



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

**CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE
PORTADORES Y NO PORTADORES DEL GEN DE LA
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA

ALMA BELEN BERNAL PÉREZ

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. OLGA YANETH
RODRÍGUEZ AGUDELO**

REVISORA: MTRA. ISABEL TORRES KNOOP



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 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.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por ser parte esencial de mi desarrollo humano, forjando en mí un pensamiento crítico, abierto, sensible y comprometido socialmente. También por brindarme todo lo necesario para mi formación académica, profesional y cultural. Por todas esas situaciones que me hicieron una persona más fuerte, por todos los “Goya” que he sentido y sentiré siempre, por reconocermé y motivarme. Por encender la luz.

A mis padres, Alma y Oscar, por apoyarme y hacer posible uno de mis mayores deseos: estudiar en la UNAM. Por estar orgullosos de mí; de mi esfuerzo, inteligencia y osadía. Por el amor, seguridad, paz, confianza y energía infundidos con su compañía, palabras y acciones. Gracias por toda la vida que me han dedicado, por su trabajo, esfuerzo y consejos. A mis hermanos, Oswaldo y Oscar, por el apoyo que me han dado cuando lo he necesitado.

A mis queridos amigos y amigas, a Diego Angeles, Karina Reyes, Fernando González, Leonardo Díaz, que me apoyaron en el proceso de la elaboración de la tesis: enseñándome, corrigiéndome, refiriéndome a los profesionales adecuados, dándome apoyo emocional y con su invaluable afecto y compañía. También a Emiliano, Balam, Olivia, Daniela Barajas, Sarid, Mariana, Brenda, Mildred. De todos ellos he aprendido y admirado cualidades que me han convertido e inspirado a ser una mejor persona. Agradezco todo su cariño, el devolverme la sonrisa y la alegría cuando se me ha escondido y también el haberla creado juntos muchas veces.

A mi familia entera, a mis tías, a mis tíos, a mis primas y a mis primos, a todos los Bernal, porque me han hecho sentir lo bonito de crecer y de vivir con el regalo de una familia, porque algunos de los momentos y emociones más lindas las he vivido en su compañía. A mi familia Pérez porque me han mostrado lo refrescante y liberadora que es la compañía de personas transparentes y sinceras.

A la Dra. Yaneth Rodríguez que me abrió las puertas del Laboratorio de Neuropsicología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” y me ha dado la oportunidad de conocer y aportar al conocimiento de la enfermedad de Huntington en México. Asimismo, contribuyó a que lograra mi sueño de hacer una estancia de investigación en Colombia, por lo cual le estoy sinceramente agradecida. A todo el equipo que ha participado en el Programa de Diagnóstico Predictivo para la Enfermedad de Huntington: la Mtra. Mireya, el Dr. Francisco, la Dra. Adriana, la Dra. Alejandra, la Dra. Ana Luisa, la Dra. Catherine, porque los datos usados en esta tesis se obtuvieron gracias a los muchos años de trabajo e investigación de este equipo multidisciplinario.

A todas las personas portadoras y no portadoras que han participado en el Programa de Diagnóstico Predictivo para la Enfermedad de Huntington; gracias por su fuerza, su tiempo y su valor.

A mi revisora y sinodales: la Mtra. Isabel Torres, el Dr. Felipe Cruz, el Mtro. Moisés Rodríguez y la Dra. Gabriela Orozco, así como a la Dra. Marina, por sus invaluable comentarios y correcciones que permitieron mejorar mi entendimiento en métodos de investigación, estadística, neuroanatomía, neuropsicología, síntesis y delimitación de ideas.

Contenido

Abreviaturas.....	V
Lista de figuras.....	VI
Lista de tablas.....	VI
Resumen.....	VII
Introducción.....	1
Capítulo I. Enfermedad de Huntington.....	3
1.1 Definición.....	3
1.2 Epidemiología.....	3
1.3 Historia natural.....	3
1.4 Etiología.....	6
1.5 Neuroanatomía.....	8
1.5.1 Ganglios basales.....	8
1.5.2 Neuropatología.....	10
1.6 Diagnóstico.....	15
1.6.1 Asesoramiento genético.....	16
1.7 Evaluación clínica.....	17
1.8 Tratamiento.....	17
1.8.1 Tratamiento farmacológico.....	17
1.8.2 Tratamiento no farmacológico.....	19
Capítulo II. Sintomatología Clínica.....	20
2.1 Síntomas motores.....	20
2.2 Síntomas cognitivos.....	21
2.2.1 Cognición en la fase prodrómica.....	23
2.2.2 Alteraciones cognitivas en las fases prodrómica y manifiesta.....	24
2.3 Síntomas psiquiátricos.....	30
2.4 Otros síntomas.....	34
Capítulo III. Programa de Diagnóstico Predictivo para la Enfermedad de Huntington.....	35
3.1 Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington.....	37
Capítulo IV. Método.....	39
4.1 Planteamiento del problema.....	39
4.1.1 Justificación.....	39
4.1.2 Pregunta de investigación.....	41
4.1.3 Objetivos.....	41
4.1.3.1 Objetivo general.....	41
4.1.3.2 Objetivos específicos.....	41
4.1.4 Hipótesis.....	41
4.2 Variables.....	42
4.2.1 Variables dependientes.....	42

4.2.2	Variable independiente.....	43
4.3	Tipo de estudio y diseño.....	44
4.4	Muestra.....	44
4.4.1	Muestreo.....	44
4.4.2	Características de la muestra.....	44
4.5	Instrumentos.....	46
4.5.1	Mini Examen del Estado Mental.....	46
4.5.2	Prueba de Interferencia Stroop Color-Palabra.....	47
4.5.3	Test de Símbolos y Dígitos.....	48
4.5.4	Pruebas de Fluidez Verbal.....	48
4.6	Procedimiento.....	49
4.7	Análisis estadístico.....	50
Capítulo V.	Resultados.....	51
5.1	Funcionamiento cognitivo.....	51
Capítulo VI.	Discusión.....	54
6.1	Funcionamiento cognitivo global.....	54
6.2	Velocidad de procesamiento.....	56
6.3	Inhibición.....	58
6.4	Flexibilidad cognitiva.....	58
6.5	Limitaciones.....	60
6.6	Perspectivas.....	61
Capítulo VII.	Conclusiones.....	62
Referencias	64

Abreviaturas

Ácido desoxirribonucleico (ADN)

Adenina (A)

Citosina (C)

Enfermedad de Huntington (EH)

Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS, por sus siglas en inglés, Unified Huntington's Disease Rating Scale)

Guanina (G)

Timina (T)

Globo pálido (GP), globo pálido externo (GPe), globo pálido interno (GPi).

