



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PERFIL CLÍNICO Y PARACLÍNICO EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE  
HUNTINGTON JUVENIL EVALUADOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL AÑO  
2008 AL 2018.

## T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
DR. CARLOS ALBERTO ACOSTA MONROY

Tutor de Tesis:  
DRA. LETICIA MUNIVE BÁEZ



Ciudad de México, 2019.



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.

# Perfil Clínico y Paraclínico en Pacientes Pediátricos con Enfermedad de Huntington Juvenil Evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2008 al 2018.



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR.

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Pediatría.



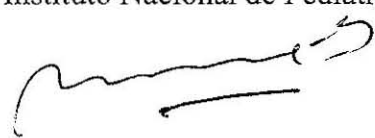
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.

Jefe del Departamento de Pre y Postgrado del Instituto Nacional de Pediatría.



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA.

Profesor Titular del Curso de la Especialidad en Neurología Pediátrica  
del Instituto Nacional de Pediatría.



DRA. LETICIA MUNIVE BÁEZ.

Tutor de Tesis.



M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA.

Co-tutor de Tesis.

## Índice.

1. Marco teórico.....	1
2. Planteamiento del problema. ....	11
3. Justificación de la investigación.....	12
4. Pregunta de investigación.....	13
5. Hipótesis de investigación. ....	14
6. Objetivo.....	15
7. Diseño del estudio.....	16
8. Población de estudio.....	17
9. Criterios de selección.....	18
10. Definición operacional de las variables.....	19
11. Método. ....	28
12. Análisis estadístico.....	29
13. Consideraciones éticas.....	30
14. Resultados.....	31
15. Discusión.....	46
16. Conclusiones.....	50
17. Bibliografía.....	52
Anexo 1.....	58

## 1. Marco teórico.

La Enfermedad de Huntington (EH) es una corea hereditaria autosómico dominante, caracterizada por la triada de trastorno motor extrapiramidal, deterioro cognitivo progresivo y alteraciones múltiples de la conducta. Las características clínicas progresivas e incapacitantes son resultado de la degeneración neuronal y atrofia, especialmente en los ganglios de la base y la corteza cerebral<sup>1,2</sup>.

La EH tiene una distribución cosmopolita sin predominio de sexo, con una prevalencia de 5 casos por cada 100,000 habitantes y una incidencia 1 - 4 casos por millón de habitantes<sup>2-5</sup>. En Norteamérica, Europa y Australia se presenta una mayor prevalencia, reportando mayor tamaño de la expansión normal de tripletes en estas poblaciones<sup>3</sup>.

La Asociación Mexicana de Enfermedad de Huntington estima que en México existen 8,000 personas con enfermedad de Huntington, sin embargo, las estadísticas son difíciles de calcular tanto por registro epidemiológico incompleto como por la dificultad de su diagnóstico<sup>6</sup>.

La edad de inicio oscila desde la niñez hasta la vejez, aunque la EH típicamente se manifiesta en la edad adulta. Cuando los síntomas inician antes de los 20 años de edad se denomina EH Juvenil (EHJ) o variante Westphal y corresponde al 5 - 10% de los casos<sup>7-8</sup>.

En 1983 Gusella, identificó una mutación dinámica en el gen *HTT* o *IT15* (4p16.3), donde una expansión del triplete CAG en el primer exón traduce la síntesis de una proteína anómala con un exceso de glutamina en el extremo N-terminal, denominada huntingtina mutante (mHTT)<sup>9</sup>. El gen *HTT* provee instrucciones para codificar a la proteína huntingtina la cual es pieza clave en el desarrollo embrionario, y en etapas posteriores participa en la regulación transcripcional, el transporte citoplásmico de organelas y moléculas, la

transmisión sináptica y neurogénesis. Esta proteína también participa como mediador de las vías apoptóticas y la motilidad del endosoma temprano<sup>10-12</sup>.

Los alelos normales de *HTT* tienen un repetido de 6 a 26 unidades de CAG, sin embargo, los alelos con  $\geq 27$  repeticiones son inestables con tendencia de expansión en generaciones futuras. Si el número de tripletes repetidos oscila entre 36 y 39 veces, la penetrancia de la enfermedad es incompleta. Una repetición de tripletes CAG mayor o igual a 40 es de penetrancia completa condicionando el fenotipo de la EH.

La EHJ se asocia con la presencia de 60 o más repetidos de CAG en aproximadamente 50% de los casos y de 80 o más en aquellos pacientes con presentación en la infancia<sup>7,13</sup>, esto sugiere que el inicio de las manifestaciones de la EHJ están relacionadas en forma estrecha a la longitud de la mutación de la variante adulta<sup>14</sup> sin embargo, el tamaño del repetido CAG no siempre se correlaciona con la edad de inicio o con la velocidad de progresión clínica, existiendo posiblemente otros determinantes genéticos o ambientales<sup>15</sup>.

Al igual que otras enfermedades por expansión de poliglutamina, la EH presenta el fenómeno de anticipación de tripletes caracterizado por un mayor número de repetidos CAG en generaciones subsecuentes, con fenotipo de inicio más temprano y severo<sup>7,13</sup>. La transmisión de la mutación en generaciones subsecuentes puede producir ganancia de uno a cuatro tripletes CAG, sin embargo, se ha propuesto que la herencia paterna condiciona un inicio de la enfermedad en la progenie antes de los 10 años<sup>2,16</sup> o aproximadamente 4 años antes comparado con los hijos de madres afectadas<sup>17,18</sup>, debido a una mayor inestabilidad de CAG durante la espermatogénesis<sup>19</sup>, siendo menos frecuente la pérdida de los tripletes a nivel generacional.

La huntingtina mutante (mHTT) se acumula en el tejido neural y extraneural como inclusiones intracitoplásmicas insolubles causando un proceso neurodegenerativo progresivo por un mecanismo de “ganancia de función” asociada a la interrupción de varias vías proteicas<sup>4,10,20</sup>. Estos acúmulos contienen fragmentos amino-terminal de la huntingtina mutada que correlacionan con la longitud de la expansión de poliglutamina<sup>21</sup>.

Las expansiones CAG mayores a 60 repeticiones presentan un mecanismo patogénico diferente, causando una severa alteración del metabolismo energético, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, así como un incremento en la acumulación de los agregados de mHTT en las organelas y nucléolos que promueve la apoptosis y autofagia<sup>10,11,14</sup>.

El proceso de atrofia incluye a las neuronas GABAérgicas del neostriado (neuronas espinosas medianas), y su daño produce los movimientos involuntarios característicos. Esta predilección se asocia con la expresión de Rhes, una proteína estriatal específica que parece mediar la citotoxicidad mediada por mHTT<sup>22</sup>.

El proceso neurodegenerativo también afecta a la capa VI de la corteza cerebral, la pars reticular de la sustancia nigra, las olivas superiores y los núcleos cerebelosos. En la evolución de la EH, las neuronas GABAérgicas de las vías extrapiramidales directas sufren atrofia, lo que condiciona disminución de la corea y aparición paradójica de acinesia<sup>11</sup>.

Neuroquímicamente los niveles de sustancias neurotransmisoras como GABA y su enzima descarboxilasa de ácido glutámico, están marcadamente disminuidos en los ganglios basales. Los niveles de acetilcolina, sustancia P y encefalinas también se encuentran reducidas. La espectroscopia por resonancia magnética muestra niveles elevados de lactato<sup>4</sup>.

La variante juvenil de la EH fue descrita desde las primeras publicaciones sobre la enfermedad en siglo XIX, refiriéndose a casos familiares de inicio antes de los 20 años donde predominaba el fenotipo rígido-hipocinético<sup>23</sup>.

Los hallazgos clínicos iniciales en pacientes con EHJ son 1) antecedente familiar positivo de EH; 2) deterioro en la función cognitiva; 3) alteraciones conductuales; 4) rigidez axial o las extremidades; 5) disfunción motora orofaríngea (disartria, disfagia, o ptialismo); y 6) crisis epilépticas<sup>14,17,18,23,24</sup>. La EHJ es poco probable en ausencia del antecedente de un progenitor afectado, aunque ocasionalmente el niño puede iniciar con síntomas antes que el padre cuando hay anticipación extrema<sup>7</sup>.

Es importante clarificar que el término EH clínica se refiere al momento en el que se tiene manifestaciones evidentes, que no equivale al inicio de la enfermedad pudiendo anteceder hasta por una década al diagnóstico<sup>25</sup>.

En la EHJ se consideran tres estadios: el primero, con conducta disruptiva, trastornos de aprendizaje y alteraciones en la marcha; posteriormente cambios cognitivos progresivos, rigidez, alteraciones en el lenguaje y epilepsia (estadio intermedio); y un estadio final con hipotonía, epilepsia refractaria e inmovilidad<sup>8,25,26</sup>.

Los síntomas iniciales suelen identificarse de forma retrospectiva en la EHJ<sup>24,27,28</sup> e incluyen cambios en el patrón de sueño, dolor crónico, alteraciones en las funciones ejecutivas, depresión y ansiedad, o trastornos del movimiento como tics, rigidez-hipocinesia, temblor o alteraciones de la marcha<sup>13,29</sup>.

El deterioro cognitivo está presente desde fases iniciales de la enfermedad<sup>28,30,31</sup>. Las alteraciones en las funciones ejecutivas son comunes, por lo que los padres acuden por retraso en la adquisición de hitos de desarrollo, pobre desempeño académico o regresión de sus habilidades cognitivas o de lenguaje, y dado que estos cambios no suelen ser reconocidos como la primera manifestación de la enfermedad, existe un retraso en el diagnóstico de hasta 15 años<sup>24,26,31</sup>.



En estudios longitudinales con exámenes neuropsicológicos, la puntuación de coeficiente intelectual sufre un deterioro progresivo y constante<sup>26</sup>. El desempeño académico, la atención y las funciones ejecutivas prefrontales (planificación, organización y ejecución, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio, fluencia verbal) suelen encontrarse afectadas en mayor o menor grado en todos los casos<sup>24,25,28,31</sup>, si bien es menos severo que en la variante de inicio tardío<sup>32</sup>.

Las alteraciones en la memoria muestran mayor deterioro en la evocación espontánea que en la memoria de reconocimiento y en la evocación facilitada. Así mismo existe deterioro de la memoria declarativa y de la memoria implícita, especialmente la procedimental<sup>25</sup>.

En estadios avanzados es común que el deterioro cognitivo condicione demencia, reportándose que el 94% de los hombres y 88% de las mujeres desarrollaron demencia dentro del curso de la enfermedad<sup>18,33</sup>.

Los síntomas conductuales son una característica distintiva de la enfermedad, con una prevalencia de hasta el 90% y preceden a los síntomas motores<sup>34</sup>. Los problemas más comunes incluyen impulsividad, agresión, conducta desinhibida y oposicionista desafiante<sup>26</sup>, que se vuelven importantes limitantes impactando en las relaciones y funcionamiento social<sup>24,31,34</sup>.

Los síntomas neuropsiquiátricos incluyen pobre introspección, depresión, apatía, irritabilidad, ansiedad, inatención, conductas obsesivo-compulsivas, alteración en la memoria y aislamiento social<sup>24,34</sup>.

Las alucinaciones o ideas delirantes suelen estar presentes en menos de una tercera parte de los casos y suelen ser de intensidad leve a moderada<sup>28</sup>. Son esporádicos los

problemas conductuales que requieren intervenciones médicas o legales, tal como ideación o tentativa suicida, conducta inapropiada, agresión sexual, o abuso de alcohol u otras sustancias<sup>7</sup>. Los síntomas obsesivos son predominantes en casos de EHJ con expansión menor a 80 trinucleótidos<sup>35</sup>.

Los síntomas progresan a lo largo de los años, de modo que la disparidad en la función cognitiva y motora entre el niño y sus pares se va haciendo gradualmente más evidente. En la EH clásica, existe una franca asociación entre el número de CAG y la severidad de los síntomas cognitivos en los estadios I y II de la enfermedad<sup>15</sup>; sin embargo, la progresión en la EHJ muestra una mayor velocidad con amplia variabilidad entre individuos<sup>17,31,32</sup>.

La prevalencia de los trastornos motores es variable entre los estudios, pero la distonía suele ser el más frecuente<sup>7,13,18,24,29,31,35</sup>. Los síntomas cerebelosos se describen en el 50% a 100% de los casos, la disfunción oral motora en 80% al 90%, y la bradicinesia-rigidez en 65% a 83%<sup>23,26</sup>.

Las alteraciones oculomotoras son un hallazgo temprano, encontrando un incremento de la latencia de la sacada, parpadeo ocular no suprimible o movimiento cefálico asociado, menor velocidad de la sacada, así como nistagmo optocinético anormal<sup>2,7,38</sup>.

Los tics motores son de intensidad leve a moderada, predominando parpadeo y olfateo, seguido de tics en extremidades<sup>28</sup>.

La ataxia es frecuente y es resultado de problemas de movimiento, coordinación y equilibrio, incrementando el riesgo de caída y la necesidad de supervisión continua por el cuidador. Si bien solo algunos desarrollarán ataxia, todos pierden eventualmente la capacidad de ambulación independiente<sup>24,35,36</sup>.

La disfunción orofaríngea se caracteriza por una combinación de disartria progresiva que produce a un habla ininteligible en etapas avanzadas, si bien sutil al inicio, llega a ser el síntoma predominante<sup>26,38</sup>. La disartria se asocia a disfagia y riesgo de broncoaspiración conforme progresa la enfermedad<sup>7,18,265</sup>.

