

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA, SALUD MENTAL Y PSIQUIATRÍA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

TITULO:

**ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN LA ENFERMEDAD DE  
HUNTINGTON**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALIZACIÓN EN  
PSIQUIATRÍA” PRESENTA

Dra. Cristina Beltrán Zavala

TUTOR METODOLÓGICO:  
TEÓRICO:

TUTOR

---

Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz

---

Dr. Carlos Campillo Serrano



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.

## **INDICE**

- I. Introducción**
- II. Antecedentes**
- III. Objetivos e Hipótesis**
- IV. Método**
- V. Resultados**
- VI. Discusión**
- VII. Conclusiones**
- VIII. Referencias**
- IX. Apéndices**

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La presencia de alteraciones cognoscitivas en la enfermedad de Huntington (EH) es frecuente y en muchas ocasiones es un problema importante para el manejo integral de los pacientes con dicha enfermedad por lo cual resulta fundamental conocer la frecuencia de estos síntomas en nuestra población. Los estudios publicados en la literatura internacional reportan la frecuencia de dichas alteraciones con base en evaluaciones realizadas con diferentes instrumentos, lo que puede explicar en parte la variabilidad de las cifras encontradas.

### **Objetivos.**

Los objetivos de este estudio son: describir los síntomas cognoscitivos en una muestra de pacientes mexicanos con EH corroborada mediante diagnóstico molecular y correlacionar la frecuencia y severidad de los síntomas cognoscitivos con el número de repeticiones de los tripletes CAG y entre ellos, así como determinar la validez concurrente de los instrumentos utilizados para evaluar la función cognoscitiva.

### **Pacientes, material y métodos.**

Se realizó un estudio retrospectivo, prospectivo, transversal, descriptivo y analítico. Se hizo una revisión de todos los expedientes de los pacientes evaluados en los servicios de Genética y la Unidad de Cognición y Conducta del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), con diagnóstico clínico y molecular de EH en un periodo comprendido entre enero del 2001 y agosto del 2005. En este trabajo se describen las características demográficas de los pacientes y se muestra la correlación entre los síntomas cognoscitivos con el número de repeticiones de los tripletes CAG, así como la correlación de los distintos síntomas entre sí.

### **Resultados.**

Universo total: Fueron referidos 63 pacientes a la unidad de Cognición y Conducta para realizar batería neuropsicológica con diagnóstico probable o definitivo de enfermedad de Huntington.

En total se incluyeron a 30 pacientes (18 hombres y 12 mujeres), con promedio de edad de 43.53 años (16 - 69) ds +/- 13.53.

No se encontró una correlación entre los síntomas cognoscitivos y el número de repeticiones de los tripletes CAG.

La edad de inicio de los síntomas de la EH tiene correlación inversa con el número de tripletes CAG.

No se encontró correlación entre el grado de dependencia y el número de repetidos CAG.

No se encontró correlación entre los síntomas cognoscitivos y la gravedad de la sintomatología depresiva.

No se encontró correlación entre las variables de grado de dependencia y la gravedad de la sintomatología depresiva.

Correlación entre variables cognoscitivas y grado de dependencia.

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **Definición**

La enfermedad de Huntington (EH) es un padecimiento neurodegenerativo de transmisión autosómico dominante, con penetración completa, que afecta principalmente al estriado y que está determinada por una mutación genética en el brazo corto del cromosoma 4 (Cummings 1995, Leite 2001). Se caracteriza por cursar con alteraciones en tres esferas de funcionamiento: motor, conductual, y cognitivo.

### **Epidemiología**

La prevalencia de la EH es de 4 a 10 por 100,000 personas, y afecta por igual a hombres y a mujeres (Shoulson 1984).

### **Cuadro Clínico**

Las manifestaciones clínicas de la EH aparecen de forma más frecuente entre los 35 y los 50 años de edad y se caracterizan por un cuadro progresivo e insidioso de movimientos anormales e involuntarios de tipo coreico que afectan con mayor frecuencia a los miembros inferiores y a la cara. Los movimientos coreicos son rápidos, no propositivos, irregulares, que parecen cambiar aleatoriamente de una parte del cuerpo a otra. Los trastornos del movimiento están asociados a alteraciones psiquiátricas y deterioro en las funciones cognoscitivas (Leite 2001, Naarding 2001). La muerte ocurre aproximadamente de 15 a 20 años después de la aparición de los primeros síntomas (Naarding 2001).

Los síntomas motores, según algunos autores, caracterizan el inicio de la enfermedad en aproximadamente el 60% de los casos, las alteraciones conductuales en el 15% de los casos y de manera simultánea síntomas motores y conductuales en el 25% de los casos. (Di Maio et al 1993a). Otros autores consideran que el orden de la progresión de los síntomas, especialmente en etapas tempranas e intermedias es incierto, sin embargo el estudio con la muestra más grande en este sentido reporta que el primer año del inicio de la enfermedad se caracteriza por movimientos involuntarios y

alteraciones conductuales tales como ánimo triste, depresión e irritabilidad. Después de estos cambios, aproximadamente 2 a 5 años después del inicio de la enfermedad se presentan síntomas emocionales adicionales tales como suspicacia, falta de motivación, cambios en patrones de sueño y disfunción sexual así como un incremento en la severidad de los problemas motores. El deterioro cognitivo en esta muestra se identificó en etapas intermedias de la enfermedad. (Kirkwood, 2001)

Mientras que la corea es la marca característica de la enfermedad de Huntington, el trastorno motor que presentan puede ser bastante complejo. Con el tiempo los movimientos torpes de la corea temprana se convierten en sacudidas aleatorias más obvias. La bradicinesia, el ritmo irregular de los movimientos y la impersistencia motora acompañan a los movimientos coreicos. También aparecen movimientos distónicos y con el tiempo el cuadro clínico coreico evoluciona a uno más distónico y parkinsonico. La alteración de la marcha es compleja; la base se amplía y la estabilidad postural empeora. Los movimientos coreicos de las piernas se acompañan de variaciones en el tono muscular relacionados con impersistencia motora por lo que la marcha para estos pacientes puede llegar a ser imposible. La comunicación y la deglución se deterioran en paralelo. La reducción de la fluencia verbal y la disartria progresiva culminan en un habla ininteligible y a veces en mutismo. La alimentación y deglución incoordinadas contribuyen a la pérdida ponderal, y es frecuente que se presente broncoaspiración y secundariamente neumonía.

Las presentaciones motoras atípicas de la EH incluyen: distonía, ataxia y parkinsonismo representan el 7% de los casos y se asocian con mutaciones más severas (Squitieri et al 2000). La forma acinética-distónica de la EH es la llamada variante de Westphal y se ve principalmente en pacientes con inicio temprano o en etapas tardías de la enfermedad de inicio en el adulto. La enfermedad más severa se asocia con el inicio de la enfermedad antes de los 21 años (Enfermedad de Huntington Juvenil). Cuando la EH se presenta antes de los 21 años de edad son comunes la distonía y el parkinsonismo, la corea es infrecuente y pueden presentarse mioclonías y crisis epilépticas (Nance y Myers 2001). Los pacientes con EH juvenil tienen una gran expansión de nucleótidos y frecuentemente han heredado la enfermedad por línea paterna, aunque existen casos excepcionales de transmisión materna.

La dificultad para generar movimientos sacádicos de los ojos es un signo frecuente en etapas tempranas de la EH, y eventualmente se desarrolla en el 75% de los casos (Winograd-Gurvich et al 2003). Al principio, la iniciación sacádica puede estar retrasada y las sacadas ser lentas. Con la progresión, la iniciación de las sacadas puede requerir del parpadeo o de movimientos de cabeza y las sacadas son aún más lentas. En estados tardíos de la enfermedad los movimientos voluntarios de los ojos pueden ser imposibles de realizar. (Shannon)

Los pacientes pueden manifestar torpeza leve o disartria, francos movimientos coréicos, cambios en la personalidad (por ejemplo irritabilidad o apatía), o alteraciones cognoscitivas. Los pacientes frecuentemente no son concientes o se mantienen sin preocupación con respecto a los signos tempranos; cuando existe un claro antecedente familiar el diagnóstico suele ser obvio para todos excepto para el paciente. Cuando no existe una historia familiar clara de diagnóstico de EH pueden encontrarse pistas sospechosas tales como: un familiar desaparecido, con una muerte violenta o misteriosa, que haya cometido suicidio o con algún diagnóstico distinto neurológico o psiquiátrico. Alrededor del 6 al 8% de los pacientes con EH confirmada genéticamente tiene una historia familiar claramente negativa, sugiriendo la expansión hacia el rango mutante de una premutación parental. (Siesling 2000).

La relación entre los cambios conductuales, motores y cognoscitivos en la EH es compleja. Mientras que el desarrollo de la apatía se correlaciona con deterioro cognoscitivo y motor, los síntomas depresivos y la irritabilidad fluctúan en el tiempo, sugiriendo ya bien o que estas características responden a tratamiento farmacológico apropiado o que reflejan aspectos diferentes del proceso de enfermedad (Thompson 2002).

Se ha observado un espectro variable de alteraciones psiquiátricas en la EH, las cuales pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad en el 24 al 79% de los casos. Se han reportado como síntomas comunes: la anergia y la apatía (en más del 70%), las alteraciones del juicio, la negligencia en el autocuidado, el aplanamiento afectivo, y la presencia de conducta demandante. Hay también pobre control de impulsos y agresividad verbal, que se asocia a irritabilidad. También se encuentran frecuentemente síntomas depresivos y de

manera menos frecuente hipersexualidad, conducta sexual inapropiada o desinhibición (Craufurd, 2001)

La prevalencia total de los síntomas psiquiátricos en la EH se reporta entre el 35 y 73% (Cummings, 1995; Paulsen, 2001). A pesar de que está bien establecido que los síntomas psiquiátricos son frecuentes (Caine, 1983; Folstein, 1983; Shiwach, 1994), las investigaciones se han enfocado generalmente hacia los aspectos motores y cognoscitivos. Las alteraciones psiquiátricas en esta enfermedad se han asociado a un mayor deterioro en la funcionalidad, mayores niveles de estrés y necesidad de confinamiento. Hay evidencia que las alteraciones estructurales se presentan antes de las manifestaciones clínicas y que las alteraciones psiquiátricas pueden encontrarse incluso décadas antes de los signos motores (Gutekunst, 1999; Cha, 1998). Desde hace varios años se han descrito modelos que hacen énfasis en el papel desempeñado por los ganglios basales en los trastornos neuropsiquiátricos. (Nauta, 1966; Swerdlow, 1987). Se ha sugerido que dado que los cambios histopatológicos más tempranos en la EH se localizan en las áreas de asociación del estriado, los aspectos afectados inicialmente son los psiquiátricos y cognoscitivos, más que los motores. (Middleton, 2000).

## **Exámenes de laboratorio y gabinete**

### Estudios generales

No se encuentran anomalías hematológicas, en química sanguínea u otra prueba de rutina en los pacientes con EH. (Shannon 2004)

### Estudios genéticos

La prueba directa en ADN para la EH se encuentra disponible desde 1993, lo que permite la demostración del estado portador del gen en pacientes con EH manifiesta y en aquellos en estado presintomático. Los pacientes con una presentación típica e historia familiar positiva de EH confirmado genéticamente pueden ser diagnosticados clínicamente sin necesidad de una prueba confirmatoria. En pacientes con una presentación típica e historia familiar negativa o no concluyente, la prueba genética para EH es el primer paso en el protocolo de diagnóstico. En las familias donde el diagnóstico clínico de EH no se ha confirmado genéticamente, la prueba en uno de los integrantes de la

familia puede ayudar a apoyar el diagnóstico en otros familiares afectados. El diagnóstico presintomático debe hacerse siempre con cautela ya que la identificación de portadores puede provocar discriminación social y ocupacional entre otros así como disolución de relaciones interpersonales, desencadenar enfermedad psiquiátrica o suicidio. Desde que la prueba está disponible sólo del 3 al 18% de los pacientes en riesgo solicitan el diagnóstico genético (Creighton et al 2003).