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN)

Mini Examen del Estado Mental (MMSE, por Mini-Mental State Examination)

Núcleo subtalámico (NST)

No portador de la enfermedad de Huntington (NPEH)

Portador de la enfermedad de Huntington (PEH)

Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)

Resonancia magnética funcional (RMf)

Sustancia negra pars reticulada (SNr)

Sustancia negra pars compacta (SNc)

Test de Símbolos y Dígitos (SDMT, por Symbol Digit Modalities Test)

Tomografía por emisión de positrones (TEP)

Lista de figuras

- Figura 1 Historia natural de la enfermedad de Huntington.
- Figura 2 Mutación de la enfermedad de Huntington.
- Figura 3 Esquema de los ganglios basales.
- Figura 4 Comparación de medias del funcionamiento cognitivo de PEH y NPEH.

Lista de tablas

- Tabla 1 Variables demográficas de PEH y NPEH.
- Tabla 2 Estadística descriptiva del funcionamiento cognitivo de PEH y NPEH.
- Tabla 3 Comparación del funcionamiento cognitivo de PEH y NPEH.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de transmisión autosómica dominante. Clínicamente se caracteriza por movimientos anormales, deterioro cognitivo y síntomas psiquiátricos. Se ha descrito que las disfunciones cognitivas se presentan previas al diagnóstico clínico de la enfermedad.

Objetivo: Describir y comparar el funcionamiento cognitivo de portadores (PEH) y no portadores (NPEH) de una mutación del cromosoma 4, que consiste en la repetición anormal de un triplete CAG en el gen de la proteína huntingtina que implica ser portador de la EH.

Método: La muestra estuvo conformada por 111 participantes que asistieron al Programa de Diagnóstico Predictivo para la Enfermedad de Huntington del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México. La muestra se dividió en PEH y NPEH, de acuerdo al resultado genético. Para evaluar los dominios cognitivos se aplicaron: Mini Examen del Estado Mental (MMSE), Prueba Stroop Color-Palabra, Test de Símbolos y Dígitos (SDMT), fluidez verbal semántica “Animales” y “Frutas”, y fonológica letra “F” y “A”.

Resultados: El grupo de PEH tuvo un menor nivel de funcionamiento cognitivo que el de NPEH. Las relaciones fueron estadísticamente significativas para MMSE ($p=.001$), prueba Stroop parte B ($p=.001$) y C ($p=.031$), SDMT ($p=.019$), fluidez semántica categoría Animales ($p=.037$) y fluidez fonológica letra F ($p=.019$).

Discusión y conclusión: Se hallaron alteraciones cognitivas en el grupo de PEH comparados con NPEH, en velocidad de procesamiento, inhibición y flexibilidad cognitiva.

Palabras clave: portador de la enfermedad de Huntington, velocidad de procesamiento, inhibición, flexibilidad cognitiva, alteraciones cognitivas.

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH), descrita por George Huntington en 1872, es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante, caracterizado por un inicio insidioso de síntomas motores, psiquiátricos y cognitivos. Existe gran variación en la edad de inicio de los síntomas, el curso clínico y la duración del padecimiento. La manifestación de la enfermedad puede ocurrir tempranamente en la niñez, o bien, en edades avanzadas como los 80 años. Sin embargo, la edad promedio es en la cuarta década de la vida, por lo que un individuo que la presenta, tiene durante varios años, un estatus de riesgo (Verny et al., 2007). La muerte se produce de 15 a 20 años después de los primeros síntomas (Alonso et al., 2009).

En 1983 el gen responsable de la EH se localizó en el brazo corto del cromosoma 4 mediante análisis de ligamiento a marcadores moleculares, lo que hizo que la prueba predictiva fuera posible, iniciándose los primeros programas predictivos en 1986. Para 1993, la prueba se hizo más precisa después de la clonación del gen y el descubrimiento de una expansión de la repetición citosina-adenina-guanina (CAG) como la causa subyacente (Alonso et al., 2009). Estos avances han permitido estudiar a personas clínicamente no afectadas que portan la mutación de la EH y que eventualmente enfermarán, llamados portadores de la enfermedad de Huntington (PEH). Se han investigado los síntomas cognitivos y se ha descrito que se presentan previos al diagnóstico clínico de la EH, que tradicionalmente se hace basado únicamente en la presencia de signos motores inequívocos del padecimiento (Rupp et al., 2010).

No hay intervenciones farmacológicas o terapéuticas que demuestren retrasar la aparición o evolución de la enfermedad. Por lo tanto, es esencial identificar marcadores clínicos sensibles y específicos que puedan utilizarse para evaluar futuras intervenciones terapéuticas, en el periodo previo al diagnóstico clínico de la EH. Uno de estos marcadores, es el funcionamiento cognitivo.

En un inicio, las investigaciones arrojaban resultados contradictorios, por un lado, no se hallaban alteraciones cognitivas en PEH (Witjes-Ané et al., 2003; Witjes-Ané et al., 2007), y por otro, sí se hallaban (Kirkwood et al., 2000; Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandebussche, & Dom, 2002). Sin embargo, se observó que esto se debía a que los estudios variaban de forma considerable en el tamaño de muestra, pruebas cognitivas utilizadas, síntomas motores, entre otras variables (Montoya, Price, Meneer, & Lepage, 2006; Verny et al., 2007).

Posteriormente, el control de variables se refinó y los estudios coinciden en la existencia de anomalías cognitivas en PEH de presentación heterogénea (Paulsen et al., 2008; Paulsen et al., 2014; Rupp et al., 2010).