La sobreposición de signos motores entre la EH variante juvenil y la de inicio tardío se explica por la fisiopatología común, así como por el uso arbitrario de 20 años como edad de cohorte<sup>23</sup>. Pero al mismo tiempo, la disparidad entre ambas presentaciones refleja una afectación más difusa comparada con la forma adulta de inicio más focal.

La velocidad de deterioro motor evaluado por la escala motora del UHDRS es comparativamente mayor en la EHJ que en los casos con inicio posterior a los 20 años<sup>2,7,24,29,25,35,37</sup>, con un efecto significativo del tiempo en la progresión y mortalidad por enfermedad. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la velocidad del deterioro motor, la expansión CAG y su asociación con el tiempo de evolución<sup>15,24,29,35</sup>.

La epilepsia es otro rasgo distintivo de a EHJ ya que se presenta en una tercera parte de los casos<sup>7,18,23,33,35,39</sup>, si bien rara vez es el síntoma inicial y se asocia a casos de inicio precoz y mayor número de repeticiones. Las crisis epilépticas tónico-clónico generalizadas habitualmente coexisten con otros tipos de crisis como mioclónicas y ausencias y aparecen en algún momento de la enfermedad<sup>33,39</sup>.

La alta incidencia de crisis en pacientes pediátricos con EH sugiere un compromiso cortical importante<sup>38,40,41</sup>. La presencia de epilepsia se ha asociado con el número de repetidos CAG con una fuerza de asociación media<sup>39</sup>.

Las alteraciones en el electroencefalograma interictal es variable entre los diferentes autores, sin embargo, en todos los casos la frecuencia de alteraciones epileptiformes es mayor que en la forma adulta<sup>38,38,42</sup>. Estos grafoelementos incluyen polipunta-onda generalizada, punta-onda generalizada, puntas sincrónicas bilaterales, puntas multifocales y puntas focales, la mayoría exacerbadas por el estímulo fótico intermitente. También es frecuente la alteración del ritmo de base sin presencia de actividad epileptiforme<sup>39,42</sup>.

La actividad delta rítmica intermitente es inespecífica y reflejo del daño subcortical asociado, por lo que se acentúa en fases avanzadas de la enfermedad<sup>43-45</sup>.

Las alteraciones del sueño son un síntoma frecuente, especialmente el sueño fraccionado y el incremento en la actividad motora durante éste. Las alteraciones motoras son prominentes en sueño No MOR, reduciendo en intensidad en el sueño MOR<sup>23,45</sup>. En estudios de polisomnografía existe un incremento de la actividad alfa en regiones centrales durante el sueño No MOR, que correlaciona con la actividad motora incrementada en esta fase.

Los trastornos del movimiento son reflejo de la alteración en la función de los ganglios basales, tanto los síntomas hipocinéticos como hipercinéticos. En los casos de EHJ, la corea se suele presentar en la segunda década alrededor de los 15 años, mientras que los síntomas motores rígido-hipocinéticos son más tempranos, cerca de los 10 años<sup>18</sup>. De forma tardía, una vez pasada a la adultez temprana, los pacientes están postrados en cama y dependen de los demás para sus cuidados y necesidades<sup>7,18,23,24,26,33,34,39</sup>. La defunción ocurre en promedio entre 20 y 25 años del inicio de la enfermedad, si bien en los casos de inicio más temprano puede ser menor<sup>46</sup>.

La Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) diseñada por el Grupo de Estudio de Huntington en 1996 y actualizada en 1999, constituye una herramienta estandarizada para evaluar las características clínicas y la progresión de los pacientes con EHJ, siendo en la actualidad el instrumento más utilizado en la evaluación de pacientes que son incluidos en ensayos clínicos controlados, series de casos y en descripción de cohortes, estableciendo la progresión clínica de la enfermedad a través de los puntajes asignados en los ítems de las subescalas de evaluación de trastornos motores, cognitivos, conductual, independencia, funcionalidad, y capacidad funcional total, existiendo la versión para adultos que puede ser aplicada a partir de los 10 años de edad y una versión para pacientes pediátricos de menos de 10 años<sup>47-53</sup>.

La manifestación imagenológica primaria de la EHJ es la atrofia simétrica de los caudados, que puede ser cuantificada con índices como distancia intercaudado (CC) y distancia de las astas frontales (FH) en imágenes axiales a nivel de la comisura anterior, con un valor normal de 2.2 a 2.6. En la EH existe un incremento de CC que resulta en un menor valor del índice FH/CC, con valores estandarizados en población adulta que han sido replicados en la población pediátrica<sup>37</sup>.

El índice bicaudado (CC/IT) muestra una adecuada correlación con el volumen del núcleo caudado con un punto de cohorte mayor a 0.12<sup>14,37,54</sup>, si bien no hay adecuada correlación con la severidad del cuadro clínico<sup>55</sup>.

Una pérdida del 50%-54% del volumen del putamen y 28-29% del volumen del caudado se presenta en formas iniciales incluso presintomáticas de la EH<sup>56,57</sup>, y suele correlacionar con la edad de inicio, la duración de la enfermedad y el número de tripletas CAG<sup>30</sup>.

La pérdida de volumen cortical se presenta desde estadios iniciales y tiene una distribución topográfica de regiones posteriores a anteriores, con predilección por cierta localización en cada individuo<sup>54,57</sup>. La reducción en el volumen de la sustancia blanca cerebral se asocia con una mayor longitud del repetido CAG y mayor severidad clínica<sup>58</sup>, especialmente en el cuerpo calloso y alrededor del estriado.

Otros hallazgos en imagen incluyen afectación del globo pálido, cerebelo, núcleo accumbens, hipocampo, amígdala, tálamo y tallo cerebral, estructuras rara vez comprometidas en la forma adulta de EH<sup>55,57</sup>.

## **2. Planteamiento del problema.**

La prevalencia de Enfermedad de Huntington Juvenil es de 6 casos por 1 000 000 personas, por lo que se considera una enfermedad huérfana con carácter neurodegenerativo. Existe poco conocimiento por los médicos de primer contacto e incluso por muchos especialistas, lo cual genera retraso en el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de la EH en las primeras décadas de la vida son poco específicas; no existe un síntoma patognomónico por lo que frecuentemente reciben diagnósticos equivocados.

En 2008, el Grupo de estudio de Huntington (HSG) estableció los criterios diagnósticos para la Enfermedad de Huntington Juvenil, categorizándola como una variante clínica, con un fenotipo, genotipo y curso clínico específico, requiriendo el estudio genético para la confirmación diagnóstica al inicio de las manifestaciones.

El diagnóstico temprano constituye un desafío, siendo necesario conocer las manifestaciones tempranas de la enfermedad en fases pre sintomáticas y sintomáticas.

### **3. Justificación de la investigación.**

El presente estudio permitirá conocer las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con EHJ en seguimiento por nuestra institución, con base a los criterios establecidos por el Huntington Study Group, comparando nuestros hallazgos con lo reportado en diferentes poblaciones alrededor del mundo.

Con estos resultados se planea optimizar el abordaje diagnóstico, sistematizar el protocolo de seguimiento para poder planificar los recursos necesarios para su atención, así como el asesoramiento para las familias de los pacientes.



#### **4. Pregunta de investigación.**

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018?

¿Cuáles son las características genéticas más frecuentes de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018?

¿Cuáles son las características de resonancia magnética cerebral de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018?

¿Cuáles son las características de electroencefalograma de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018?

¿Cuál es la edad de inicio de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018?

¿Cuál es la manifestación neurológica inicial de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018?

¿Cuál es la evolución con base al puntaje de la Unified Huntington's Disease Rating Scale de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018?

## **5. Hipótesis de investigación.**

- Las características clínicas más frecuentes de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018 serán trastorno de aprendizaje, alteración de la atención y rigidez.
- Las características genéticas más frecuentes de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018 serán una repetición > 60 de CAG.
- Las características de resonancia magnética cerebral más frecuentes de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018 serán atrofia cortical.
- Las características de electroencefalograma más frecuentes de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018 serán lentificación generalizada.
- La edad de inicio de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018 será de 8 años.
- La manifestación neurológica inicial de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018 será trastorno de aprendizaje.
- La evolución con base al puntaje de la Unified Huntington's Disease Rating Scale de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018 será un descenso de 5% de puntaje basal por año.

## **6. Objetivo.**

### **6.1 Objetivo general.**

Analizar las características clínicas, genéticas, de resonancia magnética cerebral, de electroencefalograma, y evolución clínica de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018.

### **6.2 Objetivos específicos.**

- Determinar la edad de inicio de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018.
- Identificar la manifestación neurológica inicial de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018.
- Describir la evolución con base al puntaje de la Unified Huntington's Disease Rating Scale de los pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2008 y 2018.

## 7. Diseño del estudio.

Estudio de cohorte retrolectivo realizado en el servicio de neurología del Instituto Nacional de Pediatría.

<i>Intervención:</i>	<i>Observacional.</i>
<i>Seguimiento:</i>	Longitudinal.
<i>Direccionalidad:</i>	Prospectivo.
<i>Fuente de datos:</i>	Ambispectivo.
<i>Muestreo:</i>	No probabilístico.
<i>Asignación:</i>	No aplica.
<i>Similitud de la muestra:</i>	Heterodémico.
<i>Análisis:</i>	Descriptivo.
<i>Tipo de comparación:</i>	Concurrente.
<i>Tipo de observación:</i>	No aplica.

## **8. Población de estudio.**

Población diana: pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil.

Población elegible de estudio: pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría en seguimiento entre 2008 y 2018 que cumplan los criterios de selección.

## **9. Criterios de selección.**

### **9.1 Criterios de inclusión.**

- Pacientes de cualquier género con Enfermedad de Huntington Juvenil que cumplan con los criterios del HSG (2008) confirmados por diagnóstico molecular.
- Inicio de la enfermedad antes de los 20 años.

### **9.2 Criterios de exclusión.**

- Enfermedades concurrentes neurológicas o sistémicas con expresión en sistema nervioso central.

### **9.3 Criterios de eliminación.**

- Información incompleta del documento fuente.

## 10. Definición operacional de las variables.

	Categoría	Instrumento de medición	Unidad de medición	Estadígrafo
Sexo.	Fenotipo sexual del individuo.			
	Cualitativa nominal dicotómica.	Exploración física por dos neurólogos.	Masculino/ femenino.	Frecuencia y porcentaje.
Edad de inicio.	Edad biológica al momento del síntoma inicial de la enfermedad.			
	Cuantitativa continúa.	Acta de nacimiento.	Años.	Medianas y rangos.
Latencia al diagnóstico.	Tiempo transcurrido desde la aparición del síntoma inicial y la clasificación como Enfermedad de Huntington Juvenil.			
	Cuantitativa continúa.	Interrogatorio y expediente clínico.	Años.	Medianas y rangos.
Fenotipo clínico.	Trastorno del movimiento predominante al momento del diagnóstico.			
	Cualitativa nominal politómica.	Exploración física por dos neurólogos.	Rigidez/ Corea/ No motora.	Frecuencia y porcentaje.
Expansión CAG.	Número de copias de triplete CAG en el gen de la huntingtina.			
	Cuantitativa continúa.	Secuenciación molecular.	Número de repetidos.	Medianas y rangos.
Antecedente familiar.	Progenitor afectado por el gen mutado de la huntingtina.			
	Cualitativa nominal dicotómica.	Interrogatorio.	Paterna/ materna.	Frecuencia y porcentaje.
Edad de inicio (progenitor).	Edad biológica del progenitor afectado al momento del síntoma inicial de la enfermedad.			
	Cuantitativa discreta.	Acta de nacimiento.	Años.	Medianas y rangos.
Latencia al diagnóstico.	Tiempo transcurrido en el progenitor afectado desde la aparición del síntoma inicial y la clasificación como Enfermedad de Huntington Juvenil.			
	Cuantitativa discreta.	Interrogatorio y expediente clínico.	Años.	Medianas y rangos.
Fenotipo clínico.	Trastorno del movimiento predominante en el progenitor afectado al momento del diagnóstico.			
	Cualitativa nominal politómica.	Interrogatorio y expediente clínico.	Rigidez/ Corea/ No motora.	Frecuencia y porcentaje.
Expansión CAG.	Número de copias de triplete CAG en el gen de la huntingtina del progenitor afectado.			
	Cuantitativa continúa.	Interrogatorio y expediente clínico.	Número de repetidos.	Medianas y rangos.
Primer síntoma cognitivo.	Primer síntoma de los procesos mentales reconocido por la familia.			
	Cualitativa nominal politómica.	Interrogatorio y expediente clínico.	Problemas de aprendizaje/alteración de la memoria/ problemas de inatención.	Frecuencia y porcentaje.
Edad de inicio del primer síntoma cognitivo.	Edad biológica al momento del síntoma cognitivo inicial de la enfermedad.			
	Cuantitativa discreta.	Interrogatorio y expediente clínico.	Años.	Medianas y rangos.
Primer síntoma psiquiátrico.	Primer síntoma de enfermedad mental reconocido por la familia.			
	Cualitativa nominal politómica.	Interrogatorio y expediente clínico.	Problemas de aprendizaje/alteración de la memoria/ problemas de inatención.	Frecuencia y porcentaje.
Edad de inicio del primer síntoma cognitivo.	Edad biológica al momento del síntoma psiquiátrico inicial de la enfermedad.			
	Cuantitativa discreta.	Interrogatorio y expediente clínico.	Años.	Medianas y rangos.