### Imagenología

Los estudios de neuroimagen en la EH pueden mostrar atrofia selectiva del núcleo caudado o del putamen, o también atrofia generalizada. No se ha encontrado buena correlación con la clínica, de forma que los estudios de resonancia magnética (IMR) y de tomografía computada (TAC) no son particularmente útiles para el diagnóstico. El estudio de tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT) puede mostrar hipoperfusión del caudado en sujetos sintomáticos e incluso en algunos sujetos portadores presintomáticos sin embargo no se suele utilizar como estudio diagnóstico. Las investigaciones han mostrado que los portadores presintomáticos tiene atrofia estriatal progresiva y evidencia de redes anormales en ganglios basales mediante IMR volumétrica y tomografía por emisión de positrones (PET) (Feigin et al 2001)

Estudios de espectroscopia del caudado han reportado elevaciones en el pico de mioinositol y disminución en los picos de n-acetil aspartato, creatina y fosfocreatina. (Schapiro 2004)

### Estudios especiales

Los potenciales evocados somatosensoriales muestran decremento en el componente temprano (N20 y N30) de la amplitud, sin embargo no se suele utilizar como parte del procedimiento de diagnóstico. (Beniczky et al 2002)

## **Tratamiento**

### *Fármacos*

A pesar de los esfuerzos que se han realizado con el afán de encontrar fármacos que paren o disminuyan la velocidad de la progresión de la EH no existe intervención alguna que modifique el proceso degenerativo. Un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego con coenzima Q10 mostró una tendencia hacia la disminución en la velocidad del decremento en la capacidad funcional total, un índice global del estado funcional en 5 dominios diferentes (ocupación, finanzas, actividades domésticas, autocuidado y residencia). Sin embargo el estudio no tenía el suficiente poder para demostrar un efecto de magnitud tan pequeña (Huntington Study Group 2001). El antagonista de glutamato remacemida también mostró ser inefectivo en ese estudio. Agentes neuroprotectores potenciales en EH incluyendo creatina, minociclina, etil eicosapentaenoato, y otros se encuentran actualmente en estudio.

Como en otros trastornos del movimiento degenerativos, el tratamiento de la EH incluye identificar aspectos de la enfermedad que afecten adversamente la función o la calidad de vida e instituir farmacoterapias sintomáticas con un perfil favorable riesgo-beneficio. A la fecha, no existe terapia sintomática alguna aprobada por la US Food and Drug Administration para el tratamiento de la EH. Sin embargo, el uso “fuera de la indicación” de varios fármacos ha mostrado que ciertos síntomas responden favorablemente al tratamiento paliativo en EH. Estos síntomas incluyen la corea, algunos síntomas conductuales y afectivos. La corea puede responder a tratamiento con antagonistas dopaminérgicos. En el pasado los antipsicóticos típicos no eran bien tolerados en la EH y no se asociaron a mejoría en funcionalidad. De hecho, dado que los pacientes frecuentemente son tolerantes a los movimientos coreicos pueden experimentar los efectos secundarios sin tener la percepción subjetiva de beneficio. Recientemente se han utilizado antipsicóticos atípicos para manejo de la corea y algunos síntomas conductuales (Shannon 2004). Los síntomas afectivos son manejados con antidepresivos. Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, antagonistas dopaminérgicos y otros fármacos pueden disminuir la irritabilidad y la agresión. (Shannon 2004)

### *Tratamientos Quirúrgicos*

El éxito que llega a observarse con la cirugía en pacientes con enfermedad de Parkinson llegó a crear esperanza en el sentido de que un procedimiento neuroquirúrgico funcional pudiera ser útil en la EH, sin embargo la experiencia que se ha tenido con palidotomías ha sido decepcionante. Aunque se ha sugerido que un blanco quirúrgico apropiado en la EH es la pars externa de globo pálido esto no ha sido explorado. Un pequeño estudio de trasplante estriatales porcinos no mostró eficacia significativa (Fink et al 2000).

### *Otras Terapias*

Como es el caso en otras enfermedades degenerativas, la terapia física, de lenguaje y ocupacional son frecuentemente utilizadas para pacientes con EH, pero existen pocos estudios que apoye su eficacia en esta población. La mayoría de los pacientes, familiares y personal de salud creen que este tipo de terapias puede ser de utilidad para pacientes seleccionados con objetivos terapéuticos específicos tales como incrementar la seguridad al caminar o al deglutir. (Shannon 2004)

### **Fisiopatología**

La EH es uno de los trastornos por poliglutamina (poliQ) los cuales se relacionan con repetidos inestables de trinucleótidos CAG en secciones traducidas del genoma. (Goellner y Rechsteiner, 2003). Los trastornos poliQ se caracterizan por la síntesis de proteínas específicas con segmentos de poliglutamina más largos de lo normal. En el caso de la EH la mutación es un repetido inestable del trinucleótido CAG expandido en el gen de la huntingtina en la punta del brazo corto del cromosoma cuatro (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Los alelos normales de huntingtina tienen menos de 30 repetidos del trinucleótido CAG. Los alelos con 30 a 35 repetidos son considerados premutaciones; los alelos con 36 a 39 repetidos se asocian con enfermedad con penetrancia incompleta. La mutación en sí es inestable y se ve influenciada por el género del padre que la transmite y por la longitud de la secuencia de trinucleótidos parental. Los alelos de EH maternos son relativamente estables con una leve tendencia hacia un menor incremento en el número de repetidos con la transmisión, la mayoría de los alelos paternos muestran un grado leve similar de inestabilidad. Sin embargo, hasta un tercio

de los alelos paternos presentan con la transmisión, expansión significativa posterior, la cual se relaciona, a su vez a la longitud del alelo paterno. Los extremos del rango posible de longitud de los repetidos son responsables, en general, por la correlación inversa que se encuentra entre la longitud de repetidos de trinucleótidos y la edad de inicio de EH (Shannon 2004).

La proteína mutante de la huntingtina tiene un segmento de poliQ más largo que lo normal, y es más resistente a la degradación por el sistema proteolítico proteasomal dependiente de ubiquitina. Los productos de este proceso proteolítico fallido incluyen: segmentos de huntingtina mutante, ubiquitina y componentes proteasómicos, que finalmente forman agregados citoplásmicos. También se puede dar la translocación de estos productos desde el citoplasma hacia el núcleo con la formación de agregados intranucleares. Aunque evidencia reciente sugiere que los agregados pueden ser inertes, las proteínas oligoméricas o protofibrillas y fibrillas pueden alterar los procesos celulares. La disfunción celular y muerte celular puede entonces ocurrir por cualquiera de varios de los mecanismos propuestos, incluyendo: interferencia con proteínas intracelulares, transcripción genética, transporte axonal, estrés oxidativo, alteración en la función mitocondrial y activación de la apoptosis (Sawa 2003).

Como en otros trastornos poliQ los cambios degenerativos son principalmente confinados a las neuronas y muestran selectividad regional (Goellner y Rechsteiner 2003). El núcleo caudado y el putamen muestran atrofia visible en estudios de neuroimagen y a la inspección macroscópica postmortem. La atrofia estriatal representa tan sólo el 20% de la pérdida del peso cerebral en la EH, lo que sugiere degeneración extensa en otras áreas del cerebro, incluyendo la corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical.

En la EH el proceso degenerativo parece afectar inicialmente la vía indirecta cortico-estriato-pálido-tálamo-cortical, resultando en una reducción en la inhibición de la actividad tálamo-cortical y, por lo mismo se traduce en movimiento excesivo o involuntario. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, tanto la vía indirecta, como la directa se ven afectadas; lo que produce disminución de la corea e incremento del parkinsonismo con el transcurso del tiempo (Albin 1992).

## **Patología**

Los hallazgos histopatológicos de la EH incluyen: la pérdida neuronal con gliosis en el caudado y putamen, así como atrofia difusa. Aunque las neuronas gabaérgicas del estriado con terminaciones espinales dendríticas de tamaño medio son las más severamente afectadas, también se afectan: grandes neuronas corticales, neuronas talámicas y de la sustancia negra (pars reticulata), de la oliva superior, hipotalámicas y núcleos cerebelares profundos. A nivel microscópico son evidentes pérdida neuronal y gliosis, así como se visualizan agregados protéicos intranucleares e intracitoplasmáticos (Vonsattel et al 1985). Los agregados protéicos contienen la proteína mutante de huntingtina, ubiquitina y componentes proteasomales. La forma juvenil de EH es histopatológicamente similar pero muestra más degeneración severa que en la forma de inicio en adultos de duración similar (Nance y Myers, 2001). Los signos clínicos pueden preceder a los cambios histopatológicos, pero una vez que estos últimos están presentes se correlacionan con la severidad de la alteración clínica (Vonsattel 1985).

## II. ANTECEDENTES

### **Alteraciones cognoscitivas y Enfermedad de Huntington**

Aunque los trastornos cognoscitivos se presentan de forma universal en la EH, la demencia severa es un fenómeno que se presenta en las etapas tardías de la enfermedad. El signo cognoscitivo más temprano de forma evidente es el síndrome disejecutivo que resulta de los cambios degenerativos en el circuito frontoestriado. Los síntomas de disfunción ejecutiva incluyen: alteraciones en la organización, planeación, establecimiento de prioridades, predicción de resultados de un comportamiento determinado, aprendizaje por error, control de impulsos y resolución de problemas. Esta disfunción frontoestriatal altera la capacidad del paciente para trabajar, manejar sus finanzas y automóviles de manera segura, en un momento en que el puntaje del MMSE se encuentra dentro del rango normal y en que la severidad de la afectación motora no representaría limitación funcional significativa. Los pacientes con disfunción frontoestriatal tienen dificultades para discriminar estímulos de ruido, y esto en ocasiones puede confundirse con fallas mnésicas, la alteración en la fluidez verbal es otro signo temprano. Por lo anterior los pacientes con EH frecuentemente tienen dificultades para expresar sus necesidades y deseos. Cuando la limitación en la comunicación se desarrolla en el contexto de la irritabilidad se pueden presentar episodios de agresividad cuando no se satisfacen sus necesidades. A pesar de que no existe un consenso con respecto a la batería que debe aplicarse a los pacientes con Enfermedad de Huntington para la detección de deterioro cognoscitivo, las pruebas de: fluencia verbal, Symbol Digit Modalities Test y la prueba Stroop de interferencia, se han considerado como pruebas sensibles a cambios cognoscitivos tempranos en la EH (Shannon 2004).

El deterioro cognoscitivo que aparece en la EH, junto con el de la enfermedad de Parkinson, se han considerado como paradigmas de la demencia subcortical. Esta última se caracteriza por: lentitud en el proceso de pensamiento, dificultad para operar con el conocimiento adquirido, deterioro en la recuperación mnésica, inflexibilidad cognoscitiva y frecuentes cambios de

humor y personalidad, con ausencia del síndrome afásico-aprático-agnóstico típico de las demencias corticales (Redondo, 2001). Sin embargo, muchos de los trastornos cognoscitivos que aparecen en las demencias subcorticales y en la EH son similares a los debidos a las lesiones de la corteza prefrontal (Cummings, 1984). Aunque en estadios avanzados la EH afecta a todas las áreas cognoscitivas, en las fases iniciales e intermedias, el deterioro puede ser sistematizado en la alteración de 3 grandes dominios cognoscitivos: 1) la memoria, 2) la función ejecutiva y 3) las funciones visoespaciales (Redondo, 2001).