Estas investigaciones buscan impactar en los objetivos de prevención e intervención, pues debe existir evidencia de cambios en el cerebro, el comportamiento y la cognición que permita inferir el curso longitudinal de la EH antes del diagnóstico clínico (Paulsen et al., 2008).

En México, se instauró en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN), un programa de diagnóstico predictivo para la EH. En el presente estudio, se describen y comparan las características neuropsicológicas de portadores y no portadores que han asistido al programa, desde el 2002 hasta el 2016, siendo el primer estudio de este tipo en el país.

Capítulo I. Enfermedad de Huntington

1.1 Definición

La enfermedad de Huntington (EH) se define como un trastorno hereditario neurodegenerativo y progresivo de transmisión autosómica dominante¹ (Walker, 2007).

Clínicamente se caracteriza por la aparición de corea y/u otros movimientos anormales, deterioro cognitivo progresivo, síntomas psiquiátricos y conductuales (Vázquez, Rodríguez, & Arés, 2009).

1.2 Epidemiología

La EH está distribuida en todo el mundo en igual proporción entre hombres y mujeres. La prevalencia se considera entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes. La incidencia anual varía entre 1 y 4 casos por millón de habitantes (Rodríguez, Díaz, Rojas, Rodríguez, & Núñez, 2013). En México existen alrededor de 8,000 a 12 000 personas con EH y 36 000 en riesgo de heredar el gen que la causa, se conocen casos en todos los estados de la República Mexicana (Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington. Institución de Asistencia Privada, 2017; Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2017).

1.3 Historia natural

El rango de edades promedio de inicio es entre 30 y 50 años, con un rango de 2 a 85 años. La duración media de la enfermedad es de 17 a 20 años (Roos R. A., 2010).

Desde un punto de vista clínico, la EH tiene cuatro fases en un orden lógico.

I. Fase de riesgo. Cuando una persona tiene un progenitor afectado, lo que le confiere un 50% de posibilidades de presentar la enfermedad (Bates, Tabrizi, & Jones, 2014).

II. Fase de portador del gen o premanifiesta. Ocurre si el resultado de la prueba de ácido

¹Transmisión autosómica dominante. Una enfermedad es autosómica-dominante cuando es suficiente que haya una mutación en una de las copias del gen responsable para provocar el desarrollo de la misma (Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, 2019).

desoxirribonucleico (ADN) es positivo. Es una fase prediagnóstica. En este periodo, los aspectos psicológicos, psiquiátricos y locomotores parecen ser normales (Bates et al., 2014). Los estudios por imágenes pueden mostrar cambios en la estructura del cerebro y las evaluaciones motoras cuantitativas pueden mostrar deficiencias sutiles, pero no se observa deterioro funcional (Reilmann, Leavitt, & Ross, 2014).

III. Fase de transición: de lo presintomático a lo prodrómico². También es una fase prediagnóstica (Bates et al., 2014). La EH prodrómica puede comprender un período de tiempo de 10 a 15 años. Los cambios cerebrales dan lugar a afectaciones sutiles en la coordinación motora y movimientos coreicos leves. Además, puede haber cambios en la personalidad como depresión mayor, irritabilidad, apatía, etc., y deficiencias cognitivas leves. Los signos y síntomas tienen un impacto menor en la funcionalidad de los pacientes (Reilmann et al., 2014).

IV. Fase de la EH manifiesta. Existe un 90% de confianza o más en que la causa de los cambios motores se debe a la EH, es hasta este momento cuando se puede realizar el diagnóstico clínico formal de EH (Reilmann et al., 2014). En esta fase hay un impacto negativo en el nivel de funcionalidad de las actividades de la vida del paciente, que incrementa paulatinamente (Roos, 2014). Al respecto, Shoulson & Fahn (1979) señalan que hay etapas de capacidad funcional. Los siguientes elementos determinan una etapa funcional: manejo de asuntos laborales, financieros, domésticos, realización de actividades de la vida diaria y el nivel de cuidado, por parte de un familiar o un tercero, que se requiere. Existen 5 etapas:

Etapas I. Mayor esfuerzo para manejar asuntos laborales y financieros complejos.

Etapas II. Las actividades laborales se adaptan a la capacidad del paciente. Se requiere ayuda para finanzas, tareas domésticas y algunas actividades de la vida diaria.

² Prodrómico. Relativo a los síntomas premonitores del comienzo de una enfermedad

Etapa III. Las actividades laborales se vuelven imposibles. Se requiere ayuda para actividades básicas de cuidado personal.

Etapa IV. Sólo es posible un nivel mínimo de autocuidado.

Etapa V. Cuidado completo por parte de un familiar o un tercero.