Primer síntoma motor.	Primer síntoma de trastorno del movimiento reconocido por la familia.				
	Cualitativa nominal politómica.	Interrogatorio y expediente clínico.	Problemas de aprendizaje/alteración de la memoria/ problemas de inatención.	Frecuencia y porcentaje.	
Edad de inicio del primer síntoma motor.	Edad biológica al momento del síntoma motor inicial de la enfermedad.				
Corea.	Cuantitativa discreta.	Interrogatorio y expediente clínico.	Años.	Medianas y rangos.	
	Secuencia de uno o más movimientos o fragmentos de movimiento de aparición aleatoria, continua e involuntaria.				
	Cualitativa nominal politómica.	Exploración física por dos neurólogos pediatras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y
Distonía.	Contracciones musculares involuntarias, ya sean sostenidas o intermitentes, que causan movimientos de torsión repetitivos y/o posturas anormales.				
	Cualitativa nominal politómica.	Exploración física por dos neurólogos pediatras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y
Bradicinesia.	Lentitud de los movimientos voluntarios, ya sea en el inicio, realización o finalización.				
	Cualitativa nominal politómica.	Exploración física por dos neurólogos pediatras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y
Rigidez.	Resistencia que opone un segmento corporal a la movilización pasiva.				
	Cualitativa nominal politómica.	Exploración física por dos neurólogos pediatras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y



				++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.		
Mioclonus.			Secuencia de sacudidas musculares repetitivas, breves, habitualmente arrítmicas, debido a la contracción o relajación muscular involuntaria.			
	Cualitativa politómica.	nominal	Exploración física por dos neurólogos pediátras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	
Tics.			Movimientos individualmente identificables, intermitentes que suelen ser brevemente suprimibles y asocia una urgencia de movimiento.			
	Cualitativa politómica.	nominal	Exploración física por dos neurólogos pediátras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	
Temblor.			Movimiento rítmico, oscilatorio e involuntario sobre un eje articular.			
	Cualitativa politómica.	nominal	Exploración física por dos neurólogos pediátras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	
Trastorno de la marcha.			Pérdida de la coordinación voluntaria del ciclo de la marcha.			
	Cualitativa politómica.	nominal	Exploración física por dos neurólogos pediátras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente	Frecuencia y porcentaje.	

				significativa en el funcionamiento.		
Trastorno de aprendizaje.	Alteración en el desarrollo de uno o más de los procesos del habla, lenguaje, deletreo, escritura o aritmética.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Prueba de WISC-IV/KBIT aplicada por un neuropsicólogo.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	
Alteración de la memoria.	Alteración en la conservación de la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido la acción de dicha señal.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Prueba de WISC-IV/KBIT aplicada por un neuropsicólogo.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	
Alteración de la atención.	Distractibilidad o incapacidad para enfocar una conducta independientemente de la intención de la persona o la inhabilidad para mantener el foco de atención de manera propositiva.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Prueba de WISC-IV/KBIT aplicada por un neuropsicólogo.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	
Percepción espacio/tiempo.	Alteración en la capacidad de organizar, integrar y manipular la información adquirida referente a orientación témporo-espacial.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Prueba de WISC-IV/KBIT aplicada por un neuropsicólogo.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	

Velocidad de procesamiento	Alteración en la capacidad de organizar, integrar y manipular la información adquirida en un tiempo adecuado para la edad.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Prueba de WISC-IV/KBIT aplicada por un neuropsicólogo.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y
Planificación y organización	Alteración en la capacidad de organizar, integrar y manipular la información adquirida en la estructuración del futuro.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Prueba de WISC-IV/KBIT/KBIT aplicada por un neuropsicólogo.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y
Trastorno del lenguaje.	Dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en todas sus modalidades debido a deficiencias de la comprensión o la producción.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Prueba de WISC-IV/KBIT aplicada por un neuropsicólogo.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y
Trastorno obsesivo compulsivo.	Presencia de obsesiones y compulsiones reconocidas por la persona como excesivas o irracionales que interfieren marcadamente con la rutina del individuo.					
	Cualitativa politómica.	nominal	Evaluación clínica por un psiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.	y

Trastorno de la conducta.	<p>Patrón repetitivo y persistente de comportamiento en el que no se respetan los derechos básicos de otros, las normas o reglas sociales propias de la edad, caracterizados por agresión a personas y animales, destrucción de la propiedad, engaño o robo e incumplimiento grave de normas.</p>				
	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="422 283 665 619">Cualitativa nominal politómica.</td> <td data-bbox="665 283 909 619">Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.</td> <td data-bbox="909 283 1153 619">- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.</td> <td data-bbox="1153 283 1385 619">Frecuencia y porcentaje.</td> </tr> </table>	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.		
Trastorno explosivo intermitente.	<p>Arrebatos recurrentes en el comportamiento que reflejan una falta de control de los impulsos de agresividad, manifestada por agresión verbal o física contra la propiedad, los animales u otros individuos, cuya magnitud es bastante desproporcionada con respecto a la provocación o cualquier factor estresante psicosocial desencadenante.</p>				
	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="422 745 665 1102">Cualitativa nominal politómica.</td> <td data-bbox="665 745 909 1102">Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.</td> <td data-bbox="909 745 1153 1102">- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.</td> <td data-bbox="1153 745 1385 1102">Frecuencia y porcentaje.</td> </tr> </table>	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.		
Trastorno negativista desafiante.	<p>Patrón de enfado/ irritabilidad, discusiones/actitud desafiante o vengativa que se exhibe durante la interacción por lo menos con un individuo que no sea un hermano.</p>				
	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="422 1228 665 1501">Cualitativa nominal politómica.</td> <td data-bbox="665 1228 909 1501">Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.</td> <td data-bbox="909 1228 1153 1501">- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.</td> <td data-bbox="1153 1228 1385 1501">Frecuencia y porcentaje.</td> </tr> </table>	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.		
Trastorno de ansiedad no especificado.	<p>Ansiedad y preocupación excesivas, persistentes y con dificultades para controlar, sobre diversos acontecimientos o actividades y que se asocian a tres o más síntomas de sobreactivación fisiológica.</p>				
	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="422 1606 665 1885">Cualitativa nominal politómica.</td> <td data-bbox="665 1606 909 1885">Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.</td> <td data-bbox="909 1606 1153 1885">- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente</td> <td data-bbox="1153 1606 1385 1885">Frecuencia y porcentaje.</td> </tr> </table>	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente	Frecuencia y porcentaje.
Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente	Frecuencia y porcentaje.		

			significativa en el funcionamiento.	
Trastorno depresivo no especificado.	Conjunto de síntomas de predominio afectivo (tristeza patológica, apatía, anhedonia, desesperanza, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) asociado, en mayor o menor grado, a síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático.			
	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Trastorno delirante.	Ideas delirantes no extrañas, es decir que implican situaciones que ocurren en la vida real, donde la actividad psicosocial no está deteriorada de forma significativa y el comportamiento no es raro ni extraño.			
	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Trastornos del sueño.	Trastornos con afectación de la cantidad, calidad o duración del sueño, trastornos del ritmo de sueño-vigilia, o trastornos episódicos durante el sueño.			
	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un paidopsiquiatra con base a los criterios diagnósticos del DSM-5.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Alteración de la deglución.	Dificultad para tragar o deglutir los elementos líquidos y/o sólidos por afectación de una o más fases de la deglución.			
	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un pediatra.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación	Frecuencia y porcentaje.

			clínicamente significativa en el funcionamiento.	
Incontinencia de esfínteres.	Emisión repetida de orina y/o heces en la cama o en la ropa (sea voluntaria o intencionada), especificando si es diurna y/o nocturna.			
	Cualitativa nominal politómica.	Evaluación clínica por un pediatra.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Epilepsia.	Presentación crónica y recurrente de fenómenos paroxísticos por descargas eléctricas anormales en el cerebro (crisis epilépticas), que tienen manifestaciones clínicas variadas y causas muy diversas.			
	Cualitativa nominal politómica.	Exploración física por dos neurólogos pediatras.	- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.	Frecuencia y porcentaje.
Hallazgos en el EEG.	Registro de la actividad rítmica cerebral obtenido mediante el análisis visual del electroencefalograma (EEG).			
	Cualitativa nominal politómica.	EEG de superficie con técnica 10-20 en vigilia/somnolencia/sueño de 30 minutos.	Normal/ Lentificación generalizada/ Paroxismos focales/ Paroxismos generalizados.	Frecuencia y porcentaje.
Hallazgos en neuroimagen.	Alteraciones morfológicas identificadas mediante imagen de resonancia magnética (IRM).			
	Cualitativa nominal politómica.	Medición por radiólogo pediatra en IRM cerebral secuencia T1W.	Normal/ Atrofia cortical/ Atrofia de ganglios de la base/ Atrofia de sustancia blanca/ Otros.	
Índice CC/IT.	En plano axial a nivel de la comisura anterior, se obtiene el radio de la distancia entre las cabezas del caudado en su punto más próximo y los bordes laterales de la tabla interna del cráneo.			
	Cuantitativa continúa.	Medición por radiólogo pediatra en IRM cerebral 1.5 Teslas secuencia T1W corte axial a nivel de menor distancia entre borde ventricular de cabeza de ambos núcleos caudados.	Milímetros.	Medianas y rangos.

Hallazgos en el perfil de antígenos neuronales.	Detección sérica de anticuerpos contra antígenos neuronales tipo Amphiphysin, CV2, PNMA27Ta, Ri, Yo, Hu, Recoverin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65, Tr (DNER).			
	Cualitativa nominal politómica.	Resultado cualitativo obtenido del Test multiparámetro Euroline PNS-12 Ag (EUROIMMUN T.M.).	Negativo -/ Zona gris (+)/ Positivo +/ Positivo ++/ Positivo alto +++.	
Evaluación motora UHDRS.	Puntaje obtenido de la aplicación de la sección I. Evaluación motora del UHDRS, que incluye movimiento ocular, disartria/protrusión de la lengua, movimientos rápidos repetitivos, rigidez de los brazos, bradicinesia corporal, distonía, corea, alteración de la marcha, prueba de retroimpulsión.			
	Cuantitativa continúa.	Evaluación motora del UHDRS explorada por dos neurólogos pediatras.	Puntaje.	Medianas y rangos.
Evaluación cognitiva UHDRS.	Puntaje obtenido de la aplicación de la sección II. Evaluación cognitiva del UHDRS, que incluye Test de símbolos y dígitos (SDMT), Prueba de colores y palabras STROOP, y prueba de fluidez verbal por letra.			
	Cuantitativa continúa.	Evaluación motora del UHDRS explorada por dos neurólogos pediatras.	Puntaje.	Medianas y rangos.
Evaluación conductual UHDRS.	Puntaje obtenido de la aplicación de la sección III. Evaluación conductual del UHDRS, que incluye estado de ánimo, comportamiento, psicosis, obsesivo.			
	Cuantitativa continúa.	Evaluación motora del UHDRS explorada por dos neurólogos pediatras.	Puntaje.	Medianas y rangos.
Evaluación funcional UHDRS.	Puntaje obtenido de la aplicación de la sección IV. Evaluación funcional del UHDRS.			
	Cuantitativa continúa.	Evaluación motora del UHDRS explorada por dos neurólogos pediatras.	Puntaje.	Medianas y rangos.
Escala de independencia UHDRS.	Puntaje obtenido de la aplicación de la sección V. Escala de independencia del UHDRS.			
	Cuantitativa continúa.	Evaluación motora del UHDRS explorada por dos neurólogos pediatras.	Puntaje.	Medianas y rangos.
Capacidad funcional UHDRS.	Puntaje obtenido de la aplicación de la sección VI. Capacidad funcional del UHDRS.			
	Cuantitativa continúa.	Evaluación motora del UHDRS explorada por dos neurólogos pediatras.	Puntaje.	Medianas y rangos.

## 11. Método.

Se realizó una búsqueda electrónica en el Departamento de Archivo Clínico de los expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Huntington G10.X (ICD-10-GM-2014) del periodo comprendido entre el 01 de enero de 2008 al 01 de enero de 2018, verificando la confirmación del diagnóstico por estudio molecular para poder ser incluidos. La realización y verificación de los resultados moleculares fueron efectuados por el Departamento de Neurogenética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se reinterrogó historia clínica en la primera cita, se les realizó exploración física general y neurológica, evaluación de la escala UHDRS (versión adultos y pediátrico modificado) por dos neurólogos pediátras en la primera visita (tiempo inicial) y posteriormente al primer y segundo año para determinar el perfil evolutivo. Se contó con la colaboración de neuropsicología para la evaluación de las subescalas cognitiva y conductual del UHDRS.

Se revisaron los electroencefalogramas y estudios de neuroimagen, solicitando la medición de la relación de la distancia entre la tabla interna y la distancia intercaudado (índice intercaudado), analizando los hallazgos con el tiempo de evolución.

A todos los pacientes se les determinó anticuerpos anti antígenos neuronales plasmáticos (Amphiphysin, CV2, PNMA27Ta, Ri, Yo, Hu, Recoverin, SOX1, Titin, Zic4, GAD65, Tr [DNER]), con autorización del tutor legal previo consentimiento informado.



## **12. Análisis estadístico.**

Se realizó análisis descriptivo, para las variables cuantitativas se empleó la mediana como medida de tendencia central y valores mínimos-máximos como medida de dispersión, dada la distribución asimétrica de nuestra población. Para las variables cualitativas se empleó el número absoluto y el porcentaje de cada una.

Se realizó análisis individualizado de todas las variables en cada uno de nuestros pacientes: manifestaciones clínicas, de neuroimagen y electroencefalograma. Se analizaron los puntajes de la UHDRS en cada paciente por categorías, además del análisis individual de la evolución clínica de cada una de las variables que la conforman.

