



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
División de estudios profesionales

**“FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO, NEUROPSIQUIÁTRICO
Y NÚMERO DE TRIPLETES CITOCINA-ADENINA-GUANINA
EN RELACIÓN CON LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A

GUADALUPE DEL MAR GARZA VÁZQUEZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MARÍA ESTHER GÓMEZ PÉREZ

REVISORA DE TESIS: MTRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ

SINODALES: MTRA. VERÓNICA DEL CONSUELO ALCALÁ HERRERA

LIC. ASUCENA LOZANO GUTIÉRREZ

DR. OCTAVIO CÉSAR GARCÍA GONZÁLEZ



**Facultad
de Psicología**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dedicatoria

A ti madre por haberme dado desde el primer día todo el amor que te fue posible, y por impulsarme para que cumpliera mis metas, en especial esta. No me alcanzarían las palabras para agradecer tu incondicional entrega y dedicación. Te dedico este trabajo con todo mi amor, estés en donde estés mami, te amo por siempre!

A ti padre por haberme inculcado con amor y con tu ejemplo los valores y cimientos necesarios para cumplir mis objetivos, por transmitirme lo mejor de ti y por ser mi mayor ejemplo a seguir. Me siento afortunada de ser tu hija. Te quiero de aquí hasta el infinito!

A mis tíos Jovita y Mario R. por abrirme las puertas de su casa y de su corazón para que lograra este objetivo, estaré eternamente agradecida con Uds., especialmente contigo madrina que con tu luz y bondad iluminas mis días. Ocupas un lugar muy importante en mi vida y mi corazón. Gracias por todo!!

A ti carnñ (Mario A.) por dejarme ser tu hermana, y porque sé que nos tenemos el uno al otro. Te quiero broo!!

A mi tío Juan Carlos, tía Concha, a mis primos que son como mis hermanos, Conchi, José Carlos e Irving, y a mis sobrinos Jeni, Dayan, Esgardo y Lizander por darme un cariño incondicional y puro, siempre están en mi corazón, los amo!

A mi tía Celia, tía Blanca, Tía Jovita y tía Rosita simplemente porque las considero como una segunda madre y siento un profundo amor por Uds. Gracias por su apoyo y quererme desde siempre.

A Silvia por ser mi cómplice, amiga, prima, compañera, pero sobre todo por ser como una hermana, love ya!

A mis primas Fabi y Jeni porque las vi nacer y las quiero como mis hermanas menores.

A mis primos Julio, Netzar, Lucy y Mireya porque han sido como los hermanos mayores que nunca tuve.

A kena y a Cande por permitirme entrar en sus vidas y por ofrecerme su cariño, les dedico este trabajo con amor.

A mi tía Tita, Tía Maru y a mis primas Karla y Paola porque son parte importante de mi vida y cada una tiene un lugar especial en mi corazón.

A la familia Vázquez y familia Garza porque gran parte de lo que soy es gracias a ustedes y al amor que siempre me han brindado, los amo!!

Agradecimientos

A la universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de cumplir uno de mis objetivos más importantes a través de una educación de alto nivel.

A la Facultad de Psicología y a los profesores que con dedicación y amor a la máxima casa de estudios contribuyeron a mi formación profesional.

A la Dra. María Esther Gómez Pérez por ser más que una tutora, y haberme guiado y aconsejado en momentos importantes de mi vida, tanto profesionales como personales. Eres un gran ejemplo a seguir en todos los ámbitos; ha sido una bendición y una fortuna conocerte, gracias por todo!!

A la Mtra. Ana Ruth Díaz Victoria por sus invaluable enseñanzas y por ser una fuente de inspiración en mi vida profesional.

A mi revisora, la Mtra. Itzel Galán, por sus acertadas aportaciones que permitieron mejorar este trabajo.

A mis sinodales, el Dr. Octavio García y las psicólogas Asucena Lozano y Verónica Alcalá porque con sus observaciones y contribuciones enriquecieron el presente trabajo.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, especialmente a la unidad de cognición y conducta por permitirme llevar a cabo la investigación y darme la oportunidad de crecer profesional y personalmente. Al departamento de genética del INNN por contribuir a la realización de este trabajo.

A mi amiga y colega Ximena Moreno por impulsarme y apoyarme siempre, gracias por esta bonita amistad que nació desde que te conocí. A Dianita, Fabi, Violeta y Andrea por ser excelentes compañeras pero sobre todo por permitirme ser su amiga. A Sofy por motivarme con su ejemplo y a Liz por mostrarme el lado weird de la vida jaja. La estancia en el INNN no hubiese sido la misma sin Uds. Las quiero!!

A mis amigas de siempre: Elisa, Deya, Karla, Kenia y Fany por estar en las buenas y en las malas y mostrarme el valor de la verdadera amistad. Han sido un apoyo importante en mi vida, y más que amigas son parte de mi familia.

A Diego (guayabín) que desde un inicio se ganó mi confianza y mi cariño. Gracias por tu amistad, por apoyarme en la última etapa de este trabajo y porque con tu chispa y buen humor haces que todo sea mejor.

A mis compañeras, amigas y cómplices de la fac: Ale, Sonia, Lupe y Laura por permitirme entrar en sus vidas y caminar juntas!

A todos los que de manera directa o indirecta contribuyeron para que este trabajo fuera posible.

ÍNDICE

Portada	i
Resumen	1
Lista de abreviaturas	2
Introducción	3
Capítulo I. Enfermedad de Huntington	5
1.1 Definición	5
1.2 Prevalencia	5
1.3 Alteración genética	6
1.4 Características clínicas	7
1.5 Fisiopatología	10
1.6 Diagnóstico	16
1.7 Tratamiento	17
Capítulo II. Sintomatología clínica	19
2.1 Alteración motora	19
2.2 Procesos cognoscitivos	20
2.2.1 Atención	21
2.2.2 Memoria	23
2.2.3 Lenguaje	24
2.2.4 Habilidades viso-espaciales	25
2.2.5 Funciones ejecutivas	26
2.3 Deterioro cognoscitivo en la enfermedad de Huntington	27
2.3.1 Alteración en la atención	28
2.3.2 Alteración en la memoria	28
2.3.3 Alteración en las funciones ejecutivas	29
2.3.4 Alteración en las habilidades visoespaciales	30
2.3.5 Alteración en el lenguaje	30

2.4 Síntomas psiquiátricos.....	31
2.4.1 Apatía.....	32
2.4.2 Depresión.....	32
2.4.3 Irritabilidad y agresividad	33
2.4.4 Trastorno bipolar.....	33
2.4.5 Trastorno de ansiedad.....	33
2.4.6 Síntomas psicóticos	33
2.4.7 Síntomas obsesivo compulsivos	34
2.4.8 Alteraciones sexuales	34
Capítulo III. Relación entre las Actividades de la Vida Diaria y la sintomatología clínica.....	35
3.1 Deterioro cognoscitivo y las Actividades de la Vida Diaria.....	36
3.2 Síntomas psiquiátricos y las Actividades de la Vida Diaria	37
3.3 Número de tripletes CAG y las Actividades de la Vida Diaria.....	38
3.4 Años de evolución y las Actividades de la Vida Diaria.....	38
Capítulo IV. Metodología.....	39
4.1 Planteamiento del problema.....	39
4.2 Justificación	39
4.3 Objetivo General.....	40
4.3.1 Objetivos Específicos	40
4.4 Preguntas de investigación.....	40
4.5 Hipótesis	41
4.6 Diseño de estudio	41
4.7 Variables	41
4.8 Participantes.....	43
4.8.1 Muestra	44
4.9 Instrumentos.....	44
4.10 Procedimiento	48
4.11 Análisis estadístico.....	48
Capítulo V. Resultados.....	50
5.1 Alteración en el funcionamiento cognoscitivo.....	50

5.2 Síntomatología neuropsiquiátrica	52
5.3 Dependencia en las Actividades de la Vida Diaria	53
5.3.1 Dependencia en las Actividades Básicas de la Vida Diaria	53
5.3.2 Dependencia en las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria	54
5.3.3 Dependencia en las AIVD con la modificación en el índice de Lawton y Brody	55
5.4 Funciones cognoscitivas en relación con las AVD	56
5.5 Síntomas neuropsiquiátricos en relación con las AVD	58
5.6 Variables clínicas (número de repeticiones CAG, años de evolución) en relación con las AVD.....	58
Capítulo VI. Discusión y conclusiones.....	59
6.1 Desempeño cognoscitivo y las AVD.....	59
6.2 Síntomas neuropsiquiátricos y las AVD	65
6.3 Variables clínicas y las AVD.....	67
6.4 Dependencia en las AVD.....	68
6.5 Conclusiones.....	69
6.6 Ventajas y aportaciones del estudio	71
6.7 Desventajas y sugerencias del estudio	71
Capítulo VII. Referencias	72

Resumen

La enfermedad de Huntington (EH) se manifiesta a través de alteraciones neurológicas, psiquiátricas y trastornos cognoscitivos; la sintomatología clínica empeora conforme avanza la enfermedad, afectando la capacidad de los pacientes para realizar sus actividades cotidianas y por ende su calidad de vida. Hasta la fecha no se ha encontrado la cura, por ello, el objetivo de este trabajo fue conocer las variables clínicas que se asociaban al bajo desempeño en las Actividades de la Vida Diaria (AVD) tanto las básicas (ABVD) como las instrumentales (AIVD), con la finalidad de que se detecten y se atiendan. Se realizó un estudio descriptivo-correlacional en un diseño transversal, en 37 pacientes con EH del “Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía” (INNN). Se evaluó el funcionamiento cognoscitivo mediante el “Test Neuropsi-Batería Neuropsicológica breve en Español.” Para conocer la sintomatología neuropsiquiátrica se usó el “Inventario neuropsiquiátrico”; las ABVD se evaluaron utilizando el “índice de Barthel” y para las AIVD se usó la “Escala de Lawton y Brody”. La variable años de evolución de la enfermedad se obtuvo mediante la historia clínica y el número de tripletes Citocina-Adenina-Guanina de los pacientes se obtuvo mediante la prueba genética PCR realizada por el Departamento de Genética del INNN. Con base en los resultados de las funciones cognoscitivas la prueba en la que fallaron más pacientes fue detección visual, secundario a una alteración en la velocidad de procesamiento. De la sintomatología neuropsiquiátrica, depresión fue el síntoma más común. Considerando las AVD, la actividad básica donde más pacientes mostraron dependencia fue subir escalones. Respecto a las actividades instrumentales fallaron más en cocinar. Se encontró correlación positiva entre los puntajes globales de las funciones cognoscitivas y de las ABVD. Con base en los resultados de cada prueba cognoscitiva se encontró que las actividades básicas e instrumentales se relacionan de manera significativa con la prueba de dígitos, codificación de la figura semicompleja de Rey- Osterrieth, detección visual y fluidez semántica. Las actividades básicas también se relacionaron significativamente con denominación, fluidez fonológica, semejanzas, secuenciación, y movimientos con mano izquierda. Respecto a las AIVD se encontraron relaciones significativas en las pruebas de dictado, cálculo y movimientos alternos. Con base en estos resultados se concluye que los procesos cognoscitivos que más se relacionan con la capacidad funcional de los pacientes son los atencionales, ejecutivos, la velocidad de procesamiento y psicomotora, ya que son procesos que subyacen a las pruebas que resultaron significativas. De las correlaciones entre síntomas neuropsiquiátricos y las AVD se encontró relación significativa en las AIVD con respecto a la apatía/indiferencia, apetito/alimentación e ilusiones, siendo apatía la que se asoció de manera más importante. Respecto a la variable número de repeticiones CAG y años de evolución no se encontró relación significativa con las AVD.

Lista de abreviaturas

AVD:	Actividades de la Vida Diaria
ABVD:	Actividades Básicas de la Vida Diaria
AIVD:	Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
CAGn:	Número de repeticiones Citosina-Adenina-Guanina
EH:	Enfermedad de Huntington
GABA:	Ácido Gama Amino Butírico
GPi:	Globo pálido interno
Gpe:	Globo pálido externo
Htt:	Huntingtina
INNN:	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
MT:	Memoria de trabajo
NC:	Núcleo caudado
NST:	Núcleo subtalámico
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PT:	Putamen
SN:	Sustancia negra
SNc:	Sustancia negra parte compacta
SNr:	Sustancia negra parte reticulada
TOC:	Trastorno obsesivo compulsivo

Introducción

La prevalencia de la EH se considera entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes; la edad de comienzo de la sintomatología varía entre los 10 y los 60 años, sin embargo, la edad típica de aparición se da entre los 35 y 50 años con casos esporádicos descritos por debajo de los 10 y por encima de los 90. La enfermedad afecta por igual a ambos sexos (Barquero & Gómez, 2001).

La EH es hereditaria, autosómica dominante (existe el 50% de probabilidades de ser transmitida) y es ocasionada por una mutación en el gen de la huntingtina que genera un número excesivo de tripletes de Citocina-Adenina-Guanina (CAG), ésta mutación afecta diversas estructuras del sistema nervioso central, principalmente el núcleo caudado y putamen, éstas estructuras se degeneran en dirección caudo-rostral, dorso ventral y medio-lateral (López & Burguera, 2010), dicha degeneración ocasiona diversos síntomas clínicos que abarcan el área motora, cognoscitiva y psiquiátrica, los síntomas motores son tanto voluntarios como involuntarios, el más común de los involuntarios es la corea que puede encontrarse en más del 90% de los pacientes, conforme avanza la enfermedad, las alteraciones motoras se caracterizan por los movimientos voluntarios que en etapas finales colocan al paciente en un estado de rigidez y acinesia. Respecto a los síntomas cognoscitivos, los pacientes presentan diversas alteraciones que abarcan desde procesos ejecutivos, hasta los procesos más básicos como los atencionales, dependiendo de la etapa en la que se encuentren unas áreas se ven más afectadas que otras. Los enfermos de Huntington pueden presentar alteraciones psiquiátricas de todo tipo, pero las más comunes son la depresión, apatía e irritabilidad (Paulsen et al., 2001). La pérdida neuronal progresiva de diversas zonas cerebrales ocasiona que toda la sintomatología clínica empeore y se afecte de manera importante la autonomía de los pacientes para realizar sus actividades cotidianas.

El objetivo de este trabajo fue analizar la asociación entre las variables cognoscitivas, neuropsiquiátricas, además del número de tripletes CAG y los años de evolución con el desempeño en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

El capítulo uno versa sobre las generalidades de la EH, sus características genéticas, clínicas y fisiopatológicas conforme avanza el deterioro neuronal. También se describen elementos necesarios que deben existir para que se realice el diagnóstico y por último se habla de los tipos de tratamiento que se emplean para contrarrestar los efectos de la enfermedad.

En el capítulo II se abordan las alteraciones motoras, cognoscitivas y los síntomas psiquiátricos que caracterizan a la enfermedad de Huntington.

En el capítulo III se describe el deterioro funcional que sufren los pacientes, mediante estudios donde se analizan los cambios en la capacidad funcional conforme avanza la enfermedad. Por otro lado, se abordan los hallazgos de investigaciones en las que se ha relacionado el desempeño funcional con los síntomas motores, psiquiátricos, cognoscitivos, el número de tripletes CAG y los años de evolución.

El capítulo IV muestra la metodología de la investigación que se siguió para poder llevar a cabo este trabajo.

En el capítulo V se presentan resultados obtenidos de la investigación y finalmente el capítulo VI se centra en la discusión y conclusiones del estudio.

Capítulo I. Enfermedad de Huntington

1.1 Definición

La EH es hereditaria, autosómica dominante y progresiva (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993); se manifiesta a través de alteraciones neurológicas, psiquiátricas y trastornos cognoscitivos (Paulsen, Ready, Hamilton, Mega & Cummings, 2001).

Durante mucho tiempo, la enfermedad se conoció con el nombre de 'corea' –palabra de origen griego que significa 'danza'– debido a que una de las principales características clínicas de esta enfermedad es la presencia de movimientos impredecibles, que se presentan de manera abrupta, de amplitud y velocidad variables, resultado de contracciones musculares aleatorias que afectan los miembros, la lengua, la boca y la musculatura axial del tronco (López & Burguera, 2010). En la actualidad se ha optado por la denominación de enfermedad de Huntington, ya que algunos pacientes no presentan corea (Rothlind, Bylsma, Peyser, Folstein & Brandt, 1993), aunque sí otro tipo de alteración motora, generalmente de tipo voluntario. Además, la corea es sólo una de las diversas manifestaciones del padecimiento, los pacientes con EH también presentan alteraciones cognoscitivas y psiquiátricas (Arango-Lasprilla, Iglesias-Dorado & Lopera, 2003).

1.2 Prevalencia

La EH afecta por igual a ambos sexos (Barquero-Jiménez & Gómez-Tortosa, 2001) y puede ser encontrada en cualquier parte del mundo, sin embargo, existen diferencias geográficas importantes en cuanto a su prevalencia. Las tasas más altas se han reportado en la población occidental de Europa, donde la prevalencia es de 5 a 10 por cada 100 000 habitantes. Los orígenes del cromosoma de la EH en Estados Unidos, Canadá, Sudáfrica, Australia, el Caribe, el subcontinente indio y Venezuela pueden ser rastreados genealógicamente a orígenes europeos y tienen tasas de prevalencia de EH similares a las de Europa. Los orígenes del cromosoma en la población del Este como China, Japón y en la población de raza negra son

menos claros, y la prevalencia se estima entre 0.1 y 0.5 por cada 100 000 habitantes (Warby et al., 2011).

1.3 Alteración genética

El gen es una secuencia de ADN (ácido desoxirribonucleico), que da lugar a una proteína o a un ARN (ácido ribonucleico). Para formar el ADN, se unen largas cadenas de cuatro tipos distintos de bases: (A) adenina, (T) timina, (C) citosina y (G) guanina mediante moléculas de fosfato y azúcar. Un triplete es un grupo de tres bases que codifica para un bloque de construcción de proteína. Las moléculas de ADN se encuentran en el núcleo de la célula en estructuras denominadas cromosomas (Brown, 2008; Velázquez, 2004). Todas las células somáticas del ser humano tienen 23 pares de cromosomas. Por cada par de cromosomas, una parte es procedente del padre, y otra de la madre. Cada par de cromosomas contiene una pareja de genes que se encuentran en posiciones análogas, aunque no necesariamente con la misma información. A estos dos genes portadores de la información para el mismo rasgo se les denomina alelos y la pareja de cromosomas se conoce como par de cromosomas homólogos. Los alelos son entonces formas alternativas de un gen que se segregan durante la división de las células sexuales (meiosis) y el hijo sólo recibe uno de cada par de alelos de cada progenitor (Velázquez, 2004).

En un individuo la secuencia de las moléculas de ADN de los dos alelos puede ser diferente, lo cual se puede manifestar en modificaciones de la función de ese gen. Dependiendo de sus rasgos de dominancia; los alelos pueden ser dominantes o recesivos, cuando se trata de un alelo dominante, éste puede expresarse en el hijo solamente con una de las copias del gen, en el caso del alelo recesivo se necesitarán dos copias del mismo gen para que se exprese en el cromosoma procreado (Brown, 2008). La EH tiene un patrón de herencia autosómico dominante, esto implica que existe el 50% de probabilidad de transmitir la enfermedad, ya que basta con que uno de los genes del par esté mutado para que se manifieste dicha enfermedad (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993).

En 1983 Gusella et al., localizaron el gen responsable de la EH en la banda terminal del brazo corto del cromosoma 4p16.3. Esto permitió que a partir de 1987 se pudiera hacer diagnóstico predictivo y prenatal de la enfermedad. En 1993 se clonó el gen de la EH al que se le

denominó gen IT15, actualmente conocido como el gen de la huntingtina, encontrándose una mutación que consiste en un trinucleótido Citosina, Adenina, Guanina(CAG) que se expande, es decir, se generan más repeticiones del trinucleótido de las debidas (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993).

La Huntingtina (Htt) es una proteína constituida por 3.144 aminoácidos, que tienen una extensión de 10 a 35 residuos de glutamina en el extremo amino terminal. La función concreta de la Htt se desconoce, pero se considera que puede estar implicada en el transporte vesicular, endocitosis, regulación transcripcional, y con los mecanismos energéticos de transmisión celular. En la EH la expansión del triplete CAG ocasiona una mutación en la Htt que consiste en la presencia de una cola poliglutamina alargada de más de 36 aminoácidos en la terminal amino (López & Burguera, 2010; Vonsattel, 2008).

1.4 Características clínicas

1.4.1 Edad de inicio

La edad de comienzo de la sintomatología varía entre los 10 y los 60 años; sin embargo, la edad típica de aparición se da entre los 35 y 50 años (Barquero-Jiménez & Gómez-Tortosa, 2001).

El número de repeticiones del trinucleótido es el que determina la aparición de la enfermedad. Los alelos normales tienen de 9 a 26 repeticiones de CAG, mientras que los alelos patógenos desde 36 a más de 120 repeticiones; alelos con 27-35 copias son denominados alelos intermedios (The American College of Medical Genetics & American Society of Human Genetics statement, 1998). Los portadores de alelos intermedios no serán afectados con EH pero, si son hombres, existe un riesgo de que la repetición de CAG sea expandida en la división de las células sexuales (meiosis) y sea transmitida a su descendencia con una longitud de la repetición en un rango patógeno, ocasionando las denominadas mutaciones *de novo* (mutación que aparece por primera vez en una familia), las cuales se dan en un 3% de los casos aproximadamente (Alonso et al., 2002). En promedio, el incremento del número de repetidos de CAG (CAG_n) entre la generación del padre y sus hijos es de +7.4 copias, mientras que el

incremento en el caso de la transmisión por vía materna es cercano a 1 (Craufurd & Doge, 1993).

Se ha visto que cuando las repeticiones son de 40 o más ocurre una penetrancia completa, es decir, que los síntomas se van a presentar invariablemente, pero cuando las repeticiones van de 36 a 39 la penetrancia es incompleta, es decir, la enfermedad podría no manifestarse (Alonso et al., 2002).