### Trastornos de la memoria

Los pacientes con EH muestran alteraciones en la memoria explícita, que se manifiestan por la dificultad para el aprendizaje y la retención de la información. Existe una alteración en la memoria episódica debido principalmente a la ineficacia en los procesos de recuperación y, en menor grado, a trastornos en la codificación de la información. El reconocimiento, en cambio, se encuentra relativamente conservado. Estos procesos cognoscitivos alterados se relacionan estrechamente con la disfunción prefrontal (Redondo, 2001). La memoria a largo plazo también se encuentra alterada (aunque sin mostrar el gradiente temporal característico de los síndromes amnésicos), es posible encontrar un deterioro moderado en la memoria semántica; los trastornos en la memoria visual son frecuentes.

Los trastornos de la memoria implícita afectan el aprendizaje procedimental en su aspecto perceptivo, perceptivomotor o cognoscitivo. Así, se ha descrito que en la EH se presentan múltiples alteraciones en los diversos paradigmas diseñados para el estudio de este tipo de memoria tales como la lectura en espejo, el seguimiento rotacional, el aprendizaje secuencial o el paradigma de las torres. En cambio, en otro tipo de memoria implícita como es el *priming*, los pacientes no muestran alteraciones significativas respecto a los sujetos sanos (Redondo, 2001).

### Disfunción ejecutiva

La función ejecutiva involucra un grupo de procesos mentales, que permiten optimizar la realización de tareas complejas con diversos componentes cognoscitivos y no pueden adscribirse a una única región cerebral, sino más bien a numerosos circuitos neuronales que codifican determinados subprocesos (Lawrence, 1998). El deterioro ejecutivo presente en la EH se manifiesta por una alteración en la memoria de trabajo, que constituye una condición fundamental de la función ejecutiva y se halla estrechamente relacionada con la capacidad para ejecutar las tareas de planificación. La función ejecutiva es una actividad fundamentalmente de la corteza prefrontal, aunque otras áreas están implicadas en diferentes dominios de la información; la corteza frontal ventral se relaciona con los procesos de selección, comparación y juicio de los estímulos que radican en la memoria, y la corteza prefrontal dorsolateral, con la manipulación de la información.

En la EH los trastornos atencionales son frecuentes e importantes y se traducen en impersistencia y perseveración en la respuesta (Redondo, 2001).

### Alteración de las funciones visoespaciales

Los pacientes afectados por la EH mantienen preservadas sus funciones visoespaciales primarias, como el rastreo ocular, la estimación de la distancia o la atención visual. Sin embargo, muestran un deterioro evidente en las funciones visoconstructivas, lo cual refleja la progresión de la enfermedad. En un ámbito de procesamiento más complejo como la función visoperceptiva, las alteraciones se ponen de manifiesto ya desde los estadios tempranos de la enfermedad (Redondo, 2001).

**RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS PARA DESCRIBIR  
ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

<b>Estudio</b>	<b># pacie ntes</b>	<b>Instrumentos aplicados</b>	<b>Conclusiones</b>
<b>Nehl 2004</b>	1396	Fluencia verbal de Benton Symbol Digit Modalities Test Stroop Total functional capacity scale UHDRS	Asociación entre los síntomas cognoscitivos y la capacidad funcional. ( $r = .044$ , $p < 0.001$ )
<b>Hamilton 2003</b>	22	UHDRS Batería de evaluación automatizada de Cambridge Frontal lobe personality scale Actividades de la vida diaria-EH	El índice de disfunción apatía/ alteración ejecutiva se correlacionó de forma significativa al deterioro en las actividades de la vida diaria reportados por un cuidador o por un clínico: Actividades vida diaria instrumentales ( $r = -0.92$ , $p < 0.001$ ) Actividades vida diaria físicas ( $r = -0.83$ , $p < 0.001$ ) Capacidad total en funcionalidad ( $r = -0.77$ , $p < 0.001$ ) No se encontró correlación entre la severidad de los síntomas depresivos y la apatía. ( $r = 0.18$ , $p > 0.4$ )
<b>Ho 2003</b>	61	CAPIT-HD: Subtest de vocabulario, diseño de bloques del WAIS-R Prueba de Lectura Nacional del Adulto Batería de objetos visuales y percepción del espacio Boston Naming Test Token Test Fluencia verbal Rivermead Behavioral Memory Test Battery Symbol Digit Modalities Stroop MMSE Conditional Associative Learning Test Hopkins Verbal Learning Test Modified Wisconsin Card Sorting Test Reitan Trail Making Test Span de dígitos Forward Spatial Span CANTAB: Pattern and Spatial	Existe disfunción progresiva y selectiva de la atención, la función ejecutiva y la memoria a corto plazo. Se mantuvo relativamente preservada la cognición general, memoria semántica y memoria a largo plazo

		<p>Recognition Memory Intra dimensional/ extra dimensional set shifting task Match to sample Visual Search Spatial Working Memory Torre de Londres</p>	
<b>Arango-Lasprilla 2003</b>	18	<p>CERAD Test de cancelación visual de la A Figura compleja de Rey-Osterrieth Test de tres frases Test de fluidez verbal fonológica (letra F) Wisconsin (versión corta) Trail Making Test (parte A)</p>	<p>El grupo de pacientes con EH presentó puntuaciones más bajas (estadísticamente significativas) en el 85.41% de las pruebas neuropsicológicas utilizadas, en comparación con el grupo de sujetos sanos. El perfil neuropsicológico global del grupo de sujetos con EH correspondió a demencia leve frontosubcortical en la que predominaron las alteraciones en las funciones ejecutivas, alteraciones en la memoria, alteraciones visoconstructivas, problemas atencionales, alteraciones en la fluencia verbal y alteraciones en la nominación.</p>
<b>Paulsen 2001</b>	52	<p>Inventario neuropsiquiátrico Escala de demencia de Mattis MMSE UHDRS</p>	<p>No se correlacionó el deterioro cognoscitivo con los siguientes síntomas neuropsiquiátricos; agitación, disforia, irritabilidad, ansiedad, apatía, euforia, desinhibición, ideas delirantes, conducta motora aberrante o alucinaciones. No se encontró correlación entre la duración de la enfermedad y la severidad de la corea con ninguno de los síntomas neuropsiquiátricos antes mencionados.</p>
<b>Gómez-Tortosa 1998</b>	71	<p>UHDRS MMSE Digit span Symbol digit modalities test Figura de Rey Hooper Stroop Trail making test California verbal learning test</p>	<p>El estado cognoscitivo de los pacientes con EH juvenil se encuentra mejor preservado que el de los pacientes de inicio en edad adulta o tardío.  Se encontró una correlación negativa entre la expansión de repetidos CAG y la edad de inicio de la enfermedad (<math>r = -0.48</math>, <math>p</math> menor a 0.001)  Las variables cognoscitivas se correlacionaron con el tiempo de evolución sólo en el grupo de pacientes con EH de inicio en la edad adulta (<math>p</math> menor 0.01)</p>
<b>Jason 1997</b>	50	<p>Weschler Figura de Rey Pajurkova-Wilkins Trail making test Winsconsin Thurstone fluencia verbal Jones-Gotman Stroop Warrington Discriminación D/I Oldfield-Wingfield Chapman-Cook Token test Profile of mood states</p>	<p>El deterioro cognoscitivo se correlacionó positivamente con el tiempo de evolución de la enfermedad (<math>r = -0.692</math>, <math>p</math> menor a 0.001).  No se encontró correlación entre la edad de inicio y el deterioro cognoscitivo (<math>r = -0.231</math>, <math>p = 0.11</math>).  No se encontró correlación entre el desempeño cognoscitivo y el número de repetidos CAG (<math>r = -0.166</math>, <math>p = 0.39</math>)  Se encontró correlación entre el número de repetidos CAG y la tasa de progresión del deterioro cognoscitivo (<math>r = -0.400</math>, <math>p = 0.03</math>)</p>

		Purdue pegboard	
<b>Brandt 1996</b>	46	Quantified neurological examination MMSE Actividades de la vida diaria-EH Subtests de WAIS-R de vocabulario y diseño con cubos Test breve de atención Test de asociación de palabras orales controladas Test de integración vasomotora Test de aprendizaje verbal de Hopkins Stroop Trail Making Test Wisconsin	Existe correlación entre la expansión de tripletes CAG y la edad de inicio de los síntomas de EH (r = -0.72, p menor a 0.001) La expansión de los tripletes CAG fue un predictor del deterioro en la función cognoscitiva.
<b>Pillon 1991</b>	35 HD	Subtests de similitudes y aritmética del WAIS Matrices progresivas de Raven Evaluación de Memoria de Weschler Wisconsin Boston Naming Test	66% de los pacientes con EH presentaban demencia. Existen dificultades en el aprendizaje en todas las etapas de la enfermedad en relación a alteraciones en la concentración y adquisición. Se encuentran alteraciones en la memoria de procedimientos.

MMSE: Examen del estado mental de Folstein

UHDRS: Escala unificada de la Enfermedad de Huntington.

CAPIT- HD: Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation in Huntington Disease

WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised

CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CERAD: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

### **III. OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO**

#### **Justificación**

En la mayoría de los pacientes con EH se encuentran alteraciones cognoscitivas durante la evolución de la enfermedad. El carácter progresivo de la sintomatología y la falta de tratamiento que modifique el curso de la enfermedad, hacen relevante la implementación de estrategias compensatorias que permitan al paciente y a su familia optimizar su funcionamiento durante el mayor tiempo posible. Para poder diseñar e implementar estas estrategias es necesario conocer el tipo, la frecuencia y la severidad de las alteraciones cognoscitivas en nuestra población.

#### **Objetivos**

El objetivo general de este estudio es realizar la descripción del tipo, la frecuencia y la severidad de las alteraciones cognoscitivas de una muestra de pacientes con EH con diagnóstico molecular registrados en un periodo de cuatro años y medio (enero del 2001 a agosto del 2005)

Los objetivos específicos que se persiguen son:

- 1) Describir las alteraciones cognoscitivas identificadas y su frecuencia.
- 2) Determinar si el número de tripletes repetidos en el alelo mutado se correlaciona con otras variables clínicas (función cognoscitiva).
- 3) Determinar si la disfunción cognoscitiva está asociada a la severidad de los síntomas depresivos.
- 4) Determinar la validez convergente de las pruebas neurocognoscitivas utilizadas.

## **Hipótesis**

- 1) Las funciones cognoscitivas más frecuentemente alteradas son: atención, memoria y habilidades visoconstructivas.
- 2) Los síntomas cognoscitivos en la población estudiada tienen una prevalencia similar a la reportada previamente en la literatura.
- 3) No existe una correlación entre los síntomas cognoscitivos y el número de repeticiones de los tripletes CAG.
- 4) No existe una correlación entre la severidad de los síntomas depresivos y los síntomas cognoscitivos.
- 5) Existe una correlación entre el número de repeticiones de tripletes CAG y la edad de inicio de la EH.
- 6) Existe una correlación entre los síntomas cognoscitivos y el tiempo de evolución de la enfermedad.
- 7) Existe una correlación entre los síntomas cognoscitivos y el grado de dependencia.



## **IV. MÉTODO**

**Tipo de estudio:** Descriptivo y analítico

**Diseño:** Transversal, retrospectivo y prospectivo

**Población:** Pacientes con diagnóstico de EH referidos a la Unidad de Cognición y Conducta del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) de enero del 2001 a agosto del 2005.

### ***Criterios de selección.***

#### **Criterios de inclusión:**

- 1.-Pacientes con diagnóstico de EH corroborado por estudio molecular.
- 2.-Pacientes a quienes se les hayan aplicado los siguientes instrumentos: Cognistat, Inventario de depresión de Beck, Clifton: procedimientos para evaluación de ancianos, Minimental de Folstein, IQ-CODE

#### **Criterios de exclusión:**

- 1.-Resultado del estudio molecular que descarte enfermedad de Huntington.
- 2.-Pacientes analfabetas.
- 3.-Pacientes cuya condición impide la aplicación de las pruebas mencionadas.

