score	Score
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties sitting >10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support 	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria
Score	Score

Rater: _____ date: _____ patient: _____

5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

4. Escala BFMDRS

Dystonia movement and disability scales The Fahn-Marsden dystonia scales

Movement scale

This consists of provoking factors (scored 0-4) and severity factors (scored 0-4). Some are given a weight of ½, and others a weight of 1. All three are multiplied to give the adjusted score; all scores are summed to give an overall score from 0 to 120.

Provoking factors

General	
0	No dystonia at rest or with action
1	Dystonia on particular action
2	Dystonia on many actions
3	Dystonia on action of distant part of body, or intermittently at rest
4	Dystonia present at rest
Speech and swallowing	
0	None
1	Occasional, either or both
2	Frequent, either
3	Frequent one, occasional other
4	Frequent both

Severity factors

Eyes	
0	No dystonia present
1	Slight. Occasional blinking
2	Mild. Frquent blinking without prolonged spasms of eye closure
3	Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time
4	Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time
Mouth	
0	No dystonia present
1	Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (eg, jaw open or clenched; tongue movement)
2	Mild. Movement present less that 50% of the time
3	Moderate dystonic movements or contractions present most of the time.
4	Severe dystonic movements or contractions present most of the time.
Speech and swallowing	
0	Normal
1	Slightly involved; speech easily understood or occasional choking
2	Some difficulty in understanding speech or frequent choking
3	Marked difficulty in understanding speech or inability to swallow firm foods
4	Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods or liquids
Neck	
0	No dystonia present
1	Slight. Occasional pulling

	2	Obvious torticollis, but mild
	3	Moderate pulling
	4	Extreme pulling
Arm		
	0	No dystonia present
	1	Slight dystonia. Clinically insignificant
	2	Mild. Obvious dystonia but not disabling
	3	Moderate. Able to grasp, with some manual function
	4	Severe. No useful grasp
Trunk		
	0	No dystonia present
	1	Slight bending; clinically insignificant
	2	Definite bending but not interfering with standing or walking
	3	Moderate bending; interfering with standing or walking
	4	Extreme bending of trunk preventing standing or walking
Leg		
	0	No dystonia present
	1	Slight dystonia but not causing impairment; clinically insignificant
	2	Mild dystonia. Walks briskly and unaided
	3	Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance.
	4	Severe. Unable to stand or walk on involved leg.

Scoring.

Region	Provoking factor	Severity factor	Weight	Score
Eyes			0.5	
Mouth			0.5	
Speech/swallowing			1.0	
Neck			0.5	
Right arm			1.0	
Left arm			1.0	
Trunk			1.0	
Right leg			1.0	
Left leg			1.0	
			Total	

5. Escala AIMS

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Patient Name _____ Date of Visit _____

Code: 0 = None 1 = Minimal 2 = Mild 3 = Moderate 4 = Severe

Movement Ratings:

- Rate highest severity observed in category I, II, III.
- Rate movements that occur upon activation one point less than those observed spontaneously.
- Circle movements as well as code number that applies.

		RATER	RATER	RATER	RATER
		DATE	DATE	DATE	DATE
I FACIAL & ORAL MOVEMENTS	1. Muscles of Facial Expression e.g. movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks, including frowning, blinking, smiling, grimacing	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	2. Lips and Perioral Area e.g. puckering, pouting, smacking	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	3. Jaw Biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	4. Tongue Rate only increases in movement both in and out of mouth. NOT inability to sustain movement. Darting in and out of mouth	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
II EXTREMITY MOVEMENTS	5. Upper (arms, wrists, hands, fingers) Include choreic movements (i.e. rapid objectively purposeless, irregular, spontaneous) athetoid movements. DO NOT INCLUDE TREMOR (i.e. repetitive, regular, rhythmic)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	6. Lower (legs, knees, ankles, toes) Lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
III TRUNK MOVEMENTS	7. Neck, shoulders and hips Rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
IV GLOBAL JUDGEMENT	8. Severity of abnormal movements overall	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	9. Incapacitation due to abnormal movements	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	10. Patient's awareness of abnormal movements. Rate only patients report: No Awareness = 0 Aware, no distress = 1 Aware, mild distress = 2 Aware, moderate distress = 3 Aware, severe distress = 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
V DENTAL STATUS	11. Current problems with teeth and/or dentures	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	12. Are dentures usually worn	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	13. Endentia?	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	14. Do movements disappear with sleep?	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO

Available for use in the public domain.