### **13. Consideraciones éticas.**

Conforme a lo dispuesto en el Código de Bioética para el Personal de Salud 2002 en su capítulo VII y en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la presente investigación se cataloga de riesgo mínimo dado el empleo de investigación documental en archivo clínico, en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Con base en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente estudio es categoría I, investigación sin riesgo (son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta).

En la publicación de los resultados de la investigación, el equipo médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos, así como a comprometerse a divulgarlos en los medios más idóneos para su comunidad científica en particular.

## 14. Resultados.

De un total de 34,644 pacientes evaluados en el servicio de Neurología de nuestro Instituto en el periodo de 2008 a 2018, se diagnosticaron 5 pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil, representando una prevalencia de 2 casos por cada 1,000,000 de pacientes atendidos en la consulta externa del Instituto Nacional de Pediatría en 10 años, observando variación en la incidencia al realizar el análisis por año, siendo mayor en 2012 (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Incidencia de EHJ en el INP del año 2008 al 2018.</b>			
Año	Total de pacientes	Casos nuevos con EHJ	Incidencia
2008	230,258	-	-
2009	276,309	-	-
2010	184,206	-	-
2011	195,719	-	-
2012	214,140	2	9/1,000,000
2013	223,350	-	-
2014	237,165	-	-
2015	200,324	1	5/1,000,000
2016	221,047	1	5/1,000,000
2017	255,586	1	4/1,000,000
2018	64,473	-	-
Total	2,302,577	5	2/1,000,000

Del total de casos con EHJ, cuatro son mujeres y uno varón, con una edad mediana de inicio de 6.9 años, rango de 6.7 a 11.8 años; el tiempo de latencia para el diagnóstico fue de 3.9 años (1.2-6.9 años), el fenotipo motor predominante fue rígido-acinético. En el estudio de secuenciación molecular, los pacientes tienen en el alelo expandido mdn=50 tripletes, con un rango 49 y 77 copias (Tabla 2).

**Tabla 2. Fenotipo clínico de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Sexo	Edad de inicio	Latencia al diagnóstico	Fenotipo clínico	Expansión CAG paciente	Historia familiar	Expansión CAG progenitor
1	Femenino	10.5 años	6.9 años	Rigidez	74 copias	Materna	67 copias
2	Femenino	6.0 años	3.2 años	Rigidez	77 copias	Paterna	46 copias
3	Femenino	6.9 años	5.1 años	Rigidez	50 copias	Materna	62 copias
4	Femenino	11.8 años	3.9 años	Rigidez	49 copias	Materna	62 copias
5	Masculino	6.1 años	1.2 años	No motor	49 copias	Materna	40 copias

En todos los casos existió el antecedente familiar de Enfermedad de Huntington confirmado por diagnóstico molecular. Los progenitores presentaron una edad de inicio de los síntomas de mdn=25.5 años (rango, 16-30 años) con una latencia de tiempo para establecer el diagnóstico de mdn=6 años (rango, 2-8 años), no fue factible obtener las fechas exactas de inicio de las manifestaciones, existiendo sesgo de memoria, por lo que se reportó con números discretos. En los padres que iniciaron con manifestaciones después de los 20 años, la corea fue el signo predominante, a diferencia del progenitor del paciente número 2 de inicio precoz que debutó con fenotipo rígido-acinético. La expansión de tripletes del progenitor fue en todos los casos  $\geq 40$  repeticiones en el alelo expandido (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Fenotipo clínico de los progenitores de pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Familiar afectado	Edad de inicio	Latencia al diagnóstico	Fenotipo clínico	Expansión CAG progenitor
1	Madre	26 años	2 años	Corea	67 copias
2	Padre	16 años	5 años	Rigidez	46 copias
3	Madre	30 años	7 años	Corea	62 copias
4	Madre	30 años	7 años	Corea	62 copias
5	Madre	25 años	8 años	Corea	40 copias

En nuestro grupo de pacientes con EHJ las manifestaciones clínicas predominantes con las que iniciaron los pacientes fueron cognitivas (3/5) y psiquiátricas (3/5), teniendo combinación de las manifestaciones iniciales en los pacientes 3 y 4, los cuales comparten progenitores; llama la atención que el número de tripletas es similar, aunque el paciente 3 inició en forma más temprana que el paciente número 4. Solo uno de nuestros pacientes debutó con manifestaciones motoras, identificando mayor número de tripletas comparado con el número de tripletas de los otros casos que debutaron con manifestaciones cognitivas y/o psiquiátricas (paciente número 2). Las edades de presentación de las características clínicas fueron 6 años para las manifestaciones motoras del paciente número 2, para las manifestaciones psiquiátricas 6.1 a 11.8 años (mdn=6.9) para los pacientes 3, 4, 5 y para las manifestaciones cognitivas de 6.9 a 11.8 años (mdn=10.5) en los pacientes 1, 3 y 4.

**Tabla 4.**

<b>Tabla 4. Características clínicas iniciales de pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.</b>						
Paciente	Primer síntoma cognitivo	Edad de inicio	Primer síntoma psiquiátrico	Edad de inicio	Primer síntoma motor	Edad de inicio
1	Problemas de aprendizaje	10.5 años	Retracción social	13.9 años	Alteración de la marcha	13.9 años
2	Problemas de aprendizaje	6.9 años	Conducta explosiva	6.9 años	Alteración de la marcha	6.0 años
3	Alteración de la memoria.	6.9 años	Apatía	6.9 años	Tics motores	9.6 años
4	Problemas de aprendizaje	11.8 años	Alucinaciones	11.8 años	Temblores	14.1 años
5	Problemas de inatención	7.7 años	Ansiedad	6.1 años	Tics motores	7.7 años

Las manifestaciones motoras identificadas fueron: apraxia ocular (5/5), disartria (5/5), disdiadococinesia (5/5), distonía (5/5), rigidez (4/5), alteraciones de la marcha (4/5), bradicinesia (3/5), temblor (2/5), tics (2/5); ninguno de nuestros pacientes ha presentado corea, mioclonus ni alteración de la deglución hasta el momento; el fenotipo clínico motor inicial predominante fue rígido-acinético (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Manifestaciones clínicas motoras cualitativas de pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Apraxia ocular	Disartria	Disdiadococinesia	Rigidez	Bradicinesia	Distonía	Alt. de marcha	Temblor	Tics	Alt. de deglución	Corea
1	+	+	++	++	+	++	++	-	-	-	-
2	+	+	++	+	+	+	+	+	-	-	-
3	+	+	++	+	-	+	+	-	+	-	-
4	+	+	++	+	+	+	+	+	-	-	-
5	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-

- Ausente.  
+ Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.  
++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.

A través de las evaluaciones neuropsicológicas se identificaron trastorno del aprendizaje (4/5), alteraciones en la atención (3/5), en el lenguaje (2/5), en la memoria (2/5), en la planificación y organización (2/5), en la velocidad de procesamiento (2/5) y en la percepción espacio-tiempo (2/5) (**Tabla 6**).

**Tabla 6. Manifestaciones clínicas cognitivas cualitativas de pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Trastorno del aprendizaje	Alteración de la memoria	Alteración de la atención	Percepción espacio/ tiempo	Velocidad de procesamiento	Planificación y organización	Trastorno del lenguaje
1	++	++	+	++	+	++	++
2	+	-	-	++	+	+	++
3	+	-	+	-	-	-	-
4	++	++	+	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-

- Ausente.  
+ Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.  
++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.

A nivel psiquiátrico, los trastornos del sueño (4/5) y de ansiedad (3/5) son las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes (**Tabla 7**).

**Tabla 7. Manifestaciones clínicas psiquiátricas cualitativas de pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	T. obsesivo compulsivo	T. explosivo intermitente	Trastorno delirante	Trastorno ansiedad	Trastorno depresivo	Trastorno del sueño
1	-	-	-	+	-	+
2	-	+	-	-	+	+
3	-	-	+	-	-	+
4	+	-	+	+	+	+
5	-	-	-	+	-	-
- Ausente. + Presente sin causar limitación clínicamente significativa en el funcionamiento. ++ Presente con limitación clínicamente significativa en el funcionamiento.						

Solo uno de nuestros pacientes presenta epilepsia (paciente 1), caracterizada por crisis de inicio generalizado tónico clónico, actualmente en control con monoterapia con levetiracetam. Ninguno de nuestros pacientes ha reportado incontinencia de esfínteres.

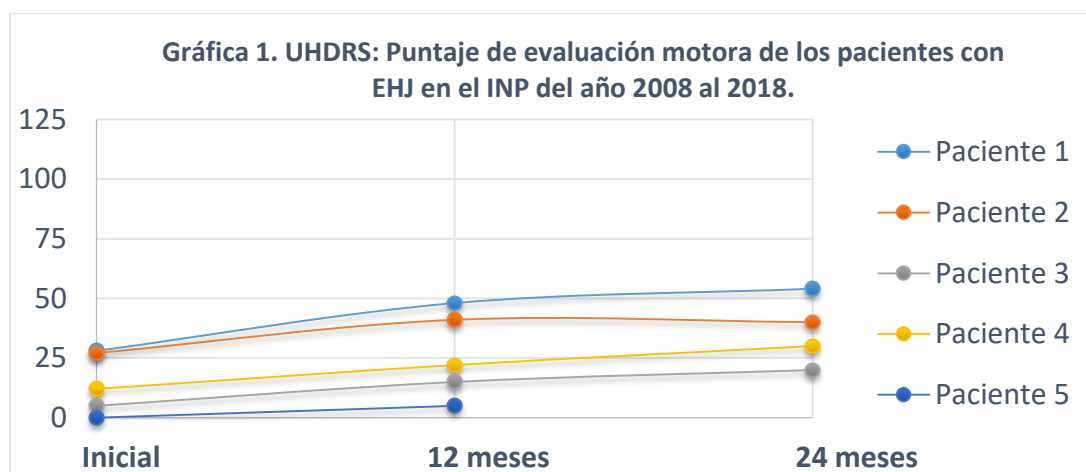
Al analizar los resultados de la escala motora de la UHDRS durante el seguimiento a 12 y 24 meses, observamos que en 4/5 pacientes el deterioro motor fue más acelerado durante el primer año, observando una pérdida entre 5 a 20 puntos (mdn=10 puntos) comparado con la pérdida de 1 a 8 puntos (mdn= 5.5 puntos) identificada entre la primera y segunda evaluación, quedando pendiente la evaluación del puntaje 3 del paciente número 5 por el tiempo de seguimiento (**Tabla 8**). El paciente número 1 con inicio de manifestaciones cognitivas es el que presenta mayor deterioro motor. El paciente número 4 presenta una velocidad de deterioro mayor en comparación a los otros pacientes, **Grafica 1**.

En el análisis de las subescalas motoras de la UHDRS las manifestaciones predominantes al diagnóstico fueron disdiadococinesia y alteraciones de la marcha en 4/5 pacientes, observando cambios en el perfil clínico motor a los 12 meses de evolución en

donde predominaron la apraxia ocular, la disdiadococinesia y la distonía en 5/5 pacientes; las alteraciones de la marcha mantuvieron la misma prevalencia y ninguno de nuestros pacientes ha manifestado corea (**Tabla 9**). Los pacientes 1, 2 y 4 presentaron mayor deterioro motor en las subescalas apraxia ocular, disdiadococinesia y distonía en el primer año de seguimiento; el paciente número 5 ingresó sin manifestaciones motoras incrementando puntaje a expensas de apraxia ocular, disdiadococinesia y distonía a un año de seguimiento (**Gráfica 2**).

**Tabla 8. UHDRS: Evaluación motora de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Inicial		12 meses		24 meses	
	Puntaje 1 (P1)	Puntaje 2 (P2)	Incremento (P2-P1)	Puntaje 3 (P3)	Incremento (P3-P2)	Incremento total (P3-P1)
1	28	48	20	54	6	26
2	27	41	14	40	-1	13
3	5	15	10	20	5	15
4	12	22	10	30	8	18
5	0	5	5	-	-	-
Mediana, (rango)	12 (0-28)	22 (5-48)	10 (5-20)	35 (20-54)	5.5 (1-8)	16.6 (13-26)