#### **Criterios de eliminación:**

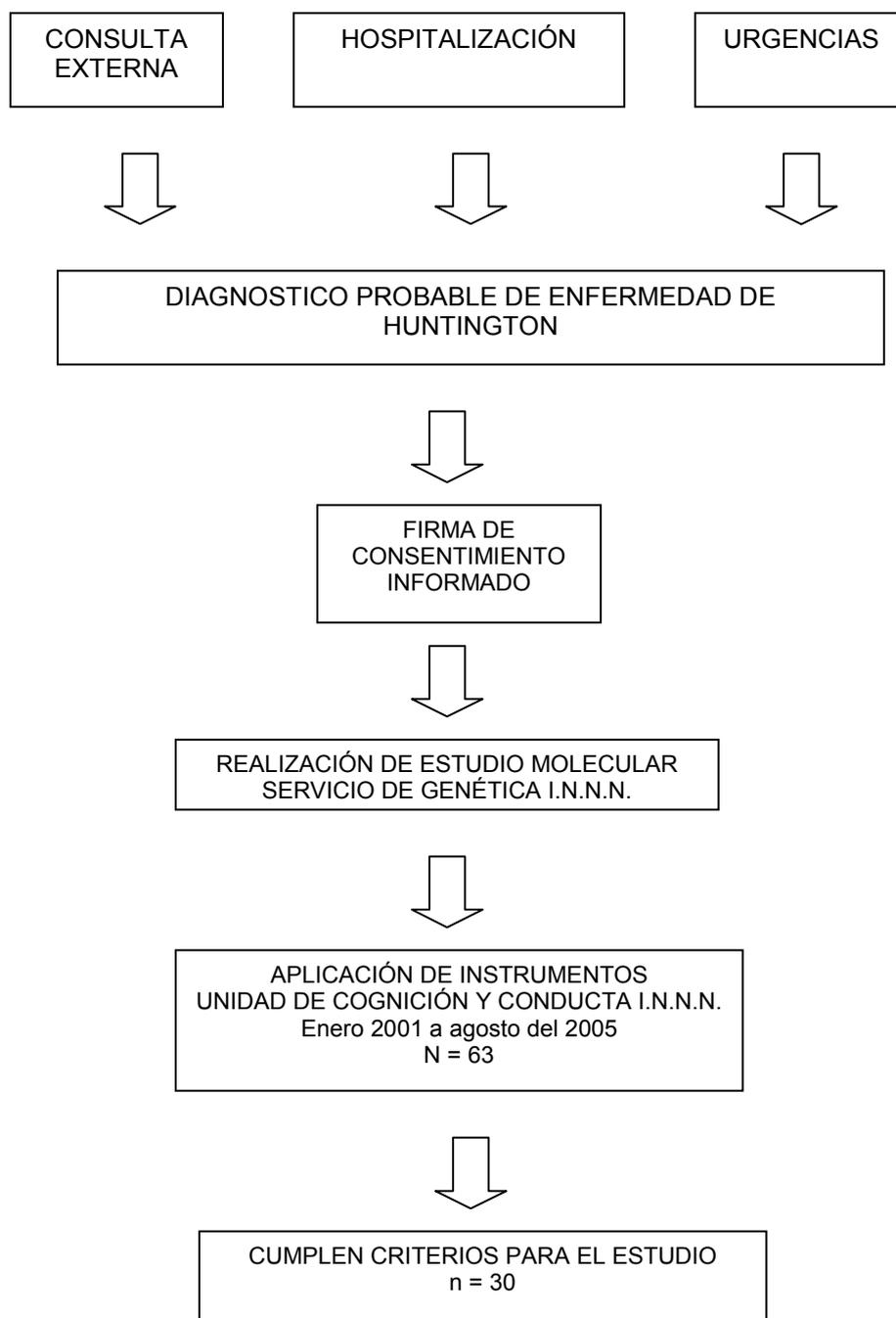
- 1.-Pacientes que no logren concluir las evaluaciones

## Variables

Variable	Definición	Instrumento	Escala de medición
Diagnóstico molecular de EH	Repetidos CAG en alelo mutado mayor a 36.	Determinación por estudio molecular	Categórica nominal dicotómica
Número de repetidos CAG	Número de repetidos CAG en alelo mutado.	Determinación por estudio molecular	Numérica discreta
Tiempo de evolución de la EH	Años desde el inicio de los síntomas.	Reporte de paciente, familiares y expediente clínico	Numérica discreta
Estado cognoscitivo general	Estado de las funciones mentales en general.	MMSE	Numérica discreta
Orientación	Conocimiento de la identidad propia y su relación temporal y espacial con el exterior.	COGNISTAT	Categórica ordinal
Atención	Capacidad para enfocar un estímulo determinado.		Categórica ordinal
Comprensión	Capacidad para decodificar la expresión verbal.		Categórica ordinal
Repetición	Capacidad para reproducir frases de manera verbal.		Categórica ordinal
Nominación	Capacidad para nombrar objetos.		Categórica ordinal
Memoria	Registro, retención o almacenamiento de información y la recuperación de esta información previamente almacenada.		Categórica ordinal
Habilidades visoconstructivas	Capacidad para orientarse en un plano y realizar una representación gráfica del material visual percibido.		Categórica ordinal
Cálculo	Habilidad para realizar operaciones aritméticas.		Categórica ordinal
Analogías	Capacidad para extraer elementos abstractos del lenguaje concreto.		Categórica ordinal
Juicio	Capacidad para la manipulación de conocimientos anteriores requiriendo de una información adquirida intacta y habilidad para aplicar la información a situaciones		Categórica ordinal

	hipotéticas, o toma de decisiones.		
Deterioro cognoscitivo reportado por cuidador	Disminución de las habilidades cognoscitivas observadas a través del informante.	IQ-CODE	Categórica ordinal
Síntomas depresivos	Presencia y severidad de sintomatología depresiva somática y psíquica.	Inventario de depresión de Beck	Categórica ordinal
Estado de las funciones mentales	Estado de orientación, habilidad mental y psicomotricidad	CAS Procedimientos de evaluación para ancianos de Clifton	Categórica ordinal
Alteraciones conductuales	Cambio en el comportamiento	BRS Procedimientos de evaluación para ancianos de Clifton	Categórica ordinal
Nivel global de discapacidad del sujeto	Grado de dependencia	Clifton	Categórica ordinal
Edad de inicio de la EH	Edad a la que se reporta el primer síntoma cognoscitivo, motor o psiquiátrico.	Reporte de paciente, familiares y expediente clínico	Numérica discreta

## FLUJOGRAMA



## **Instrumentos**

Se aplicaron los siguientes instrumentos; Cognistat, IQ-CODE, Minimental de Folstein, Procedimientos de evaluación para ancianos de Clifton, y el Inventario de depresión de Beck.

\*Examen del estado neuroconductual

COGNISTAT versión español

(Neurobehavioural Cognitive Status Examination)

Es una prueba cognoscitiva de rastreo, que evalúa: orientación, atención, lenguaje, memoria, habilidades visocostructivas y razonamiento; su aplicación requiere usualmente de 30 a 40 minutos cuando se realiza por un clínico entrenado, lo cual representa una ventaja en comparación con baterías neuropsicológicas más elaboradas, las cuales requieren más tiempo de evaluación y también un mayor nivel de escolaridad. El resultado es un perfil que permite identificar si existe o no una alteración cognoscitiva. La confiabilidad de la prueba ha sido evaluada en un estudio de 72 pacientes admitidos a un hospital psiquiátrico (Louge PE 1993). La confiabilidad de tipo prueba- re prueba con un intervalo de una semana fue de  $k=0.69$ . Con respecto a los datos de validez, tres estudios han mostrado que pacientes con trastornos mentales secundarios a enfermedades neurológicas tienen un desempeño significativamente peor que los pacientes con trastornos mentales primarios. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trastornos secundarios en estos estudios, con un punto de corte igual a la falla en cualquiera de los subtests o con una calificación promedio igual o menor a 13 fue de 72% a 83% y de 47% a 73% respectivamente. Otro estudio encontró que la falla en al menos una subescala del COGNISTAT proporcionaba una sensibilidad del 93% y una especificidad del 56% para la detección de padecimientos neurológicos en sujetos no psiquiátricos menores de 65 años; sin embargo, su desempeño es menor en sujetos mayores de 65 años. Se ha reportado una sensibilidad de 100% y especificidad de 28% para distinguir entre trastornos neurológicos y depresión. Varios estudios han mostrado que el COGNISTAT permite identificar deterioro cognoscitivo en pacientes con lesiones cerebrales. En un estudio, la prueba detectó deterioro en 28 sujetos de 30, con lesiones

demostradas por estudios de neuroimagen. Otro autor mostró que los sujetos con enfermedad cerebrovascular del hemisferio izquierdo tenían peor rendimiento en las áreas de lenguaje, memoria verbal y razonamiento, con respecto a sujetos con trastornos psiquiátricos, y que los sujetos con lesiones del hemisferio derecho tenían peor rendimiento que los controles en las subescalas de denominación y habilidades visoconstructivas. Existe también un estudio con pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en el cual las calificaciones en las subescalas de atención, lenguaje, memoria y razonamiento se correlacionaron con deficiencias de la perfusión de regiones cerebrales posteriores medida a través de SPECT. La validez concurrente de la prueba ha sido evaluada también en un estudio con 54 pacientes a los cuales se les aplicó el COGNISTAT y una batería neuropsicológica completa. Se encontraron correlaciones significativas entre la subescala de atención y el subtest de repetición de dígitos de la Escala Revisada de Inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS-R); entre la subescala de lenguaje del COGNISTAT y las pruebas de lenguaje del WAIS-R y el Boston Naming Test; entre la subescala de habilidades visoconstructivas y la prueba de reproducción visual del WAIS-R; entre la subescala de memoria y el California Verbal Learning Test; entre la subescala de cálculo y la prueba de aritmética del WAIS-R, y entre las subescalas de razonamiento y las pruebas de similitudes y comprensión del WAIS-R (Marcotte TD 1997, Mitrushina M 1994, Asociación Psiquiátrica Americana 2000). Con este instrumento se identificará la presencia o ausencia de alteraciones cognoscitivas.

\*Cuestionario para el Informante de Deterioro Cognitivo en la Vejez

IQCODE

(Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly)

Es un cuestionario desarrollado por Jorm y colaboradores (Jorm 1989) que permite, mediante la calificación proporcionada por un cuidador del paciente evaluar si éste ha tenido cambios cognoscitivos y funcionales con respecto a sí mismo a lo largo del tiempo. El tiempo de aplicación de la entrevista va de 5 a 10 minutos. Se trata de un estudio bien validado (Jorm 1992, 1994, 1996; Mulligan 1996). La consistencia interna del IQCODE fue de 0.93 y la correlación con el mini examen del estado mental de Folstein fue de 0.78. Otro

estudio mostró que los sujetos con peores calificaciones requirieron institucionalización y cuidados prolongados. El IQCODE permitirá establecer una medida del cambio en el estado cognoscitivo del sujeto cuyos resultados no se ven influenciados por el nivel educativo o cultural dado que compara al sujeto evaluado consigo mismo. Para sustentar el diagnóstico clínico de demencia probable es necesario conocer el estado cognitivo actual y el grado de deterioro en relación a su nivel premórbido. En pacientes con demencia leve, el desempeño en las pruebas cognitivas puede ser adecuado, sin embargo al comparar el nivel de funcionamiento previo al inicio de la enfermedad, éste representa una pérdida discreta de habilidades, lo que se hace más evidente cuando se obtiene información indirecta adicional sobre su desempeño cognitivo cotidiano. Por estos motivos se considera útil en la detección temprana del deterioro del funcionamiento intelectual, la información que provee un observador cercano al paciente (Henderson 1984).