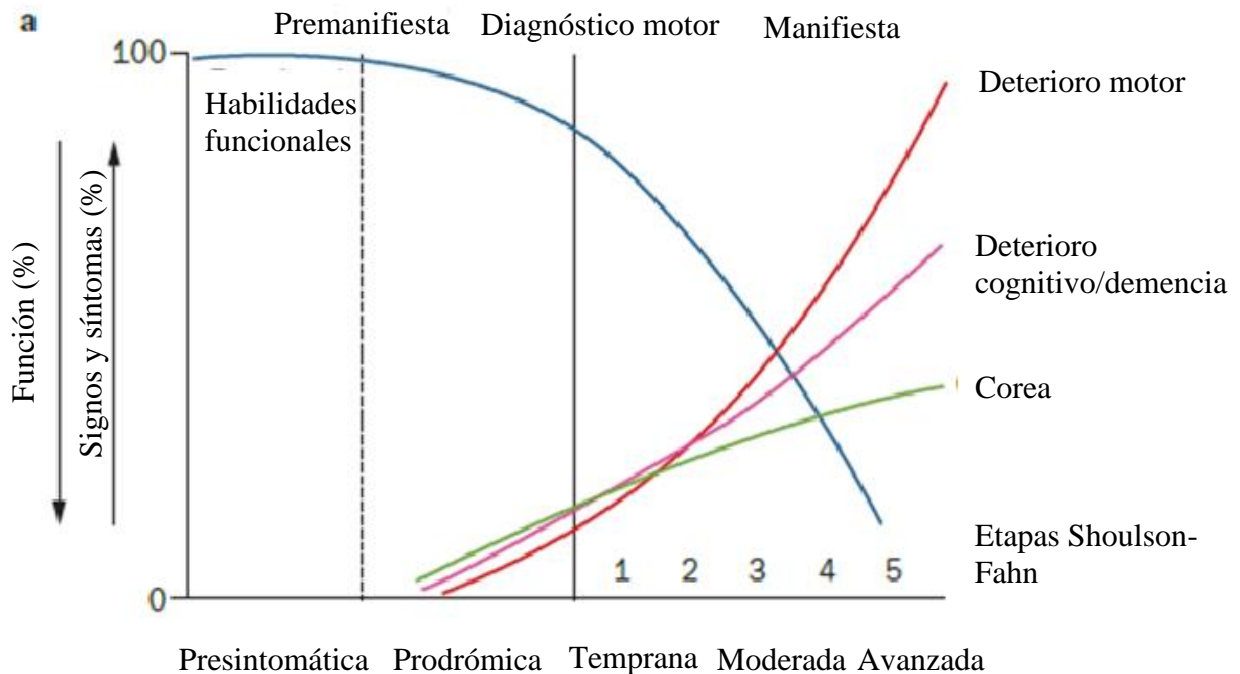


Figura 1. Historia natural de la enfermedad de Huntington. El periodo previo a los signos y síntomas diagnosticables de la enfermedad de Huntington (EH), se conoce como presintomático. Durante este periodo no hay signos o síntomas presentes. En el periodo prodrómico de la EH, signos y síntomas sutiles se presentan. La EH manifiesta se caracteriza por lenta progresión de dificultades motoras y cognitivas, con corea a menudo prominente al inicio pero manteniéndose o incluso disminuyendo posteriormente. Las deficiencias motoras finas (incoordinación, bradicinesia y rigidez) progresan de manera más constante (Ross et al., 2014).

La presencia de movimientos anormales, pérdida de peso, tendencia a tener bronquitis aspiracionales y desnutrición, trae consigo consecuencias negativas como un aumento en la morbilidad del padecimiento, un incremento en la susceptibilidad a infecciones, una disminución en la fuerza y una pobre calidad de vida. La principal causa de muerte es la presencia de

infecciones tipo neumonía (42% de los casos), seguidas de problemas cardiovasculares (33%), suicidio (3%) y otras causas como cáncer (3%) (López del Val & Burguera, 2010; Tarrats, 2000).

1.4 Etiología

La EH es un trastorno causado por una mutación genética. Un gen es la unidad física básica de la herencia. Los genes se transmiten de la madre y el padre a la descendencia y contienen la información necesaria para precisar sus rasgos. Los genes están dispuestos, uno tras otro, en estructuras llamadas cromosomas. Un cromosoma contiene una única molécula larga de ADN, sólo una parte de la cual corresponde a un gen individual. El ADN está formado por cuatro tipos de bases: (A) adenina, (T) timina, (C) citosina y (G) guanina. Un triplete es un grupo de tres bases que codifica para un bloque de construcción de proteína, es decir, un aminoácido. Todas las células somáticas del ser humano tienen 23 pares de cromosomas, y cada par contiene parejas de genes que se encuentran en posiciones análogas y son portadoras de la información para un mismo rasgo, estos genes reciben el nombre de alelos (Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, 2019; Velázquez, 2004).

En un individuo puede existir un cambio en la secuencia del ADN de los alelos, es decir, una mutación, provocando modificaciones en la función de un gen. Los alelos pueden ser dominantes o recesivos, cuando es dominante, éste puede expresarse en la descendencia con sólo una de las copias del gen, cuando es recesivo, se necesitarán dos copias del mismo gen para que se exprese. En el caso de la EH, en la cual el patrón de herencia es autosómico dominante, autosómico significa que el gen en cuestión está localizado en uno de los cromosomas no sexuales (es decir, del cromosoma número 1 al 22), mientras que dominante

significa que una sola copia de la mutación relacionada con la enfermedad ya es suficiente para causarla (Brown, 2008; Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, 2019).

La mutación que causa la EH es una expansión del triplete CAG (aminoácido glutamina), es decir, se generan más repeticiones de lo normal de este triplete, en el gen IT15, también conocido como gen de la huntingtina o gen EH, localizado en el cromosoma 4. El gen EH sano tiene menos de 36 repeticiones. El gen es patológico o expandido, si tiene 36 o más repeticiones, y las repeticiones CAG de 40 o más siempre causarán la EH. Los genes con repeticiones CAG entre 36 y 39, muestran una penetrancia reducida, lo que significa que algunas personas desarrollarán EH y otras no (Novak & Tabrizi, 2011).