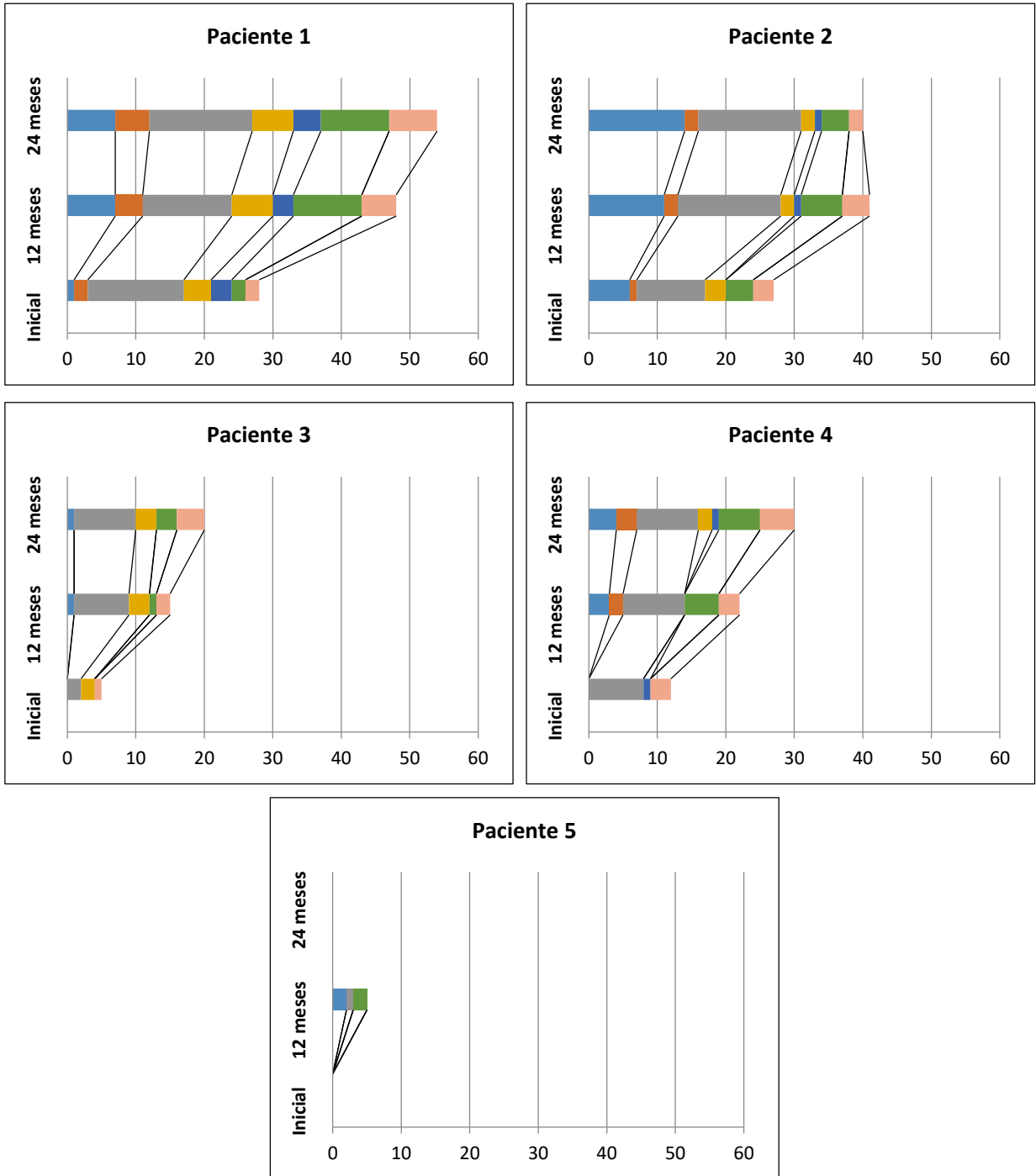
**Tabla 9. UHDRS: Subescalas del puntaje de evaluación motora de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Apraxia ocular			Disartria			Disdiadococinesia			Rigidez			Brdicinesia			Distonía			Corea			Alteración de marcha		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	1	7	7	1	7	7	14	13	15	4	6	6	3	3	4	2	10	10	0	0	0	2	5	7
2	6	11	14	6	11	14	10	15	15	3	2	2	0	1	1	4	6	4	0	0	0	3	4	2
3	0	1	1	0	1	1	2	8	9	2	3	3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	1	2	4
4	0	3	4	0	3	4	8	9	9	0	0	2	1	0	1	0	5	6	0	0	0	3	3	5
5	0	2	-	0	2	-	0	1	-	0	0	-	0	0	-	0	2	-	0	0	-	0	0	-
Total	2/5	5/5	4/4	2/5	5/5	4/4	4/5	5/5	4/4	3/5	3/5	4/4	2/5	2/5	3/4	2/5	5/5	4/4	0/5	0/5	0/4	4/5	4/5	4/4

T0= Valoración inicial  
T1= Valoración 12 meses  
T2= Valoración 24 meses

**GRÁFICA 2. SUBESCALAS DEL PUNTAJE DE EVALUACIÓN MOTORA**

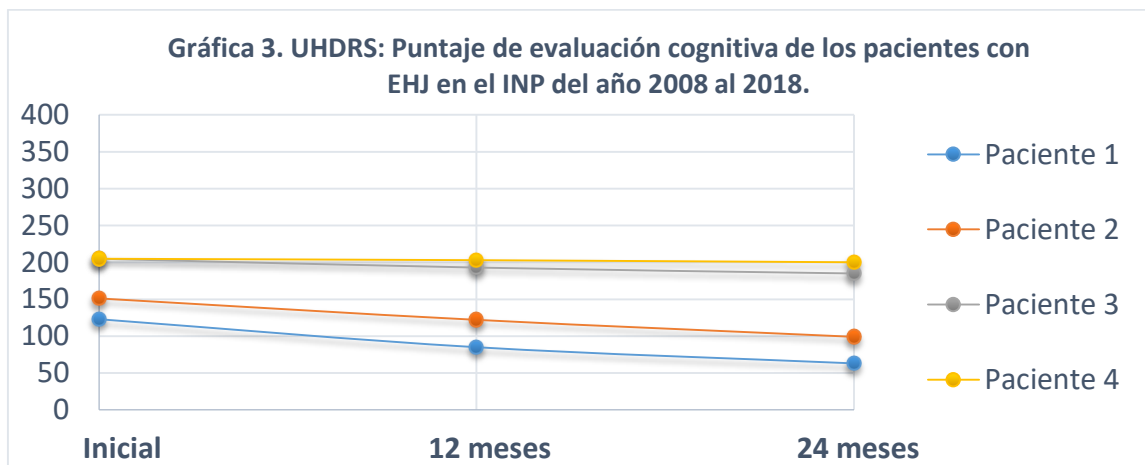
■ Apraxia ocular ■ Disartria ■ Disdiadococinesia ■ Rigidez ■ Bradicinesia ■ Distonía ■ Corea ■ Marcha



La puntuación de la subescala cognitiva de UHDRS mostró mayor deterioro entre la evaluación inicial y el tiempo 1 (12 meses), en comparación al descenso de habilidades observadas entre el tiempo 1 y el tiempo 2 (Pacientes 1, 2 y 3); el descenso de puntuación sin diferencia significativa a través del tiempo en el paciente número 4. También observamos que a mayor latencia del tiempo al diagnóstico los pacientes presentaban mayor decremento en los puntajes de la UHDRS (Paciente 1 y 2) en comparación de los pacientes 3 y 4 con menor tiempo de evolución al diagnóstico. Desafortunadamente no fue factible aplicar esta subescala al paciente número 5 ya que se encontraba en proceso de desarrollo de la lectoescritura. Todos los pacientes han conservado actividades escolarizadas **Tabla 10, Gráfica 3.**

**Tabla 10. UHDRS: Evaluación cognitiva de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

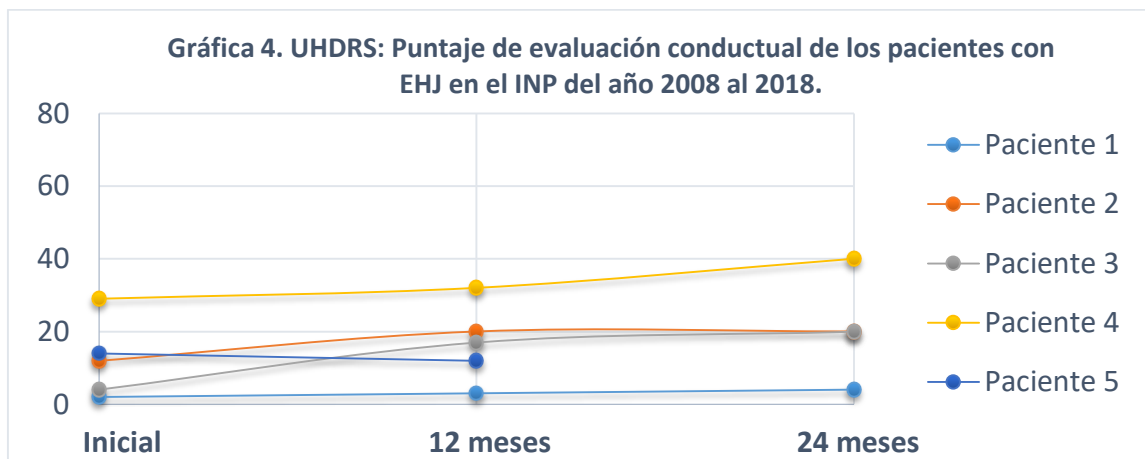
Paciente	Inicial	12 meses		24 meses		
	Puntaje 1 (P1)	Puntaje 2 (P2)	Decremento (P1-P2)	Puntaje 3 (P3)	Decremento (P2-P3)	Decremento total (P1-P3)
1	123	85	38	63	22	60
2	151	122	29	99	23	52
3	205	193	12	185	8	20
4	205	203	2	200	3	5
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mediana, (rango)	178 (123-205)	157 (85-203)	20.5 (2-38)	142 (63-200)	15 (3-23)	36 (5-60)



La subescala conductual del UHDRS no mostró una tendencia específica de deterioro, presentando gran variabilidad de manifestaciones clínicas en nuestros pacientes, sin poder establecer un perfil evolutivo. Los pacientes que presentaron mayor incremento en los puntajes fueron el paciente número 2 quien en el tiempo 1 incrementó 8 puntos asociado a su trastorno explosivo intermitente; el paciente número 3 en el tiempo 1, incrementando 13 puntos relacionado al trastorno delirante; y el paciente número 4 que incrementó 8 puntos en el tiempo 2 asociado al efecto de varias comorbilidades psiquiátricas: trastorno obsesivo compulsivo, trastorno delirante y trastorno ansioso-depresivo (**Gráfica 4, Tabla 11**).

**Tabla 11. UHDRS: Evaluación conductual de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

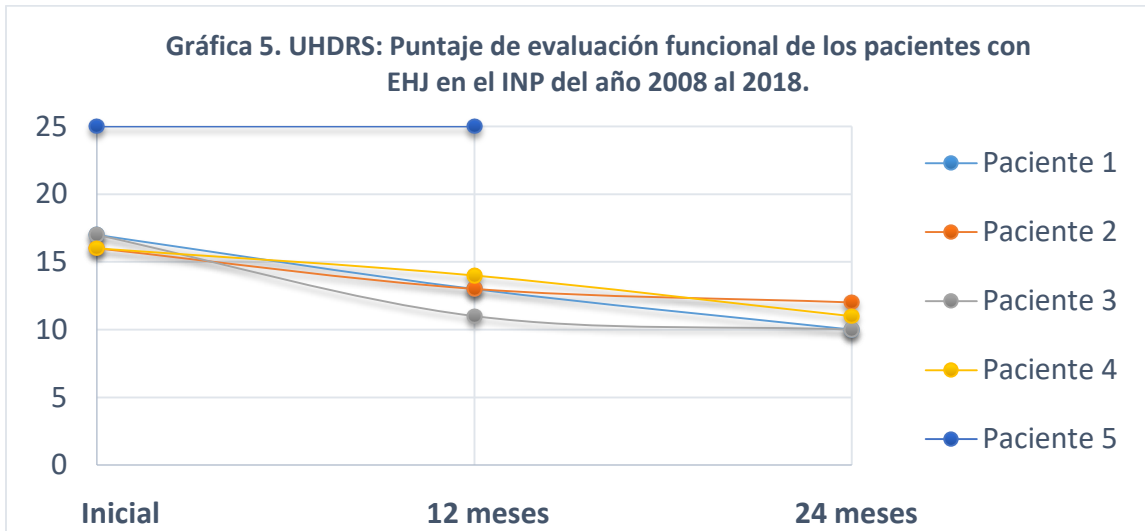
Paciente	Inicial		12 meses		24 meses	
	Puntaje 1 (P1)	Puntaje 2 (P2)	Incremento (P2-P1)	Puntaje 3 (P3)	Incremento (P3-P2)	Incremento total (P3-P1)
1	2	3	1	4	1	2
2	12	20	8	20	0	8
3	4	17	13	20	3	16
4	29	32	3	40	8	11
5	12	14	2	-	-	-
Mediana, (rango)	12 (2-29)	17 (3-32)	3 (1-13)	20 (4-40)	2 (0-8)	9.5 (2-16)



El deterioro en las subescalas de evaluación funcional, independencia y capacidad funcional parecerían ser muy similares en los pacientes 1, 2, 3 y 4 en los cuales no se nota el impacto de la latencia al diagnóstico en forma significativa, sin embargo, llama la atención que la asociación del deterioro motor y cognitivo impacta de manera similar en los puntajes de estas subescalas comparando con el puntaje que generan las alteraciones psiquiátricas de los pacientes (**Tabla 12-14; Gráfica 5-7**).