Con base en la expansión del CAGn, puede existir una anticipación genética que ocasione la aparición de la enfermedad a edades más tempranas, presentándose un número elevado de repeticiones del triplete CAG (Kehoe, Krawczak, Harper, Owen & Jones, 1999; MacMillan et al., 1993; Squitieri, Frati, Ciarmiello, Lastoria & Quarrell, 2006; Thompson, Snowden, Craufurd & Neary, 2002). En una gran expansión de tripletes, por encima de 60, la enfermedad puede aparecer antes de los 20 años y se denomina enfermedad juvenil de Huntington, la cual tiene una frecuencia estimada del 8 al 10% de los casos. El transmisor es el padre en 70% a 80% de los casos (Bartlett, 2005; Cummings, 1986; Kirkwood, Su, Conneally & Foroud, 2001; Morton, Faull & Edwardson, 2001). Cuando la expansión de tripletes se encuentra por encima de 80 se puede dar un cuadro clínico con aparición por debajo de los 10 años (5% de todos los casos) y con una progresión muy severa de los síntomas (Bartlett, 2005; Morton et al., 2001). Por otro lado, aproximadamente 10% de los pacientes desarrollan síntomas después de los 55 años, considerándose pacientes de inicio tardío (Martínez, 1998). Esta forma de inicio se ha asociado con un predominio de transmisión de la enfermedad por vía materna y una progresión menos severa que la presentada por los pacientes que inician a edades más tempranas (Arango-Lasprilla et al., 2003).

1.4.2 Progresión de los síntomas

Una vez iniciada la sintomatología, la edad promedio de vida restante es de 15 a 20 años (Barquero-Jiménez & Gómez Tortosa, 2001).

La evolución de la EH en los pacientes de inicio en la edad adulta o típica (35 - 50 años) se puede dividir en tres fases clínicas o estadios, concediéndosele a cada uno de ellos

aproximadamente un tiempo de 5 años, lo que completaría un curso medio (hasta la muerte) de unos 15 años (López & Burguera, 2010).

La primera fase suele ser una etapa relativamente estable en cuanto a progresión. Los enfermos generalmente comienzan con alteraciones del movimiento involuntario, principalmente corea (Kirkwood et al., 2001) y presentan un cociente intelectual (IQ) normal, sin embargo, se han observado trastornos cognoscitivos particulares, tales como déficit en la memoria a corto plazo, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento. En esta primera etapa el paciente mantiene su autonomía e independencia (López & Burguera, 2010).

En la segunda fase, la corea es más marcada y limitante, los aspectos motores se generalizan y se hacen más llamativos, hay un incremento gradual de los trastornos cognoscitivos en distintas áreas y va disminuyendo la capacidad funcional, de toma de decisiones y la organizativa (López & Burguera, 2010).

Mientras que la presentación de los síntomas en etapas iniciales e intermedias de la enfermedad es variable, y no está bien caracterizada, la enfermedad en la última fase se encuentra más delineada (Kirkwood et al., 2001). Se ha observado que aumentan los problemas de conducta y se acentúan las alteraciones de memoria y lenguaje hasta llegar a la demencia global. Aparecen déficits motores que ocasionan marcadas alteraciones al caminar, comer y hablar (Arango-Lasprilla et al., 2003; Boll, 2000). En las últimas etapas los pacientes presentan acinesia, rigidez severa, no hablan ni son capaces de controlar esfínteres (Boll, 2000). Como consecuencia de dichos síntomas existe total dependencia en las actividades de la vida diaria (Kirkwood et al., 2001). En estas etapas los movimientos anormales tanto involuntarios como voluntarios y una disminución del apetito ocasionan una pérdida de peso que puede derivar en una desnutrición, que a su vez, puede ser la causante de un aumento en la susceptibilidad a infecciones, disminución en la fuerza, pobre calidad de vida e incluso la muerte (López & Burguera, 2010; Tarrats, 2000). La principal causa de muerte que se ha reportado es la presencia de infecciones tipo neumonía (42% de los casos), seguidas por problemas cardiovasculares (33% de los casos), y por último el suicidio (3%) (López & Burguera, 2010).

La progresión de los síntomas de pacientes de inicio temprano (antes de los 20 años) es distinta a la de pacientes de inicio en la edad adulta. A diferencia de éstos, los de inicio juvenil

suelen comenzar con alteración en el movimiento voluntario, los síntomas más comunes son: paso torpe, discurso lentificado, bradicinesia y rigidez. En etapas iniciales también se ha observado buena ejecución en pruebas cognoscitivas, a menos que la tarea sea cronometrada (Kirkwood et al., 2001). Otra diferencia reportada entre los pacientes de inicio temprano y los de inicio tardío, es un curso evolutivo más rápido en los que inician a edades más tempranas (Arango-Lasprilla et al., 2003).

Cuando los pacientes inician la enfermedad antes de los 10 años se ha encontrado que la progresión puede ser muy severa (Morton et al., 2001), con problemas en el aprendizaje, rigidez, distonía y convulsiones (Bartlett, 2005). Por el contrario, cuando los pacientes presentan inicio tardío de la enfermedad (después de los 55 años) se ha reportado que hay menor atrofia neuronal y se da un curso evolutivo más lento (Arango-Lasprilla et al., 2003).

A pesar de que se presenta una amplia gama de sintomatología clínica que va empeorando conforme pasa el tiempo, los pacientes parecen no darse cuenta de sus alteraciones o de la gravedad de éstas. En estudios en los que se ha comparado el reporte subjetivo de los síntomas con la evaluación objetiva de la función motora y cognoscitiva, se ha encontrado una ausencia de relación entre los síntomas reportados por los pacientes y los índices reales de severidad clínica. Estos resultados indican que la experiencia subjetiva acerca de la enfermedad se encuentra alterada y que la minimización o negación de los síntomas tiene una base fisiológica y no se debe al deterioro intelectual ni a un mecanismo de defensa psicológico ante una enfermedad tan discapacitante (Boll, 2000).

1.5 Fisiopatología

El inicio de la sintomatología clínica es consecuencia de las alteraciones en el sistema nervioso central, principalmente del núcleo caudado, que a su vez son ocasionadas por la mutación en el gen de la Huntingtina (Cardoso, 2009).

Los núcleos basales son un conjunto de núcleos subcorticales que se sitúan bajo la parte anterior de los ventrículos laterales (ver Figura 1). Dichos núcleos son un grupo de neuronas de forma similar, que en conjunto con el cerebelo reciben información desde la corteza cerebral y luego de integrarla y procesarla la envían al tálamo, el cual la trasmite de vuelta a áreas

específicas de la corteza cerebral; la función principal de los núcleos basales es planificar y ejecutar las acciones motoras (Carlson, 2006).

Los núcleos basales se clasifican en:

- 1.-Núcleo caudado (NC).
- 2.-Núcleo lenticular, con sus divisiones: putamen (PT) y globo pálido interno (GPi) y externo (GPe).
- 3.-Núcleo subtalámico (NST)
- 4.-Sustancia negra. Consta de dos partes: compacta (SNc) y reticulada (SNr).

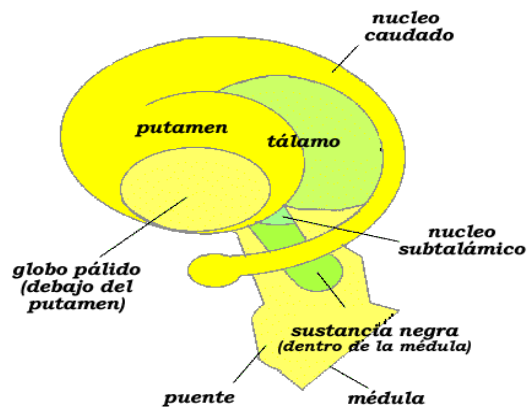


Figura 1. Esquema de los núcleos basales.

El núcleo caudado está constituido por una cabeza, un cuerpo y una cola. Entre la cabeza del núcleo caudado y putamen se encuentran puentes de sustancia gris que los comunican. Esto da el aspecto de estriaciones que han dado el nombre de estriado o neoestriado a estos dos núcleos en conjunto. El estriado conforma los principales núcleos de entrada de los núcleos basales. El caudado se asocia más con funciones cognoscitivas, mientras que el putamen ha sido asociado sobre todo con funciones motoras (Patestas & Garther, 2008). El 80% de las neuronas del estriado son espinosas y liberan ácido gama amino butírico (GABA) conocido como el principal neurotransmisor inhibitor del Sistema Nervioso Central (SNC) (Carlson, 2006).

Circuitos de los núcleos basales

El estriado recibe aferencias de áreas corticales, la información es procesada en los núcleos basales y posteriormente vuelve a las diferentes áreas de origen. Existen al menos cinco circuitos córtico-estriado-pálido-tálamo-corticales que trabajan en paralelo a lo largo de todos los núcleos de la base.

Las áreas corticales de salida y el retorno de estos circuitos son distintas. Así, hay un circuito motor, límbico, oculomotor, órbito-frontal o prefrontal y cingular anterior involucrados en la modulación de diversas funciones como el control motor, funciones cognoscitivas y emocionales (Grupo aula médica, 1997). Así mismo, los núcleos de la base se han asociado con la patología de varios trastornos mentales como la esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo y adicción a drogas (Kehoe et al., 1999; Tost, Wendt, Schmitt, Heinz & Braus, 2004).

Las enfermedades de los núcleos basales pueden describirse como perturbaciones de las interacciones neuroquímicas entre los diferentes elementos que los componen (Alexander, DeLong & Strick, 2006). En la EH existe pérdida neuronal principalmente en el núcleo caudado y putamen, esto ocasiona marcada dilatación de los ventrículos laterales (Bartlett, 2005). Con la progresión de la EH, la degeneración estriatal avanza en dirección caudo-rostral, dorso ventral y medio-lateral (López & Burguera, 2010).

En las etapas iniciales de la enfermedad se afecta la vía indirecta del movimiento (ver Figura 2). Las neuronas que degeneran son las GABAérgicas espinosas de mediano tamaño que se encuentran en el estriado y se proyectan en el segmento externo del globo pálido. Además de disminuir en número, la mayoría de estas neuronas presentan alteraciones morfológicas en el árbol dendrítico y cambios neurodegenerativos a nivel nuclear y del soma neuronal. Como consecuencia, se da una disminución de la inhibición sobre el GPe, el cual, normalmente tiene una influencia inhibitoria tónica en el núcleo subtalámico, por lo que se da un aumento en la inhibición sobre las neuronas subtalámicas. Dichas neuronas normalmente envían proyecciones excitadoras a los núcleos de salida de los ganglios basales, GPi y SNr; pero la inhibición ejercida sobre las neuronas subtalámicas reduce su efecto activador y los núcleos de salida a su vez transmiten señales inhibitorias reducidas al tálamo (en el núcleo ventral anterior y ventral lateral) y a las terminaciones del tallo encefálico, lo que lleva a una desinhibición de estas estructuras y a un aumento en las señales excitadoras del tálamo sobre la corteza motora y las

motoneuronas inferiores. Este desequilibrio explica los movimientos involuntarios que se producen en las primeras etapas de la enfermedad. Algunos estudios también han reportado degeneración de las neuronas del GPe y la SNr, en las primeras etapas, incluso en la etapa presintomática (en el caso del GPe) de la EH (Patestas & Garther, 2008; Rembao, 2000). En la Figura 2 se muestra un esquema de la vía indirecta del movimiento sin alteración.

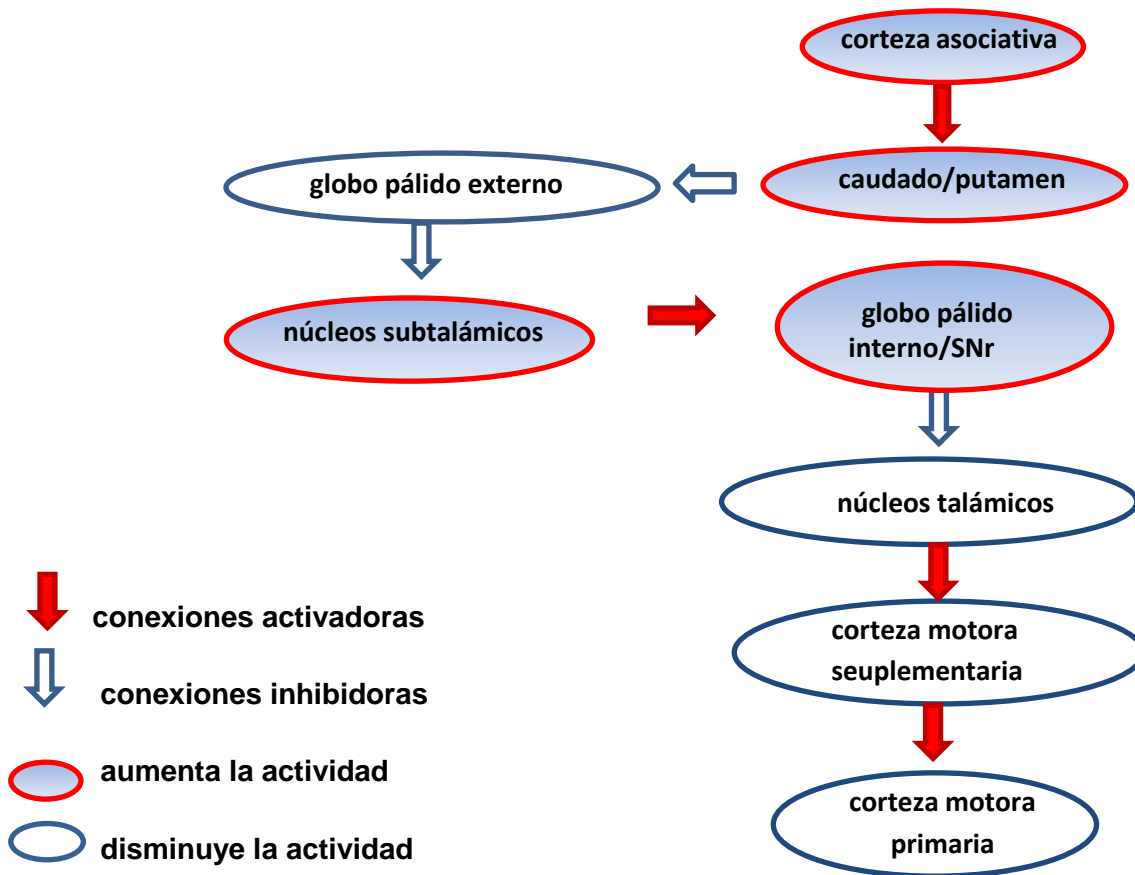


Figura 2. Esquema de la vía indirecta del movimiento

El desarrollo de los síntomas hipocinéticos (disminución de la función motora), en las últimas etapas se ha asociado con la pérdida de neuronas GABAérgicas de proyección estriatal que forman parte de la vía directa del movimiento (Nieuwenhuys et al., 2009).

La muerte de las neuronas espinosas se correlaciona con la notable disminución de concentraciones de GABA encontrada en los pacientes con EH. Por otro lado, también se ha observado disminución de la acetilcolina y de la actividad de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) (encargada de la síntesis del GABA), y la enzima colina-acetil-transferasa (CAT) (encargada de la síntesis de la acetilcolina). En la técnica conocida como Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se ha encontrado hipometabolismo en el estriado, tálamo y corteza prefrontal (Jakowicz, Halicka & Paprocka, 1997; Kehoe et al., 1999; Thompson et al., 2002). Esta reducción del metabolismo estriatal y una reducción de la fijación de dopamina a los receptores postsinápticos D1 y D2 se ha encontrado en todos los pacientes con síntomas de EH y en 50% de los pacientes sanos portadores de la mutación (López & Burguera, 2010; Rembao, 2000).

En respuesta a la muerte neuronal en el cerebro se presenta una importante proliferación de los astrocitos (gliosis astrocitaria), encargados de proporcionar soporte físico a las neuronas y limpiar los desechos del encéfalo (Carlson, 2006). Aunque en la EH existe atrofia en diversas áreas del cerebro, la gliosis astrocitaria se limita casi exclusivamente al estriado (López & Burguera, 2010; Rembao, 2000).

Vonssattel et al. (1985), propusieron una escala de 0 a 4 grados que permite cuantificar la neurodegeneración en la EH. Las características macroscópicas de la atrofia son determinadas por la forma y tamaño del núcleo caudado, accumbens, putamen y globo pálido. Los grados son los siguientes:

Grado 0. Sin anomalías macroscópicas ni microscópicas de la EH, a pesar de sintomatología definida y una historia familiar positiva.

Grado 1. Sin alteraciones macroscópicamente, pero microscópicamente con pérdida de hasta 50% de neuronas estriatales, principalmente en la cola del NC, y gliosis a nivel de núcleo caudado, accumbens y putamen.

Grado 2. Con evidencia macroscópica de atrofia en la cabeza del núcleo caudado pero conservando el contorno convexo del ventrículo lateral. Pérdida neuronal y astrogliosis reactiva más evidente en la porción media del núcleo caudado y región dorsal del putamen.

Grado 3. El contorno ventricular de la cabeza del núcleo caudado está rectilíneo. La pérdida neuronal y gliosis es mayor y más difusa por todo el núcleo caudado con poca afección en las regiones más ventrales y paracapsulares, hay severa depleción neuronal y gliosis en la mitad superior del putamen.

Grado 4. El núcleo caudado presenta una concavidad medial, apariencia encogida; se estima una pérdida neuronal en el caudado y putamen superior al 95 %, así mismo la astrocitosis es muy severa y difusa en todo el estriado. Se ha visto que el puntaje de los pacientes en esta escala se correlaciona con la gravedad clínica y el tiempo de evolución de la enfermedad (López & Burguera, 2010; Rembao, 2000). El estudio post-mortem revela que la mayoría de los casos corresponden al grado 3 (52%) y 4 (28%), siendo el grado 4 el más frecuente en las formas de inicio juvenil (López & Burguera, 2010).

En la Figura 3 se muestra el deterioro del núcleo caudado en la EH en cada una de las etapas propuestas por Vonsattel et al. (1985).

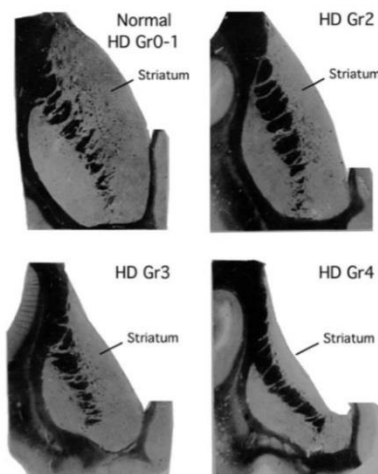


Figura 3. Ilustración esquemática del núcleo caudado en la EH, del grado 0 al 4 acorde a la escala de Vonsattel et al., esta imagen está adaptada de la Fig. 2 de Vonsattel et al. (1985).

En los grados 3 y 4 se presenta atrofia de otros núcleos basales además del estriado como el GP, NST y la SN. Se presentan también lesiones en el tálamo, corteza cerebral, hipocampo, cerebelo, núcleo tuberal lateral del hipotálamo y una moderada atrofia de la amígdala o del tálamo lateral. En estas etapas existe una pérdida de 25 a 30% de peso del encéfalo que se

explica por la atrofia cortical y de la sustancia blanca subcortical. En los grados 2-4 se puede ver degeneración de las capas de la corteza III, V y VI, principalmente en esta última (López & Burguera, 2010; Rembao, 2000).

Los resultados de estudios de neuroimagen realizados en una gran cantidad de pacientes de diferentes etapas de evolución indican que en estadios iniciales de la enfermedad la atrofia cortical afectaría, principalmente, a las áreas primarias sensitivo-motoras y visuales. En estadios intermedios habría además afectación de la corteza auditiva, occipital, parietal y de las regiones corticales frontales anteriores correspondientes a las áreas prefrontales y motora suplementaria. En los estadios avanzados, el adelgazamiento afecta a la mayor parte de la corteza (Rosas et al., 2008). Se ha observado que los pacientes con mayor enlentecimiento motor presentan una afectación cortical mayor, incluyendo a las porciones más anteriores de la corteza frontal (áreas premotora y motora suplementaria) y prefrontal. La capacidad funcional también ha mostrado correlación con la atrofia del caudado y con el grosor cortical de las regiones de la corteza sensitivo-motora y la occipital (López & Burguera, 2010). Lesiones bilaterales en el núcleo lenticular, así como en el circuito orbitofrontal lateral se relacionan con alteraciones de tipo obsesiva-compulsiva, movimientos elementales estereotipados y con dificultad en la capacidad para realizar cambios apropiados en la conducta; lesiones bilaterales en el globo pálido también se ha asociado a un síndrome frontal con apatía-abulia (Lawrence, Sahakian y Robbins, 2002).

1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la EH se basa en la aparición de los primeros síntomas motores, en los antecedentes familiares de la enfermedad y en la constatación de la expansión de repeticiones CAG, 36 o más repeticiones (Grupo Aula Médica, 1997). El diagnóstico clínico lo debe realizar un neurólogo, quien debe hacer el diagnóstico diferencial con otras coreas hereditarias.

El análisis genético se lleva a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se obtiene una muestra de sangre y mediante el PCR se amplifica el ADN en la región del gen de la EH, y posteriormente se realiza el conteo del número de repeticiones CAG (Kieburts et al., 1994).

Las técnicas de neuroimagen pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad, ya que proporcionan medidas de la estructura y función cerebral. Es de gran relevancia que se tomen medidas preventivas y se proporcione consejo genético a toda la familia, informándoles acerca de los cambios que experimentará, con la finalidad de que el paciente sea comprendido y atendido de una manera adecuada.

Es común que los pacientes y portadores de la mutación reporten cambios conductuales y deterioro cognoscitivo antes de la aparición de los síntomas motores, (Brandt, Shpritz, Codori, Margolis, & Rosenblatt, 2002; Verny et al., 2007). Estos hallazgos constituyen un soporte teórico para que se realicen evaluaciones cognoscitivas y psiquiátricas en portadores que aún no presentan síntomas motores y en pacientes en riesgo (con uno de los padres enfermo y sin estudio genético), con la finalidad de comenzar un tratamiento para atender los síntomas desde etapas tempranas.