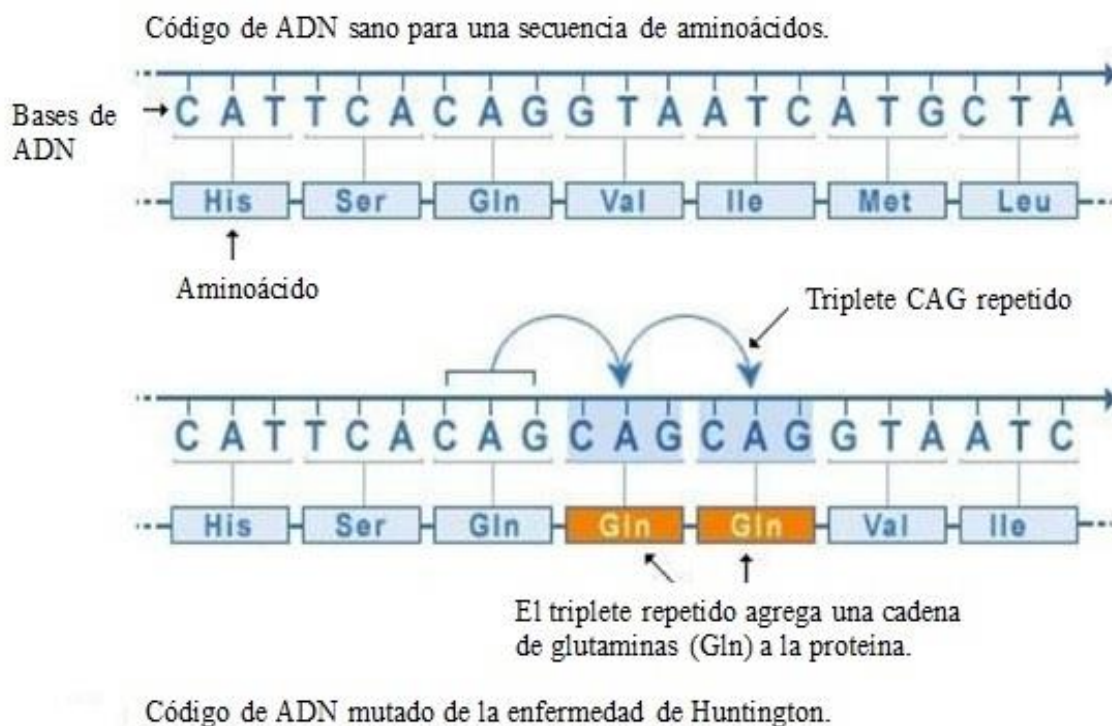


Figura 2. Mutación de la enfermedad de Huntington. La mutación consiste en repeticiones, superiores a 35 copias del triplete CAG (aminoácido glutamina). ADN= ácido desoxirribonucleico, CAG= citosina, adenina, guanina, Gln= glutamina (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2019).

El gen EH codifica para la proteína huntingtina, la cual es esencial para un desarrollo neuronal normal; en el periodo postembriónico tiene una posible función antiapoptótica, y participa en el transporte neuronal. Pero cuando el gen EH es patológico, se produce un exceso de glutamina (figura 2) que induce cambios conformacionales en la huntingtina, formando inclusiones intraneuronales, induciendo una ganancia tóxica de función y alterando la transcripción de proteínas básicas para el metabolismo neuronal, culminando en muerte neuronal por activación de mecanismos de apoptosis. Sin embargo, ni la función normal, ni los mecanismos neurodegenerativos de la huntingtina, están completamente dilucidados (López del Val & Burguera, 2010; Rubinsztein, 2002; Rosales & Barros, 2008).

1. 5 Neuroanatomía

1.5.1 Ganglios basales.

Los ganglios basales consisten en el cuerpo estriado y el núcleo amigdalino. Debido a sus conexiones, el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia negra a menudo se incluyen entre los ganglios basales. El cuerpo estriado incluye el neostriado (núcleo caudado y putamen) y paleostriado (globo pálido). El globo pálido (GP) se divide en segmentos externos (GPe) e internos (GPi). El neostriado se conoce comúnmente como estriado. La sustancia negra tiene dos zonas principales: la pars reticulada (SNr) y la pars compacta (SNc) (Vonsattel, Keller, & Amaya, 2008).

El estriado recibe las aferencias glutamatérgicas de la neocorteza y sustancia negra, que son procesadas y enviadas en forma de aferencias GABAérgicas al GPi y SNr. A su vez, estas estructuras enviarán proyecciones GABAérgicas inhibitorias a núcleos específicos del tálamo (núcleos ventro-mediales), de los que saldrán conexiones glutamatérgicas excitatorias a zonas de la corteza cerebral que están implicadas en el control de la función motora, para cerrar así el

circuito. Existen, por lo tanto, dos vías estriatales principales que culminan en una acción inhibitoria del tálamo, una directa monosináptica a través del GPi, y otra indirecta que pasa primero por el GPe y NST y luego por la SNr y GPi, del que saldrán las eferencias hacia el tálamo (López del Val & Burguera, 2010).

El 80% de las neuronas del estriado son neuronas espinosas GABAérgicas de proyección, que pueden subdividirse, a su vez, en dos poblaciones: las de neuronas espinosas medianas, que coexpresan encefalina y receptores de dopamina D_2 y que forman la vía indirecta estriatal excitatoria al GPe y NST, y las neuronas espinosas que coexpresan sustancia P, dinorfina, y receptores D_1 y que constituyen la vía directa inhibitoria sobre el GPi y SNr (López del Val & Burguera, 2010).

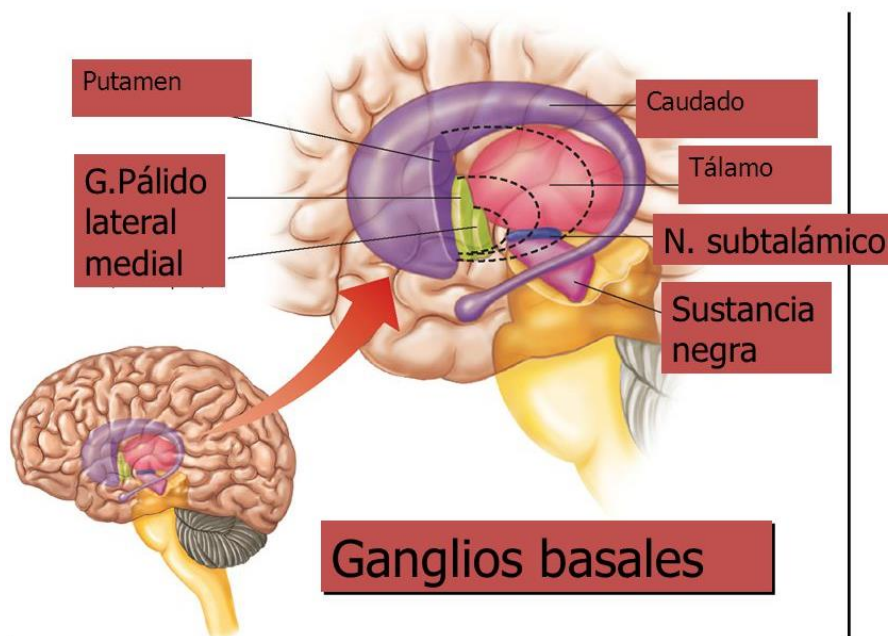


Figura 3. Esquema de los ganglios basales (Universidad de Virginia, 2019).

1.5. 2 Neuropatología.