\*Mini examen del estado mental de Folstein

(Mini-Mental State Examination/ MMSE)

Este examen del estado mental es probablemente el instrumento de tamizaje breve para la detección de deterioro cognoscitivo más ampliamente utilizado de forma aislada o como parte de evaluaciones más amplias. Originalmente fue desarrollado para facilitar el diagnóstico diferencial en pacientes psiquiátricos hospitalizados, es actualmente utilizado para evaluar de manera rutinaria las habilidades cognoscitivas en estudios epidemiológicos, tanto longitudinales como transversales (Crum 1993; Kase 1998). También se utiliza de manera rutinaria para la selección de pacientes en protocolos de tratamiento de demencia (Knapp 1994; Raskind 2000; Rogers 1998). El minimental evalúa un grupo limitado de funciones cognoscitivas de manera simple y rápida. La administración estandarizada y los procedimientos de calificación son fácilmente aprendidos de forma que la administración por un examinador adiestrado toma de 5 a 10 minutos. El máximo de puntos posibles a obtener en esta prueba es de 30.

El análisis factorial del minimental junto con otras pruebas han identificado tres factores, que han sido denominados de manera distinta pero que esencialmente consisten en funciones verbales, memoria y habilidades

constructivas (Giordani 1990; Morris 1989). Cuando se han analizado los resultados en evaluaciones a muestras grandes de pacientes adultos mayores se han identificado 5 dominios distintos: concentración o memoria de trabajo (serie de 7 y deletreo de palabra en reversa); lenguaje y praxias (nominación, seguimiento de comandos y construcción); orientación; memoria (recuerdo retardado de 3 items); y memoria inmediata (recuerdo inmediato de 3 items) (Jones y Gallo 2000). Se han identificado factores muy similares en el análisis de estudios de pacientes psiquiátricos hospitalizados (Banos y Franklin 2002). La puntuación obtenida en el minimal se ve fuertemente influenciada por la edad y la escolaridad, disminuyendo con la primera e incrementando con la segunda (Anthony 1982; Tombaugh y McIntyre 1992).

La confiabilidad prueba- re prueba en un periodo de 24 horas en la estandarización original de pacientes psiquiátricos hospitalizados no demenciados fue alta, siendo con el mismo evaluador  $r=0.89$  y con distinto evaluador  $r=0.83$  (Folstein y McHugh 1975). La confiabilidad prueba- re prueba en un periodo de 4 semanas fue casi perfecta para pacientes con demencia en la muestra de Folstein con  $r= 0.99$ .

El minimal se considera una prueba efectiva para identificar pacientes cognoscitivamente comprometidos dependiendo de la composición de los grupos en estudio (Tombaugh y McIntyre 1992). El minimal tiene su mayor efectividad cuando se utiliza para distinguir pacientes con déficit moderado o severo de pacientes controles (Filley, Davis 1989; Folstein 1975). Es menos efectiva para identificar pacientes con demencia leve de sujetos normales (Galasko 1990; Knight 1992), identificar pacientes con alguna condición médica y cognitivamente afectados (Anthony 1982) o en identificar pacientes con lesiones focales o lateralizadas (Dick 1984; Naugle y Kawczak 1989).

Cuando se utiliza el punto de corte convencional de 24 puntos en pacientes referidos para evaluación por demencia, el minimal tiene buena especificidad pero sensibilidad limitada; 0.90 y 0.69 en un estudio (Feher y Martin 1992) y 0.96 y 0.63 en otro (Kukull 1994) respectivamente. En virtud de considerarse una prueba de tamizaje Kukull y colaboradores recomiendan elevar el punto de corte a 26 o 27 para incrementar la sensibilidad en poblaciones sintomáticas.

\*Procedimientos de evaluación para ancianos de Clifton

(Manual of the Clifton Assessment Procedure for the Elderly -CAPE)

El desarrollo de los procedimientos de evaluación de Clifton es el resultado de varios proyectos cuyo objetivo principal era diseñar un método adecuado y breve para evaluar la capacidad cognitiva y conductual de los ancianos.

Consiste en dos medidas independientes que pueden utilizarse conjuntamente para obtener una evaluación global del deterioro cognitivo y conductual del sujeto, pero que pueden también usarse por separado en función de la situación y de la información necesaria. En un primer momento se publicó el CAS, Escala de Evaluación Cognitiva (Pattie 1975), mientras que el BRS, Escala de Valoración de la Conducta, se inspiró en la Escala de Valoración Geriátrica de Stockton (Meer 1966) y se publicó inicialmente con el nombre de Escala Breve de Valoración Geriátrica de Stockton (Gilleard 1977).

El CAS es un test psicológico breve que puede ser aplicado con un entrenamiento reducido y que, además de tener esta ventaja sobre muchas otras pruebas psicológicas, por su sencillez y brevedad, no resulta estresante para los ancianos y puede aplicarse a sujetos con niveles de capacidad muy diferentes.

El BRS es una escala de valoración que cubre varias áreas de discapacidad y cuyos datos otorga un observador externo que conozca bien la conducta del sujeto, por ejemplo cuidadores, enfermeras, familiares. La puntuación de la prueba da una medida del nivel global de discapacidad del sujeto.

Las puntuaciones individuales pueden agruparse en una escala de cinco niveles de puntuación que reflejan los grados de deterioro característicos de diversos grupos de ancianos. Ello permite interpretar el nivel de funcionamiento del sujeto en comparación con los niveles de dependencia asociados con grupos criterios que representan diversos niveles de necesidad de cuidado y dependencia.

Los índices más fiables de dependencia suelen obtenerse al tener en cuenta las dos puntuaciones totales, la puntuación total del CAS y la puntuación total del BRS. (Pattie 1979)

\*Inventario de depresión de Beck  
(Beck Depresión Inventory BDI/BDI-II)

El inventario de depresión de Beck (BDI) es una prueba autoaplicable de fácil aplicación con 21 reactivos, que aunque fue desarrollada originalmente para investigación se aplica ampliamente en el contexto clínico (Piotrowski y Lubin 1990). Fue revisado en 1996 (BDI-II) para ajustar los reactivos de manera que tuvieran una mayor cercanía a los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV (Asociación Psiquiátrica Americana 2000) manteniendo un formato de 21 preguntas. El BDI-II está diseñado de forma que es aplicable en pacientes hasta la edad de 80 años.

Cada reactivo se relaciona con un aspecto particular de la experiencia y los síntomas de la depresión, mientras mayor es el puntaje total, más deprimido se encontrará el paciente. Los puntos de corte que se incluyen en el manual del BDI-II son; depresión ausente o mínima: 0-13, depresión leve: 14-19, depresión moderada: 20-28, y depresión severa: puntaje igual o mayor a 29. Los autores indican que se pueden necesitar diferentes puntos de corte “basados en las características únicas de la muestra y del propósito de la utilización del BDI-II” (Beck 1996). Este grado de variación en los criterios de clasificación indica que estos criterios son sólo guías sobre las cuales se debe ejercitar el juicio clínico en los casos individuales.

Los puntajes del BDI de pacientes médicamente enfermos no se relacionaron con la habilidad cognitiva medida a través del minimal, aunque se observó una tendencia en pacientes mayores de 65 años (Cavanaugh 1983). Estos pacientes mayores de 65 años también mostraron una tendencia ( $p$  menor a 0.06) del BDI a presentar un puntaje mayor con el incremento de la edad.

El estudio de validación de la BDI fue realizada en Buenos Aires, Argentina, por Bonicatto y colaboradores en 1998. La consistencia interna de la BDI fue elevada (alfa de Cronbach= 0.87) resultado que es congruente con lo reportado en otros estudios realizados con muestras de sujetos no psiquiátricos en Norteamérica y Europa (rango de 0.73 a 0.92) (Beck y colaboradores 1988). Se obtuvo la validez concurrente correlacionando las puntuaciones obtenidas en el

BDI y las puntuaciones de la subescala de depresión del SCL-90. La correlación entre estos dos instrumentos fue significativa.

En el terreno psiquiátrico se considera que la BDI tiene una validez satisfactoria (Beck 1961). El estudio de validez y reproducibilidad en México fue realizado por Torres- Castillo y colaboradores en 1991. Utilizando un punto de corte de 14 se encontraron datos de sensibilidad de 0.86 y una especificidad de 0.86. En un estudio posterior en el que se realizó una estandarización del instrumento (Jurado 1998) se obtuvieron resultados estadísticos significativos que son compatibles con lo reportado en la bibliografía internacional, respecto a los meta- análisis reportados por el propio Beck en 1988.

### **Análisis estadístico**

Estadística descriptiva.

Correlación entre las variables cognoscitivas y el número de repetidos CAG (mediante Spearman).

Correlación entre el grado de dependencia y el número de repetidos CAG (mediante Spearman).

Correlación entre las variables cognoscitivas y la gravedad de la sintomatología depresiva (mediante Spearman).

Correlación entre las variables de grado de dependencia y los síntomas depresivos (mediante Spearman).

Correlación entre la edad de inicio de síntomas y el número de repetidos CAG (mediante Spearman).

Correlación entre las variables cognoscitivas y el tiempo de evolución (mediante Spearman).

Correlación entre las variables cognoscitivas y el grado de dependencia (mediante Spearman).

## V. RESULTADOS

De los 63 pacientes reclutados para su evaluación en la Unidad de Cognición y Conducta durante 4 años y medio, 30 fueron los que se incluyeron en el estudio.

El grupo estaba compuesto por 18 hombres y 12 mujeres, con un rango de edad de 16 a 69 años cuyas variables sociodemográficas se resumen en las tablas 1, 2 y 3.

**Tabla 1. Variables demográficas.**

Variable		N (%)
Género	Femenino	12 (40%)
	Masculino	18 (60%)
Estado civil	Soltero	10 (33.3%)
	Casado	20 (66.7%)
Condición laboral	Empleado	15 (50%)
	Desempleado	8 (26.7%)
	Hogar	7 (23.3%)

N= 30

**Tabla 2. Variables demográficas.**

Variable	Promedio +/- DE (rango)
Edad	43.53 +/- 13.53 (16 – 69)
Escolaridad	9.17 +/- 5.01 (0 – 18)

DE= Desviación estándar

**Tabla 3. Lugar de origen**

Estado	Número sujetos (%)
DF	15 (50%)
Estado de Mexico	6 (20%)
Guerrero	2 (6.7%)
Morelos	2 (6.7%)
Oaxaca	3 (10%)
Veracruz	2 (6.7%)

Los promedios de repetidos de los alelos normal y mutado 4p16.3 se especifican en la tabla 4.

**Tabla 4. Características genéticas de la muestra**

Variable	Promedio número de tripletes repetidos +/- DE (rango)
Alelo normal	19.47 DE 3.43(14-31)
Alelo mutado	48.47 DE 8.70 (41-71)

El promedio de inicio de edad de la enfermedad fue de 37.40 DE 13.16 (12-59).

El promedio de la escala de valoración de la conducta (BRS) del Clifton fue de 7.40 DE 6.11 (0-22), puntaje considerado como “Deterioro ligero” (Tabla 5).

El promedio de la escala de evaluación cognitiva (CAS) del Clifton fue de 26.97 DE 5.70 (10-36), puntaje considerado como “Deterioro medio o moderado” (Tabla 5).

El promedio de los resultados del IQCODE fue de 2.78, es decir, sin deterioro (Tabla 5).

El promedio del minimal de 22.73 se considera como con deterioro leve asumiendo el punto de corte convencional en 23 puntos (Tabla 5).