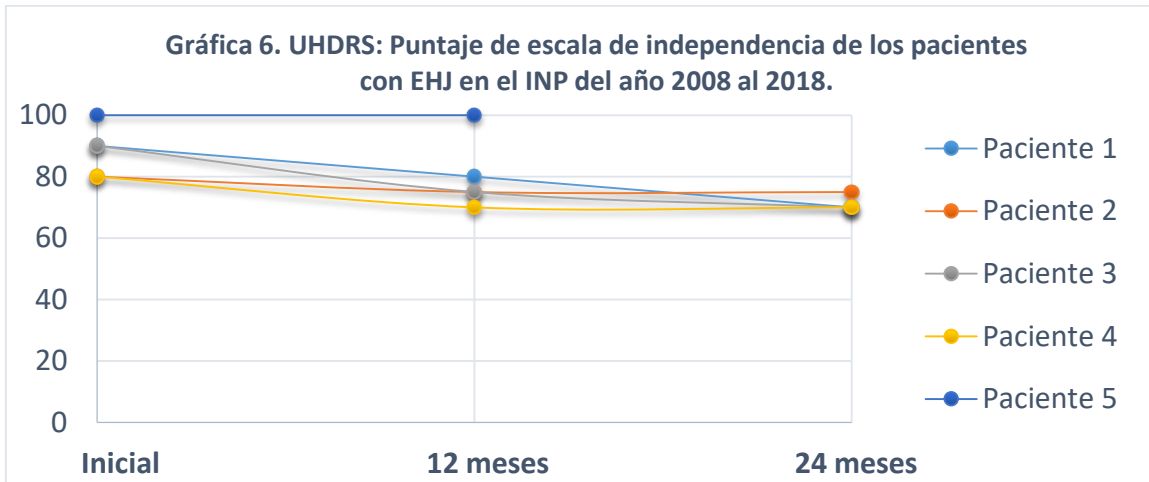
**Tabla 12. UHDRS: Evaluación funcional de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Inicial		12 meses		24 meses	
	Puntaje 1 (P1)	Puntaje 2 (P2)	Decremento (P1-P2)	Puntaje 3 (P3)	Decremento (P2-P3)	Decremento total (P1-P3)
1	17	13	4	10	3	7
2	16	13	3	12	1	4
3	17	11	6	10	1	7
4	16	14	2	11	3	5
5	25	25	0	-	-	-
Mediana, (rango)	17 (16-25)	13 (11-25)	3 (0-6)	10.5 (10-12)	1 (1-3)	6 (4-7)



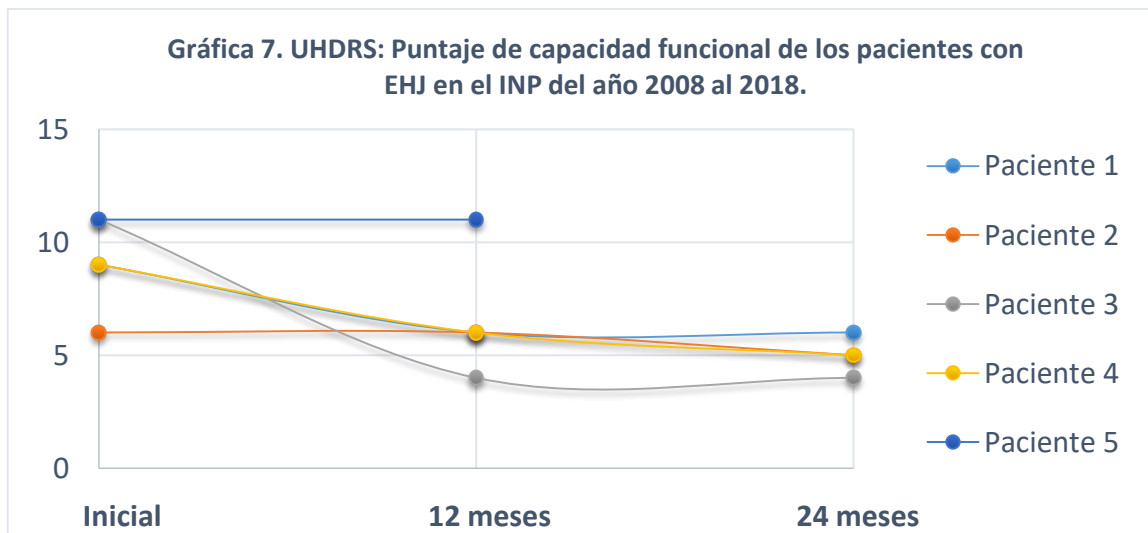
**Tabla 13. UHDRS: Escala de independencia de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Inicial		12 meses		24 meses	
	Puntaje 1 (P1)	Puntaje 2 (P2)	Decremento (P1-P2)	Puntaje 3 (P3)	Decremento (P2-P3)	Decremento total (P1-P3)
1	90	80	10	70	10	20
2	80	75	5	75	0	5
3	90	75	15	70	5	20
4	80	70	10	70	0	10
5	100	100	0	-	-	-
Mediana, (rango)	90 (80-100)	75 (70-100)	10 (0-15)	70 (70-75)	2.5 (0-10)	15 (5-20)



**Tabla 14. UHDRS: Capacidad funcional de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Inicial		12 meses		24 meses	
	Puntaje 1 (P1)	Puntaje 2 (P2)	Decremento (P1-P2)	Puntaje 3 (P3)	Decremento (P2-P3)	Decremento total (P1-P3)
1	9	6	3	6	0	3
2	6	6	0	5	1	1
3	11	4	7	4	0	7
4	9	6	3	5	1	4
5	11	11	0	-	-	-
Mediana, (rango)	9 (6-11)	6 (4-11)	3 (0-7)	5 (4-6)	0.5 (0-1)	3.5 (1-7)



Los electroencefalogramas presentaron actividad lenta generalizada en 3/5 pacientes, actividad epileptiforme focal 1/5. Los otros dos pacientes al momento de la evaluación mantenían actividad electroencefalográfica normal.

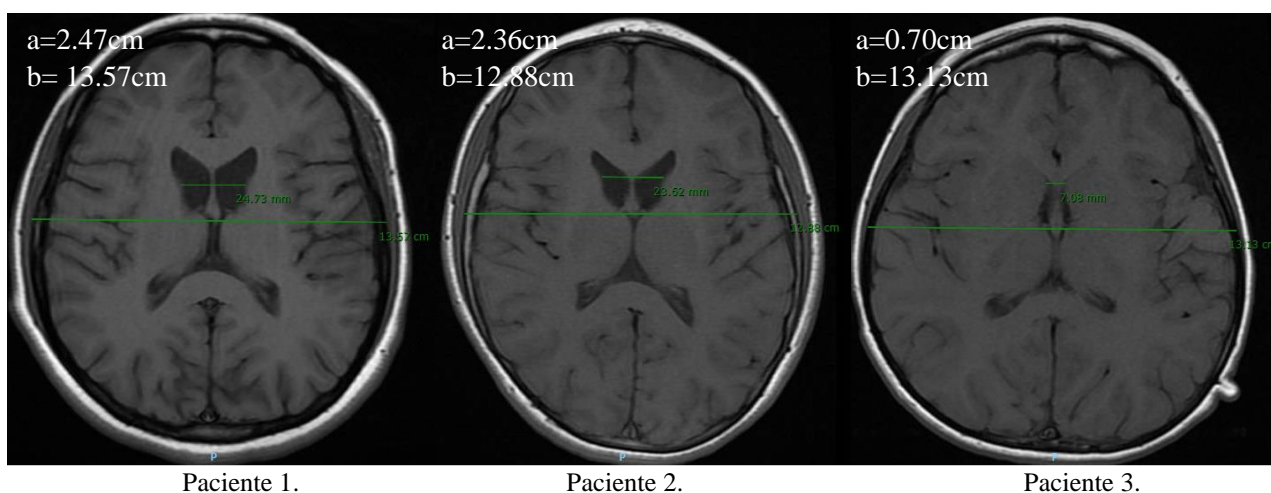
Al revisar los estudios de resonancia magnética cerebral se identificó atrofia del neocórtex con el consecuente incremento del índice intercaudado-tabla interna en los pacientes 1 y 2 que presentaron los valores más elevados en la expansión de tripletas, sin tener asociación con el tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas (**Tabla 15; Figura 1**).

**Tabla 15. Hallazgos de resonancia magnética de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

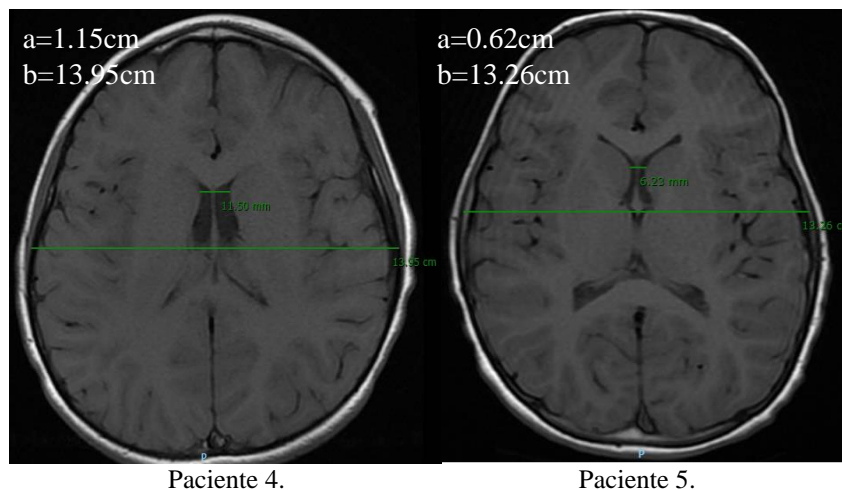
Pacientes	Tiempo evolución dx	Expansión CAG paciente	Hallazgos de resonancia magnética	Índice CC/IT*
1	10.5 años	74 copias	Atrofia de cabeza de caudado y putamen, e hiperintensidad de globo pálido	0.18
2	6.0 años	77 copias	Atrofia de cabeza de caudado y putamen	0.18
3	6.9 años	50 copias	Normal	0.05
4	11.8 años	49 copias	Normal	0.08
5	6.1 años	49 copias	Normal	0.04

\*CC/IT: Índice intercaudado-tabla interna (valor normal < 0.12).

**Figura 1. Índice CC/IT en cortes axiales de resonancia magnética cerebral T1W.**







A todos los pacientes se les realizó determinación de anticuerpos contra antígenos neuronales en suero, con expresión del antígeno PNMA 27Ta solo en el paciente número 2 cuya transmisión fue paterna. En el resto de los pacientes con herencia materna no se identificó ningún biomarcador.

**Tabla 16. Perfil de antígenos neuronales de los pacientes con EHJ en el INP del año 2008 al 2018.**

Paciente	Amphiphysin	CV2	PNMA 27Ta	Ri	Yo	Hu.	Recoverin	SOX1	Titin	Zic4	GAD65	Tr (DNER)
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	Negativo	+	Positivo +									
(+)	Zona gris	++	Positivo ++									
		+++	Positivo alto									

## 15. Discusión.

La prevalencia de Enfermedad de Huntington Juvenil en nuestra institución fue similar a lo reportado en diversas series de casos a nivel internacional, con la diferencia de que en nuestra serie predominaron los pacientes del sexo femenino.

El diagnóstico de EHJ en nuestros pacientes osciló entre los 7.3 y 17.4 años, con una latencia de confirmación diagnóstica de 1.2 a 6.9 años, tiempo menor al promedio reportado de hasta 13 años para realizar el diagnóstico, lo cual refleja mayor sensibilidad en nuestro Instituto para el abordaje de enfermedades raras.

Dos de nuestros pacientes presentaron expansión de tripletas por arriba de 70, superando la cifra con la que sus progenitores iniciaron manifestaciones como ha sido reportado en varias series, sin embargo tres de nuestros pacientes iniciaron manifestaciones con expresión de  $\leq 50$  repetidos, edades más tempranas que las reportadas en diversos países; en los pacientes 3 y 4 incluso se observó la pérdida de tripletes a nivel generacional acompañado de anticipación de las manifestaciones clínicas, fenómeno poco frecuente descrito por Telenius en su serie de pacientes canadienses.

A diferencia de las series reportadas por Siesling, Telenius, Ribai y Gatto, la mayoría de nuestros pacientes tuvieron herencia materna sin embargo, cuando el progenitor afectado era el padre la transmisión de CAG era mayor, similar a lo descrito por Hayden, Liu, Squitieri, Sciacca y Mosser.

El inicio y la severidad de las manifestaciones clínicas en nuestros pacientes con EHJ no se relacionaron con el tamaño del expandido CAG a diferencia del comportamiento clínico

que presentan los adultos, existiendo posiblemente otros factores determinantes genéticos, inmunológicos o ambientales que modifiquen la expresión de la enfermedad; en nuestros pacientes se buscó en forma intencionada la expresión de anticuerpos anti-antígenos neuronales sin poder identificar algún biomarcador asociado a la expresividad fenotípica, no siendo concluyentes nuestros resultados, considerando que el tamaño de nuestra muestra es pequeño y la determinación de anticuerpos anti-antígenos neuronales sólo se realizó en suero.

Nuestros pacientes presentaron cambios sutiles cognitivos y/o neuropsiquiátricos de uno a tres años previos a las manifestaciones motoras, los problemas de aprendizaje, inatención y falla en la memoria fueron los indicadores más frecuentes reportados por los cuidadores en comparación con al diagnóstico inicial de TDAH reportado como manifestación inicial en otras series de casos.

El perfil motor más frecuente en esta serie es rígido-acinético, en general predominaron la apraxia ocular, disartria y disdiadococinesia en todos nuestros pacientes, sin embargo se presentaron diferentes perfiles evolutivos durante el seguimiento: al diagnóstico las manifestaciones predominantes fueron disdiadococinesia y alteraciones de la marcha en 4/5 pacientes, observando cambios en el perfil clínico motor a partir del primer año de evolución en donde la apraxia ocular, disartria y distonía fueron las manifestaciones principales. Cuatro de nuestros pacientes presentaron mayor deterioro motor en la subescalas apraxia ocular, disdiadococinesia y distonía en el primer año de seguimiento. Es factible que en el transcurso de los siguientes años los pacientes desarrollen el perfil completo de las manifestaciones motoras descritas en la literatura, sin tener el día de hoy un factor identificado que se relacione al perfil de presentación.

Ningún paciente de esta serie ha presentado corea, similar a lo reportado por Hayden, Liu, Siesling, Gatto y Fusilli, tampoco se han manifestado discinesias orolinguales ni disfunción orofaríngea, como se ha observado en otras series, lo cual seguramente tiene un impacto positivo a nivel nutricional, logrando mantener estable el percentil de peso en cada uno de los pacientes.