Los avances recientes en la comprensión de la neurobiología de la EH indican que las anomalías cerebrales comienzan al menos entre 12 y 15 años antes del diagnóstico formal, son progresivas, y eventualmente, involucran a todo el cerebro en mayor o menor medida, lo que resulta en aproximadamente un 25% de pérdida de peso cerebral en la EH avanzada (Reilmann et al., 2014; Reiner, Dragatsis, & Dietrich, 2011).

La vía indirecta del circuito basal ganglionar-tálamo-cortical es, inicialmente, la más afectada. Conforme la EH progresa, la atrofia va involucrando de forma progresiva a diferentes áreas conectadas a los circuitos estriatales. Sin embargo, son necesarios más estudios para validar estos hallazgos, ya que un problema importante es la heterogeneidad de la propia enfermedad que podría hacer que el proceso neurodegenerativo no sea similar en todas las personas, lo que explicaría las diferencias en cuanto a la expresión clínica interindividual (López del Val & Burguera, 2010; Papp, Kaplan, & Snyder, 2011).

La mayor pérdida celular ocurre en las regiones anteriores de la corteza cerebral y, principalmente, en el estriado, estructuras en las cuales las neuronas corticales piramidales y las neuronas estriatales espinosas medianas son las más afectadas, mientras las inter-neuronas se preservan. Antes de que ocurra la muerte neuronal, los patrones de comunicación entre estos dos tipos de neuronas se vuelven disfuncionales (Estrada & Rebec, 2013; Papp et al., 2011).

Estriado.

La EH se caracteriza principalmente por una atrofia progresiva y selectiva del núcleo caudado y del putamen; estructuras que tienen como función esencial la planeación y ejecución de las acciones motoras (López del Val & Burguera, 2010).

Microscópicamente, la patología estriatal se caracteriza por pérdida neuronal, gliosis y agregados proteicos (Rosales & Barros, 2008). La pérdida neuronal sigue un gradiente de distribución topográfica ordenada y sistematizada. La degeneración estriatal avanza en dirección caudo-rostral, dorso-ventral y medio lateral. La cola del núcleo caudado es la región que más precozmente se afecta, seguida del cuerpo y la cabeza, viéndose afectadas antes y en mayor medida las regiones dorsales y mediales que las ventrales y laterales (López del Val & Burguera, 2010).

En sujetos portadores de la enfermedad de Huntington (PEH) se ha demostrado una disminución del volumen estriatal, incluso 15 años antes del inicio manifiesto de la EH, con un patrón de pérdida rápido y casi lineal. La reducción del volumen del putamen, discrimina en más de un 90% a los PEH que están cerca de la fase manifiesta de aquellos que están lejos de ésta. La atrofia estriatal también se ha relacionado con el número de repeticiones CAG y la disfunción motora (López del Val & Burguera, 2010; Weir, Sturrock, & Leavitt, 2011).

La neuropatología del estriado interfiere con el funcionamiento del circuitito fronto-estriatal, lo cual resulta en síntomas cognitivos, motores y psiquiátricos. La atrofia de las áreas motoras se ha correlacionado con la pérdida de volumen del putamen, mientras que la atrofia de las áreas frontales anteriores con la del caudado. También se ha encontrado que la atrofia del caudado, más que la del putamen, se correlaciona negativamente con los rendimientos en determinadas funciones cognitivas como la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento de la información (López del Val & Burguera, 2010). El circuito prefrontal dorsolateral en particular, está implicado en funciones cognitivas; en EH y PEH, la disfunción ejecutiva se ha relacionado con el daño a este circuito, lo cual, interfiere con funciones

estratégicas de la memoria que facilitan procesos eficientes de codificación y recuperación de la información (Solomon et al., 2007).

Globo pálido.

En PEH y en la EH, se produce una atrofia progresiva significativa en el GPe y GPi, con mayor atrofia y gliosis en GPe que en GPi. La disminución del volumen del GP se debe tanto a la pérdida de neuronas como a la pérdida de aferencias del cuerpo estriado, y es hasta del 55% en las fases avanzadas. Se ha observado que la reducción del volumen del GP es un mejor indicador del inicio de la fase manifiesta de EH que la reducción del estriado, debido a que precede inmediatamente a la aparición evidente de los síntomas. La contribución fisiopatológica de estos cambios en GP es incierta. En principio, la pérdida preferencial de las neuronas GPe desinhibiría al núcleo subtalámico y contribuiría a la acinesia y posiblemente a la rigidez (Reiner et al., 2011).

Corteza cerebral.

La corteza cerebral sufre pérdida de células, gliosis y encogimiento en la EH, pero menos y más lentamente que el estriado. Estudios de resonancia magnética muestran que el adelgazamiento cortical está relacionado con el progreso de la enfermedad y con la longitud de repetición de CAG y parece producir una pérdida de aferencias al estriado (Reiner et al., 2011).

La pérdida neuronal regional y el adelgazamiento de la corteza cerebral son variables. Las corteza primaria motora y premotora, muestran consistentemente una pérdida de neuronas piramidales de 40 a 50% a finales de la EH. Por otro lado, las cortezas sensorio-motora, insular y opercular muestran un mayor adelgazamiento que las cortezas frontal y temporal. El adelgazamiento cortical, se ha observado incluso antes de la aparición de los síntomas motores manifiestos y se ha relacionado con el declive cognitivo. De igual forma, se ha asociado la

disfunción motora con la pérdida neuronal en la corteza motora primaria y las afectaciones anímicas con la pérdida neuronal en la corteza cingulada anterior (Reiner et al., 2011; Thu et al., 2010).

Además, se ha informado de variabilidad individual en la pérdida de volumen cortical regional, lo cual podría tener un papel en la explicación de la variabilidad fenotípica de la EH. Algunos estudios identifican un adelgazamiento cortical mínimo selectivo a ciertas regiones, mientras otros, han hallado atrofia generalizada. Estas discrepancias pueden deberse en parte al uso de diferentes técnicas de procesamiento de imágenes y pequeños tamaños de muestra (Reiner et al., 2011).

Sustancia blanca.