6. Escala UPDRS – Motor

III. EXPLORACIÓN DE ASPECTOS MOTORES
<p>18. LENGUAJE 0 = Normal. 1 = Pérdida discreta de expresión 2 = Monótono, farfullado, pero comprensible, moderadamente alterado. 3 = Muy alterado, difícil de comprender. 4 = Ininteligible.</p>
<p>19. EXPRESIÓN FACIAL 0 = Normal. 1 = Mínima hipomimia, podría ser una cara inexpresiva (“cara de póker”) normal. 2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial. 3 = Hipomimia moderada, labios separados la mayor parte del tiempo. 4 = Cara de “máscara” o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial, labios separados más de 6mm.</p>
<p>20. TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS 0 = Ausente. 1 = Discreto e infrecuentemente presente. 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo</p>
<p>21. TEMBLOR EN MMII 0 = Ausente. 1 = Discreto e infrecuentemente presente. 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo</p>

<p>22. TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS</p> <p>0 = Ausente. 1 = Leve, presente con la acción. 2 = De amplitud moderada, presente con la acción. 3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como con la acción. 4 = De gran amplitud, interfiere la alimentación</p>
<p>23. RIGIDEZ AXIAL (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado)</p> <p>0 = Ausente 1 = Discreto o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa pero consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa, la amplitud del movimiento se logra con dificultad.</p>
<p>24. RIGIDEZ EN MMSS (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”)</p> <p>0 = Ausente 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa, la amplitud del movimiento se consigue con dificultad.</p>
<p>25. RIGIDEZ EN MMII (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”)</p> <p>0 = Ausente 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa, la amplitud del movimiento se consigue con dificultad.</p>
<p>26. GOLPETEO DE LOS DEDOS (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado)</p> <p>0 = Normal (15/5segundos). 1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-15/5segundos). 2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5segundos). 3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5segundos). 4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5segundos).</p>
<p>27. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS (El paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible)</p> <p>0 = Normal. 1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud. 2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento. 3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento. 4 = Apenas puede realizar la acción.</p>
<p>28. MOVIMIENTOS RÁPIDOS ALTERNANTES DE MMSS (movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos)</p> <p>0 = Normal. 1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud.</p>

<p>2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.</p> <p>3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.</p> <p>4 = Apenas puede realizar la acción.</p>
<p>29. AGILIDAD CON LOS MMII (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5cm).</p> <p>0 = Normal.</p> <p>1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud.</p> <p>2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.</p> <p>3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.</p> <p>4 = Apenas puede realizar la acción.</p>
<p>30. LEVANTARSE DE LA SILLA (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho).</p> <p>0 = Normal</p> <p>1 = Lento, o puede necesitar más de un intento.</p> <p>2 = Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.</p> <p>3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.</p> <p>4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.</p>
<p>31. POSTURAL</p> <p>0 = Erecta normal</p> <p>1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en una persona mayor.</p> <p>2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.</p> <p>3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.</p> <p>4 = Flexión marcada con alteración postural extrema.</p>
<p>32. MARCHA</p> <p>0 = Normal</p> <p>1 = Camina lentamente, puede arrastrar los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión.</p> <p>2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsionados.</p> <p>3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.</p> <p>4 = No puede caminar, incluso con ayuda.</p>
<p>33. ESTABILIDAD POSTURAL (Respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados. El paciente está avisado).</p> <p>0 = Normal</p> <p>1 = Retropulsión pero se recupera sin ayuda</p> <p>2 = Ausencia de respuesta postural, se caería si no le sujetara el examinador.</p> <p>3 = Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente.</p> <p>4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.</p>
<p>34. BRADIQUINESIA E HIPOQUINESIA (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento en general)</p> <p>0 = No hay</p> <p>1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado, podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.</p> <p>2 = Lentitud y pobreza de movimientos en grado leve, que es claramente anormal. Como</p>

alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.
3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.
4 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III: /68