A diferencia de la EH clásica donde la lentitud psicomotora es el cambio más precoz en la EHJ identificamos que el trastorno del aprendizaje fue la manifestación cognitiva más frecuente. Las alteraciones en el lenguaje, memoria, planificación, organización y velocidad de procesamiento tuvieron un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes.

La subescala cognitiva de UHDRS mostró mayor deterioro en tres de nuestros pacientes en los primeros 12 meses de seguimiento, en comparación a la disminución del puntaje entre los 12 y 24 meses de seguimiento, a diferencia de los pacientes reportados por Gonzalez-Alegre que presentaron un deterioro cognitivo progresivo y constante.

El trastorno de sueño y ansiedad estuvo presente en la mayoría de pacientes, hasta el momento ninguno ha manifestado conductas obsesivo-compulsivas, alucinaciones, apatía o pérdida de motivación, debiendo de mantener una vigilancia estrecha de nuestros pacientes.

Solo uno de nuestros pacientes presentó epilepsia caracterizada por crisis tónico clónico generalizadas con control adecuado con monoterapia con levetiracetam, sin tener efectos secundarios de tipo psiquiátrico ni cognitivo relacionado al uso de este antiepiléptico. No es factible extrapolar nuestra prevalencia de 20% de epilepsia en EHJ con la prevalencia reportada en la cohorte de Cloud, considerando el tamaño de nuestra muestra.

El impacto de las alteraciones psiquiátricas en forma individual en las subescalas de evaluación funcional, independencia y capacidad funcional es equiparable al efecto que generan el deterioro motor y cognitivo en forma conjunta, considerando los puntajes obtenidos en la UHDRS.

Es posible que la apoptosis neuronal en los pacientes con EHJ se encuentre relacionada a varios factores, en nuestra serie sólo se observó incremento del índice intercaudado-tabla interna en los pacientes con mayor número de expansión de tripletes, sin poder establecer una asociación con el tiempo de evolución, considerando importante aumentar la ventana de tiempo para realizar estudios de neuroimagen de control.

## **16. Conclusiones.**

Nuestros pacientes con Enfermedad de Huntington Juvenil se presentaron en edades más tempranas con menor expansión de tripletas identificando en algunos el fenómeno de pérdida de CAG entre generaciones, lo cual pudiera corresponder a un perfil clínico específico de nuestra población.

El perfil clínico evolutivo de los pacientes con EHJ es diferente a la presentación del adulto, antecediendo las manifestaciones psiquiátricas y cognitivas a la disfunción motora. El diagnóstico de manifestaciones psiquiátricas es igual de importante que la identificación en conjunto de las manifestaciones motoras y cognitivas ya que presentan un impacto similar en las escalas de evaluación funcional, de independencia y de capacidad funcional.

Es necesario sistematizar el seguimiento clínico de los pacientes con EHJ fomentando el uso de escalas para evaluar la progresión clínica y analizar los posibles co-variados que influyen en la evolución en cada uno de los pacientes.

Dado la complejidad diagnóstica de la EHJ, es importante realizar análisis sobre posibles biomarcadores que nos apoyen para el diagnóstico, comprensión de la fisiopatología de algunas manifestaciones y seguimiento de nuestros pacientes, ante la posibilidad a futuro de contar con terapias innovadoras que modifiquen la historia natural de la enfermedad.

La EHJ continúa siendo un reto diagnóstico, el desarrollo de tratamientos dirigidos sobre blancos terapéuticos amplía las expectativas en la calidad de vida en estos pacientes, ante lo cual debemos de diseñar protocolos diagnósticos y de seguimiento clínico.

En nuestro país no se cuenta con información sobre el perfil clínico de los pacientes mexicanos con EHJ, siendo nuestro primer esfuerzo para organizar y analizar la información

de nuestros pacientes, reconociendo la limitación de nuestras conclusiones por el tamaño de la muestra.

## 17. Bibliografía.

1. Huntington G. On Chorea. *The Medical and Surgical Reporter: A Weekly Journal* 1872;26(15):109-12.
2. Biglan KM, Shoulson I. Huntington's Disease. En: Hallett M, Poewe W, editores. *Therapeutics of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. Chichester: John Wiley&Sons: 2008.p.295-315.
3. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The Incidence and Prevalence of Huntington's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *MovDisord* 2012;27(9):1083-91.
4. Rodríguez-Pupo JM, Díaz-Rojas YV, Rojas-Rodríguez Y, Rodríguez-Batista Y, Núñez-Arias E. Actualización en enfermedad de Huntington. *CCM* 2013;17(1):546-57.
5. Baig SS, Strong M, Quarrell OW. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener. Dis. Manag* 2016;6(4):267-73.
6. Enfermedad de Huntington [Internet]. Ciudad de México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS; c2017. ¿Que es la enfermedad de Huntington?; 2017 Ago 14 [cited 2018 Jul 11]; [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/huntington.html>.
7. Hayden MR. Huntington's Chorea. Berlin: Springer-Verlag; 1981. Nance MA, Myers R. Juvenile Onset Huntington's Disease-Clinical and Research Perspectives. *Ment. Retard. Dev.Disabil. Res. Rev* 2001;7(3):153-7.
8. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The prevalence of juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr* 2012;20(4):1-24.
9. Gusella JF, Wexler NS, Conneally MP, Naylor SL, Anderson MA, et al. A polymorphic DNA marker linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306:234-238.
10. Landles C, Bates GP. Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. *EMBO reports* 2004;5(10):958-63.
11. Błaszczuk M, Boczarska-Jedynak M, Rudzińska M. Clinical variability of Juvenile Huntington's Disease phenotype. *Przegl Lek* 2015;72(7):366-70.



12. Guo Q, Huang B, Cheng J, Seefelder M, Engler T, Pfeifer G, et al. The cryo-electron microscopy structure of huntingtin. *Nature* 2018; 555(7694):117.
13. Liu ZJ, Sun YM, Ni W, Dong Y, Shi SS, et al. Clinical features of Chinese patients with Huntington's disease carrying CAG repeats beyond 60 within HTT gene. *Clin Genet* 2014;85:189-93.
14. Squitieri F, Frati L, Ciarmiello A, Lastoria S, Quarrell O. Juvenile Huntington's disease: Does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease? *MechAgeingDev* 2006;127:208-12.
15. Ravina B, Romer M, Constantinescu R, Biglan K, Brocht A, et al. The Relationship Between CAG Repeat Length and Clinical Progression in Huntington's Disease. *Movement Disorders* 2008;23(9):1223-7.
16. Langbehn DR, Paulsen JS. Predictors of diagnosis in Huntington disease. *Neurology* 2007;68(20):1710-7.
17. van Dijk JG, van der Velde EA, Roos RAC, Bruyn GW. Juvenile Huntington's disease. *Hum Genet* 1986;73:235-39
18. Siesling S, Vergter-van de Vlis M, Roos RAC. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *PediatrNeurol* 1997;17:37-43.
19. Telenius H, Kremer HP, Theilmann J, Andrew SE, Almqvist E, et al. Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence on (CAG)<sub>n</sub> repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet* 1993;2:1535-40.
20. Sciacca G, Cicchetti F. Mutant huntingtin protein expression and blood-spinal cord barrier dysfunction in Huntington's disease. *Ann Neurol* 2017; Accepted Author Manuscript: 1-31.
21. Krobitch S, Lindquist S. Aggregation of huntingtin in yeast varies with the length of the polyglutamine expansion and the expression of chaperone proteins. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97(4):1589-94.
22. Subramaniam S, Sixt KM, Barrow R, Snyder SH. Rhes, a Striatal Specific Protein, Mediates Mutant-Huntingtin Cytotoxicity. *Science* 2009;324(5932):1327.
23. Quarrell OWJ, Brewer HM, Squitieri F, Barker R, Nance MA, Lanswehmer BG. Juvenile Huntington's Disease and other trinucleotide repeat disorders. 1a ed. Oxford: Oxford University Press;2009.

24. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol* 2007;64:813-19.
25. Snowden JS. The Neuropsychology of Huntington's Disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2017;32(7):876-887.
26. Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol* 2006;21:223–9.
27. Douglas I, Evans S, Rawlins MD, Smeeth L, Tabrizi SJ. Juvenile Huntington's disease: a population-based study using the General Practice Research Database. *BMJ Open* 2013;3:e002085.
28. Moser AD, Epping E, Espe-Pfeifer P, Martin E, Zhorne L, et al. A survey-based study identifies common but unrecognized symptoms in a large series of juvenile Huntington's disease. *Neurodegener DisManag* 2017;7(5):307-15.
29. Gatto EM, Parisi V, Etcheverry JL, Sangunetti A, Cordi L, et al. Juvenile Huntington disease in Argentina. *ArqNeuropsiquiatr* 2015;1-5.
30. Poniatowska R, Habib N, Krawczyk R et al. Correlation between magnetic resonance and genetic, clinical, neurophysiological and neuropsychological studies of patients with juvenile form of Huntington's Disease. *Case Rep ClinPract Rev* 2001;2:140-46.
31. Quigley J. Juvenile Huntington's Disease: Diagnostic and Treatment Considerations for the Psychiatrist. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19(9):1-4.
32. Gómez-Tortosa E, del Barrio A, García-Ruíz PJ, Sánchez-Pernaute R, Benítez J, Barroso A, et al. Severity of Cognitive Impairment in Juvenile and Late-Onset Huntington Disease. *Arch Neurol* 1998;55:835-43.
33. Brackenridge CJ. Factors influencing dementia and epilepsy in Huntington's disease of early onset. *Acta NeurolScand* 1980;62:305–11.
34. Mestre TA, van Duijn E, Davis AM, Bachoud-Lévi AC, Busse M, et al. Rating scales for behavioral symptoms in Huntington's disease: critique and recommendations. *MovDisord* 2016;31(10):1466-78.

35. Fusilli C, Migliore S, Mazza T, Consoli F, de Luca A, Barbagallo G, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018;17(11):986-93.
36. Smith JA, Brewer HM, Eatough V, Stanley CA, Glendinning NW, Quarrell OW. The personal experience of juvenile Huntington's disease: an interpretative phenomenological analysis of parents' accounts of the primary features of a rare genetic condition. *Clin Genet* 2006;69(6):486-96.
37. Ho VB, Chuang HS, Rovira MJ, Koo B. Juvenile Huntington Disease: CT and MRI features. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1405-12.
38. Letort D, Gonzalez-Alegre P. Huntington's disease in children. En: Dulac O, et al. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 113 (3a serie) Pediatric Neurology Parte III*. Amsterdam: Elsevier; 2013. 1914-17.
39. Cloud LJ, Rosenblatt A, Margolis RL, Ross CA, Pillai JA, et al. Seizures in Juvenile Huntington's Disease: Frequency and Characterization in a Multicenter Cohort. *Movement Disorders* 2012;27(14):1797-1800.
40. Oliver J, Dewhurst K. Childhood and adolescent forms of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969 Oct;32(5):455-9.
41. Gambardella A, Muglia M, Labate A, Magariello A, Gabriele AL, Mazzei R, et al. Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):708-11.
42. Landau ME, Cannard KR. EEG characteristics in juvenile Huntington's disease: a case report and review of the literature. *Epileptic Disord* 2003;5(3):145-8.
43. Scott DF, Heathfield KWG, Toone B, Margerison JH. The EEG in Huntington's chorea: a clinical and neuropathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35(1): 97–102.
44. Ullrich NJ, Riviello JJ Jr, Darras BT, Donner EJ. Electroencephalographic correlate of juvenile Huntington's disease. *J Child Neurol* 2004;19(7):541-3.
45. Piano C, Mazzucchi E, Bentivoglio AR, Losurdo A, Buonaura GC, Imperatori C, et al. Wake and Sleep EEG in Patients With Huntington Disease: An eLORETA Study and Review of the Literature. *Clinical EEG and Neuroscience* 2017;48(1):60–71.

46. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J NeuroI Neurosurg Psychiatr* 2000;66:52-56.
47. Haider S, Wild E, Tabrizi SJ. Huntington's Disease and Other Chorea. En: Schapira A, et al. *Neurodegeneration*. 1ª Ed. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017. 248-81.
48. Huntington Study Group (Kieburztz K, primer autor). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Movement Disorders* 1996;2(2): 136-42.
49. Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) [Internet]. NY: Huntington Study Group; c2015 [cited 2017 Abr 20]. Disponible en: <https://huntingtonstudygroup.org/tools-resources/uhdrs/>
50. Nance M, Paulsen JS, Roseblatt A, Weelock V. Guía para Medico sobre el Manejo de la enfermedad de Huntington [Internet]. 3ed. Minneapolis: HDSA;2015.[2015;2018]. Disponible en: [http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/03/14\\_Guia-para-Medico-sobre-el-Manejo-de-la-enfermedad-de-Huntington..pdf](http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/03/14_Guia-para-Medico-sobre-el-Manejo-de-la-enfermedad-de-Huntington..pdf)
51. Agrupación CETRAM (Benavides O, autor principal). Guía Clínica - Enfermedad de Huntington – 2016 [Internet]. Santiago de Chile:CETRAM: 2016 II [cited 2017 Abr 20]; 59 p. Disponible en: [http://cetram.org/wp/wp-content/uploads/2013/11/Gu%C3%ADa-Huntington\\_03112016-1.pdf](http://cetram.org/wp/wp-content/uploads/2013/11/Gu%C3%ADa-Huntington_03112016-1.pdf)
52. Martinez–Martin, P, Rodriguez-Blazquez, C, Forjaz, MJ. Rating Scales in Movement Disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Psychology* 2017;97(8):1-12.
53. Juvenile-HD, Unified HD Rating Scale (UHDRS) [Internet]. No especificado: endoflifecare; c2012 [cited 2017 Abr 28]. Disponible en: <http://endoflifecare.tripod.com/juvenilehuntingtonsdisease/id145.html>
54. Niccolini F, Politis M. Neuroimaging in Huntington's disease. *World J Radiol* 2014;6(6):301-12.
55. Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, Skeuse C, Vangel M, Cudkowicz ME. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD. *Neurology* 2003;60:1615-20.
56. Harris GJ, Pearlson GD, Peyser CE, Aylward EH, Roberts J, Barta PE, et al. Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol* 1992; 31: 69-75.