1.7 Tratamiento

Para ofrecer un buen tratamiento a los pacientes es importante educar a la familia y al paciente acerca de las características de la enfermedad. Considerando que dicha enfermedad es muy compleja y se presenta alteración de diversas áreas, tanto neurológicas, conductuales, cognitivas y sociales, lo ideal es que la atención ofrecida a los pacientes y sus familiares sea multidisciplinaria. Actualmente el tratamiento se dirige al control de los síntomas clínicos y a terapias de apoyo, como terapia psicológica, física y de lenguaje (Quarrell, 1999).

La terapia médica debe ser específica de cada paciente y estar dirigida al control de los síntomas severos. Los medicamentos más utilizados en la EH son los siguientes:

- Bloqueadores de los receptores de dopamina (neurolépticos). Ayudan a reducir problemas motores, psicóticos, emocionales y conductuales. Ejemplos de estos fármacos son la olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, clozapina y haloperidol (López & Burguera, 2010).
- Medicamentos que depletan dopamina y otras monoaminas (serotonina, noradrenalina), utilizados para controlar de manera más específica los movimientos. El fármaco más utilizado de este tipo es la tetrabenazina (López & Burguera, 2010).

- Antidepresivos y litio, indicados para controlar las variaciones en el estado de ánimo. Ejemplos de los antidepresivos utilizados en la EH son la amitriptilina, paroxetina y escitalopram (López & Burguera, 2010).

Debido a la naturaleza neurodegenerativa de la enfermedad, existe variabilidad en la gravedad de los síntomas, por ello, es importante la revaloración de los medicamentos de manera periódica.

Otro de los tratamientos médicos para tratar los síntomas, es el procedimiento quirúrgico tales como la talamotomía (destrucción quirúrgica parcial del tálamo) y la estimulación de núcleos talámicos, los cuales ofrecen cierta mejoría en los síntomas motores como el temblor (Ashizawa, 2000).

En sujetos en riesgo, los tratamientos neuroprotectores y neurorestauradores como lo son la coenzima Q10 y nicotinamida pueden ser de gran utilidad. Diversos estudios con animales tienen como objetivo proteger a las neuronas estriatales todavía sanas, o restaurar a las neuronas dañadas en fases muy precoces mediante el implante de factores tróficos en el estriado para evitar o retrasar el inicio del proceso neurodegenerativo; y la implementación de células estriatales embrionarias, en el caso de sujetos sintomáticos (Grupo Aula Médica, 1997). De manera específica para el deterioro en la memoria, la sustancia denominada ampakina ha demostrado revertir la pérdida de memoria y mejorar la capacidad de aprendizaje en ratas, en un futuro cercano este podría ser un medicamento eficaz para contrarrestar las alteraciones de memoria (Simmons, Rex, Palmer, Pandyarajan, Lynch, et al., 2009).

Conductualmente se puede reforzar la memoria y la atención contándole al paciente sucesos pasados e incitándolo a que participe del relato, para mejorar los problemas de atención se recomiendan actividades focalizadas (Nance, Paulsen, Ranen & Rosenblatt, 1999).

Es importante que se realicen revisiones frecuentes en la dieta de los pacientes. Los indicadores más confiables para determinar el estado nutricional son los bioquímicos (química sanguínea y biometría hemática). La ingesta de suplementos vitamínicos son una buena opción para contrarrestar los problemas nutrimentales (Tarrats, 2000). En etapas avanzadas de la enfermedad se recomienda reducir en la medida de lo posible estresores de tipo ambientales, establecer rutinas y proporcionar ayudas mnemotécnicas (Wheelock, 2010).

Capítulo II. Sintomatología clínica

El daño neuronal característico de la EH ocasiona diversos síntomas clínicos tales como la alteración motora, deterioro cognoscitivo y problemas conductuales. Dichos síntomas van empeorando conforme avanza la enfermedad, de manera que en etapas avanzadas generan una severa discapacidad en los pacientes.

2.1 Alteración motora

Dentro de los llamados síndromes hipercinéticos, la EH representa el ejemplo más típico del síndrome coreico, hasta el punto de considerarse durante casi un siglo, la imagen de la corea en su estado más puro. Sin embargo, la EH incluye alteración de movimientos voluntarios e involuntarios, éstos incluyen a la corea y a la distonía (postura anormal mantenida, movimientos anormales de torsión o movimientos de sacudidas repetidos); la cual se puede encontrar en más del 90% de los pacientes con EH (Cardoso, 2009). Por otro lado, la alteración de los movimientos voluntarios incluyen a la bradicinesia, alteración en la movilidad y el balance (Mahant, McCusker, Byth & Graham, 2003).

La corea es el movimiento involuntario más característico de la enfermedad y usualmente se presenta en pacientes con inicio en la edad adulta o inicio tardío. Inicialmente es discreta y se puede interpretar como simple agitación motora, con el avance de la enfermedad, se generaliza y se vuelve más brusca, en forma de sacudidas o saltos. Los movimientos coreicos se exacerban con la acción, las emociones y la concentración; estos movimientos coreicos se han asociado con la llamada “impersistencia motora”, que consiste en la imposibilidad para mantener un movimiento sostenido como la prensión de los dedos del examinador, la mirada fija en una dirección o la lengua protruida durante 10 segundos. A pesar de que la corea es el síntoma que más se relaciona con la enfermedad, puede estar ausente en algunos pacientes y los movimientos anormales pueden consistir en temblores o mioclonías en particular en la forma rígido-acinética llamada variante tipo de Westphal (Boll, 2000). Las características clínicas de la variante de Westphal son: rigidez, hipocinesia, bradicinesia, dificultades en el comportamiento y en la concentración. Esta variante se presenta en pacientes jóvenes con EH (Geppert, Losy & Kosubski, 2007).

Otros tipos de movimientos involuntarios descritos en la EH son los movimientos oculares anormales, reflejos de estiramiento muscular enérgicos y los tics o movimientos estereotipados que se pueden acompañar de ciertos estados de agitación (Kirkwood et al., 2001). Conforme avanza la enfermedad dichos movimientos son cada vez más frecuentes; pueden involucrar músculos faciales, orales, laríngeos, faríngeos, respiratorios, y se hacen finalmente evidentes en la cabeza, el cuello y las extremidades (Boll, 2000).

Los movimientos involuntarios se han atribuido a un desequilibrio en neurotransmisores de los núcleos basales, principalmente GABA. Los pacientes con corea presentan una importante pérdida de GABA en el globo pálido externo (Rembao, 2000).

Las alteraciones del movimiento voluntario pueden aparecer de manera temprana en la EH y son similares a las vistas en el daño de la corteza motora o premotora (Squitieri et al., 2006). Estas alteraciones inician con torpeza o incoordinación motora, pérdida del equilibrio, e incoordinación para los movimientos finos con presencia o no de un temblor de acción. Los pacientes generalmente presentan alteración en la forma en que el ojo sigue o se fija en un objeto en movimiento, así como enlentecimiento del inicio de las sácadas oculares voluntarias, lo cual se ha atribuido a la disfunción de los núcleos basales y de los lóbulos frontales (Brown, Schneider & Lidsky, 1999). También muestran problemas en la planeación y en la selección de movimientos, especialmente cuando la respuesta requiere atención, como en procesos secuenciales y nuevos contextos (Arango-Lasprilla, Iglesias-Dorado & Lopera, 2003; Boll, 2000). Conforme avanza la enfermedad las alteraciones de movimiento se acentúan, se presenta rigidez, distonía, bradicinesia o acinesia, marcadas alteraciones al caminar (Boll, Báez, Ochoa & Alonso, 2008), disfagia (dificultad para deglutir), y disartria (alteración en la articulación) (Arango-Lasprilla et al., 2003; Boll, 2000). En etapas muy avanzadas los pacientes se encuentran generalmente acinéticos con severa rigidez de todas las articulaciones, con mutismo e incontinencia (Boll, 2000; Kirkwood et al., 2001).

2.2 Procesos cognoscitivos

La neuropsicología se encarga de estudiar las relaciones entre la función cerebral y la conducta humana, basándose en el análisis sistemático de las alteraciones conductuales asociadas con la actividad cerebral (Ardila & Ostrosky, 1991). Una de sus ramas se ocupa del diagnóstico y

tratamiento de los problemas cognoscitivos, conductuales y emocionales que pueden ser el resultado de una disfunción cerebral conocida o sospechada (Burin, Drake, Harris, 2007).

La función cognoscitiva se refiere a la capacidad de procesar la información entrante. La cognición puede definirse como el conocimiento del entorno empleando facultades mentales como la percepción, el razonamiento, el juicio, la intuición y la memoria (Alcaraz & Gumá, 2001). La evaluación neuropsicológica permite describir el funcionamiento cognoscitivo actual del evaluado, determinando las capacidades alteradas y preservadas. Los procesos cognoscitivos considerados en la evaluación neuropsicológica son: atención, memoria, lenguaje, habilidades viso-espaciales y funciones ejecutivas.

2.2.1 Atención

La atención puede definirse como la habilidad para “orientarse hacia” y enfocarse sobre un estímulo específico. Los mecanismos neuroanatómicos y neurofisiológicos de la atención están generalmente integrados en unidades funcionales que median la activación, concentración y atención selectiva (Ostrosky et al., 1994).

La atención es la base del conocimiento y de la acción, ya que en conjunto con la percepción es el proceso cognoscitivo más básico a nivel de entrada y procesamiento de la información, siendo fundamental para que se realicen procesos como el aprendizaje, la memoria, el lenguaje y la orientación; por su parte, estos procesos participan e influyen en la forma en que percibimos y atendemos a los estímulos internos y externos (Alcaraz & Gumá, 2001).

La condición básica para la puesta en marcha de la atención es el estado de alerta, sostenido por la formación reticular activadora ascendente que ejerce una influencia excitatoria sobre el conjunto del cerebro y sobre todo, hacia la corteza cerebral. Este alertamiento es la base de los procesos atencionales que permite al organismo poner en marcha una reacción de orientación hacia las estimulaciones que recibe. En esta reacción de orientación intervienen la amígdala, el hipocampo y el lóbulo frontal (Gil, 2007). En la evaluación neuropsicológica la orientación es evaluada mediante preguntas en relación a la fecha (tiempo), el lugar (espacio) y el nombre (persona), con la finalidad de establecer el nivel de conciencia y estado general de activación (Ostrosky, Ardila & Rosselli, 1994).

En el área de atención se han propuesto diversas clasificaciones. Una de las distinciones se realiza entre los procesos de alertamiento y la atención selectiva.

El cerebro no puede procesar simultáneamente y de la misma manera toda la información sensorial aferente, por ello, ha desarrollado la atención selectiva, que es la capacidad de procesar de manera diferencial fuentes simultáneas de información, focalizando el interés en una modalidad sensorial e inhibiendo los estímulos irrelevantes, sin embargo, la atención selectiva implica al mismo tiempo un cierto grado de alerta (conocido como atención automática), a la información desatendida que pueda acceder por cualquier canal sensorial, así, un estímulo irrelevante puede adquirir mayor importancia y convertirse en el centro de la atención, por lo que debe considerarse a la atención como un proceso dinámico (Posner, 1978). Los mecanismos de la atención selectiva están relacionados con cortezas sensoriales (Ostrosky et al., 1994), en comparación con los procesos de alertamiento que dependen del sistema reticular activador ascendente (González & Ramos, 2006).

El término de atención sostenida designa la capacidad de mantener la atención por periodos prolongados, lo que permite la realización de cualquier tarea. Las alteraciones en este tipo de atención frecuentemente reflejan alteraciones frontales, principalmente de lado derecho (Flores, 2006), o encefalopatía tóxico-metabólica (Ostrosky et al., 1994).

Por otra parte, la atención dividida se refiere a la atención destinada simultáneamente a dos o más fuentes de estímulos, esto implica la necesidad de efectuar un procesamiento de información en paralelo y la capacidad para realizar dos tareas al mismo tiempo, esto es posible gracias al buen funcionamiento de la corteza prefrontal. La atención de desplazamiento entre hemisferios visuales ('Shifting attention'), es un proceso que contrasta con el de atención dividida, en el primero se selecciona preferencialmente información prioritaria en uno y otro hemicampo visual, y no simultáneamente como en la atención dividida (Estévez, García & Junqué, 1997).

Habitualmente, la capacidad o volumen atencional se ha definido como el número de dígitos o unidades de información que puede retener una persona. Al respecto, Miller (1956), observó que los sujetos podían retener en promedio 7 unidades de información simultáneamente.

La memoria ha sido definida como la habilidad de los organismos de adquirir, retener y utilizar la información o el conocimiento (Tulving, 1987).

2.2.2 Memoria

En los procesos de memoria intervienen un amplio repertorio de estructuras cerebrales, desde la corteza cerebral hasta el cerebelo. Los lóbulos temporales, y especialmente sus caras internas, tienen una gran importancia en los procesos de almacenamiento (Portellano, 2005)

El proceso de la memoria se constituye por una fase de retención o registro, en la cual el sujeto recibe la información, esta fase se puede potenciar con el uso de estrategias (como la categorización semántica). Posterior al registro de información es necesaria una fase de almacenamiento o de conservación de la información, y finalmente se consigue el acceso a la información almacenada mediante una fase de evocación o de recuperación; la evocación puede ser libre, es decir, sin ningún tipo de ayuda, o a través del empleo de claves, como ayuda semántica o fonológica o a través de ensayos de reconocimiento. Se ha reportado que los pacientes con compromiso subcortical, presentan una alteración mayor en la evocación de la información, mostrando un patrón de ejecución inconsistente de una valoración a otra y obteniendo ganancia con la presentación de claves verbales, mientras que en los pacientes con compromiso cortical, la mayor dificultad se observa en el registro de nueva información y en una marcada anomia (Alcaraz & Gumá, 2001; Ardila & Ostrosky-Solis, 1991).

La memoria puede dividirse acorde a la temporalidad en memoria a corto y a largo plazo.

La memoria a corto plazo se relaciona con la evocación de la información inmediatamente después de su presentación. El almacén a corto plazo tiene una capacidad limitada, la información se pierde principalmente por un proceso de desplazamiento y por una tasa de olvido que va de 5 a 20 segundos (Atkinson & Shiffrin, 1968; Vega, 1986). Anatómicamente se relaciona con el área supramarginal y giro angular del lóbulo parietal (Portellano, 2005).

La memoria a largo plazo se refiere a la capacidad de almacenar información y de evocarla después de un intervalo durante el cual la atención del paciente se ha enfocado en otras tareas. El almacén a largo plazo, no tiene un límite conocido y el olvido es muy lento o el material no se olvida (Baddeley, 1966; Gillund, 1984; Shiffrin & Atkinson, 1969; Vega, 1986).

Dentro de la memoria a largo plazo se encuentra la memoria declarativa (Cohen, Eichenbaum, Deacedo & Corkin, 1985; Tulving, 1987). Este tipo de memoria hace referencia a las habilidades

para aprender y recordar información, objetos y eventos. Es una memoria de tipo relacional debido a que nos permite aprender explícitamente y recordar relaciones arbitrarias entre estímulos, por ejemplo, el nombre de una persona (Cohen et al., 1985; Tulving, 1987, 1992). En este tipo de memoria las estructuras cerebrales involucradas son las temporales mediales (Portellano, 2005).

A su vez, la memoria declarativa comprende a la memoria semántica y a la memoria episódica. La memoria semántica se refiere al conocimiento que tenemos acerca del mundo, información acerca de los objetos, sus propiedades y sus relaciones, implica la comprensión que tenemos del significado de las palabras y nuestro conocimiento de los hechos. La información almacenada en la memoria semántica no tiene ubicación temporal ni espacial; el lóbulo frontal izquierdo y lóbulo temporal participan en este tipo de memoria (Portellano, 2005). La memoria episódica, está relacionada con experiencias personales y relaciones temporales, es decir, con nuestros recuerdos de episodios específicos previamente vividos, ubicados en el tiempo y el espacio (Tulving, 1987, 1992), en este tipo de memoria interviene el lóbulo frontal derecho, lóbulo temporal, hipocampo y la corteza entorrinal (Portellano, 2005).

La memoria de trabajo (MT), se refiere al sistema involucrado en el procesamiento de la información, compuesto por diferentes subsistemas de dominio específico y que comprende procesos de control, regulación y mantenimiento activo de la información relevante durante periodos breves con la finalidad de manipularla para la ejecución de tareas novedosas o complejas (Alcaraz & Gumá, 2001). La MT provee un enlace entre la percepción, la atención, la memoria y la acción (Baddeley, 1992); el área prefrontal (áreas dorsolaterales y cingulada), en colaboración con el área de Brocca, el área de Wernicke y las áreas parietooccipitales de asociación son las áreas involucradas en la MT.

2.2.3 Lenguaje

El lenguaje humano está compuesto de sonidos y de los actos motores que los producen. Se distinguen dos tipos de actos motores: 1) los actos llamados vocálicos consistentes en aperturas simples de la boca, con las cuales se producen las vocales. Con estos sonidos se configura la llamada prosodia, conseguida por acortamientos o alargamientos de cada vocal. 2)

Los actos consonánticos se producen por interrupciones del flujo del aire expelido por los pulmones. De este modo se producen sonidos que se representan con las letras consonantes. La combinación de consonantes y vocales origina los fonemas, mientras que series de fonemas forman los morfemas que son las unidades mínimas de significado. Series de morfemas, por su parte, constituyen las palabras y series de palabras forman frases y oraciones. El lenguaje, entonces, se integra por elementos que se asocian de manera sucesiva. Los actos motores del lenguaje se controlan auditiva y propioceptivamente, En la parte posterior del cerebro se lleva ese control sensorial auditivo y propioceptivo; en la zona temporal la modulación auditiva y en la zona parietal el control muscular (Rains, 2004).

La ejecución de lectura y escritura involucra la interacción de zonas lingüísticas y no lingüísticas, y la participación de áreas de ambos hemisferios. La interpretación cualitativa del tipo de errores, el análisis de la discrepancia entre la calidad de la escritura por copia y la escritura al dictado, aportan información acerca de las áreas cerebrales implicadas (Ostrosky et al., 1994). Los actos consonánticos se regulan por el hemisferio izquierdo y los vocálicos por el derecho. Una lesión en la zona frontal izquierda ocasiona pérdida del habla, pero preservación del canto (Alcaraz & Gumá, 2001).

La alteración en la fluidez verbal es típica en pacientes con demencia subcortical. Por el contrario, defectos en la denominación y comprensión del lenguaje describen más una demencia cortical (Ardila & Ostrosky-Solís, 1991; Cummings & Benson, 1984).

2.2.4 Habilidades viso-espaciales

Las habilidades viso-espaciales y constructivas combinan y requieren de actividad perceptual con respuestas motoras y tienen un componente espacial. Las tareas utilizadas para evaluar estas habilidades incluyen la copia de dibujos sencillos o complejos o la construcción de figuras tridimensionales (Ostrosky et al., 1994).

Hay dos tipos de análisis visual ampliamente explorados: el primero incluye reconocimiento de lo que se está viendo y el segundo su posición y localización. A nivel anatómico la alteración de áreas de asociación occipito-temporales producen cambios en el reconocimiento visual de objetos o en el reconocimiento de caras, mientras que en la alteración de las áreas de asociación occipito-parietales los cambios se dan en la manera en que se perciben las

distancias y la profundidad. Se considera que el hemisferio derecho es el mediador principal de las capacidades visoespaciales (Ardila, & Rosselli, 2007).

Las habilidades visomotoras además de contar con un componente perceptual incluyen un componente motor que se relaciona con el control visual y un aspecto grafomotor de la escritura (Ardila, & Rosselli, 2007). En la neuropsicológica clínica, la Figura Compleja de Rey-Osterreith (Rey, 1997; Osterreith, 1944), ha sido una de las pruebas más utilizadas y validadas para la evaluación de habilidades constructivas (copia) y para la memoria no verbal (inmediata y diferida) (Ardila, & Rosselli, 2007; Ostrosky et al., 1994).

2.2.5 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas se pueden definir como un proceso o una serie de procesos cuyo principal objetivo es facilitar la adaptación a situaciones nuevas, y operan por medio de la modulación o el control de habilidades cognoscitivas más básicas; estas habilidades o rutinas cognoscitivas son procesos sobre aprendidos por medio de la práctica o la repetición e incluyen habilidades motoras y cognoscitivas (Flores, 2006).

Los procesos que forman parte de las funciones ejecutivas son: el control de las conductas dirigidas a una meta, planeación, secuenciación y organización de la conducta, inhibición de impulsos, desarrollo de estrategias, flexibilidad mental, abstracción, verificación, memoria de trabajo, así mismo incluye a la moralidad, la conducta ética y la autoconciencia (González & Ramos, 2006). Con base en esto, se puede decir que las funciones ejecutivas son habilidades necesarias para programar y controlar la actividad psicológica así como para llevar a cabo conductas socialmente apropiadas (Ardila & Rosselli, 2007).

Las funciones ejecutivas no sólo dependen de los lóbulos frontales, sino también de las aferencias de regiones subcorticales (núcleos basales), la corteza del cíngulo, posiblemente el núcleo dorsomedial del tálamo, el cerebelo, así como el mesencéfalo ventral (Goldberg & Bougakov, 2005).

Existen 3 circuitos fronto-subcorticales principales involucrados en los procesos cognoscitivos, emocionales y motivacionales:

1) Dorsolateral. Proyecta de la parte dorsolateral del núcleo caudado, y se relaciona con el razonamiento, la planeación, organización, la habilidad para mantener y cambiar la atención, la inhibición, la fluidez verbal y no verbal, la memoria de trabajo y la solución de problemas.

2) Ventromedial. Este circuito empieza en el cíngulo anterior y proyecta hacia el núcleo accumbens y se relaciona con la motivación, la alteración en este circuito ocasiona apatía, deceso en la interacción social y retardo psicomotor.

3) Orbitofrontal. Su proyección llega al núcleo caudado ventromedial, se ha relacionado con conductas sociales apropiadas, su disfunción ocasiona desinhibición, impulsividad y conducta antisocial abstracta (Alvarez & Emory, 2006; Cummings, 1995; Flores & Ostrosky-Solís, 2008; Sbordone, 2000).