**Tabla 5. Características neuropsicológicas de la muestra**

Instrumento	Subtest	Promedio +/- DE (rango)
Clifton	BRS	7.40 DE 6.11 (0-22)
	CAS	26.97 DE 5.70 (10-36)
IQCODE		2.78 DE .965 (1-4.4)
Minimal		22.73 DE 4.73 (6-29)
COGNISTAT	Orientación	10.70 DE 2.34 (2-12)
	Atención	4.13 DE 1.48 (1-8)
	Comprensión	4.73 DE 1.23 (2-6)
	Repetición	9.57 DE 2.81 (2-12)
	Nominación	7.2 DE 1.19 (4-8)
	Habilidades visoconstructivas	2.78 DE 2.18 (0-6)
	Memoria	3.6 DE 8.08 (0-11)
	Cálculo	2.2 DE 1.06 (1-4)
	Analogías	4.03 DE 2.61 (0-8)
Juicio	3.83 DE 1.51 (0-6)	

El promedio del Inventario de depresión de Beck en la muestra fue 14.73 lo cual corresponde a la categoría de depresión moderada (Tabla 6).

**Tabla 6. Inventario de Depresión de Beck**

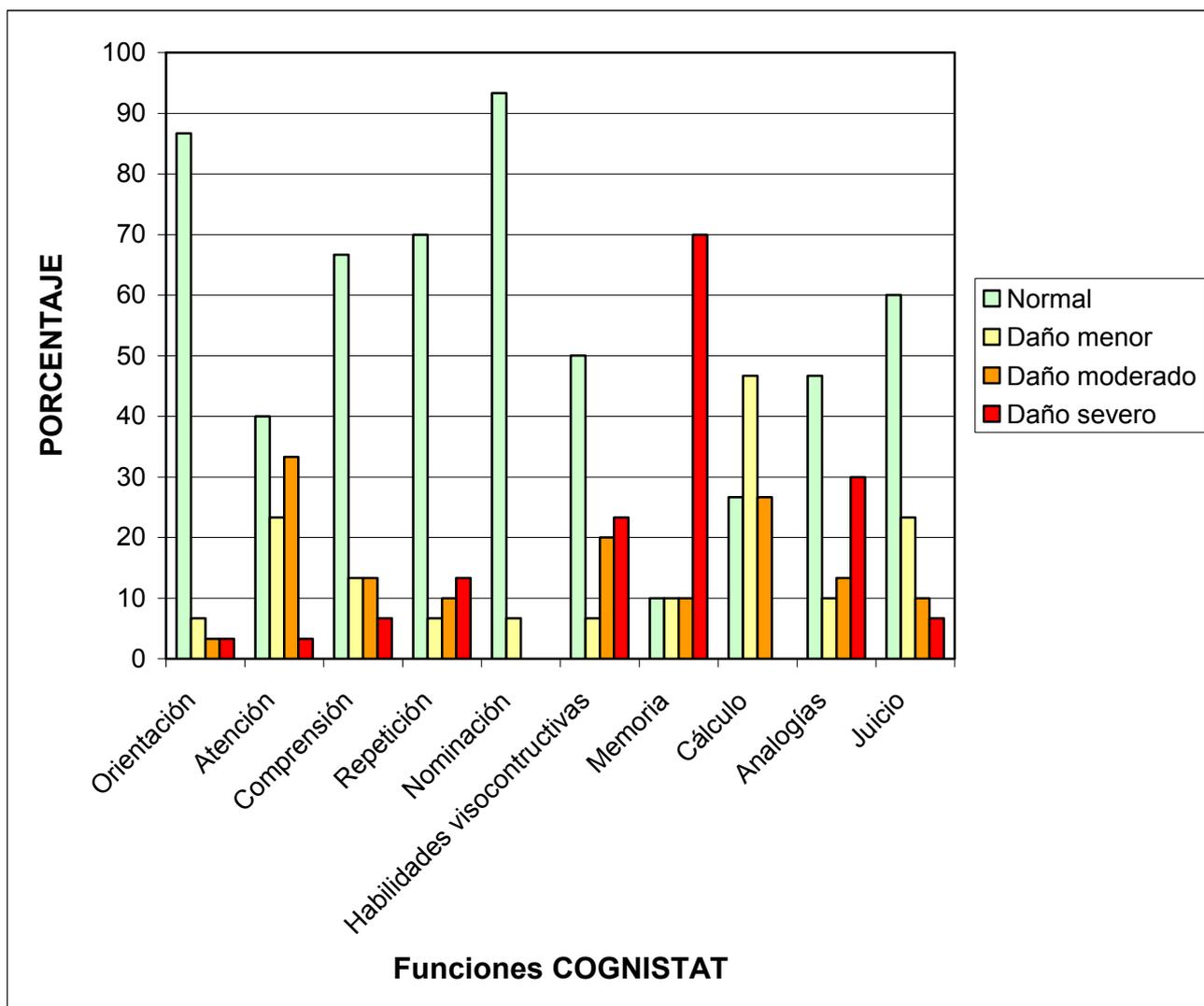
<b>Variable</b>	<b>Promedio +/- DE (rango)</b>
Beck total	14.73 DE 10.57 (0-39)

Se encontró que la gran mayoría de los sujetos presentaba por lo menos alguna alteración en el área cognoscitiva, identificada mediante el COGNISTAT. En la Tabla 7 y en la Gráfica 1 se observa que la función más frecuente y más severamente afectada fue la memoria ya que sólo el 10% de la muestra se encontraba sin afectación y de los afectados el 70% se encontró con daño severo. La función más conservada fue la nominación ya que el 93.3% de la muestra resultó con esta función dentro de la normalidad.

**Tabla 7. Severidad de afectación en subescalas del COGNISTAT**

<b>Función</b>	<b>Normal</b>	<b>Alterado</b>	<b>Daño menor</b>	<b>Daño moderado</b>	<b>Daño severo</b>
Orientación	26 (86.7%)	4 (13.3%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Atención	12 (40%)	18 (60%)	7 (23.3%)	10 (33.3%)	1 (3.3%)
Comprensión	20 (66.7%)	10 (33.3%)	4 (13.3%)	4 (13.3%)	2 (6.7%)
Repetición	21 (70%)	9 (30%)	2 (6.7%)	3 (10%)	4 (13.3%)
Nominación	28 (93.3%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Habilidades visoconstructivas	15 (50%)	15 (50%)	2 (6.7%)	6 (20%)	7 (23.3%)
Memoria	3 (10%)	27 (90%)	3 (10%)	3 (10%)	21 (70%)
Cálculo	8 (26.7%)	22 (73.3%)	14 (46.7%)	8 (26.7%)	0 (0%)
Analogías	14 (46.7%)	16 (53.3%)	3 (10%)	4 (13.3%)	9 (30%)
Juicio	18 (60%)	12 (40%)	7 (23.3%)	3 (10%)	2 (6.7%)

**Gráfica 1. Grado de deterioro en las subescalas del COGNISTAT**



El resultado del Inventario de depresión de Beck (Tabla 8) muestra la presencia de síntomas depresivos en el 60% de la muestra, encontrando 30% de la muestra en las categorías de depresión moderada y severa.

**Tabla 8. Severidad de síntomas depresivos (Inventario de depresión de Beck)**

Severidad	Número (%)
Sin síntomas depresivos	12 (40%)
Con síntomas depresivos	18 (60%)
Grado leve	9 (30%)
Grado moderado	5 (16.7%)
Grado severo	4 (13.3%)

El MMSE detecta 80% de la muestra con deterioro cognoscitivo (Tabla 9).

**Tabla 9. Deterioro cognoscitivo MMSE**

<b>Grado de deterioro</b>	<b>Número (%)</b>
Sin deterioro	6 (20%)
Con deterioro	24 (80%)

El IQCODE detecta que en el 53.3% de la muestra el familiar reportó algún grado de deterioro, correspondiendo el 20% de la muestra con probable demencia (Tabla 10).

**Tabla 10. Deterioro cognoscitivo IQCODE**

<b>Grado de deterioro</b>	<b>Número (%)</b>
Sin deterioro	14 (46.7%)
Con algún grado de deterioro	16 (53.3%)
Deterioro detectado-no demencia	10 (33.3%)
Probable demencia	6 (20%)

La subescala cognoscitiva del Clifton (CAS) mostró algún grado de deterioro en el 63.3% de la muestra. No se detectó deterioro grave en ningún sujeto (Tabla 11).

**Tabla 11. Deterioro cognoscitivo Clifton CAS**

<b>Grado de deterioro</b>	<b>Número (%)</b>
Sin deterioro	11 (36.7%)
Con algún grado de deterioro	19 (63.3%)
Deterioro ligero	13 (43.3%)
Deterioro medio	4 (13.3%)
Deterioro acusado	2 (16.7%)
Deterioro grave	0 (0%)

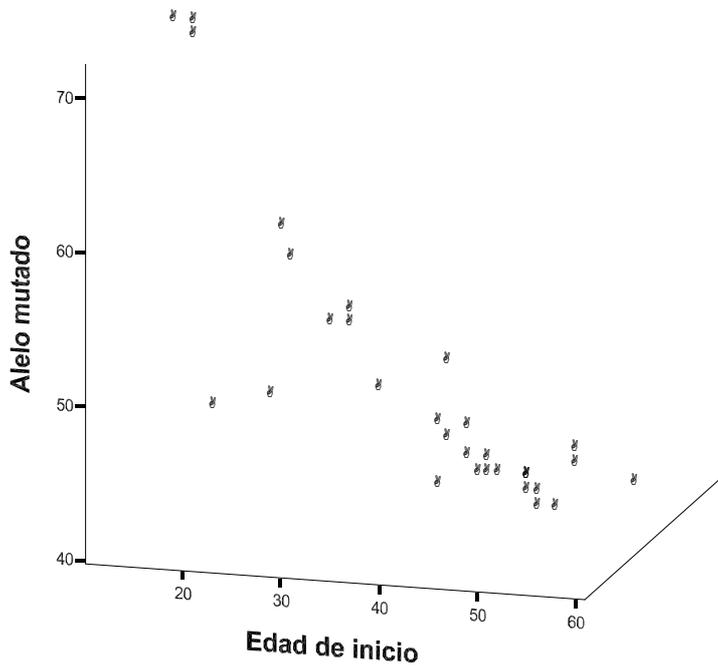
La subescala conductual del Clifton (BRS) muestra algún grado de deterioro en el 66.6% de la muestra (Tabla 12).

**Tabla 12. Alteraciones conductuales Clifton BRS**

<b>Grado de deterioro</b>	<b>Número (%)</b>
Sin deterioro	10 (33.3%)
Con algún grado de deterioro	20 (66.7%)
Deterioro ligero	7 (23.3%)
Deterioro medio	6 (20%)
Deterioro acusado	5 (16.7%)
Deterioro grave	2 (6.7%)

Se encontró correlación inversa entre el número de tripletes repetidos CAG y la edad del inicio de los síntomas de la enfermedad (Gráfica 2 y Tabla 13).

**Gráfica 2. Correlación entre el número de tripletes repetidos y la edad en el inicio de los síntomas de la enfermedad.**



**Tabla 13. Correlación entre edad de inicio y tripletes repetidos en alelo mutado.**

	<b>Expansión de alelo mutado</b>
<b>Edad de inicio</b>	$r = -.818$ $p = <.001$

No se encontró correlación entre la severidad de síntomas depresivos según el Inventario de Depresión de Beck y el deterioro cognoscitivo (Tabla 14).

**Tabla 14. Correlación entre Inventario de Depresión de Beck y escalas para valoración cognoscitiva.**

	MMSE	Clifton- CAS	IQCODE	Global Cognistat
<b>Inventario de Depresión de Beck</b>	r = .032 p = .868	r = -.124 p = .513	r = .096 p = .613	r = -.093 p = .627

Se encontró que IQCODE, CLIFTON -CAS, MMSE y COGNISTAT mostraron un alto grado de correlación entre sí. En todos los casos la correlación fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ , Prueba de Spearman)( Tabla 15).