Se ha observado una disminución del volumen de la sustancia blanca cerebral, tanto en sujetos PEH (hasta 15 años antes de la fase manifiesta) como en pacientes de EH. En PEH, el deterioro de la sustancia blanca consiste en reducciones generalizadas, probablemente como resultado del deterioro de las barreras axonales, además, ofrece un poder independiente adicional en la predicción del inicio de la fase manifiesta de EH, lo que la convierte, junto con el volumen del estriado, en uno de los mejores biomarcadores para seguir el progreso de la EH desde su fase prodrómica (Paulsen et al., 2010; Reiner et al., 2011; Stoffers et al., 2010).

Los pacientes con afectación moderada muestran una reducción significativa del volumen de la sustancia blanca frontal, que es desproporcionadamente mayor que la atrofia cortical frontal y la reducción global cerebral, sugiriendo que la pérdida de sustancia blanca cerebral precede a la pérdida de la sustancia gris cortical. La pérdida de volumen en diversas áreas se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad, las alteraciones motoras, el número de repeticiones CAG y deficiencias cognitivas, particularmente, en el desempeño del Test de

Símbolos y Dígitos y Prueba de Stroop, tanto en PEH como en pacientes EH (López del Val & Burguera, 2010; Paulsen et al., 2010; Weir et al., 2011).

Amígdala.

En la EH manifiesta, una reducción significativa del volumen de la amígdala se relaciona con una deficiencia en el reconocimiento de emociones (Reiner et al., 2011).

Tálamo.

En PEH se ha demostrado una disminución del volumen talámico, afectación que continúa en la fase manifiesta (López del Val & Burguera, 2010). El tálamo y el núcleo subtalámico sufren encogimiento y pérdida de células en la EH. Los estudios de imagen indican que los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza frontal y/o el estriado (dorsomedial, centro medio, parafascicular y ventrobasal) sufren una atrofia considerable y ha sido asociada con síntomas afectivos (Reiner et al., 2011).

Hipotálamo.

Muchos de los síntomas no motores de la EH, como la pérdida de peso, las anomalías del sueño, el hipometabolismo y la atrofia muscular aún son inexplicables. Dado el papel central del hipotálamo en estas funciones, la atención se ha centrado en el impacto de la EH en el hipotálamo. Los estudios de resonancia magnética han mostrado atrofia hipotalámica en pacientes con EH temprana (Douaud et al., 2006; Kassubek, Juengling, Ecker, & Landwehrmeyer, 2004) y es evidente una atrofia hipotalámica significativa incluso 10 años antes del inicio estimado de los síntomas, es decir, en PEH (Soneson et al., 2010). Sin embargo, la caracterización detallada de la neuropatología hipotalámica en la EH, su progresión y su relación con los síntomas no motores de la EH todavía es limitada (Reiner et al., 2011).

Sustancia negra.

La sustancia negra experimenta disminución del volumen en la EH debido tanto a la pérdida de aferencias del estriado como a la muerte neuronal. La pérdida de entrada de dopamina podría contribuir a la acinesia (Reiner et al., 2011).

Tronco cerebral.

La pérdida significativa de neuronas de diversas regiones del tronco encefálico y la reducción general del tronco encefálico también se ha informado en EH. Por ejemplo, se ha informado sobre una pérdida de alrededor del 30% de la región pontina de la línea media que controla las sacadas, lo que se ha relacionado con defectos sacádicos en EH (Reiner et al., 2011).

1.6 Diagnóstico.

El diagnóstico de la EH consiste en presentar alteraciones motoras inequívocas de la enfermedad, un progenitor con el padecimiento y la confirmación genética de la mutación expansiva CAG, 36 o más repeticiones, en el gen de la huntingtina (Witjes-Ané et al., 2007).

El análisis genético se lleva a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), una técnica utilizada para copiar pequeños segmentos de ADN (Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, 2019). Se obtiene una muestra de sangre y mediante el RCP se amplifica el ADN en la región del gen de la EH, posteriormente se realiza el conteo del número de repeticiones CAG (Kiebertz et al., 1994).

De acuerdo a los criterios actuales el inicio de la EH se define como el momento en que una persona que tiene la confirmación genética de este padecimiento desarrolla "la presencia inequívoca" de un trastorno del movimiento extrapiramidal (corea, distonía, bradicinesia, rigidez, etc.) inexplicado por otras causas (Ross et al., 2014). Para definir este momento se realiza la valoración motora con la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington

(UHDRS), mediante la cual se obtiene un nivel de confianza diagnóstico de acuerdo a la siguiente escala: 0= normal (sin anomalías); 1= anomalías motoras no específicas (menos del 50% de confianza de que el paciente tenga EH); 2=anomalías motoras que pueden ser signos de EH (50-89% de confianza; 3= anomalías motoras que son signos probables de EH (90-98% de confianza); 4= anomalías motoras que son signos inequívocos de EH (>99% de confianza). Por consenso, se considera que al obtener una calificación de 4 puntos, se puede dar el diagnóstico formal de EH (Paulsen et al., 2008).

Sin embargo, a menudo los médicos, pacientes y familiares observan la aparición sutil de síntomas de deterioro cognitivo y cambios de personalidad que preceden las anomalías motoras iniciales de la EH. De hecho, en la mayoría de los casos, desde el inicio está presente una combinación de síntomas motores, psiquiátricos y cognitivos, por lo que se ha sugerido en varios estudios reconsiderar la forma tradicional de definir el inicio de la EH (Kirkwood et al., 2000; Roos, 2010; Witjes-Ané et al., 2007; Wahlin, Lundin, & Dear, 2007).

1.6.1. Asesoramiento genético.

En 1993 se describió la repetición de CAG en el cromosoma 4, por lo que fue posible dar un diagnóstico predictivo con 99% de certeza a aquellos en riesgo de EH (Roos R. A., 2010). Para 1994, la Asociación Internacional de Huntington, la Federación Mundial de Neurología y el Grupo de investigación de la Enfermedad de Huntington, escribieron un manifiesto llamado: Directrices para la prueba predictiva de genética molecular en la enfermedad de Huntington, donde se describe el procedimiento estándar para realizar la detección predictiva del gen EH: Paso 1, consulta con un genetista clínico y preferiblemente en combinación con un psicólogo y un neurólogo. Paso 2, después de 4-6 semanas, se realiza una segunda consulta que incluye muestras de sangre. Paso 3, después de un período de 6-8 semanas, se planea una consulta de

revelación de resultados. Los criterios de exclusión para el procedimiento son: edad inferior a 18 años, enfermedad psiquiátrica grave y presión externa para el solicitante.