Con la lesión de los lóbulos frontales pueden surgir diversas alteraciones como las cognoscitivas, emocionales, motoras, de personalidad y de conducta. Tal variedad en la sintomatología se deriva de las múltiples funciones integrativas superiores que desempeñan estos lóbulos y a sus complejas asociaciones que mantiene con zonas corticales y subcorticales (Manly, Hawkins, Evans, Woldt & Robertson, 2002).

2.3 Deterioro cognoscitivo en la enfermedad de Huntington

Como otros aspectos del fenotipo de la EH, la alteración cognoscitiva es progresiva (Ho et al., 2003; Snowden Craufurd, Griffiths, Thompson & Neary, 2001). Los pacientes con EH desarrollan un síndrome demencial invariablemente (Cardoso, 2009). Cuando inicia la enfermedad se considera como una demencia subcortical ya que, a diferencia de la enfermedad de Alzheimer y de otras demencias corticales, la búsqueda de la información está más afectada que el almacenamiento. La demencia subcortical refleja la disfunción del circuito frontal-subcortical característica en la EH, y se manifiesta como una dificultad para activar procesos cognoscitivos (bradifrenia o bradipsiquia) (Boll et al., 2008).

En los pacientes con EH se ha encontrado bajo desempeño en pruebas neuropsicológicas que requieren velocidad de procesamiento, atención sostenida y dividida, flexibilidad mental, memoria a corto plazo, memoria de trabajo y aprendizaje de nuevo lenguaje (Arango-Lasprilla

et al., 2003; Barquero-Jiménez & Gómez Tortosa, 2001; Cummings,1986; Cummings & Benson,1984). Conforme avanza la enfermedad se agregan problemas en la capacidad de abstracción, planeación, organización, secuenciación, disminuye la capacidad para solucionar problemas complejos, y para iniciar actividades espontáneamente, consecuentemente se da una disminución del rendimiento escolar y laboral (Kirwood, Su, Conneally & Foroud, 2001; López & Burguera, 2010; Verny et al., 2007). El déficit cognoscitivo se acumula progresivamente y se adicionan problemas de la memoria y de juicio, de esta manera, la demencia deja de ser sólo subcortical y se convierte en una demencia global (Boll et al., 2008; Verny et al., 2007).

2.3.1 Alteración en la atención

Se ha encontrado que los pacientes con EH tienen dificultades en el mantenimiento de la atención (atención sostenida), y en tipos complejos de esta función cognoscitiva. La mayoría de las personas con EH, experimentaran dificultades en la atención dividida (la capacidad de hacer dos cosas a la vez), la mayor parte del tiempo. Otras dificultades importantes que se han reportado en estos pacientes es la capacidad para seleccionar el estímulo relevante de los que no lo son (atención selectiva) y cambiar la atención de un estímulo a otro. En etapas más avanzadas los problemas tanto atencionales como motores son más graves, por ello, cuando se presentan dificultades para tragar, se recomienda minimizar las distracciones y el paciente debe centrarse en masticar y tragar, con la finalidad de evitar la asfixia (Georgiou, Bradshaw, Phillips, Chiu,1996; López & Burguera, 2010).

2.3.2 Alteración en la memoria

La memoria de trabajo se ve afectada desde etapas iniciales, este proceso está directamente relacionado con los lóbulos frontales y por ende también con las funciones ejecutivas (Savage, 1997).

Los pacientes en las etapas iniciales a intermedias muestran curvas lentas de aprendizaje, alteración en evocación libre, la cual mejora en gran medida cuando se les proporciona ayuda (claves o por reconocimiento) y hay decremento en el uso de estrategias organizacionales, como agrupación de palabras relacionadas semánticamente (Savage, 1997).

El patrón cognoscitivo que se presenta en las etapas iniciales de la EH indica que la alteración en el recuerdo diferido no implica problemas de memoria sino que refleja la dificultad para iniciar

estrategias de evocación sistemática, así como problemas para acceder a la información de la memoria semántica. Ambos son procesos relacionados con las funciones ejecutivas y afectan la ejecución en pruebas como la de fluencia verbal. Durante la enfermedad también se presenta déficit en la adquisición de la información, dificultad importante en el recuerdo de detalles provenientes de la memoria a corto plazo verbal o visual (Redondo-Vergé, Brown & Chacon, 2001). En etapas más avanzadas los problemas de memoria se generalizan y empeoran (López & Burguera, 2010).

2.3.3 Alteración en las funciones ejecutivas

La disfunción ejecutiva representa un déficit central en la EH, los pacientes desde etapas iniciales presentan problemas en la flexibilidad mental que se manifiesta con rigidez en sus conductas habituales, dificultad para cambiar rutinas y fallos en la memoria de trabajo verbal/espacial; este proceso es una pieza importante dentro de las funciones ejecutivas, ya que permite que se lleven a cabo otros procesos como la planeación, búsqueda de semejanzas, diferencias entre dos cosas, la evaluación de la conducta en función de normas o criterios y el reconocimiento del estado propio (Barquero-Jiménez & Gómez Tortosa, 2001; Boll et al., 2008; Flores, 2006).

En un estudio se encontró que los pacientes con EH presentaron puntajes más bajos en las funciones ejecutivas que los controles, en pruebas tales como semejanzas, fluencia lexical y programación motora (prueba de Luria, instrucciones contradictorias, y prueba go-no-go); en este mismo estudio, la tarea que mejor diferenció a los pacientes con EH de los controles fue la de programación motora (Rodrigues et al., 2009). En la EH también se han reportado problemas para secuenciar (Boll et al., 2008).

Bondi & Kaszniak (2001) demostraron estadísticamente que las alteraciones visoespaciales y de memoria en la EH pueden ser explicadas con base en el rendimiento en las funciones ejecutivas; el estudio se realizó con la figura compleja de Rey–Osterrieth (FCRO) y los resultados indican que los pacientes presentaron fallas en las funciones ejecutivas tales como planeación, organización y cambio de set atencional, más que un déficit visoespacial. En otro estudio Pillon, Deweer y Agid (2000), encontraron correlación significativa entre los puntajes de la función ejecutiva (de la prueba Wisconsin Card Sorting Test [WCST], que evalúa la

flexibilidad mental) y el puntaje de memoria verbal en pacientes con EH y Parkinson. Con base en estos resultados, los autores concluyeron que los bajos puntajes en la memoria reflejan estrategias ineficientes de planeación que son fundamentales para codificar y evocar la información de manera efectiva.

2.3.4 Alteración en las habilidades visoespaciales

Las alteraciones visoespaciales se han reportado desde etapas iniciales de la enfermedad, y son tanto visoespaciales (tareas como comparar objetos de distinta forma y tamaño), como visoconstructivas (armar rompecabezas, cubos) (Redondo- Vergé et al., 2001).

Los problemas en el procesamiento visual en tareas que requieren la memorización de patrones visuales complejos o el reconocimiento de ciertas expresiones faciales se han atribuido a la reducción de los receptores dopaminérgicos D1 en los lóbulos temporales y a la afectación de la cola del caudado que proyecta a las zonas temporales; conforme va avanzando la enfermedad se presentan problemas para identificar diferentes posiciones en el espacio (Redondo- Vergé et al., 2001).

2.3.5 Alteración en el lenguaje

La afectación del lenguaje se presenta de manera más tardía y se manifiesta fundamentalmente con alteración en la función motora del habla (López & Burguera, 2010). Los pacientes presentan problemas en la prosodia, manifestándose por habla explosiva y disártrica. (los trastornos disártricos consisten en la dificultad para controlar la duración de las sílabas, las pausas entre las palabras y duración de las frases). También presentan dificultad para iniciar o mantener la búsqueda semántica. Las alteraciones de lenguaje incluyen una menor producción de palabras, una reducción del nivel de complejidad sintáctica, de la línea melódica, de la longitud de la frase, de la agilidad articulatoria y de la forma gramatical, así como un incremento de los errores parafásicos, y decremento en la fluidez (semántica y fonológica), que mejora con la tarea de denominación por confrontación en etapas iniciales e intermedias de la enfermedad (Arango-Lasprilla et al., 2003).

Progresión de las alteraciones cognoscitivas

Se ha encontrado que el deterioro cognoscitivo puede ocurrir desde etapas tempranas de la EH (Ward et al., 2006). Por ejemplo, en estudios longitudinales se ha reportado que el deterioro en el control ejecutivo y atención aparecen en etapas iniciales de la EH y que el desempeño de estas funciones puede ser sensible a la progresión de la enfermedad (Ho et al., 2003; Snowden et al., 2001). Incluso en estudios en los que se ha comparado la ejecución de portadores asintomáticos y no portadores del gen de la EH, se ha encontrado un rendimiento más bajo en los portadores en funciones como la atención, ejecutivas y velocidad psicomotora (Boll et al., 2008; Verny et al., 2007). En algunos estudios también se ha encontrado deterioro significativo en la comprensión audio-verbal y construcción de bloques conforme avanza la enfermedad (Ho et al., 2003; Rodríguez et al., 2009; Ward et al., 2006).

2.4 Síntomas psiquiátricos

Se ha encontrado que en muchos pacientes las alteraciones psiquiátricas son las primeras en aparecer, lo que podría ser consecuencia de los cambios tempranos en las regiones estriatales más ventrales que reciben las aferencias de la corteza prefrontal, involucrada en procesos comportamentales (Vonsattel & Difiglia, 1998). Incluso en individuos presintomáticos, se ha encontrado una mayor frecuencia de alteraciones psiquiátricas comparado con personas que no tienen la enfermedad. Se ha reportado que hasta la mitad de los pacientes pueden presentar síntomas psiquiátricos de forma aislada antes del inicio de los síntomas motores (Durr, Gargiulo & Feingold, 2012). La aparición temprana de los cambios emocionales, sugirieron que la disfunción cerebral, y no desórdenes reactivos, es la responsable de estos cambios (Kirwood et al., 2001).

Las tasas estimadas de prevalencia de síntomas psiquiátricos en pacientes con la EH varían ampliamente entre un 33 y un 76% (Arango-Lasprilla et al., 2003; van Duijn, Kingma & van der Mast, 2007).

Las alteraciones psiquiátricas pueden abarcar síntomas depresivos, obsesivo-compulsivos, manía, psicosis, agresividad, ansiedad, irritabilidad, impulsividad, apatía, paranoia, trastornos de personalidad, abuso de sustancias, problemas del sueño, trastornos sexuales, y fobias (Cummings, 1995; López & Burguera, 2010; Mindham, Steele, Folstein & Lucas, 1985; Paulsen

et al., 2001). Estos síntomas pueden presentarse en cualquier etapa de la enfermedad, observándose un patrón de presentación menos claro que el de los síntomas cognitivos o motores (Vassos & colaboradores, 2008).

En fases tempranas de la enfermedad se ha visto que los pacientes pueden presentar cambios comportamentales consistentes en retraimiento, apatía, y tendencia al mutismo. En esta etapa también se reportan desde cuadros depresivos e inhibitorios graves, hasta alucinaciones y delirios extraños (Barquero-Jiménez, & Gómez-Tortosa, 2001).

2.4.1 Apatía

Se ha encontrado que la apatía está presente en aproximadamente 50% de los pacientes (Paulsen et al., 2001) y se puede presentar en cualquier momento de la evolución de la enfermedad; sin embargo, se ha observado que su prevalencia aumenta conforme avanza la enfermedad y, una vez que se presenta tiende a persistir o incluso empeorar (Boll et al., 2008). En la apatía el paciente no presenta tristeza, anhedonia o cualquiera de los síntomas de la depresión, sino solamente una falta de interés en la realización de las actividades así como en la iniciación de actividades por cuenta propia. La neuropatología frontoestriatal que ocurre en la EH parece conducir a una reducción primaria en la motivación que se manifiesta como conducta apática (Hamilton et al., 2003). Dicha conducta puede coexistir con la depresión y la irritabilidad (Boll, 2000).

En la EH la apatía se ha correlacionado con la edad avanzada del paciente, deterioro cognitivo, disminución en la funcionalidad y el número de repeticiones de CAG (Naarding, Janzing, Eling, Van der Werf & Kremer, 2009).

2.4.2 Depresión

La depresión es considerada como el síndrome psiquiátrico más común en la EH, tiene una prevalencia de un 30 a un 58% y la tasa de suicidio es 4-6 veces mayor que la población general (Rosenblatt et al., 2007). La depresión mayor relacionada con la EH se caracteriza por un sentimiento de minusvalía o de culpa, cambios en el sueño y el apetito, ansiedad, pérdida de energía y de libido. Comúnmente se presenta en etapas iniciales de la enfermedad cuando aún no existen manifestaciones importantes de demencia (López & Burguera, 2010), y puede

preceder a los síntomas motores por hasta 5 años, (Duijin et al., 2007) apareciendo en los portadores asintomáticos (Krogias et al., 2011), o puede iniciar en cualquier etapa de la enfermedad.

2.4.3 Irritabilidad y agresividad

La irritabilidad también es común en esta enfermedad. Se ha encontrado aproximadamente en un 60% de los pacientes, se puede presentar en cualquier fase de la enfermedad y puede variar desde inexistente hasta severa. Se calcula que la severa aqueja hasta una tercera parte de los pacientes (Ruíz, 2000) y por lo general es acompañada de agresividad, que se presenta en más del 40% de los enfermos (Boll, 2000; Pflanz, Besson, Ebmeier & Simpson, 1991).

2.4.4 Trastorno bipolar

El 25% de los desórdenes afectivos de la EH consiste en trastorno bipolar que se manifiesta por brotes de hipomanía (con exceso de ánimo, operatividad y aumento de la libido) en un fondo depresivo (Ruíz, 2000). La manía se ha reportado en un 4.8% de los pacientes. La tasa de manía con hipomanía se ha reportado hasta en el 10% de los pacientes (Paulsen et al., 2001).

2.4.5 Trastorno de ansiedad

Los trastornos de ansiedad pueden presentarse desde trastorno de ansiedad no especificado hasta trastornos de ansiedad generalizada y en algunas ocasiones trastorno de angustia (Ruíz, 2000). La ansiedad generalizada se presenta en el 34% al 61% de los pacientes con EH y puede presentarse desde etapas tempranas (Paulsen et al., 2001).

2.4.6 Síntomas psicóticos

La prevalencia de síntomas psicóticos en la EH va de 3-12% de los casos, se presentan en etapas tempranas de la enfermedad, y su prevalencia va disminuyendo conforme avanza el deterioro cognitivo. Los pacientes con edad de inicio temprano parecen ser más susceptibles a presentar síntomas psicóticos. Dentro de estos síntomas se encuentran las alucinaciones en cualquier modalidad sensorial, ideas delirantes y lenguaje desorganizado (Paulsen et al., 2001); Las ideas delirantes sin alucinaciones se pueden presentar hasta en el 11% de los pacientes, y

las alucinaciones en el 2% aproximadamente, acompañándose de agresividad, irritabilidad y pobre control de impulsos (Rosenblatt et al., 2007).

2.4.7 Síntomas obsesivo compulsivos

En la EH también pueden aparecer síntomas del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), debido a que tanto en la EH como en este trastorno se ven afectadas estructuras en común; en el TOC los núcleos basales en especial el núcleo caudado y globo pálido (afectados también en la EH), junto con el lóbulo frontal son las estructuras que forman parte del complejo circuito relacionado con los síntomas característicos de este trastorno (Ruíz, 2000). El TOC se presenta entre el 10 y 52% de los pacientes, con un predominio de obsesiones dos veces mayor que las compulsiones, aproximadamente el 2% cumplen todos los criterios del DMS IV TR para un trastorno obsesivo compulsivo (Rosenblatt et al., 2007).

2.4.8 Alteraciones sexuales

En un estudio se encontró que el 82% de los individuos con EH tenían uno o más criterios de trastornos sexuales. Algunos pacientes pueden presentar deseo sexual hipoactivo o inhibición en el orgasmo (63 y 56% de los hombres y 75 y 42% de las mujeres respectivamente), y trastornos de la erección; en el otro extremo hay pacientes que presentan hipersexualidad, la cual suelen llevar hasta la agresión sexual, parafilias, promiscuidad e incesto (Ruíz, 2000).

En general, los desórdenes psiquiátricos no presentan un patrón claro de evolución, posiblemente debido a la degeneración diferencial del circuito estriatal-cortical (Arango-Lasprilla et al., 2003; Duff et al., 2007; Kirkwood et al., 2001).

Capítulo III. Relación entre las Actividades de la Vida Diaria y la sintomatología clínica

Durante los años posteriores al inicio del padecimiento, es importante tener un indicador preciso del grado en el que la funcionalidad va siendo comprometida, tanto para el seguimiento de la progresión de la enfermedad, como para determinar las necesidades de atención. Por ello, últimamente se han desarrollado diversos instrumentos para la medición de la capacidad funcional, y ésta ha sido catalogada como “Actividades de la Vida Diaria” (AVD), término que hace referencia a las actividades cotidianas, tales como el autocuidado, trabajo y juego/ocio. Si estas actividades se llevan a cabo de manera adecuada, otorgan bienestar y buena calidad de vida (Bylsma, Rothlind, Hall, Folstein & Brandt, 1993).

Las AVD se dividen en básicas e instrumentales, las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) son las que se llevan a cabo para el autocuidado, también son conocidas como actividades personales de la vida diaria, e incluyen actividades como comer, bañarse y el arreglo personal (Baztán et al., 1993; Mahoney & Barthel, 1965).

Las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) son más complejas y permiten la interacción de la persona con su medio ambiente, incluye actividades como la capacidad para realizar compras, uso de medios de transporte, y la administración de la economía (Kane, R.A & Kane, R. L., 1993; Lawton & Brody, 1969).

Los pacientes con EH padecen una reducción gradual en la habilidad para llevar a cabo las AVD (tanto básicas como instrumentales), acompañada por aislamiento social, dificultades en la comunicación y solución de problemas (Rothlind et al., 1993).

En un estudio se analizó el espectro de déficit en el funcionamiento diario en una muestra de pacientes en la etapa temprana de la EH y se encontró que 76% de la muestra estaba moderada o severamente afectada en el funcionamiento ocupacional, y 69% ya no era capaz de mantener un empleo en ninguna disciplina. Una alta proporción de la muestra también fue clasificada como moderada o severamente afectada en actividades relacionadas con el mantenimiento, reparación, el aseo de la casa, preparación de la comida, comunicación escrita, manejo de finanzas, y ajuste social o marital. Algunos pacientes reportaron deterioro de moderado a severo en actividades relacionadas con el cuidado personal, viajar, uso del teléfono

o la relación con los niños (Rothlind et al., 1993). Conforme avanza la enfermedad el deterioro funcional progresa hasta que el paciente llega a un estado de dependencia para realizar sus actividades diarias (Hamilton et al., 2003).

Se ha propuesto que en algunas combinaciones la triada de déficit motor, cognoscitivo y conductual asociada con la EH es la que contribuye con un deterioro funcional profundo que deriva en una pérdida gradual de la independencia en la ejecución de las AVD (Hamilton et al., 2003).

La relación entre el aumento de signos motores y el decremento de la capacidad funcional ha sido la más establecida (Rothlind et al., 1993). En los estudios en los que se ha correlacionado la capacidad funcional y el puntaje motor se ha encontrado que éste contribuye en poco más de la mitad de la varianza del puntaje total de la capacidad funcional. Así mismo, se ha encontrado que la alteración motora predice la ubicación en asilos, incrementa el riesgo de caídas, puede ocasionar ingreso a hospitales y aumentar la mortalidad (Rao, Muratori, Louis, Moskowitz, & Marder, 2009).

3.1 Deterioro cognoscitivo y las Actividades de la Vida Diaria

Estudios previos han documentado correlaciones significativas entre el puntaje de la capacidad funcional y los índices del deterioro cognoscitivo (Bamford, Caine, Kido, Plassche & Shoulson, 1989; Mayeux, Stern, Herman, Greenbaum & Fahn, 1986; Rothlind et al., 1993). En algunos de estos estudios se ha encontrado que el desempeño en la flexibilidad cognoscitiva, velocidad de procesamiento y la habilidad para regular la atención predicen el deterioro en la capacidad funcional en pacientes con EH (Rodrigues et al., 2009; Rothlind et al., 1993).

Se ha encontrado que la discapacidad funcional en los pacientes con EH de inicio tardío depende más del estado cognitivo global, mientras que en la EH juvenil se encuentra más condicionada por la alteración motora y disfunción prefrontal (Gomez-Tortosa et al., 1998; López & Burguera, 2010).

A pesar de que se ha encontrado correlación significativa entre las pruebas neuropsicológicas y la capacidad funcional, la ejecución en estas pruebas ha representado la mitad (Banaszkiewicz et al., 2012) o menos de la mitad de la varianza observada en el puntaje total de pruebas que evalúan la capacidad funcional (Rothlind et al., 1993).

3.2 Síntomas psiquiátricos y las Actividades de la Vida Diaria

La mayoría de los estudios previos se han enfocado en estudiar el efecto de la disfunción motora sobre el deterioro funcional y menos han sido los estudios en los que se ha considerado el efecto de los síntomas psiquiátricos, sin embargo, se ha reportado que estos síntomas son los que más preocupan a los familiares y pueden llegar a ser tan invalidantes como los propios síntomas motores. En algunas ocasiones, el ingreso hospitalario deriva de dichos síntomas (López & Burguera, 2010).

En los pocos estudios en los que se ha correlacionado la sintomatología psiquiátrica con el deterioro funcional, se ha encontrado relación estadísticamente significativa (Duff et al., 2007; Hamilton et al., 2003). La relación entre estas dos variables ha sido inclusive mayor que las relaciones encontradas entre otras variables clínicas y la capacidad funcional; tal como sucedió en un estudio en el que se evaluó a individuos asintomáticos portadores de la alteración genética de la EH (Duff et al., 2007). En este estudio, uno de los objetivos fue conocer la relación entre marcadores de la progresión de la enfermedad. Los marcadores fueron: volumen total del estriado, CAGn, la evaluación de la concentración, atención, coordinación óculo-manual, evaluación motora, evaluación funcional y el tiempo estimado para que se estableciera formalmente la enfermedad. De todos estos marcadores, el puntaje de la evaluación funcional mostró la relación más fuerte con el puntaje de la sintomatología psiquiátrica, la relación fue inversa. Los resultados nos indican que las alteraciones psiquiátricas pueden estar ejerciendo una gran influencia en el deterioro de las AVD, incluso mayor que la influencia que ejercen los otros marcadores de la enfermedad.