**Tabla 15. Correlaciones concurrentes significativas en variables cognoscitivas**

	IQCode	Clifton- CAS	MMSE	Global Cognistat
<b>IQCode</b>	-	r = -.406 p = .026	r = -.360 p = .051 NS	r = -.322 p = .083
<b>Clifton CAS</b>	r = -.406 p = .026	-	r = .817 p < .001	r = .825 p < .001
<b>MMSE</b>	r = .360 p = .051 NS	r = .817 p < .001	-	r = .854 p < .001
<b>Global Cognistat</b>	r = -.322 p = .083	r = .825 p < .001	r = .854 p < .001	-

NS: No significativo

El tiempo de evolución se correlacionó significativamente con el deterioro cognoscitivo (Tabla 16).

**Tabla 16. Correlaciones significativas entre tiempo de evolución de la EH y función cognoscitiva.**

	Clifton- CAS	IQCode	Global Cognistat
<b>Tiempo de evolución</b>	r = -.420 p = .021	r = .435 p = .016	r = -.475 p = .008

Se encontró correlación significativa entre el tiempo de evolución y la función motora (Tabla 17).

**Tabla 17. Correlación significativa entre tiempo de evolución y función motora.**

	<b>UHDRS motor</b>
<b>Tiempo de evolución</b>	r = .515 p = .017

Se encontró correlación entre el grado de dependencia y la función cognoscitiva (Tabla 18).

**Tabla 18. Correlaciones significativas entre grado de dependencia según Clifton CAS y variables cognoscitivas**

	<b>IQCode</b>	<b>Global Cognistat</b>	<b>MMSE</b>
<b>Clifton-CAS</b>	r = -.455 p = .011	r = .825 p < .001	r = .817 p < .001

Se encontró correlación entre el grado de dependencia y el tiempo de evolución (Tabla 19).

**Tabla 19. Correlación significativa entre grado de dependencia según Clifton CAS y tiempo de evolución**

	<b>Tiempo de evolución</b>
<b>Clifton CAS</b>	r = -.420 p = .021

Se encontró correlación entre el grado de dependencia y la función motora según UHDRS (Tabla 20).

**Tabla 20. Correlaciones significativas entre grado de dependencia según Clifton CAS y función motora**

	<b>UHDRS motor</b>
<b>Clifton CAS</b>	r = -.782 p < .001

## **VI. DISCUSIÓN**

A pesar de que se han realizado varios estudios con respecto a las alteraciones cognitivas en la EH, algunos muestran resultados contradictorios y no se cuenta con experiencia en México en este sentido. Hasta la fecha, no existe un consenso sobre la batería de evaluación más adecuada en estos pacientes.

En nuestra investigación encontramos un promedio de edad de inicio similar al reportado en la literatura. La mayoría de sujetos eran del género masculino, lo que puede deberse al tamaño de la muestra.

Se ha reportado que los trastornos cognoscitivos se presentan de manera universal en la EH (Shannon 2004) lo que concuerda con nuestros hallazgos ya que la gran mayoría de los pacientes cursaba con algún trastorno en las funciones cognitivas. La frecuencia encontrada resalta la importancia que este tipo de síntomas tiene en la población de pacientes con EH.

Se ha considerado que el signo cognoscitivo más temprano es el síndrome disejecutivo, que determina alteraciones en la organización, planeación, establecimiento de prioridades, predicción de resultados de un comportamiento determinado, aprendizaje por error, control de impulsos y resolución de problemas. (Shannon 2004). En nuestro estudio no se investigó el orden cronológico en el que aparecieron los síntomas cognoscitivos, sin embargo las alteraciones cognitivas más frecuentemente encontradas fueron en; memoria (90%), cálculo (73.3%), atención (60%), analogías (53,3%) y habilidades visoconstructivas (50%). Las funciones cognitivas con daño severo fueron; memoria (70%), analogías (30%), habilidades visoconstructivas (23.3%), y repetición (13.3%).

A pesar del deterioro antes mencionado el 50% de la muestra se encontraba empleado en algún tipo de trabajo. Consideramos necesario especificar el nivel de desempeño requerido en dichos empleos ya que existe la posibilidad de que los resultados obtenidos se deban a un contexto de tolerancia a la enfermedad.

Existe una alteración predominante en la función atencional-ejecutiva, que es compatible con la patología frontoestriatal de los pacientes con EH (Ho 2003). En las etapas tempranas de la EH la patología inicia en la parte dorsal del núcleo caudado, que forma parte del circuito de la corteza frontal dorsolateral y de ahí gradualmente se extiende más allá del sistema frontoestriatal. Los estudios estructurales y funcionales han mostrado que las alteraciones en la función ejecutiva en etapas tempranas de la EH se relacionan a estas alteraciones frontoestriatales (Hedreen 1995, Sanchez Pernaute 2000, Audenaert 2000)

Por otra parte, las funciones cognitivas más conservadas en nuestra serie fueron; nominación (93.3%), orientación (86.7%) y repetición (70%).

Como ha sido reportado por Gómez- Tortosa y colaboradores en 1998, en nuestra investigación se encontró correlación inversa entre el número de tripletes repetidos y la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad y, también como ha sido reportado en otras poblaciones (Jason 1997) no hubo correlación entre los síntomas cognoscitivos y el número de repeticiones de los tripletes CAG. Tampoco se encontró correlación entre el grado de dependencia según los Procedimientos de evaluación para ancianos de Clifton y el número de repetidos CAG.

Como fue reportado por Jason y colaboradores (1997), el deterioro cognoscitivo en los pacientes con EH se correlacionó con el número de años de evolución de la enfermedad pero no con la edad de inicio. En la gran mayoría de los casos el estado de ánimo no se asoció con el desempeño cognoscitivo. En la muestra de Jason y colaboradores el deterioro cognoscitivo comenzó antes del inicio clínico de la EH y se correlacionó con el número de repeticiones de trinucleótidos. El deterioro cognoscitivo tiene una relación directa con el número de años de evolución de la enfermedad, aunque hay evidencia de que la presencia de mayor número de repeticiones CAG se asocia con un deterioro más rápido.

Dado que ocurren trastornos afectivos mayores en el 38% de los pacientes con EH, (DiMaio1993b) se debe investigar la presencia de síntomas depresivos y su posible asociación con el deterioro cognoscitivo. Por este motivo aplicamos el Inventario de depresión de Beck sin encontrarse correlación entre la severidad de los síntomas depresivos y el deterioro cognoscitivo. Además no se encontró correlación entre la severidad de los síntomas depresivos y el grado de dependencia según los Procedimientos para ancianos de Clifton.

Los hallazgos con respecto a la correlación entre los síntomas cognoscitivos y el grado de dependencia o alteración en la funcionalidad, han sido descritos en otros estudios (Nehl 2004, Hamilton 2003). Existe la posibilidad de que estrategias compensatorias permitan una mayor funcionalidad y que esto repercuta en la calidad de vida del paciente y sus familiares.

Las alteraciones mnemónicas en la EH han sido estudiadas ampliamente. Estas pueden aparecer desde estadios preclínicos de la enfermedad, sin embargo algunos autores apuntan que estas aparecen más bien en estadios iniciales y que las alteraciones de memoria en la EH se deben más a un fallo en los procesos de recuperación de la información que en los de codificación o almacenamiento. (Arango, 2003)

Se ha comunicado que estos pacientes presentan alteraciones visoconstructivas y de coordinación vasomotora (Arango 2003)

Las alteraciones de atención y concentración han sido otras de las características consideradas típicas en el deterioro cognoscitivo en la EH, sin embargo no suelen ser homogéneas ni específicas, ya que se han descrito una amplia variedad de problemas atencionales como déficit de atención focalizada, atención selectiva y atención dividida. Tales diferencias pueden deberse al distinto grado de demencia de los sujetos estudiados, las diferentes pruebas realizadas y el distinto modelo atencional planteado en cada caso (Arango, 2003).

En varios estudios se ha sugerido que las alteraciones cognoscitivas y comportamentales que suelen aparecer en sujetos con EH son similares a las

que presentan las personas con lesiones localizadas en los lóbulos frontales y sus conexiones con áreas subcorticales. Algunos de los principales problemas cognitivos asociados a alteraciones en las funciones ejecutivas en sujetos con EH son las siguientes: problemas de atención concentración, déficit para organizar, secuenciar y planificar, falta de flexibilidad cognitiva y comportamental y déficit de razonamiento y fluidez verbal.

A diferencia del estudio de Arango, en nuestra serie no se encontró que la nominación sea un rasgo frecuente o de severidad significativa.

Es probable que otras funciones cognoscitivas se afecten cuando la enfermedad progresa especialmente hacia el complejo hipocampal y hacia los lóbulos temporales (Ho 2003).

Se han reportado alteraciones en el procesamiento de las emociones y cambios cognoscitivos que de manera predominante dependen de funciones ejecutivas frontales así como alteraciones en la memoria como resultado de una codificación ineficiente y de alteraciones en las estrategias de recuperación de la información más que una falla primaria de retención (Snowden 2003).

Se ha sugerido que las habilidades cognitivas para dirigir la atención y para la planeación se relaciona con la habilidad para llevar a cabo de manera exitosa actividades cotidianas.

Gómez-Tortosa y colaboradores (1998), describieron una población de pacientes con EH en la que el estado cognoscitivo de los pacientes con EH juvenil se encontró mejor preservado a pesar de tener mayor expansión de tripletes. Las alteraciones cognoscitivas en pacientes con EH juvenil y de inicio tardío difirieron en la severidad de las alteraciones visuales y frontales. La alteración funcional en los pacientes con EH de inicio tardío parece depender más del estado cognoscitivo global, mientras que en los pacientes con EH juvenil está condicionado por el déficit motor y las alteraciones frontales. El número de repeticiones de los tripletes CAG disminuyó progresivamente conforme fue más tardío el inicio de la enfermedad y el mayor número de repeticiones se correlacionó con presentar características acinéticas pero no con el desempeño cognoscitivo.

Dadas las aferencias y eferencias de los núcleos de la base, no es sorprendente que tanto síntomas cognitivos como psiquiátricos sean frecuentes en la EH. El circuito subcortical dorsolateral se proyecta desde las regiones dorsal, anterior y lateral de la corteza prefrontal a través de la porción dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado, hacia los núcleos ventral anterior y dorso medial del tálamo y forma parte de procesos cognoscitivos complejos que incluyen la memoria de trabajo, generación de conductas y la capacidad de fijar y cambiar de un estímulo a otro. Las alteraciones en las funciones ejecutivas también afectan varios aspectos del control emocional y conductual (Paulsen, 2001).

El circuito orbitofrontal se proyecta desde la corteza orbitofrontal lateral y anterior a través de la porción ventromedial del núcleo caudado a los núcleos ventral anterior y dorso medial del tálamo, y se ha asociado con trastornos tales como depresión y trastorno obsesivo compulsivo. La mayor parte de la literatura ha reportado que en casi todos los casos, los síntomas depresivos se presentaron de forma simultánea o antes que las alteraciones motoras de la EH, lo que sugiere que la depresión en la EH es probablemente debida al proceso mismo de la enfermedad (Paulsen, 2001).

El circuito frontal medial se proyecta desde los territorios corticales paralímbicos (corteza orbitofrontal posteromedial y cíngulo anterior) a través del núcleo accumbens a los núcleos dorsomediales del tálamo y tiene un rol en la respuesta de inhibición. La disfunción del circuito medial produce apatía, la cual tiende a incrementarse en el curso de la EH (Paulsen, 2001).