57. Harris GJ, Aylward EH, Peyser CE, Pearlson GD, Brandt J, Roberts-Twillie JV. Single Photon Emission Computed Tomographic Blood Flow and Magnetic Resonance Volume Imaging of Basal Ganglia in Huntington's Disease. *Arch Neurol* 1996; 56(4):316-24.
58. Dumas EM, van den Bogaard SJ, Ruber ME, Reilman RR, Stout JC, Craufurd D, et al. Early changes in white matter pathways of the sensorimotor cortex in pre-manifest Huntington's disease. *Hum Brain Mapp* 2012;33:203-212.
59. Latimer CS, Flanagan ME, Cimino PJ, Jayadev S, Davis M, Hoffer ZS, et al. Neuropathological Comparison of Adult Onset and Juvenile Huntington's Disease with Cerebellar Atrophy: A Report of a Father and Son. *J Huntingtons Dis* 2017;6(4):337-48.
60. Neri-Nani G, López-Ruiz M, Estrada-Bellmann I, Carrasco H, Enriquez-Coronel G, González-Usigli H, et al. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. *Arch Neurocién (Mex) INNN* 2016;21(1):64-72.
61. ACMG/ASHG. ACMG/ASHG Statement. Laboratory guidelines for Huntington's disease genetic testing. *Am J Hum Genet* 1998;62:1243-7.
62. Potter NT, Spector EB, Prior TW. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. *Genet Med* 2004;6(1):61-5.
63. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72(6):971-83

## Anexo 1.

### Unified Huntington's Disease Rating Scale (Escala Unificada UHDRS)

<b>Paciente</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Expediente</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<b>Edad</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
<b>Fecha</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>								

© El Grupo de Estudio de Huntington. Todo o una parte de los UHDRS es propiedad y con derechos de autor por el Grupo de Estudio de Huntington (HSG). La HSG se ha concedido el permiso HDSA de publicar ciertas escalas en el Manual del médico exclusivamente para que los médicos utilicen las escalas clínicamente y no para investigación u otros fines comerciales.

# I. EVALUACIÓN MOTORA

---

## 1. Movimiento ocular de seguimiento:

- 0 = completo (normal)
- 1 = movimiento espasmódico
- 2 = seguimiento interrumpido/rango completo
- 3 = rango incompleto
- 4 = no puede realizar el seguimiento

Horizontal	Vertical
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2. Inicio de la sacudida ocular:

- 0 = normal
- 1 = solo aumento de latencia
- 2 = parpadeos o movimientos de la cabeza que son controlables al inicio
- 3 = movimientos de la cabeza que no son controlables
- 4 = no puede iniciar sacudida ocular

Horizontal	Vertical
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 3. Velocidad de la sacudida ocular:

- 0 = normal
- 1 = lentificación leve
- 2 = lentificación moderada
- 3 = lentificación grave, rango completo
- 4 = rango incompleto

Horizontal	Vertical
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 4. Disartria:

- 0 = normal
- 1 = no es claro, pero no necesita repetir
- 2 = debe repetir para ser entendido
- 3 = mayormente incomprensible
- 4 = anartria (incapacidad para articular la palabra)

## 5. Protrusión de la lengua:

- 0 = puede mantener la lengua afuera por 10 segundos
- 1 = no puede mantenerla totalmente afuera por 10 segundos
- 2 = no puede mantenerla totalmente afuera por 5 segundos
- 3 = no puede sacar la lengua por completo
- 4 = no puede sacar la lengua por fuera de los labios

## 6. Toques de los dedos:

- 0 = normal ( $\geq 15/5$  s.)
- 1 = lentificación leve, reducción de la amplitud (11–14/5 s.)
- 2 = moderadamente deteriorado (7–10/5 s.)
- 3 = gravemente deteriorado (3–6/5 s.)
- 4 = apenas puede realizar la tarea (0–2/5 s.)

Derecho	Izquierdo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 7. Pronación/supinación de manos:

- 0 = normal
- 1 = levemente lentificado o irregular
- 2 = levemente lentificado e irregular

Derecho	Izquierdo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 3 = gravemente lentificado e irregular
- 4 = no puede realizar la prueba

8. Luria (puño-canto-palma):

- 0 =  $\geq 4$  en 10 segundos, sin indicaciones
- 1 =  $< 4$  en 10 segundos, sin indicaciones
- 2 =  $\geq 4$  en 10 segundos, con indicaciones
- 3 =  $< 4$  en 10 segundos, con indicaciones
- 4 = no puede realizar la prueba

9. Rigidez de brazos:

- 0 = ausente
- 1 = leve o presente solo a la activación
- 2 = leve a moderada
- 3 = grave, rango de movimiento completo
- 4 = grave, con rango limitado

Derecho

Izquierdo



10. Bradicinesia corporal:

- 0 = normal
- 1 = mínimamente lento (? normal)
- 2 = leve pero claramente lento
- 3 = moderadamente lento, algunas dudas
- 4 = notablemente lento, demoras prolongadas para iniciar el movimiento

11. Disonía severa:

- 0 = ausente
- 1 = leve/ intermitente
- 2 = leve/ frecuente o moderada/intermitente
- 3 = moderada/ frecuente
- 4 = notable/ prolongada

MSD

MSI



MID

MII



Tronco

12. Corea grave:

- 0 = ausente
- 1 = leve/ intermitente
- 2 = leve/ frecuente o moderada/intermitente
- 3 = moderada/ frecuente
- 4 = notable/ prolongada

MSD

MSI



MID

MII



Cara

B-O-L



Tronco



13. Marcha:

- 0 = marcha normal, base de sustentación estrecha
- 1 = lenta o base de sustentación amplia
- 2 = camina con dificultad y base de sustentación amplia
- 3 = camina solamente con ayuda
- 4 = no puede realizar el intento

14. Marcha en tandem:

- 0 = normal en 10 pasos
- 1 = 1 a 3 desviaciones de la línea recta
- 2 = > 3 desviaciones
- 3 = no puede completar la prueba
- 4 = no puede realizar el intento

15. Prueba de retropulsión (tracción):

- 0 = normal
- 1 = se recupera espontáneamente
- 2 = se caerá si no se lo sostiene
- 3 = tiende a caerse espontáneamente
- 4 = no puede estar de pie

**TOTAL: 124 puntos.**

## **II. EVALUACIÓN COGNITIVA**

---

1. Test de símbolos y dígitos (SDMT):

Puntuación escrita

Puntuación oral

**TOTAL: 128 puntos.**

2. Prueba de colores y palabras STROOP:

Stroop-P  
(lectura de palabras)

Stroop-C  
(denominación del color)

Stroop-PC  
(interferencia palabra-  
color)

**TOTAL: 300 puntos.**

3. Prueba de fluidez verbal por letra (F, A, S):

Número de palabras (60s)

**TOTAL: 60 puntos.**

### III. EVALUACIÓN CONDUCTUAL

---

Utilice los siguientes criterios para evaluar tanto la severidad como la frecuencia.

Severidad

- 0= Ausente.
- 1= Apenas perceptible.
- 2= Leve.
- 3= Moderado.
- 4= Severo.

Frecuencia

- 0= Casi nunca
- 1= Rara vez.
- 2= Algunas veces.
- 3= Frecuentemente.
- 4= Casi siempre.

1. Tristeza:

Sentirse triste, expresión de voz triste, llanto fácil, incapacidad para disfrutar.

2. Baja autoestima/ culpa:

Autoculpa, autodesprecio incluye sentimientos de ser una persona mala o indigna, sentimientos de fracaso.

3. Ansiedad:

Preocupaciones, anticipación de lo peor, temor por expectación.

4. Pensamientos suicidas:

Sentimiento de que no vale la pena vivir, tener pensamientos suicidas, intención suicida activa, preparación para el acto.

5. Conducta disruptiva o agresiva:

Comportamiento amenazante, violencia física, arrebatos verbales, lenguaje amenazante, Indecente o abusivo.

6. Conducta irritable:

Impaciente, exigente, inflexible, impulsivo, poco cooperador.

7. Obsesiones:

Ideas, pensamientos o imágenes persistentes y recurrentes.

8. Compulsiones:

Conductas repetitivas, propositivas e intencionales.

9. Deluciones:

Creencias falsas, culturalmente no compartidas.

10. Alucinaciones:

Una percepción sin estímulo fijo: auditiva, visual, táctil, gustativa u olfatoria.

¿Considera que el sujeto está confuso?

SI

NO

¿Considera que el sujeto está demenciado?

SI

NO

¿Considera que el sujeto está deprimido?

SI

NO

¿El sujeto requiere farmacoterapia para la depresión?

SI

NO

**TOTAL: 80 puntos.**

## IV. EVALUACIÓN FUNCIONAL

---

Para las siguientes preguntas, utilice:

1= sí

0= no

1. ¿Podría el sujeto tener un empleo remunerado en su trabajo de costumbre?
2. ¿Podría el sujeto tener cualquier tipo de empleo remunerado?
3. ¿Podría el sujeto realizar cualquier tipo de trabajo voluntario o no remunerado?
4. ¿Podría el sujeto ocuparse de sus finanzas (mensualmente) sin ninguna ayuda?
5. ¿Podría el sujeto comprar provisiones sin ninguna ayuda?
6. ¿Podría el sujeto manejar dinero como comprador en una simple transacción en efectivo (en una tienda)?
7. ¿Podría el sujeto supervisar niños sin ayuda?
8. ¿Podría el sujeto manejar un automóvil de manera segura por sí solo?
9. ¿Podría el sujeto realizar sus quehaceres domésticos sin ayuda?
10. ¿Podría el sujeto lavar su propia ropa (lavar/secar) sin ayuda?
11. ¿Podría el sujeto prepararse sus comidas sin ayuda?
12. ¿Podría el sujeto usar el teléfono sin ayuda?
13. ¿Podría el sujeto tomar sus medicamentos sin ayuda?
14. ¿Podría el sujeto alimentarse sin ayuda?
15. ¿Podría el sujeto vestirse sin ayuda?
16. ¿Podría el sujeto bañarse sin ayuda?
17. ¿Podría el sujeto usar el transporte público para ir a distintos lugares sin ayuda?
18. ¿Podría el sujeto ir caminando a lugares de su vecindario sin ayuda?



19. ¿Podría el sujeto caminar sin caerse?

20. ¿Podría el sujeto caminar sin ayuda?

21. ¿Podría el sujeto peinarse sin ayuda?

22. ¿Podría el sujeto cambiar de silla sin ayuda?

23. ¿Podría el sujeto acostarse y levantarse sin ayuda?

24. ¿Podría el sujeto usar el baño/inodoro sin ayuda?

25. ¿Sería posible que el sujeto siguiera recibiendo cuidado en el hogar?


**TOTAL: 25 puntos.**

## V. ESCALA DE INDEPENDENCIA

---



- 100%- no se necesitan cuidados especiales.  
95%  
90%- no se necesitan cuidados físicos si se evitan las tareas difíciles.  
85%  
80%- el nivel de empleo previo a la enfermedad se modifica o finaliza; el sujeto no puede realizar las tareas domésticas al mismo nivel que antes de la enfermedad; tal vez necesita ayuda con las finanzas.  
75%  
70%- se mantiene el cuidado personal para el baño; las tareas domésticas están limitadas, tal como cocinar o usar cuchillos; ya no conduce vehículos; es incapaz de manejar las finanzas.  
65%  
60%- el sujeto necesita poca ayuda para vestirse, afeitarse, bañarse; hay que cortar la comida.  
55%  
50%- es apropiado que el sujeto esté supervisado las 24 horas; necesita ayuda para bañarse, comer, afeitarse.  
45%  
40%- necesita un centro para enfermos crónicos; casi no puede alimentarse; dieta de alimentos licuados.  
35%  
30%- la colaboración del sujeto para alimentarse, bañarse e ir al baño es mínima.  
25%  
20%- no habla; hay que alimentarlo.  
15%  
10%- alimentación por sonda; recibe todos los cuidados en la cama.  
5%

**TOTAL: 100 %**

## VI. CAPACIDAD FUNCIONAL

---

1. Empleo:

- 0 = incapaz
- 1 = sólo trabajo mínimo
- 2 = capacidad reducida para el trabajo habitual
- 3 = normal

2. Finanzas:

- 0 = incapaz
- 1 = ayuda importante
- 2 = ayuda reducida
- 3 = normal

3. Tareas domésticas:

- 0 = incapaz
- 1 = limitada
- 2 = normal

4. Actividades de la vida diaria:

- 0 = cuidado total
- 1 = solo tareas gruesas
- 2 = limitación mínima
- 3 = normal

5. Nivel de cuidado:

- 0 = cuidados de enfermería tiempo completo
- 1 = cuidados en casa o de enfermo crónico
- 2 = casa

**TOTAL: 13 puntos.**