Estudios en los que se ha correlacionado la apatía con la capacidad funcional indican que la apatía por sí sola contribuye con una porción significativa de la varianza en el deterioro funcional, este grado de contribución ha sido mayor que el de la alteración motora y cognoscitiva (Hamilton et al., 2003); estos hallazgos indican que la alteración conductual puede ser bastante discapacitante en los pacientes e interferir con su capacidad para hacer uso de la función motora o cognoscitiva que pueden estar preservadas en etapas tempranas de la enfermedad (Banaszkiewicz et al., 2012; Hamilton et al., 2003).

La sintomatología depresiva, por su parte, se ha asociado con un deterioro más rápido de la capacidad funcional de los pacientes (Marder et al., 2000).

3.3 Número de tripletes CAG y las Actividades de la Vida Diaria

Cuando se ha realizado la correlación entre el número de CAG y la capacidad funcional se han encontrado resultados controversiales. En un estudio en el que se analizó la relación entre el número de repeticiones CAG y el desempeño funcional, además del motor y cognoscitivo en pacientes que se encontraban en las etapas iniciales de la enfermedad, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre CAGn y el desempeño en todas las variables (a mayor número de repeticiones CAG peor desempeño motor, funcional y cognoscitivo) la media del GAGn fue 45.0 ± 4.1 y el rango fue de 37 a 69. La media de edad fue de 47.9 ± 10.5 (Ravina et al., 2008). En contraste con estos resultados, en un estudio en el que se relacionó la progresión clínica y la longitud de repetición CAG se encontró que los pacientes con una larga longitud de repetición presentaban un deterioro funcional menor que los que presentaban repeticiones cortas en la primera evaluación (Brandt, Bylsma, Gross, Stine, Ranen & Ross, 1996); en un tercer estudio no se encontró relación significativa entre CAGn y la disfuncionalidad (Claes et al., 1995).

3.4 Años de evolución y las Actividades de la Vida Diaria

Los años de evolución de la enfermedad son un factor importante a considerar cuando se estudia la progresión de la sintomatología en la EH, debido a que la tasa de deterioro funcional así como la naturaleza de los síntomas, parecen variar dependiendo de este factor. En un estudio se tomaron en cuenta diversas variables que pueden estar ocasionando el deterioro en la capacidad funcional del paciente, y se encontró que la duración de la enfermedad se correlacionó de manera significativa y representó un porcentaje considerable en la varianza de la capacidad funcional (Banaszkiewicz et al., 2012). Sin embargo, en otro estudio donde también se correlacionó el tiempo de evolución de la enfermedad con el deterioro funcional no se encontró resultado significativo (Claes et al., 1995).

Debido a la discrepancia encontrada entre el número de repeticiones CAG, los años de evolución de la enfermedad y el deterioro funcional, se ha decidido tomar en consideración a estas variables para corroborar si tienen relación significativa con la capacidad funcional.

Capítulo IV. Metodología

4.1 Planteamiento del problema

La EH es neurodegenerativa, incurable y está asociada a una pérdida progresiva del rendimiento en las AVD (López y Burguera, 2010; Rothlind et al., 1993). Por ello es importante analizar los factores que pueden estar influyendo en el deterioro de la capacidad funcional para tratarlos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4.2 Justificación

La literatura nos indica que los síntomas psiquiátricos y cognoscitivos se correlacionan con la discapacidad funcional (Bramford et al., 1989; Brandt et al., 1984; Bylsma et al., 1993; Duff et al., 2007; Hamilton et al., 2003; Mayeux et al., 1986; Nehl et al., 2004; Rothlind et al., 1993), pero aún no hay claridad acerca de cuáles son los aspectos particulares de estas dos variables que más se asocian a la disfuncionalidad. Esta problemática dio pauta para que se decidiera analizar la asociación entre el funcionamiento cognoscitivo, psiquiátrico y la capacidad funcional (medida a través de las AVD). Los años de evolución y el número de repeticiones de tripletes CAG, también se incluyeron en este estudio, ya que se ha encontrado relación significativa entre estas dos variables y la capacidad funcional (Banaszkiewicz et al., 2012; Brandt et al., 1996; Ravina et al., 2008); sin embargo, los estudios que han correlacionado estas variables con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo el deterioro funcional, han mostrado inconsistencias; con la finalidad de resolver éstas incógnitas, se incluyeron dichas variables en el estudio. Estudios en los que se han relacionado variables clínicas con la capacidad funcional, generalmente incluyen sólo una variable clínica en dicha correlación, en el presente estudio se decidió realizar la correlación de diversas alteraciones características de la EH, para conocer las que están afectando en mayor medida la funcionalidad de los pacientes, con la finalidad de que puedan ser evaluadas y tratadas desde etapas tempranas de la enfermedad.

En la actualidad se ha visto que el uso de estrategias complementarias, tales como la ayuda en la iniciación y coordinación en algunas actividades, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad, puede compensar algunos de los efectos del deterioro cognoscitivo y conductual

(Nehl et al., 2004), así mismo, un tratamiento exitoso de los síntomas psiquiátricos puede dar paso a mejoras en la capacidad funcional de los pacientes, y en las relaciones interpersonales, elevando de esta manera su calidad de vida. Estos hallazgos reflejan la importancia de realizar investigación que permita conocer mejor la problemática que más afecta la capacidad de los pacientes para realizar las actividades cotidianas y así poder establecer un buen plan de intervención.

4.3 Objetivo General

Analizar la relación entre el funcionamiento cognoscitivo, neuropsiquiátrico, número de tripletes de CAG, y años de evolución, con el desempeño en las AVD en un grupo de pacientes con EH.

4.3.1 Objetivos Específicos

-Conocer la frecuencia y grado de alteración en las funciones cognoscitivas y de los síntomas Neuropsiquiátricos.

-Valorar el funcionamiento en las AVD.

-Analizar la relación entre el funcionamiento cognoscitivo y el desempeño en las AVD.

-Analizar la relación entre los síntomas neuropsiquiátricos y el desempeño en las AVD.

-Analizar la relación entre el número de tripletes CAG y el desempeño en las AVD.

-Analizar la relación entre los años de evolución y el desempeño en las AVD.

4.4 Preguntas de investigación

¿Cuál es la frecuencia y grado de alteración de las funciones cognoscitivas?

¿Cuál es la frecuencia y severidad de los síntomas neuropsiquiátricos?

¿Cuál es la frecuencia y grado de dependencia en las AVD?

¿Existe relación entre el funcionamiento cognoscitivo y el desempeño en las AVD?

¿Existe relación entre los síntomas neuropsiquiátricos y el desempeño en las AVD?

¿Existe relación entre el número de tripletes CAG y el desempeño en las AVD?

¿Existe relación entre los años de evolución y el desempeño en las AVD?

4.5 Hipótesis

H:1 A mayor alteración cognoscitiva, menor desempeño en las AVD.

H:2 A mayor sintomatología neuropsiquiátrica, menor desempeño en las AVD.

H:3 A mayor número de tripletes CAG, menor desempeño en las AVD.

H:4 A mayor tiempo de evolución, menor desempeño en las AVD.

4.6 Diseño de estudio

Estudio descriptivo-correlacional, con un enfoque cuantitativo en un diseño no experimental, transversal.

4.7 Variables

Demográficas: Sexo, edad, escolaridad.

Clínicas:

Número de tripletes CAG

- *Definición conceptual:* el triplete CAG, es un grupo formado por las bases Citocina-Adenina-Guanina. En la EH la expansión del número de tripletes CAG genera la proteína Huntingtina mutada, que se relaciona de manera directa con los síntomas de la enfermedad (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993).
- *Definición operacional:* el número de tripletes de CAG se obtiene mediante una prueba genética denominada PCR (Kiebertz et al., 1994)

Años de evolución de la enfermedad

- *Definición conceptual:* la edad de inicio se establece con base en el inicio de la alteración del movimiento o la presencia de alteración psiquiátrica o cognoscitiva (Grupo Aula Médica, 1997).
- *Definición operacional:* los años de evolución se determinaron mediante una entrevista clínica con el paciente y su cuidador.

Cognoscitiva:

- *Definición conceptual:* las funciones cognoscitivas son procedimientos que permiten al ser humano asimilar y procesar datos, valorando y sistematizando la información a la que se accede a partir de la experiencia, la percepción u otras vías (Portellano, 2005).
- *Definición operacional:* Las funciones cognoscitivas evaluadas fueron: orientación, atención, memoria, lenguaje, habilidades viso-espaciales y funciones ejecutivas; dichas funciones evaluaron mediante la batería neuropsicológica "NEUROPSI" (Ostrosky, Ardila & Rosselli, 1994).

Conductual:

Síntomas neuropsiquiátricos

- *Definición conceptual:* Los síntomas neuropsiquiátricos son síntomas complejos que derivan de los cambios neurobiológicos en áreas específicas del cerebro, junto con la predisposición genética y la interacción con el ambiente (Assal & Cummings 2002).
- *Definición operacional:* los síntomas neuropsiquiátrico evaluados fueron delirios, alucinaciones, agitación, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora anómala, conducta nocturna y apetito/alimentación; los síntomas neuropsiquiátricos se midieron con el "Inventario Neuropsiquiátrico" (Boada, Cejudo, Tàrraga, López & Kaufer, 2002; Cummings et al., 1994; Kaufer et al., 2000).

Actividades Básicas de la Vida Diaria

- *Definición conceptual:* las actividades básicas están orientadas al cuidado del propio del cuerpo; por lo que también son conocidas como actividades personales de la vida diaria (Bylsma et al., 1993).
- *Definición operacional:* las actividades básicas evaluadas fueron: comer, trasladarse desde la silla a la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse y desplazarse; se evaluaron con el "Índice de Barthel" (Baztán et al., 1993; Mahoney & Barthel, 1965).

Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

- *Definición conceptual:* las actividades instrumentales se definen como aquellas actividades destinadas a la interacción con el medio, son a menudo complejas y generalmente su realización es opcional (Bylsma, Rothlind, Hall, Folstein & Brandt, 1993).
- *Definición operacional:* las actividades instrumentales consideradas en este estudio fueron: la capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de la economía; éstas actividades se evaluaron a través de la “Escala de Lawton y Brody” (Kane & Kane, 1993; Lawton & Brody, 1969).

4.8 Participantes

Los participantes se reclutaron de la Unidad de Cognición y Conducta del INNN.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Escolaridad mínima de primaria, con la finalidad de que los pacientes fueran capaces ejecutar todas las tareas.
- Edad entre los 18 y 85 años
- Diagnóstico genético de la EH (a partir de 36 repetidos CAG), y el diagnóstico clínico realizado por un neurólogo especialista en movimientos anormales.
- Contar con un informante/cuidador primario.

Criterios de exclusión

- Presentar afección neurológica ajena a la EH.
- Abuso de sustancias.
- Tener una alteración motora importante que impidiera la ejecución de las pruebas.

4.8.1 Muestra

La muestra fue no probabilística, se obtuvo por el método de selección por conveniencia, se conformó por 37 pacientes, de los cuales 21 fueron hombres y 16 mujeres, en la Tabla 1 se muestran los datos demográficos y clínicos de los participantes.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas del grupo de pacientes con enfermedad de Huntington.

Características demográficas				
N = 37				
Variable	Mínima	Máxima	Media	DE
Edad	29	71	48.4	11
Escolaridad	6	18	11	3.6
Años de evolución	1	20	5.6	4.3
Repetidos CAG	40	62	46	4.4

4.9 Instrumentos

Test Neuropsi- Bateria Neuropsicológica breve en Español

El Test Neuropsi- Bateria Neuropsicológica breve en Español (Ostrosky, et al., 1994), es un instrumento de evaluación neuropsicológica breve (20 a 25 minutos de aplicación); la confiabilidad global test-retest es de .87 y la confiabilidad entre examinadores es de .89 a .95; este test permite valorar los procesos cognoscitivos en pacientes psiquiátricos, neurológicos y pacientes con diversos problemas médicos. Se examinó la sensibilidad de la batería a las alteraciones cognoscitivas de grupos clínicos con depresión, demencia y daño focalizado, y se encontró que la batería clasificó correctamente a pacientes con demencia leve y moderada de un grupo control con una exactitud de 91.5% y en personas con daño comprobado por Tomografía Axial clasificó con un 95% de acierto (Ostrosky, et al., 1994).

Las funciones cognoscitivas que se evalúan son: orientación, atención, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas (ver Figura 4).

procesos	subpruebas
orientación	a) tiempo, b) espacio, c) persona
Atención	a) dígitos(en regresión), b) detección visual, c) series sucesivas
Memoria	<u>memoria verbal</u> : a) codificación, b) evocación: espontánea , por categoría; c) reconocimiento de palabras <u>memoria visual</u> : a) codificación y b) evocación de la figura semicompleja de Rey- Osterrieth
Lenguaje	a) denominación de dibujos, b) repetición de frases, c) comprensión de instrucciones, d) fluidez semántica, e) fluidez fonológica
lectura y escritura	a) lectura, b) dictado, c) copiado
funciones ejecutivas	a) semejanzas, b) cálculo c)secuenciación lógica d) funciones motoras (programación motora, movimientos alternos y reacciones opuestas)

Figura 4. Procesos cognoscitivos y las tareas para evaluarlos

La batería cuenta con datos normativos que se obtuvieron en una población hispano-hablante sana con un intervalo de edad de 16 a 85 años, y con una escolaridad de 0 a 24 años de estudios.

Tomando en cuenta la escolaridad y la edad de los participantes, el instrumento permite clasificar la ejecución en: normal, alteración leve o limítrofe, alteración moderada y alteración severa.

Cuestionario del Inventario Neuropsiquiátrico

El Inventario Neuropsiquiátrico (Boada et al., 2002; Cummings et al., 1994; Kaufer et al., 2000), es una entrevista estructurada dirigida a valorar las alteraciones psicopatológicas, en pacientes con demencia. Consta de 12 reactivos, las conductas valoradas son: delirios, alucinaciones, agitación, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora anómala, conducta nocturna y apetito/alimentación.

La confiabilidad de la consistencia interna es de $\alpha = .67$; el inventario se le aplica al cuidador del paciente y permite determinar la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y su nivel de gravedad en los pacientes, así como el estrés provocado en sus cuidadores.

El nivel de gravedad se mide en una escala de 0 al 3, donde:

- 1 = leve (notable, pero no un cambio significativo)
- 2 = moderado (significativo, pero no un cambio dramático)
- 3 = severo (muy marcado o prominente, un cambio dramático).

Índice de Barthel

El índice de Barthel fue diseñado por Mahoney y Barthel (Mahoney & Barthel, 1965), la traducción al español se publicó en 1993 (Baztán et al., 1993). Este instrumento está formado por diez parámetros que miden las ABVD. Estas son: comer, trasladarse desde la silla a la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse, desplazarse (andar en superficie lisa o en silla de ruedas), subir/bajar escaleras, vestirse/desvestirse, control de heces y control de orina.

La fiabilidad interobservador corresponde a un índice de *Kappa* entre .47 y 1 y la fiabilidad intraobservador entre .84 y .97. La consistencia interna corresponde a un alfa de Cronbach de .86 a .92

La información se obtiene preguntando directamente al individuo o a su cuidador principal. Es de fácil y rápida administración (habitualmente menos de 5 minutos). Las actividades se valoran de forma diferente, pudiéndose asignar 0, 5, 10 ó 15 puntos. El rango global puede variar entre 0 completamente dependiente, y 100 completamente independiente (90 para pacientes limitados en silla de ruedas); las categorías de respuesta tienen entre 2 y 4 alternativas con intervalos de cinco puntos en función del tiempo empleado en la realización de

la actividad y la necesidad de ayuda para llevarla a cabo. Para su interpretación, la puntuación total se agrupa en categorías de dependencia:

- 1) Total dependencia < 20
- 2) Grave 20 a 35
- 3) Moderada 40 a 55
- 4) Leve > 60
- 5) Independiente 100

Escala de Lawton y Brody

La escala de Lawton y Brody fue publicada en 1969 (Lawton & Brody, 1969), su traducción al español se publicó en el año 1993 (Kane & Kane 1993). La escala valora las siguientes AIVD: capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía. La información se obtiene preguntando directamente al individuo o a su cuidador principal. El tiempo medio para su realización es de 4 min. Presenta un coeficiente de reproductividad inter e intraobservador alto (0.94).

Se le asigna un valor numérico de 1 (independiente) ó 0 (dependiente) a cada reactivo. La puntuación final se agrupa en categorías de dependencia:

- 1) Total dependencia= 0 a 3
- 2) Moderada= 4-7
- 3) Independiente= 8

Modificación en el puntaje del índice de Lawton y Brody

El instrumento Lawton y Brody, otorga el puntaje de 0 por actividad, cuando el cuidador selecciona la opción que indica una discapacidad total para realizar dicha actividad o una discapacidad media, con la finalidad de obtener información más detallada del desempeño de los pacientes, se realizó una modificación en la asignación de los puntajes en cada actividad, otorgando 0, 1 ó 2 dependiendo de la capacidad para realizar la actividad, donde:

0= dependencia total; 1= dependencia moderada; 2= independencia.

4.10 Procedimiento

La evaluación se realizó con pacientes que acudieron a su revisión de rutina al INNN, y que fueron referidos por sus médicos a la Unidad de Cognición y Conducta para una evaluación neuropsicológica. Dicha evaluación se inició con una revisión del expediente del paciente para obtener datos demográficos y clínicos. Posteriormente se realizó una entrevista al paciente y a su acompañante (familiar o la pareja), con la finalidad de complementar los datos obtenidos en el expediente y poder elaborar la historia clínica.

Después se comenzó con la aplicación de la batería Neuropsi al paciente, mientras el acompañante contestaba cuestionarios tales como el Inventario Neuropsiquiátrico, el Índice de Bathel y la Escala de Lawton y Brody.

Para corroborar el diagnóstico de EH, se le pidió al Departamento de Genética del INNN el número de repetidos CAG de los pacientes seleccionados, el cual se obtuvo mediante la prueba PCR (Kiebertz et al., 1994).

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les dio una explicación de los fines del estudio y se pidió que firmaran el consentimiento informado para participar.

4.11 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Packing for Social Sciences (SPSS) versión 20. El nivel de significancia se estableció en 0.05. Los análisis que se realizaron son los siguientes:

- Estadística descriptiva para analizar las variables demográficas y clínicas.
- Análisis de frecuencias para:
 - Conocer la prevalencia de pacientes con alteración moderada o severa en cada subprueba de la batería “Neuropsi”.
 - Conocer la prevalencia de pacientes con sintomatología leve, moderada o severa en cada reactivo del “inventario Neuropsiquiátrico”.

- Conocer la prevalencia de pacientes con dependencia leve, moderada o severa por reactivo y acorde al puntaje general de los instrumentos que evalúan las AVD.
- Correlación de Spearman para analizar la relación entre:
 - El puntaje de las subpruebas cognoscitivas y el desempeño en las AVD.
 - El puntaje de severidad de los síntomas neuropsiquiátricos y el desempeño en las AVD.
 - Las variables clínicas (número de repeticiones CAG y años de evolución) y el desempeño general en las AVD.

Capítulo V. Resultados

5.1 Alteración en el funcionamiento cognoscitivo

Respecto a los análisis realizados para conocer la prevalencia de pacientes con alteración en el funcionamiento cognoscitivo se encontró que acorde al desempeño cognoscitivo general en la batería Neuropsi, el 51% de los pacientes presentó alteración severa, el 27% alteración moderada, y 8% con alteración leve; en la Figura 5 se muestran estos porcentajes.

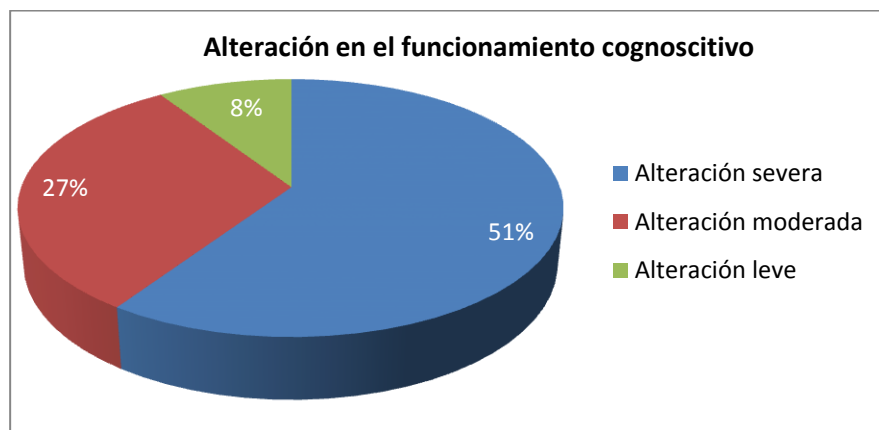


Figura 5. Porcentaje de pacientes con alteración en el funcionamiento cognoscitivo general.

En la Tabla 1 se muestra la clasificación que obtuvieron los pacientes respecto a su puntaje total en el Neuropsi breve, en el índice de Barthel y escala de Lawton, en conjunto con sus datos demográficos y las variables clínicas.

En la Figura 6 se muestra la frecuencia de alteraciones de moderadas a severas en las funciones cognoscitivas. Las pruebas cognoscitivas en las que más pacientes fallaron fueron: detección visual (73%), secuenciación (68%), fluidez fonológica (57%), codificación de palabras (54%), evocación de la figura semicompleja de rey-Osterrieth (54%), movimientos con mano derecha (54%) y movimientos alternos (54%). Por otro lado, las pruebas en las que se reportó un bajo porcentaje de pacientes con alteración fueron: orientación en espacio (5%), orientación en persona (8%), denominación (11%), dictado (11%) y semejanzas (11%).

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y clasificación del índice de Barthel, Lawton y Neuropsi

Datos demográficos, variables clínicas y clasificación del Índice de Barthel, Lawton y Neuropsi breve.