El lóbulo temporal es una estructura integrante de los circuitos corticoestriatales en los que se encuentran áreas que desempeñan un papel importante en el procesamiento visual, incluida la memoria a corto plazo. Incluso en los estadios precoces de la enfermedad es posible encontrar alteraciones en el reconocimiento visual en tareas que requieren la memorización de patrones visuales complejos (Lawrence, 1996) o el reconocimiento de ciertas expresiones faciales como el disgusto (Sprengelmeyer, 1996). Estas alteraciones se han atribuido a la afectación de la cola del núcleo caudado -que envía eferencias a regiones temporales-

(Sprengelmeyer, 1996) y a la reducción de los receptores D1 en los lóbulos temporales de los pacientes con esta enfermedad.

Todos estos hallazgos son consistentes con las alteraciones histopatológicas de la enfermedad, que progresa en el núcleo caudado de medial a lateral y de dorsal hacia ventral, posiblemente repercutiendo en los circuitos orbitofrontal y dorsolateral antes que en el cíngulo anterior (Paulsen, 2001).

## VII. CONCLUSIONES

Los síntomas cognoscitivos en la población estudiada tienen una prevalencia similar a la reportada previamente en la literatura.

Las alteraciones cognoscitivas más frecuentemente encontradas fueron; memoria (90%), cálculo (73.3%), atención (60%), analogías (53,3%) y habilidades visoconstructivas (50%).

Las funciones cognoscitivas más severamente afectadas fueron; memoria (70% daño severo), analogías (30% daño severo), habilidades visoconstructivas (23.3% daño severo), y repetición (13.3% daño severo).

Las funciones cognoscitivas más frecuentemente conservadas fueron; nominación (93.3%), orientación (86.7%) y repetición (70%).

Se encontró una correlación inversa entre el número de tripletes repetidos y la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad.

No se encontró correlación entre:

- Los síntomas cognoscitivos y el número de repeticiones de los tripletes CAG.
- La severidad de los síntomas depresivos según el Inventario de Beck y el deterioro cognoscitivo.
- La severidad de los síntomas depresivos según el inventario de Beck y el grado de dependencia.
- E l grado de dependencia según Clifton y el número de repetidos CAG.

Se encontró correlación entre los síntomas cognoscitivos y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Se encontró correlación entre los síntomas cognoscitivos y el grado de dependencia.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Las evaluaciones realizadas en este protocolo de investigación son parte del procedimiento clínico- diagnóstico que habitualmente se lleva a cabo en estos pacientes. No obstante, se le pedirá al paciente y/o familiar su autorización a través de un consentimiento informado, en el que se describe el objetivo principal de la investigación y la confidencialidad del manejo de los datos.

## VIII. REFERENCIAS

- 1) Albin RL, Reiner A, Anderson KD, Dure LSt, Handelin B, Balfour R, et al. Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 1992;31(4):425-30.
- 2) American Psychiatric Association. Handbook of Psychiatric Measures. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
- 3) Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. [Clinical and neuropsychological characteristics of Huntington's disease: a review]. *Rev Neurol* 2003;37(8):758-65.
- 4) [Arango-Lasprilla JC](#), [Iglesias-Dorado J](#), [Moreno S](#), [Lopera F](#). [A neuropsychological study of Huntington's disease in families in Antioquia, Colombia] *Rev Neurol*. 2003 Jul 1-15;37(1):7-13.
- 5) Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory (BDI). In: Rush A.J. ed. Handbook of Psychiatric Measures. Washington. American Psychiatric Association: 2000. 519-523.
- 6) Beniczky S, Keri S, Antal A, Jakab K, Nagy H, Benedek G, et al. Somatosensory evoked potentials correlate with genetics in Huntington's disease. *Neuroreport* 2002;13(17):2295-8.
- 7) Brandt J, Butters N. The neuropsychology of Huntington's disease. *TINS*. 1986 March; 118-120.
- 8) Brandt J, Bylsma FW, Gross R, Stine OC, Ranen N, Ross CA. Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology* 1996;46(2):527-31.
- 9) Caine ED, Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1983;140(6):728-33.
- 10) Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(4):219-26.
- 11) Creighton S, Almqvist EW, MacGregor D, Fernandez B, Hogg H, Beis J, et al. Predictive, pre-natal and diagnostic genetic testing for Huntington's disease: the experience in Canada from 1987 to 2000. *Clin Genet* 2003;63(6):462-75.

- 12) Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41(8):874-9.
- 13) Cummings JL. Behavioral and Psychiatric Symptoms Associated with Huntington's Disease. In: Weiner WJ and Lang AE eds. Behavioral Neurology of Movement Disorders. New York. Raven Press Ltd: 1995:179- 186.
- 14) Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993;30(4):293-5.
- 15) Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *J Med Genet* 1993;30(4):289-92.
- 16) Feigin A, Leenders KL, Moeller JR, Missimer J, Kuenig G, Spetsieris P, et al. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J Nucl Med* 2001;42(11):1591-5.
- 17) Fernández-Leite J. La enfermedad de Huntington: una visión biomolecular. *Rev Neurol*. 2001; 32(8): 762- 767.
- 18) Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL, Palmer EP, Saint-Hilaire M, Shannon K, et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant* 2000;9(2):273-8.
- 19) Glosser G. Neurobehavioral aspects of movement disorders. *Neurol Clin* 2001;19(3):535-51, v.
- 20) Goellner GM, Rechsteiner M. Are Huntington's and polyglutamine-based ataxias proteasome storage diseases? *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(5):562-71.
- 21) Gomez-Tortosa E, del Barrio A, Garcia Ruiz PJ, Pernaute RS, Benitez J, Barroso A, et al. Severity of cognitive impairment in juvenile and late-onset Huntington disease. *Arch Neurol* 1998;55(6):835-43.
- 22) Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, Gamst A, Paulsen JS, Jerkins S, et al. Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(1):120-2.

- 23)Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001;57(3):397-404.
- 24)Jason GW, Suchowersky O, Pajurkova EM, Graham L, Klimek ML, Garber AT, et al. Cognitive manifestations of Huntington disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Arch Neurol* 1997;54(9):1081-8.
- 25)Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989;19(4):1015-22.
- 26)Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med* 1994;24(1):145-53.
- 27)[Kirkwood SC](#), [Su JL](#), [Conneally P](#), [Foroud T](#) Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol*. 2001 Feb;58(2):273-8.
- 28)Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996;119 ( Pt 5):1633-45.
- 29)Lawrence AD, Sahakian BJ, Robbins TW. Cognitive functions and corticoestriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 379-88.
- 30)Leite JF. La enfermedad de Huntington: una visión biomolecular. *Rev Neurol*. 2001; 32 (8): 762-767.
- 31)Leroi I, Michalon M. Treatment of the psychiatric manifestations of Huntington's disease: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1998;43(9):933-40.
- 32)Marcotte TD, van Gorp W, Hinkin CH, Osato S. Concurrent validity of the Neurobehavioral Cognitive Status Exam subtests. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19(3):386-95.
- 33)Mitrushina M, Abara J, Blumenfeld A. Aspects of validity and reliability of the Neurobehavioral Cognitive Status Examination (NCSE) in assessment of psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 1994;28(1):85-95.

- 34) Morris M. Dementia and Cognitive Changes in Huntington's Disease. In: Weiner WJ and Lang AE eds. Behavioral Neurology of Movement Disorders. New York. Raven Press Ltd: 1995: 187- 200.
- 35) Mulligan R, Mackinnon A, Jorm AF, Giannakopoulos P, Michel JP. A comparison of alternative methods of screening for dementia in clinical settings. *Arch Neurol* 1996;53(6):532-6
- 36) Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001;16(8):439-45.
- 37) Nance MA, Myers RH. Juvenile onset Huntington's disease--clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7(3):153-7.
- 38) Nehl C, Paulsen JS. Cognitive and psychiatric aspects of Huntington disease contribute to functional capacity. *J Nerv Ment Dis* 2004;192(1):72-4.
- 39) Northern California Neurobehavioral Group, Inc. Neurobehavioral Cognitive Status Examination (NCSE or COGNISTAT) In: Rush A.J. ed. Handbook of Psychiatric Measures. Washington. American Psychiatric Association: 2000. 434-438.
- 40) Pattie AH, Gilleard CJ. (1979). Manual of the Clifton Assessment Procedure for the Elderly (CAPE). Sevenoaks: Hodder & Stoughton Educational.
- 41) Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(3):310-4.
- 42) Redondo Verge L, Brown RG, Chacon J. [Executive dysfunction in Huntington's disease]. *Rev Neurol* 2001;32(10):923-9.
- 43) Redondo-Verge L. [Cognitive deterioration in Huntington disease]. *Rev Neurol* 2001;32(1):82-5.
- 44) Sawa A, Tomoda T, Bae BI. Mechanisms of neuronal cell death in Huntington's disease. *Cytogenet Genome Res* 2003;100(1-4):287-95.
- 45) Shannon K.M. Huntington's disease and other coreas. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. Movement Disorders. 2004; 10(3):65-88.

- 46) [Schapiro M](#), [Cecil KM](#), [Doescher J](#), [Kiefer AM](#), [Jones BV](#). MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr Radiol*. 2004 Aug;34(8):640-3.
- 47) Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(4):241-6.
- 48) Shoulson I. Huntington's disease. A decade of progress. *Neurol Clin* 1984;2(3):515-26.
- 49) Siesling S, Vegter-van de Vlis M, Losekoot M, Belfroid RD, Maat-Kievit JA, Kremer HP, et al. Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):54-9.
- 50) Squitieri F, Berardelli A, Nargi E, Castellotti B, Mariotti C, Cannella M, et al. Atypical movement disorders in the early stages of Huntington's disease: clinical and genetic analysis. *Clin Genet* 2000;58(1):50-6.
- 51) The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72(6):971-83.
- 52) Thompson JC, Snowden JS, Craufurd D, Neary D. Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):37-43.
- 53) Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP, Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44(6):559-77.
- 54) Winograd-Gurvich CT, Georgiou-Karistianis N, Evans A, Millist L, Bradshaw
- 55) JL, Churchyard A, et al. Hypometric primary saccades and increased variability in visually-guided saccades in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41(12):1683-92.

## **IX. APENDICES**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

Esta es una invitación para que usted participe voluntariamente en un protocolo de investigación. Por favor lea atentamente la información aquí contenida antes de dar su consentimiento para participar o no en el estudio.

Título del estudio: ALTERACIONES COGNOSCITIVAS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Nombre del Investigador: \_\_\_\_\_

- 1.- El propósito de este estudio es evaluar los síntomas cognoscitivos en los pacientes con enfermedad de Huntington.
2. La evaluación a la que usted será sometido contiene distintas pruebas neuropsicológicas y psiquiátricas que se llevan a cabo en un consultorio convencional.
- 3.- Su participación en este estudio es voluntaria. Así como usted está en plena libertad de participar, también puede salirse del estudio en cualquier momento sin ninguna penalidad. Su tratamiento médico no se verá perjudicado en el caso de que usted decida no participar en el estudio o decida salir del estudio ya iniciado
- 4.- Usted puede hacer todas las preguntas que juzgue necesarias antes de decidir participar en el estudio, así como en cualquier momento durante las evaluaciones.
- 5.- Su identidad se mantendrá en confidencialidad. Los resultados del estudio podrán ser publicados sin revelar su nombre.

## CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ CON MI FIRMA, ESTOY DE ACUERDO EN PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN ESTE ESTUDIO (O EN SU CASO PERMITIR QUE EL FAMILIAR A MI CARGO PARTICIPE).

Declaro que entendí toda la información referente a este estudio y que todas mis preguntas fueron contestadas por el equipo médico.

_____	_____	_____
Nombre de quien autoriza:	Firma	Lugar y fecha

_____	_____	_____
Nombre del médico:	Firma	Lugar y fecha

_____	_____	_____
Nombre del testigo 1.	Firma	Lugar y fecha

_____	_____	_____
Nombre del testigo 2.	Firma	Lugar y fecha