Paciente	Edad	Escolaridad	Años evolución	CAGn	Edad de inicio	Clasificación Barthel	Clasificación Lawton	Daño cognoscitivo
1	43	12	6	45	37	independiente	independiente	moderado
2	62	9	2	40	60	independiente	independiente	moderado
3	31	16	6	49	25	independiente	independiente	moderado
4	51	9	5	42	46	independiente	independiente	leve
5	35	9	5	51	30	independiente	independiente	moderado
6	56	9	6	44	50	independiente	independiente	severo
7	42	9	2	47	40	independiente	independiente	severo
8	56	14	12	43	45	independiente	independiente	moderado
9	29	12	3	53	26	independiente	independiente	severo
10	58	16	12	41	46	independiente	independiente	normal
11	55	9	7	43	48	D. leve	independiente	normal
12	34	11	4	52	30	D. leve	independiente	severo
13	42	12	3	45	39	independiente	D. moderada	severo
14	49	6	10	47	39	independiente	D. moderada	severo
15	71	6	1	43	70	independiente	D. moderada	NA
16	41	16	6	45	35	independiente	D. moderada	normal
17	33	16	7	50	26	independiente	D. moderada	severo
18	62	16	3	43	59	independiente	D. moderada	severo
19	46	12	1	49	45	independiente	D. moderada	severo
20	56	9	17	42	39	independiente	D. moderada	severo
21	61	9	20	41	41	independiente	D. moderada	moderado
22	47	16	1	47	46	independiente	D. moderada	moderado
23	59	13	2	41	57	independiente	D. moderada	normal
24	35	10	4	50	31	independiente	D. moderada	severo
25	56	6	6	43	50	independiente	D. moderada	leve
26	60	16	4	44	56	independiente	D. moderada	moderado
27	31	6	5	50	26	D. leve	NA	severo
28	40	13	2	49	38	D. leve	D. moderada	severo
29	51	6	8	44	44	D. leve	dependiente	severo
30	36	9	5	49	31	D. leve	dependiente	severo
31	42	6	2	49	40	D. leve	D. moderada	severo
32	61	18	1	42	60	D. leve	D. moderada	leve
33	48	9	7	44	42	D. leve	D. moderada	severo
34	36	13	6	62	30	D. leve	D. moderada	moderado
35	57	9	5	44	52	D. leve	dependiente	severo
36	60	9	9	44	52	D. leve	D. moderada	severo
37	58	6	5	43	53	D. leve	dependiente	moderado

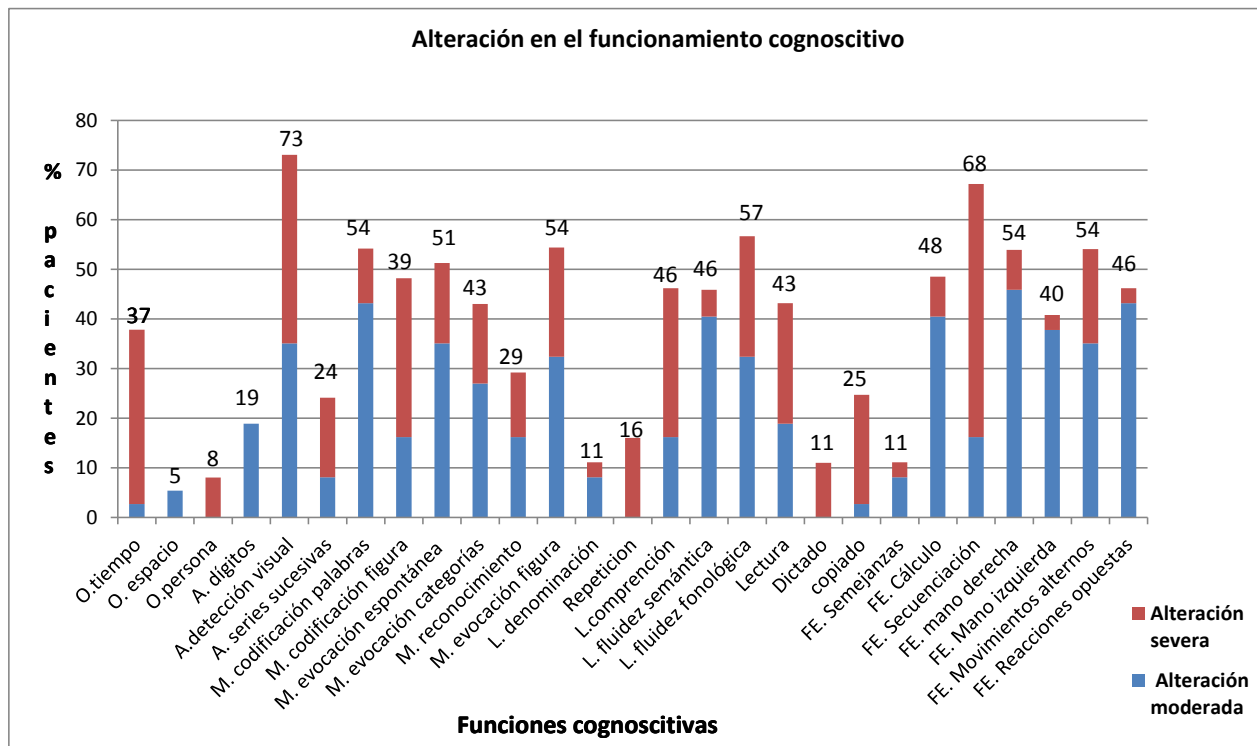


Figura 6. Frecuencia de alteraciones de moderadas a severas en las funciones cognoscitivas.

5.2 Síntomatología neuropsiquiátrica

Los resultados del análisis de frecuencia realizado para conocer la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en el grupo indican que depresión/disforia fue la más común (73%), seguido de conducta nocturna (51 %) (la presencia de este reactivo indica que el paciente se despierta durante la noche, muy temprano o toma siestas en exceso), apatía/indiferencia (40%), irritación/labilidad (40%) y apetito/alimentación (40%) (este síntoma indica que el paciente ha perdido o ganado apetito). El síntoma que menos pacientes presentaron fue alucinaciones (5%). En la Figura 7 se muestra la frecuencia de pacientes que presentaron alteración leve, moderada o severa en cada reactivo del inventario neuropsiquiátrico.

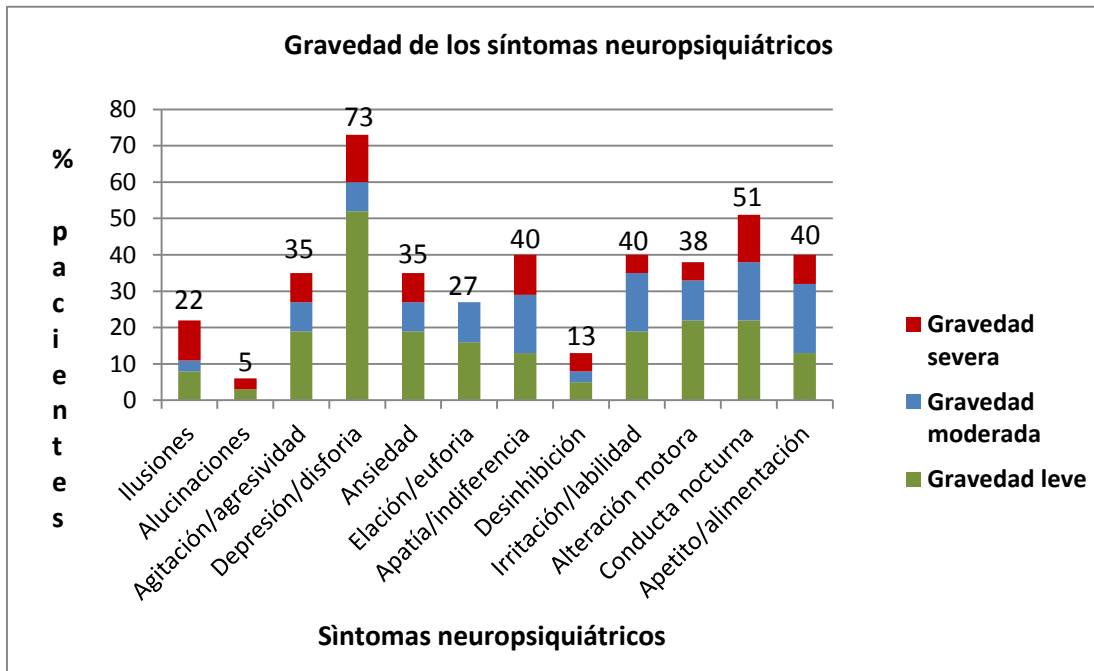


Figura 7. Frecuencias de síntomas neuropsiquiátricos en grado leve, moderado o severo.

5.3 Dependencia en las Actividades de la Vida Diaria

5.3.1 Dependencia en las Actividades Básicas de la Vida Diaria

Acorde a la evaluación del desempeño de los pacientes para realizar las AVD tanto básicas como instrumentales, se encontró que respecto a la clasificación del desempeño global de las ABVD, 13 pacientes (35%) presentaron una dependencia leve para realizarlas y 24 (65%) las realizan de manera independiente. De acuerdo con los puntajes parciales de las ABVD, la actividad donde más pacientes presentaron dependencia fue subir escalones (22%), seguido del reactivo comer (16%) y deposición (13%), el reactivo que reportó el menor número de pacientes con dependencia fue usar el retrete (3%). En todos los reactivos los pacientes presentaron únicamente un grado de dependencia intermedia para realizar las ABVD, exceptuando la actividad de lavarse y la de arreglarse, sin embargo, estos reactivos en el instrumento sólo tienen 2 opciones de respuesta: independencia y dependencia para realizar la actividad, es decir, en estas 2 actividades los pacientes pudieron presentar cierta capacidad para realizarla pero el instrumento no da la opción para puntuarla. La Tabla 2 muestra la frecuencia de pacientes con dependencia para realizar las ABVD

Tabla 2. Frecuencia de pacientes con dependencia en las ABVD.

Grado de dependencia para realizar las Actividades Básicas de la Vida Diaria						
ABVD	dependiente		Intermedia		Total	
	n	%	n	%	n	%
Comer	0	0	6	16	6	16
Lavarse	2	5			2	5
Vestirse	0	0	4	11	4	11
Arreglarse	3	8			3	8
Deposición	0	0	5	13	5	13
Micción	0	0	4	11	4	11
Retrete	0	0	1	3	1	3
Trasladarse	0	0	4	11	4	11
Deambular	0	0	2	5	2	5
Escalones	0	0	8	22	8	22

En esta Tabla muestra el porcentaje de pacientes con total dependencia y con dependencia intermedia. Los espacios en blanco indican que no se puede puntuar esa opción en el instrumento.

5.3.2 Dependencia en las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

Respecto a la clasificación que realiza el índice de Lawton del desempeño general para realizar las AIVD, 4 pacientes (10.8%) presentaron una dependencia severa, 20 (54%) dependencia moderada y 12 (32%) fueron independientes para realizarlas. Con base en los resultados parciales se encontró que el 60% de los pacientes presentó dependencia para cocinar (60%), seguido de realizar compras (51%) y hacerse cargo de la medicación (40%) (ver Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de pacientes con dependencia en las AIVD.

Dependencia en las actividades instrumentales de la vida diaria		
AIVD	Dependencia	
	N	%
Usar teléfono	0	0
Compras	19	51
Cocinar	22	60
Cuidar casa	3	8
Lavar ropa	6	16
Medio de transporte	1	3
Medicación	15	40
Utilizar dinero	5	13
Total	24	65

5.3.3 Dependencia en las AIVD con la modificación en el índice de Lawton y Brody

Según los resultados de la modificación del índice de Lawton y Brody se encontró que un alto porcentaje de pacientes presentan dependencia intermedia para cuidar la casa (57%) y para realizar las compras (40 %), así mismo se observa un porcentaje importante de pacientes con dependencia total para cocinar (38%) (ver Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de pacientes con dependencia en las AIVD según la modificación en el índice de Lawton.

Grado de dependencia para realizar las actividades instrumentales de la vida diaria						
AIVD	dependiente		intermedia		total	
	n	%	n	%	n	%
Usar teléfono	0	0	14	38	14	38
Compras	6	16	15	40	21	57
Cocinar	14	38	10	27	24	65
Cuidar casa	3	8	21	57	24	65
Lavar ropa	6	16	11	30	17	46
Medio de transporte	1	3	13	35	14	38
Medicación	8	22	9	24	17	46
Utilizar dinero	5	13	14	38	19	51

5.4 Funciones cognoscitivas en relación con las AVD

Con base en las correlaciones realizadas para analizar la asociación entre los síntomas cognoscitivos y las AVD, se encontraron resultados significativos, y en todos los casos las correlaciones fueron positivas. En la Tabla 5 se muestran las correlaciones dadas entre el desempeño cognoscitivo y las AVD (básicas e instrumentales).

En primera instancia se encontró que tanto en las actividades básicas como en las instrumentales existen relaciones significativas de leves a moderadas en las pruebas dígitos ($r = .471$, $p = .003$) para ABVD y ($r = .377$, $p = .023$) para las AIVD; detección visual ($r = .390$, $p = .019$) para ABVD y ($r = .363$, $p = .032$) para las AIVD; codificación de la figura ($r = .431$, $p = .008$) para ABVD y ($r = .361$, $p = .030$) para las AIVD, y fluidez semántica ($r = .368$, $p = .025$) para ABVD y ($r = .519$, $p = .001$) para las AIVD. En todas estas pruebas el grado de correlación fue mayor con las ABVD, excepto para la prueba de fluidez semántica, la cual tuvo un mayor grado de correlación con las AIVD, ésta correlación fue la más fuerte considerando todas las correlaciones realizadas en este estudio.

De manera específica en las ABVD, se encontró relación significativa en las pruebas de denominación ($r = .480$, $p = .003$), seguido de las pruebas que evalúan fluidez fonológica ($r = .453$, $p = .005$), semejanzas ($r = .416$, $p = .010$), secuenciación ($r = .403$, $p = .013$), y movimientos con mano izquierda ($r = .344$, $p = .037$). Las correlaciones fueron moderadas. Respecto a las AIVD se encontraron relaciones significativas en las pruebas de dictado ($r = .457$, $p = .005$), cálculo ($r = .448$, $p = .006$) y movimientos alternos ($r = .367$, $p = .028$), en este caso las correlaciones fueron moderadas.

Como resultado de la correlación entre el puntaje total del Neuropsi breve y del puntaje total de las AVD se encontró correlación significativa leve únicamente con las ABVD ($r = .345$, $p = .039$). Las pruebas en las que se encontraron las correlaciones más fuertes fueron dígitos, codificación de la figura, denominación, fluidez semántica y fonológica, dictado y cálculo, sin embargo, el grado de estas correlaciones fue moderado.

Tabla 5. Correlación del desempeño cognoscitivo con las AVD

Correlación del desempeño cognoscitivo con las AVD					
Proceso	Prueba	ABVD		AIVD	
		r	P	r	P
Orientación	Tiempo	-.001	.995	.046	.789
	Espacio	.049	.773	-.085	.624
	Persona	-.043	.800	.188	.272
Atención	Dígitos	.471	.003*	.377	.023*
	Detección visual	.390	.019*	.363	.032*
	Series sucesivas(20-3)	.314	.059	.158	.357
Memoria	Codificación Palabras	.274	.101	.008	.965
	Cod. figura semicompleja	.431	.008*	.361	.030*
	Evoc. espontánea Palabras	.182	.280	.035	.841
	Evoc. categorías	-.004	.979	.056	.744
	Reconocimiento	.067	.693	.007	.967
	Evoc. figura semicompleja	.290	.081	.109	.528
Lenguaje	Denominación	.480	.003*	.302	.073
	Repetición	-.004	.981	.284	.093
	Comprensión	.272	.104	.095	.584
	Fluidez semántica	.368	.025*	.519	.001*
	Fluidez fonológica	.453	.005*	.309	.067
Lectura y escritura	Lectura	.271	.105	-.151	.378
	Dictado	.207	.219	.457	.005*
	Copiado	.105	.537	.152	.376
Funciones Ejecutivas	Semejanzas	.416	.010*	.326	.052
	Cálculo	.228	.175	.448	.006*
	Secuenciación	.403	.013*	.149	.385
	Mano derecha	.273	.102	.028	.870
	Mano izquierda	.344	.037*	.176	.305
	Mov. Alternos	.323	.051	.367	.028*
	R. opuestas	.103	.545	.231	.176
Puntaje total		.345	.039*	.316	.061

Esta Tabla muestra el grado de significancia (P) y de correlación (r) entre el puntaje de los reactivos cognoscitivos y el puntaje total de las ABVD y AIVD. Los asteriscos indican los resultados estadísticamente significativos.

5.5 Síntomas neuropsiquiátricos en relación con las AVD

De las correlaciones realizadas entre los síntomas neuropsiquiátricos y el desempeño en las AVD se encontraron relaciones significativas únicamente en las AIVD, siendo apatía/indiferencia el síntoma en el que se dio la asociación más fuerte ($r = -.428$, $p=.009$), seguido de apetito/alimentación ($r = -.356$, $p=.033$) e ilusiones ($r = .334$, $p=.047$). En la Tabla 6 se muestran las correlaciones encontradas entre los síntomas neuropsiquiátricos y las variables clínicas con las AVD (básicas e instrumentales).

5.6 Variables clínicas (número de repeticiones CAG, años de evolución) en relación con las AVD

De la correlaciones entre el CAGn y los años de evolución de la enfermedad con el desempeño en las ABVD y AIVD, no se encontró relación significativa con ninguna de las variables.

Tabla 6. Correlación de las variables clínicas y síntomas neuropsiquiátricos con las ABVD.

correlación de las variables clínicas y síntomas neuropsiquiátricos con el desempeño en las AVD					
		ABVD		AIVD	
		r	P	r	p
Variables clínicas	No. de tripletes CAG	-.157	.355	.080	.638
	Años de evolución	-.035	.836	-.097	.570
Síntomas neuropsiquiátricos	Ilusiones	-.098	.562	-.334	.047*
	Alucinaciones	.171	.312	-.058	.738
	Agitación/agresividad	-.033	.849	-.065	.707
	Depresión/disforia	-.168	.321	.073	.673
	Ansiedad	-.133	.431	-.298	.078
	Elación/euforia	.061	.721	.013	.938
	Apatía/indiferencia	.267	.110	-.428	.009*
	Desinhibición	-.013	.939	.127	.462
	Irritación/labilidad	.174	.303	-.095	.581
	Alteración motora	.131	.440	-.087	.612
	Conducta nocturna	-.125	.461	-.103	.551
	Apetito/alimentación	-.222	.186	-.356	.033*
Puntaje total		-.107	.529	-.187	.268

En esta Tabla se presenta el grado de significancia (P) y de correlación (r) entre las variables clínicas (CAGn y años de evolución), nivel de gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos y el puntaje total de las ABVD y AIVD.

Capítulo VI. Discusión y conclusiones

La EH es neurodegenerativa e incurable y se manifiesta a través de una amplia gama de síntomas clínicos que incluyen a los alteraciones motoras, cognoscitivas y síntomas psiquiátricos, estos síntomas se agravan conforme avanza la enfermedad ocasionando un impacto negativo en la capacidad de los pacientes para realizar sus actividades diarias. Por ello, el objetivo principal del presente estudio fue analizar la relación entre el funcionamiento cognoscitivo, neuropsiquiátrico, variables clínicas (los años de evolución y número de repeticiones del triplete CAG), con las AVD (básicas e instrumentales) para describir los aspectos que más se asocian con la funcionalidad de los pacientes.

6.1 Desempeño cognoscitivo y las AVD

Con base en las correlaciones realizadas entre la variables cognoscitiva y las AVD, se encontró que el desempeño tanto de las ABVD como de las AIVD se asoció con alteraciones en los siguientes procesos cognoscitivos: el volumen atencional y la memoria de trabajo en la prueba de dígitos; velocidad psicomotora en detección visual; la evocación de información y velocidad de procesamiento en fluidez semántica; la planeación y atención en la codificación de la figura semicompleja de Rey-Osterrieth. La correlación más fuerte, se dio en la prueba de fluidez semántica respecto a las AIVD. Este hallazgo concuerda con diversos estudios en los que se ha encontrado problemas de evocación en los pacientes con EH, y con las alteraciones fronto-subcorticales características de la enfermedad que ocasionan problemas en la generación de estrategias de codificación y en la evocación (Alcaraz & Gumá, 2001; Ardila & Ostrosky-Solis, 1991; Boll et al., 2008; Redondo-Vergé et al., 2001; Savage, 1997).

De manera particular las ABVD se asociaron también con los procesos de evocación de la información (denominación), fluidez fonológica, razonamiento verbal (semejanzas), secuenciación y con la programación motora (mano izquierda).

Con base en las correlaciones realizadas y considerando el puntaje total de las funciones cognoscitivas se encontró que el desempeño cognoscitivo también está afectando la funcionalidad de los pacientes para realizar las ABVD.

Por su parte, el desempeño en las AIVD se asoció con los procesos de discriminación audioverbal y escritura (dictado); memoria de trabajo y abstracción (cálculo); la comunicación interhemisférica y la coordinación de movimientos (movimientos alternos).

Todas las correlaciones que resultaron significativas, fueron positivas, estos resultados indican que la alteración de las funciones cognoscitivas se asoció con una menor capacidad para realizar las AVD. El grado de las correlaciones encontrado en este estudio (leve y moderado), se correlaciona con estudios en los que la variable cognoscitiva ha representado la mitad o menos de la varianza en la capacidad funcional (Rothlind et al., 1993), lo cual corrobora que otras variables clínicas también están influyendo en la discapacidad funcional, tales como la alteración de movimiento y los problemas conductuales.

Alteración cognoscitiva

Detección visual

De todas las funciones cognoscitivas evaluadas, la tarea de detección visual reportó el porcentaje más alto de pacientes con alteración (72.9%), dicha tarea está relacionada con la atención selectiva y sostenida, velocidad psicomotora y con las habilidades visoespaciales. Acorde al análisis cualitativo del desempeño de los pacientes, se concluye que los pacientes fallan debido a problemas en la velocidad psicomotora, y no a problemas de atención o visoespaciales ya que los pacientes identificaban los elementos adecuados sin intrusiones y no presentaban indicios de fatiga o falta de atención durante la realización de esta tarea.

Orientación

En la tarea de orientación en tiempo el número de pacientes con alteración fue considerablemente mayor (37%), que en orientación en espacio y persona. La orientación constituye un concepto heterogéneo relacionado con capacidades cognitivas como la atención, vigilancia, la memoria reciente (el día y el lugar es una información en permanente cambio), el conocimiento autobiográfico y la proyección en el futuro (Mahant et al., 2003).

Codificación y evocación

En la evocación espontánea (verbal y visual), el porcentaje de pacientes con alteración (verbal 51%, visual 54%) fue muy similar al que se presentó en la tarea de codificación de ambas modalidades (verbal 54%, visual 49%) cuando la evocación verbal fue por categorías se redujo

el porcentaje de pacientes con alteración (43%), y en evocación por reconocimiento dicho porcentaje fue aún menor (30%), con base en esto se puede inferir que el problema reside principalmente en la codificación y la evocación más que en el almacenamiento de la información, ya que los pacientes se benefician cuando se les proporciona alguna ayuda, principalmente cuando es evocación por reconocimiento. Esto concuerda con lo que se ha reportado acerca del tipo de alteración que se presenta en la EH en etapas iniciales e intermedias; la literatura plantea que debido a la disfunción en el circuito fronto-subcortical, los pacientes pueden presentar dificultades en la evocación, ocasionado por un fallo en la búsqueda de información y para iniciar estrategias de evocación sistemática (Alcaraz & Gumá, 2001; Ardila & Ostrosky-Solis, 1991; Boll et al., 2008; Redondo-Vergé et al., 2001; Savage, 1997). Este planteamiento es congruente con el estudio experimental de Pillon et al. (2000), realizado en pacientes con EH y Parkinson, donde se concluye que las alteraciones en la memoria verbal reflejan estrategias ineficientes de planeación que son fundamentales para codificar y evocar la información de manera efectiva. Bondi y Kaszniak (2001), por su parte, también demostraron mediante un estudio experimental, que los problemas de memoria y visoespaciales en enfermos de Huntington podían ser explicados por disfunción ejecutiva, como problemas en la planeación, organización y cambio de set.

La capacidad de recuperar información almacenada en la memoria está estrechamente relacionada con la organización empleada en la codificación, recuperación y sobre los procesos intermedios entre estos dos puntos (Rains, 2004). Estudios con PET muestran activación de áreas del lóbulo frontal izquierdo durante la codificación y activación de las áreas del lóbulo frontal derecho durante la recuperación (Rains, 2004).

Los problemas para evocar también pueden deberse a problemas en la inhibición de elementos que no están relacionados con la categoría solicitada, lo que deriva en intrusiones; en el presente estudio, el 89% de los pacientes presentó intrusiones durante la codificación y evocación del material verbal, con base en esta cifra, se puede decir que el problema para evocar, también fue producto de fallos en la inhibición de la información.

Codificación de la figura semicompleja de Rey-Osterrieth

Con base al análisis cualitativo de la codificación de la figura semicompleja de Rey-Osterrieth, se pudo observar que los pacientes presentan dificultad para planear y organizar su ejecución,

además de problemas de atención, ya que los pacientes llegaban a distorsionar los elementos, duplicarlos u omitir parte importante de la figura.

Fluidez verbal

Con base en los resultados se encontró un alto porcentaje de pacientes con alteración en la fluidez semántica (46%) y fonológica (57%); estos resultados son congruentes con el bajo desempeño en la fluidez verbal reportado en los pacientes con demencia subcortical (Ardila & Ostrosky-Solís, 1991; Cummings & Benson, 1984). Con base en un análisis cualitativo del desempeño del grupo durante la tarea de fluidez, se observó que no utilizaron estrategias de categorización y que el número de elementos que generaron fue menor comparado con la ejecución de sujetos normales, esto es un indicador de enlentecimiento en la velocidad de procesamiento.

Comprensión de instrucciones

En el presente estudio se registró una alta frecuencia de pacientes con alteración en la tarea de comprensión (46%), que evalúa la comprensión de instrucciones verbales; fallos en esta área se pueden relacionar con trastornos en los aspectos pragmáticos del lenguaje, en el razonamiento verbal, el volumen audioverbal, la atención, memoria, así como a patologías de los lóbulos frontales (Ardila, Huidor, Mendoza & Ventura, 1987; Novoa & Ardila, 2012). El desempeño de los pacientes en este estudio se puede atribuir de manera particular a problemas en el volumen audioverbal, ya que cuando las instrucciones eran cortas, los pacientes las realizaban sin dificultad, pero conforme aumentaba el número de órdenes presentaban errores.

Lectura

Los procesos cerebrales más complejos que son necesarios para la comprensión de material verbal se relacionan principalmente con el razonamiento verbal, el análisis y la abstracción de la información (Alcaraz & Gumá, 2001). Acorde al desempeño de los pacientes, en el presente estudio, los problemas en la comprensión, tanto audio-verbal como verbo-verbal, pueden tener relación, no sólo con fallos en las funciones ejecutivas, sino también con la decodificación y con la velocidad de procesamiento de la información

Secuenciación

Los pacientes con lesiones prefrontales muestran deficiencias en el pensamiento abstracto y conceptual, que se puede manifestar en problemas para interpretar metáforas, refranes, para encontrar semejanzas de naturaleza abstracta entre dos cosas, así como problemas para secuenciar (Rains, 2004). De las funciones ejecutivas, secuenciación, fue la tarea donde más pacientes presentaron alteración (67%), esta tarea consiste en continuar con la secuencia lógica de elementos que se le presentan en una lámina, los fallos en su ejecución se han relacionado con problemas en la abstracción y pensamiento inferencial, que se manifiesta con una incapacidad para darse cuenta que algo tiene una cualidad general además de sus propiedades específicas y para realizar inferencias a partir del conocimiento ya adquirido (Ardila & Rosselli, 2007; Frederick, Coolidge & Karenleigh, 2012).

Cálculo

Un alto porcentaje de pacientes presentó problemas en la tarea de cálculo (49%), cuya ejecución también requiere de procesos como la abstracción y el análisis. En la literatura se reporta acalculia (alteración en las habilidades matemáticas debido a patología cerebral) en pacientes que presentan lesiones frontales, estos pacientes no son capaces de realizar operaciones mentales, operaciones sucesivas ni resolver problemas matemáticos complejos. Los pacientes con daño frontal pueden tener fallas en tareas de cálculo, como consecuencia de cuatro tipos diferentes de alteraciones: 1) las que resultan de defectos atencionales; 2) las que se deben a la perseveración (en la lectura y en la escritura de números); 3) las que son consecuencia de pérdida de conceptos matemáticos complejos, y 4) las que se asocian con la incapacidad de establecer y aplicar una estrategia apropiada para resolver un problema numérico (Ardila & Rosselli, 2007); acorde al tipo de alteración neurológica en los pacientes con EH, y a su ejecución en las pruebas se puede inferir que la acalculia está relacionada con este último punto.

Programación motora

En las funciones motoras evaluadas en este estudio, se encontró un alto porcentaje de pacientes con alteración. Los fallos en estas tareas se atribuyen a los problemas ejecutivos que pueden influir en el desempeño de las tareas motoras; principalmente en tareas tales como programación motora (consiste en observar al examinador mientras realiza una secuencia de

movimientos con la mano y posteriormente deben ejecutar el movimiento en el mismo orden). Para poder realizar de manera exitosa la tarea, los pacientes deben desarrollar primero la idea de la secuencia de los movimientos (planear), luego organizarlos y finalmente ejecutarlos. Pacientes con disfunción frontal pueden fallar en cualquiera de estas tres etapas. Con base en los resultados de esta tarea, se registraron más pacientes con alteración en la ejecución con la mano derecha (54%) respecto a la izquierda (40%), esto podría indicar que hay un número mayor de pacientes que presentan daño cerebral más prominente de lado izquierdo, considerando que en este tipo de tareas la lesión neuronal se manifiesta de manera contralateral.

Movimientos alternos

La prueba de movimientos alternos explora la habilidad para coordinar los movimientos con las dos manos (Luria 1986). Una mano se coloca en posición de puño y la otra extendida; y luego de forma simultánea se alternan. La ejecución incorrecta en esta prueba se ha relacionado con alteración fronto-subcortical, alteración en la comunicación interhemisférica y con lesiones frontales y parietales contralaterales a la mano que ejecuta el movimiento de manera incorrecta (Ardila et al., 2012).

Reacciones opuestas

La tarea de reacciones opuestas también presentó un número considerable de pacientes con alteración (46%). Esta tarea consiste en realizar un movimiento opuesto (con la mano) al presentado por el examinador, y está relacionada con la capacidad de inhibir y seleccionar el movimiento adecuado, ambas son actividades relacionadas con los lóbulos frontales. De manera más específica, se ha descubierto que la corteza prefrontal medial es el sustrato de procesamiento más importante de las situaciones de conflicto como la tarea de reacciones opuestas (Flores, 2006).

Las alteraciones de movimientos voluntarios que requieren de planeación y selección de movimientos tales como los evaluados en el presente estudio, se han reportado en diversos estudios de pacientes con EH (Arango-Lasprilla, Iglesias-Dorado & Lopera, 2003; Boll, 2000).

Verificación de la conducta

Acorde al análisis cualitativo realizado en este estudio, el 76% de los pacientes presentó perseveraciones durante la tarea de evocación, dicho trastorno es evidente cuando se continúa dando la misma respuesta ante condiciones diferentes. Esta cifra indica que la mayoría de los pacientes presenta fallos en la verificación y monitoreo de su conducta.

Considerando los circuitos fronto-subcorticales que se han descrito en la literatura, los resultados de este estudio indican que los pacientes presentan fallos en el circuito dorsolateral, que proyecta a la parte dorsolateral del núcleo caudado y está relacionado con el razonamiento, la planeación, organización, la habilidad para mantener y cambiar la atención, la fluidez verbal y no verbal, memoria de trabajo y solución de problemas (Goldberg & Bougakov, 2005), ya que estas funciones, son las que subyacen al desempeño de las tareas en las que fallaron la mayoría de los pacientes. Estos resultados son congruentes con la alteración neuronal característica de la EH que en etapas iniciales e intermedias consiste principalmente en una disfunción fronto-subcortical, siendo el núcleo caudado el más afectado de los núcleos subcorticales (Bartlett, 2005; Boll et al., 2008; López & Burguera, 2010).

6.2 Síntomas neuropsiquiátricos y las AVD

Respecto a las correlaciones entre los síntomas neuropsiquiátricos y las AVD, se encontró relación significativa entre la apatía/indiferencia, apetito/alimentación e ilusiones (este reactivo se refiere a las ideas paranoides de creer que otros planean hacerle daño) únicamente con respecto a las AIVD. La correlación fue inversa y el grado de correlación fue leve, excepto para la apatía en donde se encontró una fuerza de correlación moderada. Estos hallazgos concuerdan con estudios en los que se ha correlacionado la apatía con el deterioro funcional, ya que los resultados han sido significativos, situándose la apatía como el factor principal de la disfuncionalidad, compitiendo con la variables cognoscitivas y motoras (Duff et al., 2007; Hamilton et al., 2003). Respecto a las demás variables neuropsiquiátricas significativas en este estudio, no se había reportado anteriormente asociación entre los cambios de apetito o las ilusiones con el bajo desempeño en las AVD, en este caso fue solo con las instrumentales.

Síntomas neuropsiquiátricos

La presencia de síntomas psiquiátricos en la EH varía entre un 33 y un 76%, en este estudio la mayoría de los pacientes presentó síntomas neuropsiquiátricos (94%). Los resultados obtenidos con el inventario neuropsiquiátrico coinciden con estudios anteriores que indican la presencia de diversas alteraciones psiquiátricas (Paulsen et al., 2001; Cummings, 1995).

Depresión/disforia

Con base en los resultados neuropsiquiátricos, la depresión fue el reactivo de mayor prevalencia (73%), este hallazgo es congruente con investigaciones que postulan que dentro de la sintomatología psiquiátrica la depresión es la más común, y se puede presentar en cualquier momento de la enfermedad, caracterizándose por un sentimiento de minusvalía o de culpa, cambios en el sueño y el apetito, ansiedad, pérdida de energía y de libido; estos síntomas tienen como consecuencia un aumento en la tasa de suicidio en los pacientes con EH (Rosenblatt et al., 2007), por esto, es de suma importancia dar tratamiento a la depresión en cuanto se detecta.

A pesar de que en el presente estudio no se encontró relación significativa entre el reactivo depresión (que evaluaba la tristeza en los pacientes) y las AVD, si se encontró relación entre las AIVD y los reactivos apatía/indiferencia y apetito/alimentación, que son síntomas de la depresión.

Apetito/alimentación

El reactivo de apetito/alimentación también lo presentó un porcentaje considerable de pacientes (40.5%). Éste se evalúa cuestionando acerca de cambios en el apetito del paciente y cambios en cuanto al tipo de alimento que prefiere. La falta de apetito se puede atribuir a la depresión y a la presencia de alteración en los movimientos, ya que por un lado, hacen más complicada la labor de comer, ocasionando problemas a la hora de llevar los alimentos a la boca y en etapas más avanzadas dificultan la deglución. Por otro lado, los movimientos involuntarios continuos, ocasiona un aumento en el apetito y pérdida de peso (ya que el gasto energético suele ser mayor que la ingesta de alimentos); una desnutrición puede conducir a la muerte (López & Burguera, 2010; Tarrats, 2000), por ello, es importante estar pendiente de los cambios referentes a la alimentación del paciente.

Conducta nocturna

Después de la depresión, el síntoma que siguió en prevalencia fue conducta nocturna (51.3%), este reactivo se evalúa preguntando si el paciente despierta al cuidador durante la noche, se despierta muy temprano en la mañana o si toma siestas excesivas durante el día. El alto porcentaje de pacientes en este reactivo puede deberse a que diversos factores alteran la higiene del sueño, tales como los cambios neurológicos que se dan en la enfermedad, la depresión o de la ingesta de medicamentos para tratar los síntomas motores o psiquiátricos.

Apatía/indiferencia

La alta prevalencia de la apatía (40.5%) es congruente con la literatura, que la reporta en aproximadamente 50% de los pacientes (Paulsen et al., 2001); anatómicamente, las lesiones bilaterales en el globo pálido se han asociado a un síndrome frontal con apatía-abulia (Lawrence et al., 2002); asimismo, la alteración en el circuito ventromedial, de los lóbulos frontales que empieza en el cíngulo anterior y proyecta hacia el núcleo accumbens, se ha relacionado con la apatía y deceso en la interacción social (Alvarez & Emory, 2006).

Irritación/labilidad

Respecto a la irritación/labilidad, también se ha reportado una alta prevalencia entre los enfermos de Huntington (40.5%) (Ruiz, 2000) y como en el caso de la depresión y apatía, se puede presentar en cualquier momento de la enfermedad y con distintos grados de severidad (Ruiz, 2000); por lo general, es acompañada de agresividad (Boll, 2000; Pflanz & colaboradores, 1991), ambos síntomas son los que ocasionan mayor riesgo y conflicto entre el paciente y sus cuidadores derivando en un desgaste de la relación interpersonal (López & Burguera, 2010).

6.3 Variables clínicas y las AVD

De las correlaciones hechas entre CAGn, años de evolución de la enfermedad y el desempeño en las ABVD y AIVD no se encontró ninguna correlación significativa. Este resultado por un lado concuerda con el estudio de Claes et al. (1995), en el que tampoco se encontró asociación entre estas variables y contrastan con la literatura previa que indica una asociación significativa entre estas variables clínicas con la funcionalidad de los pacientes (Banaszkiewicz

et al., 2012; Ravina et al., 2008). Es importante considerar que no hubo mucha variabilidad en el número de repeticiones CAG entre los pacientes, la mínima fue de 40 y la máxima de 62 repeticiones, con una media de 46 ± 4.4 , la literatura indica que existen diferencias en la sintomatología clínica de los pacientes que presentan más de 60 repeticiones, con respecto a los que presentan menos, y en el presente estudio sólo un paciente, presentó más de 60. Esta falta de variabilidad puede ser la razón por la que no se encontró correlación significativa.

6.4 Dependencia en las AVD

Los resultados parciales de las ABVD indican que pocos pacientes tienen problemas para llevarlas a cabo, el reactivo donde se presentó una mayor frecuencia de pacientes fue subir escalones (22%), esta dificultad podría ser consecuencia de los problemas en la marcha, característicos de la EH. La puntuación total, nos indica que la mayoría de los pacientes es independiente para realizarlas y el resto presenta una dependencia leve, estos resultados concuerdan con el hecho de que en la EH el deterioro neuronal es progresivo, y en etapas iniciales ocasiona síntomas clínicos, que no perjudican en gran medida las ABVD (López & Burguera, 2010).

A diferencia de las ABVD, en los resultados parciales de las AIVD se encontró que un alto porcentaje de pacientes presentaron dependencia para realizar algunas de estas actividades, tales como cocinar (60%), realizar compras (51%) y hacerse cargo de su medicación (40%). Con base en la modificación que se realizó en los puntajes parciales del instrumento de las AIVD se encontró que un alto porcentaje de pacientes presenta dependencia en la mayoría de las actividades, generalmente con un grado intermedio de dependencia; las actividades en donde más pacientes presentaron dependencia para llevarlas a cabo fueron: cuidar la casa (65%), cocinar (65%), realizar compras (57%) y utilizar el dinero (51%); estas actividades son las de mayor complejidad, por ello es lógico que se vean afectadas antes que otras que son más básicas.

Con base en las correlaciones significativas entre las funciones cognitivas y las AIVD (dígitos, detección visual, codificación de la figura semicompleja, fluidez semántica, dictado, cálculo y movimientos alternos), el bajo desempeño en las AIVD puede asociarse a los problemas en las funciones cognitivas tales como el volumen atencional, memoria de

trabajo, planeación, abstracción, evocación de la información, velocidad de procesamiento y psicomotora. Por otro lado, de los síntomas neuropsiquiátricos, se considera que la apatía, puede estar jugando un papel relevante en el desempeño de las AIVD, ya que fue la que más se asoció con el bajo desempeño de dichas actividades.

6.5 Conclusiones

- Acorde a las correlaciones encontradas entre las funciones cognitivas y las AIVD, el bajo desempeño de los pacientes en estas actividades puede estar relacionado a los problemas en la atención, memoria de trabajo, planeación, abstracción, evocación de la información, velocidad de procesamiento y psicomotora.
- Se corrobora la relación significativa entre la apatía y la capacidad funcional (para AIVD) y a diferencia de investigaciones anteriores, se encontró resultado significativo en las variables apetito e ilusiones en relación con las AIVD.
- Los resultados de las funciones neuropsicológicas indican que los pacientes presentan fallos en el circuito fronto-subcortical dorsolateral, que proyecta a la parte dorsolateral del núcleo caudado y está relacionado con el razonamiento, la planeación, organización, la habilidad para mantener y cambiar la atención, la fluidez verbal y no verbal, memoria de trabajo y solución de problemas.
- Se corrobora que tanto la apatía como los síntomas de la depresión están ejerciendo un papel importante en la EH. El alto porcentaje de pacientes con alteración en estos síntomas se atribuye a una alteración del circuito fronto-subcortical ventromedial, que empieza en el cíngulo anterior y proyecta hacia el núcleo accumbens, ya que su disfunción se asocia con falta de motivación, apatía, deceso en la interacción social y retardo psicomotor.

- Con base en el alto porcentaje de pacientes con alteración en las funciones cognoscitivas, neuropsiquiátricas y en la capacidad funcional, se corrobora la sintomatología clínica de la EH, que se caracteriza por problemas en las funciones cognoscitivas; alteraciones conductuales y por la dificultad para llevar a cabo las actividades cotidianas.
- No se encontró relación significativa en las variables número de repeticiones CAG y los años de evolución de la EH cuando se correlacionaron con las AVD. Debido a que en algunos estudios sí han reportado relaciones significativas, se sugiere incluir dichas variables en estudios donde la población sea mayor.
- Con la finalidad de mejorar la funcionalidad de los pacientes, se sugiere poner especial atención en el desempeño cognoscitivo, principalmente a las funciones ejecutivas, atencionales, a la velocidad de procesamiento y velocidad psicomotora, procurando detectar a tiempo los déficits y dar rehabilitación a las áreas que se encuentren alteradas.
- La depresión y la apatía son los causantes principales del alto riesgo de suicidio entre los pacientes de Huntington, por esta razón y debido a que la mayor parte de la sintomatología psiquiátrica genera constantes problemas interpersonales, se recomienda hacer énfasis en la evaluación de dichos síntomas y en un manejo eficiente que incluya tratamiento psicológico individual, grupos de apoyo, terapia familiar y la ingesta de medicamentos.
- La autonomía de los pacientes, repercute en su estado de ánimo y calidad de vida, por ello, es relevante que los familiares deleguen a los pacientes las AVD que aún puedan realizar, esto a su vez permite retardar la progresión del deterioro cognoscitivo. Un familiar bien informado acerca de los síntomas clínicos característicos de la EH facilita en gran medida la atención y el trato que le pueda brindar

6.6 Ventajas y aportaciones del estudio

- Se describieron de manera detallada las alteraciones cognoscitivas, neuropsiquiátricas y la capacidad para realizar las AVD en un grupo de pacientes con EH.
- Mediante un análisis cualitativo del desempeño de los pacientes se identificaron los procesos cognoscitivos alterados por tarea.
- En la evaluación cognoscitiva, fue una ventaja contar con una batería neuropsicológica estandarizada en la población mexicana.
- Se incluyeron en un mismo estudio diversos aspectos característicos de la EH que pueden estar asociados a la capacidad para llevar a cabo las AVD.
- A diferencia de investigaciones pasadas, las correlaciones realizadas entre la capacidad funcional y la sintomatología clínica, se realizó por separado para las ABVD y AIVD.

6.7 Desventajas y sugerencias del estudio

- Aunque el número de pacientes en esta investigación fue considerable, se recomienda que para investigaciones de la EH en las que se incluyan diversas variables, la muestra sea mayor.
- En investigaciones cuyo objetivo sea identificar los factores que están perjudicando las AVD, se sugiere incluir una evaluación de las alteraciones motoras (realizada por un especialista de movimientos anormales), y los medicamentos que estén consumiendo en el momento de la evaluación.

Capítulo VII. Referencias

- Alcaraz, V.M. & Gumá, E. (2001). *Texto de Neurociencias Cognitivas*, Cd. de México, México: Manual Moderno.
- Alexander, G., DeLong, M. & Strick, P. (2006). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annum Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Alonso, M.E., Yescas, P., Cisneros, B., Martínez, C., Silva, G., Ochoa, A. & Montañez, C. (1997). Analysis of the (CAG)_n repeat causing Huntington's disease in a Mexican population. *Clinical Genetics*, 51, 225-230. 0009-9163
- Alonso, M.E. & Yescas, P. (2000). Diagnóstico molecular y consejo genético. En M.E. Alonso (Ed.), *Enfermedad de Huntington* (pp. 42-56). Cd. de México, México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Alonso, M. E., Yescas, P., Rasmussen, A., Ochoa, A., Macías, R., Ruiz, I. & Suástegui, R. (2002). Homozygosity in Huntington's disease: new ethical dilemma caused by molecular diagnosis. *Clinical Genetics*, 61, 437-442. 0009-9163.
- Alvarez, J. & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 16(1): 17-42.
- Arango-Lasprilla, J.C., Iglesias-Dorado, J. & Lopera, F. (2003). Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Revista de neurología*, 37(8), 758-765.
- Ardila, A & Ostrosky-Solís, F. (1991). *Diagnóstico del Daño Cerebral: Enfoque Neuropsicológico*. Cd. de México, México: Trillas.
- Ardila, A., Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología Clínica*, México: Manual Moderno.
- Assal, F. & Cummings, J. (2002). Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15, 445-450.
- Ashizawa, T. (2000). Tratamiento. En M.E. Alonso (Ed.), *Enfermedad de Huntington* (pp. 108-116). Cd. de México, México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A proposed system and its control processes. En K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, Vol. II. Nueva York: Academic Press.
- Baddeley, A. D. (1966). Short term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic, and formal similarity. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 18, 362-365.
- Baddeley, A. D. (1992). Working Memory. *Science*, 255, 556-559.

- Baddeley, A. D. (1998). Working memory. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences. Série III, Sciences de la vie*, 321 (2-3), 167-173.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. (1974). Working memory. En G. A. Bower (Ed.). *Recent advances in learning and motivation*, Vol. 8. Nueva York: Academic Press.
- Banaszkiewicz, K., Sitek, E., Rudzin'ska, M., Sołtan, W., Sławek, J. & Szczudlik, A. (2012). Huntington's disease from the patient, caregiver and physician's perspectives: three sides of the same coin? *Journal of neural transmission*. 119(11),1361-1365. doi: 10.1007/s00702-012-0787-x.
- Bamford, K.A., Caine, E.D., Kido, D.K., Plassche W.M., & Shoulson, I. (1989). Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease: a neuropsychological and computed tomography study. *Neurology*. 39(6),796-801.
- Barquero-Jiménez, M.S. & Gómez-Tortosa, E. (2001). Cognitive disorders in patients with Huntington's disease. *Revista de neurología*, 32(11), 1067-1071.
- Bartlett, S. (2005). Genetic markers of Huntington's disease discovered. *Lancet Neurology*, 4(10), 602.
- Baudic, S., Maison, P., Dolbeau, G., Boissé, M., Bartolomeo, P., Dalla Barba G...Bachoud-Lévi. (2006). Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(5-6), 316-21.
- Baztán J.J, Pérez, J., Alarcón T., San Cristobal, E., Izquierdo, G. & Manzarbeitia, J. (1993). Indice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 28, 32-40.
- Boada, M., Cejudo, J.C., Tàrraga, L., López, O.L. & Kaufer, D. (2002). Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurología*, 17, 317-23.
- Boll, C. (2000). Características clínicas y diagnóstico. En M.E. Alonso (Ed.), *Enfermedad de Huntington* (pp. 5-21). Cd. de México, México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Boll, C., Báez, E.M., Ochoa, A. & Alonso, M.E. (2008). Análisis del deterioro cognoscitivo en pacientes con enfermedad de Huntington mediante las pruebas de la escala unificada (UHDRS). *Archivos de Neurociencias*, 13 (1), 25-30.
- Bondi, M. & Kaszniak, A. (2001). Implicit and explicit memory in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 339-358.
- Brandt, J., Bylsma, F.W., Gross, R., Stine, O.C., Ranen, N., & Ross, C.A. (1996). Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology*, 46, 527-531.
- Brandt, J., Shpritz, B., Codori, A.M., Margolis, R. & Rosenblatt, A. (2002). Neuropsychological manifestations of the genetic mutation for Huntington's disease in presymptomatic individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 918-924.

- Brown, T.A. (2008). *Genomas*, Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Brown, L., Schneider, J. & Lidsky, T. (1999). Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 157-163.
- Burin, D., Drake, M. & Harris, P. (2007). Evaluación neuropsicológica en adultos. Paídos: Buenos Aires.
- Bylsma, F.W., Rothlind, J., Hall, M.R., Folstein, S.E. & Brandt, J. (1993). Assessment of Adaptive Functioning in Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 8 (2), 183-190.
- Cardoso, F. (2009). Huntington Disease and Other Chorea. *Neurologic clinics*, 27, 719–736. doi: 10.1016/j.ncl.2009.04.001
- Carlson, N.R. (2006). *Fisiología de la conducta* (8ª Ed.), Madrid, España: Pearson educación, S.A.
- Claes, S., Van Zand, K., Legius E., Dom, R., Malfroid, M., Baro, F... Cassiman, J.J. (1995). Correlations between triplet repeat expansion and clinical features in huntington's disease. *Archives of Neurology*. 52(8), 749-753.
- Cohen, N. J., Eichenbaum, H. E., Deacedo, B. S. & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 444, 54-71.
- Craufurd, D. & Doge, A. (1993). Mutation size and age at onset in huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*, 30(12), 1008-1011.
- Cummings, J.L. (1986). Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. *The British Journal of Psychiatry*. 149, 682-697.
- Cummings, J.L. (1995) Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. *Advances in Neurology*, 65, 179-186.
- Cummings, J & Benson, D. (1984). Sucortical Dementia: Review of an Emerging Concept, *Archives Neurology*, 41, 874-879.
- Cummings J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson S., Carusi, D.A. & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 44, 2308–2314.
- DeusYela, J., Pujol, J. & Espert, R. (1997) Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Huntington. *Revista de Neurología*, 25(144), 1257-1268.
- Duff, K., Paulsen, J.S., Beglinger, L.J., Langbehn, D.R., Stout J.C. & Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group (2007). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biological psychiatry*, 62(12), 1341-1346.
- Estévez. A., García, C. & Junqué, C. (1997). La atención: una compleja función cerebral. *Revista de Neurología*, 25(148),1989-1997.
- Fitts, P. & Posner, M. (1967). Human performance. Oxford, UK: Books/Cole.

- Flores, J. (2006). *Neuropsicología de lóbulos frontales*, Tabasco, México: colección Juan Manzur Ocaña
- Flores, J., Ostrosky-Solís, F., Lozano, A. (2008). Batería de funciones frontales y ejecutivas. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiátrica y Neurociencias*, 8(1):141-158.
- Frederick, L. Coolidge & Karenleigh (2012). Numerosity, Abstraction, and the Emergence of Symbolic Thinking ,*Current Anthropology*, 53(2), 204-225.
- Fuster, J. (1997). The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Georgiou, N., Bradshaw, J., Phillips, J., Chiu, E. (1996). The effect of Huntington's disease and Gilles del la Tourette's syndrome on the ability to hold and shift attention. *Neuropsychologia*, 34 (9), 843–851.
- Geppert, A., Losy, J. & Kosubski, W. (2007). Familial Westphal variant of Huntington's disease. Case report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 41 (1): 89-92.
- Gil, R. (2007).*neuropsicología* (4^a Ed.), Barcelona, España: Masson.
- Gillund, G. (1984). A retrieval model for both recognition and recall. *Psychological Review*, 91 (1), 1-67.
- Goldberg, E., & Bougakov, D. (2005). Neuropsychological assessment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatric Clinics of North America*, 28: 567-580.
- Gómez-Tortosa, E., del Barrio, A., García, P.J., Pernaute, R.S., Benítez, J., Barroso, A... García, J. (1998). Severity of cognitive impairment in juvenile and late-onset Huntington disease. *Archives of Neurology*. 55 (6), 835-843.
- González, A. & Ramos, J. (2006). *La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta*, Cd. de México, México: Manual Moderno.
- Grupo aula médica. (1997). *Terapéutica de los trastornos del movimiento*, Madrid, España: ASTA MEDICA.
- Hamilton, J.M., Salmon, D.P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J.S., Jerkins, S... Peavy, G. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(1), 120-122.
- Ho, A.K., Sahakian, B.J., Brown, R.G., Barker, R.A., Hodges, J.R., Ane, M.N...NEST-HD Consortium. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, 61, 1702–1706.
- Huff, FJ. (1990). Language in normal aging and age-related neurological diseases. In Boller, F. & Grafman, J. (eds.), *Handbook of Neuropsychology*. Vol. 4. Elsevier Science Publishers B.V.

- Illarioshkin, S.N., Igarashi, S., Onodera, O., Markova, E.D, Nikolskaya N.N, Tanaka H...Ivanova-Smolenskaya I, A. (1994). Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Annals of neurology*, 36(4), 630-635.
- Jakowicz E., Halicka, D. & Paprocka, K. (1997). Subcortical dementia and frontal lobe syndrome. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 31(5), 977-987.
- Kane, R.A. & Kane, R.L. (1993). *Evaluación de las necesidades en los ancianos*. Barcelona, España: Fundación Caja Madrid, SG Editores S.A., 39-67.
- Kehoe, O., Krawczak, M., Harper, P.S., Owen, M. & Jones, A. (1999). Age of onset in Huntington disease: sex-specific influence of apolipoprotein E genotype and normal CAG repeat length. *Journal of Medical Genetics*, 36(2), 108-111.
- Kaufer, D.I., Cummings, J.L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T... Dekosky, M.D.(2000). Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 12(2), 233-239.
- Kertesz, A. (1985). Aphasia. En P. Vinken, G. Bruyn & H. Klawans (Eds), *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 45, 1985.
- Kiebertz, K., MacDonald, M., Shih, C., Feigin, A., Steinberg, K., Bordwell, K... Gusella, J. (1994). Trinucleotide repeat length and progression of illness in Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*, 31(11), 872-874.
- Kirwood, S.C., Su, J.L., Conneally, P.M. & Foroud, T. (2001). Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Archives of neurology*, 58 (2), 273-278.
- Krogias, C., Strassburger, K., Eyding, J., Gold, R., Norra, C., Juckel, G...Ninphius. (2011). Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 36(3),187-94. doi: 10.1503/jpn.100067.
- Langbehn, D., Hayden, M., Paulsen, J & PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). CAG-Repeat Length and the Age of Onset in Huntington Disease (HD): A Review and Validation Study of Statistical Approaches. *American journal of medical genetics*, 153(2), 397-408. doi: 10.1002/ajmg.b.30992
- Lawrence, A., Sahakian, B. & Robbins, T. (2002). Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 379-388.
- Lawton, M.P. & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-86.
- López, L.J. & Burguera, J.A. (2010). *Enfermedad de Huntington. Claves y respuestas para un desafío singular*, España: Médica panamericana S.A.
- Mahoney, F.I., Barthel, D.W. (1965). Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-5.

- McDaniel, M. & Einstein, G. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology, 14*, 127- 144.
- MacMillan, J.C., Snell, R.G., Tyler, A., Houlihan GD, Fenton I, Cheadle JP, et al. (1993). Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet, 342*, 954-958.
- Mahant, N., McCusker, E.A., Byth, K. & Graham, S. (2003) Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology, 61*(8), 1085–1092.
- Manly, T., Hawkins, K., Evans, J., Woldt, K. & Robertson, I. (2002). Rehabilitation of executive function: facilitation of effective goal management on complex tasks using periodic auditory alerts. *Neuropsychologia, 40*, 271-281.
- Marder, K., Zhao, H., Myers, R.H., Cudkovic M., Kayson, E., Kieburz, K...Shoulson, I. (2000). Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. *Neurology. 54*(2), 452-458.
- Marsh, R. & Hicks, J. (1998). Event –based prospective memory and executive control of working memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 24*, 336-349.
- Martínez S. (1998). Demencia y corea de Huntington. En R. Alberca & S. López- Pousa (Ed.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (P.447-89), Madrid, España: Médica Panamericana.
- Mayeux, R., Stem, Y., Herman, A., Greenbaum, L. & Fahn S. (1986). Correlates of early disability in Huntington's disease. *Annals of Neurology, 20*, 727-731.
- McDaniel, M. & Einstein, G. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology, 14*, 127-144.
- Mindham, R.H.S., Steele, C., Folstein, M.F. & Lucas, J. (1985). A comparison of the frequency of major affective disorder in Huntington's disease and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 48*, 117-124.
- Miller, G. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review, 63* (2): 81-97.
- Morton A.J., Faull, R.L. & Edwardson J.M. (2001) Abnormalities in the synaptic vesicle fusion machinery in Huntington's disease. *Brain Research Bulletin, 56* (2), 111-117.
- Moruzzi, G. & Magoun, H. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1*, 455-473.
- Naarding, P., Janzing, J., Eling, P., Van der Werf, S. & Kremer, B. (2009). Apathy is not depression in Huntington's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* , 21(3), 266-270. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21.3.266

- Nance, M., Paulsen, J., Ranen, N., & Rosenblatt, A., (1999). A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease. *Huntington's Disease Society of America*.
- Nehl, C., Paulsen, J. & Huntington Study Group. (2004) Cognitive and psychiatric aspects of Huntington disease contribute to functional capacity. *The journal of Nervous and Mental Disease*, 192(1), 72-74. doi: 10.1097/01.nmd.0000106004.67587.57
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & Van Huijzen, C. (2009). *El sistema nervioso central humano* (4ª Ed.), Madrid, España: Médica panamericana.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complex: Contribution à l'étude de la perception et de la memoir. *Archives de Psychologie*, 30, 286–356.
- Ostrosky, F., Ardila, A. & Rosselli, M. (1994). Test Neuropsi-Bateria Neuropsicológica breve en Español, D.F., México: Bayer de México.
- Paulsen, J.S., Ready R.E., Hamilton, J.M., Mega, M.S. & Cummings, J.L. (Septiembre, 2001) Neuropsychiatric aspect of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71, 310-314.
- Patestas, M.A. & Garther, L.P. (2008). *Neuroanatomía clínica*. Cd. de México, México: Manual Moderno.
- Pflanz, S., Besson, J., Ebmeier, K. & Simpson, S. (1991). The clinical manifestation of mental disorder in Huntington's disease: a retrospective case record study of disease progression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* ,83(1), 53-60.
- Pillon, B., Deweer, B. & Agid, Y. (2000). Explicit memory Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 50, 374-379.
- Portellano, J. (2005). *Introducción a la neuropsicología*, Madrid, España: McGraw-Hill interamericana, S.A. DE C.V.
- Posner, M. (1978). *Chronometric Exploration of Mind* (pp- 100-125). Nueva Jersey: Englewood Heights. Lawrence Erlbaum.
- Quarrell, O. (1999). *Huntington's disease: the facts*, estados unidos: oxford university Press.
- Rains, D. (2004). *Principios de neuropsicología humana*, D.F., México: McGraw-Hill interamericana, S.A. DE C.V.
- Rao, A. K., Muratori, L., Louis, E. D., Moskowitz, C. B., & Marder, K. S. (2009). Clinical measurement of mobility and balance impairments in Huntington's disease: validity and responsiveness. *Gait & Posture*, 29(3), 433–436. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.11.002
- Ravina, B., Romer, M., Constantinescu R., Biglan, K., Brocht, A., Kiebertz, K... McDermott, M. (2008). The relationship between CAG repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 23(9), 1223-1227. doi: 10.1002/mds.21988.

- Redondo-Vergé, L., Brown, R. & Chacón, J. (2001). Disfunción ejecutiva en la enfermedad de Huntington. *Revista de Neurología*, 32(10): 923-929.
- Rembao, D. (2000). Neuropatología. En M.E. Alonso (Ed.), *Enfermedad de Huntington* (pp. 57-66). Cd. de México, México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Rey, A. (1997). Rey. Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid, España: TEA ediciones (6^o edición, revisada y ampliada).
- Rodrigues, G., Pinto, C., Satler, R., Sabino, D., Peña-Pereira, M., Tiemi, L...Tumas, V. (2009). Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington disease. *Journal of Neurology*, 256(11), 1804-1815. doi: 10.1007/s00415-009-5197-0.
- Rosas, H., Salat, D., Lee, S., Zaleta, A., Pappu, V., Fischl, B... Hersch, S. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain*, 131, 1057-1068. doi: 10.1093/brain/awn025.
- Rosenblatt A., Liang K.Y., Zhou H., Abbott M.H., Gourley LM, Margolis R.L...Ross, C.A. (2006). The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology*, 66(7), 1016-1020.
- Rothlind J.C., Bylsma, F.W., Peyser, C., Folstein, S.E. & Brandt, J. (1993). Cognitive and motor correlates of everyday functioning in early Huntington's disease. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 181(3), 194-199.
- Ruíz, I. (2000). Alteraciones neuropsiquiátricas. En M.E. Alonso (Ed.), *Enfermedad de Huntington* (pp. 29-41). Cd. de México, México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Ruíz, I., Vilatela, M.E., Rodríguez, Y., Ochoa, A., Díaz, C., Martínez... Macías, R. (1997). El papel del psiquiatra en el diagnóstico predictivo en la enfermedad de Huntington. *Archivos de Neurociencias*, 2 (3), 167-170.
- Savage, C. (1997). Neuropsychology of subcortical dementias. *The psychiatric Clinics of North America*, 20 (4), 911-927.
- Sbordone, R. (2000). The executive functions of the brain. En Groth-Marnat, G. (Ed.), *Neuropsychological assessment in clinical practice: A guide to test interpretation and integration* (pp. 437-456). New York, NY, US: John Wiley & Sons, Inc.
- Shiffrin, R. M. & Atkinson, R. C. (1969). Storage and retrieval processes in long term memory. *Psychological Review*, 76, 179-193.
- Simmons, D., Rex, C., Palmer, L., Palmer, L., Pandeyarajan, V., Fedulov, V., Gall, C., Lynch, G. (2009). Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106 (12), 4906-4911. doi: 10.1073/pnas.0811228106

- Snowden, J., Craufurd, D., Griffiths, H., Thompson, J., & Neary, D. (2001). Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 33– 44.
- Sokolov, E. (1992). En R. Näätänen, *Attention and brain function*. London, Inglaterra: Lawrence Erlbaum, Assoc.
- Squitieri, F., Frati L., Ciarmiello, A., Lastoria, S. & Quarell, O. (2006). Juvenile Huntington's disease: does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease? *Mechanisms of Ageing and Development*, 127(2), 208-12.
- Tarrats, R.M. (2000). Nutrición. En M.E. Alonso (Ed.), *Enfermedad de Huntington* (pp. 99-107). Cd. de México, México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- The American College of Medical Genetics & American Society of Human Genetics statement (1998). Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. *American Journal of human genetics*, 62(5), 1243-1247.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on huntington's disease chromosomes, *Cell*, 72(6), 971-983.
- Thompson, J., Snowden, J., Craufurd, D. & Neary, D. (2002). Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 14 (1), 37-43.
- Tost, H., Wendt, C., Schmitt, A., Heinz, A. & Braus, D. (2004). Huntington's disease: phenomenological diversity of a neuropsychiatric condition that challenges traditional concepts in neurology and psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 161 (1), 28-34.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6, 67-80.
- Tulving, E. (1992). Memory systems and the brain. *Clinical Neuropharmacology*, 15(1), 327A-328A.
- Van Duijn, E., Kingma, E.M. & van der Mast, R.C. (2007). Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19(4), 441-448.
- Vega, M. (1986). *Introducción a la Psicología cognitiva*. Madrid, España: Alianza Editorial.
- Velázquez, A. (2004). *Lo que somos y el genoma humano. Desvelando nuestra identidad*, Cd. de México, México: Fondo de Cultura Económica, UNAM.
- Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M.C., Gohier, B., Scherer, C...Le Gall, D. (2007). Cognitive changes in asymptomatic carriers of Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, 14(12), 1344-1350.
- Vonsattel, J. & Difiglia, M. (1998). Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57, 369-384.

- Vonsattel, J., Myers, R., Stevens, T., Ferrante, R., Bird, E. & Richardson, E. (1985) Neuropathological Classification of Huntington's Disease. *Journal of Neuropathology and experimental Neurology*, 44(6), 559-577.
- Vonsattel, J. (2008). Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathologica*, 115(1), 55-69. doi:10.1007/s00401-007-0306-6
- Warby, S.C., Visscher, H., Collins, J., Doty, C.N., Carter, C., Butland, S. L... Hayden, A.R. (2011). HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 19(5), 561-6. Doi: 10.1038/ejhg.2010.229
- Ward, J., Sheppard, J.M., Shpritz, B., Margolis, R.L., Rosenblatt, A. & Brandt, J. (2006). A four-year prospective study of cognitive functioning in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 445-454.
- Wheelock, V., (2010). La Enfermedad de Huntington [Guía para los cuidadores]. Recuperado de <http://www.hdsa.org/images/content/1/4/14980.pdf>
- Zappacosta, B., Monza, D., Meoni, C., Austoni, L., Soliveri, P., Gellera...Girotti, F. (1996). Psychiatric symptoms do not correlate with cognitive decline, motor symptoms, or CAG repeat length in Huntington's Disease. *Archives of Neurology*, 53, 493-497.
- Zelazo, P. Müller, U., Frye, D., Marcovitch, S., Argitis, G., Boseovski, J...Sutherland, A. (2003). The development of executive function in early childhood. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 68 (3), Serial No. 274