1.7 Evaluación clínica

La evaluación clínica de los síntomas y signos de la EH es importante para el paciente, la familia y los cuidadores. Para seguir al paciente sistemáticamente, principalmente con fines de investigación, se han desarrollado varias escalas. La más conocida es la UHDRS, que consiste en cuatro áreas de evaluación: motora, de comportamiento, cognitiva y funcional, precedido por un historial clínico y un esquema de medicación (Bates et al., 2014). En la Red Europea para la Enfermedad de Huntington se ha diseñado un conjunto completo de escalas de evaluación que ahora se utilizan para más de 6.000 pacientes en Europa (Roos R. A., 2010).

1.8 Tratamiento

La EH puede causar patrones de síntomas marcadamente diferentes de un paciente a otro, incluso dentro de la misma familia. Por lo tanto, es crucial adaptar la gestión a cada individuo y garantizar que se escuchen las prioridades del paciente. Debido a que aún no existe un tratamiento disponible para retrasar la progresión de la enfermedad, el objetivo actual es mejorar la calidad de vida a través del tratamiento sintomático, que incluye medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas (Novak & Tabrizi, 2011).

1.8.1 Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico es individualizado y se basa en la opinión de expertos y la práctica diaria, pues existe poca evidencia sobre el medicamento y la dosis que se necesita prescribir para cada síntoma (Roos R. A., 2010). Debido a que la EH es una enfermedad progresiva que cambia con el tiempo, la dosis y el uso de los medicamentos deben evaluarse con frecuencia (Frank, 2014).

Síntomas motores. La hipercinesia, o corea, se trata con bloqueadores o agentes de depleción del receptor de dopamina. Los fármacos más utilizados son los neurolépticos típicos o atípicos (bloqueadores) y la tetrabenazina (agente de depleción) (Roos R. A., 2010). La distonía se puede tratar con inyecciones de toxina botulínica, anticolinérgicos y depletores de dopamina. La bradicinesia y rigidez, se tratan con medicamentos antiparkinsonianos como la levodopa, los agonistas de la dopamina y la amantadina, aunque la corea y la distonía pueden exacerbarse (Frank, 2014; Jiménez, Alonso, Luquin, & Burguera, 2007).

Síntomas psiquiátricos. La depresión y el comportamiento agresivo son los más devastadores para la vida familiar. Los medicamentos comúnmente utilizados para la depresión son: citalopram, fluoxetina, valproinezur y carbamazepina; para la conducta agresiva se usan: citalopram, sertralina, olanzapina y haloperidol. (Roos R. A., 2010). Para los trastornos bipolares se usa el litio y para la psicosis los neurolépticos (Jiménez et al., 2007).

Síntomas cognitivos. Los agentes farmacológicos que se han investigado para el deterioro cognitivo asociado a la EH siguen una estrategia basada en la evidencia que sugiere a las vías colinérgicas potencialmente involucradas en la disfunción cognitiva. Las neuronas colinérgicas en EH son más resistentes a la degeneración, por lo tanto el tratamiento colinomimético puede tener un valor para disminuir o retrasar el deterioro cognitivo (Venuto, McGarry, Ma, & Kieburz, 2012). Se ha evaluado la efectividad de la rivastigmina (inhibidor de la colinesterasa) y se han informado mejoras leves en las funciones cognitivas en sujetos sintomáticos (De Tommaso, Difruscolo, Scirucchio, Specchio, & Livrea, 2007; Rot, Kopal, Sever, Pirtosek, & Mesec, 2002; Venuto et al., 2012).

1.8.2 Tratamiento no farmacológico.

La atención óptima en EH generalmente requiere un enfoque multidisciplinario, un equipo que incluya: médicos generales, neurólogos, genetistas, psiquiatras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, del habla y el lenguaje, dietistas, psicólogos y trabajadores sociales. Se recomienda la intervención temprana para que los pacientes aprendan a manejar sus síntomas mientras aún tienen la capacidad cognitiva para adaptarse y aprender nuevas habilidades (Novak & Tabrizi, 2011). Los grupos de apoyo son fuentes invaluableles de información y conocimiento que pueden ayudar a los pacientes y sus familias a través de las dificultades recurrentes de la EH (Walker, 2007).

Capítulo II. Sintomatología Clínica

2.1 Síntomas motores

La EH es posiblemente la enfermedad neurológica con más variada expresividad motora, su clínica abarca prácticamente todo el espectro de hipercinesias-hipocinesias (excepto el temblor, raro en la EH), incluyendo movimientos involuntarios como corea y distonía, y anomalías del movimiento voluntario como incoordinación, bradicinesia y rigidez (Boll, 2000; López del Val & Burguera, 2010; Ross et al., 2014).

Durante el periodo prodrómico, emergen síntomas motores sutiles, los principales son corea, bradicinesia y alteraciones oculomotoras, los cuales se han asociado con disminución de los volúmenes estriatales (Biglan et al., 2009).

Una vez iniciada la etapa manifiesta, la alteración más frecuente es la presencia de movimientos coreicos, que suelen comenzar en zonas distales de las extremidades y extenderse a otras áreas corporales, incluyendo la musculatura respiratoria, faríngea y laríngea. Aumentan al caminar, produciendo marcha vacilante (ampliación de base de sustentación, tambaleo y caídas frecuentes), y dificultad para mantener la lengua protruida durante más de 20 segundos (impersistencia motora³). La corea se modifica a lo largo de la evolución de la enfermedad, comienza de forma gradual, es máxima en estadios intermedios y tiende a remitir en etapas avanzadas, sustituida por posturas distónicas (postura anormal mantenida, movimientos anormales de torsión, o movimientos de sacudidas repetidos) que afectan cuello, tronco o extremidades, y aumento de la bradicinesia (enlentecimiento motor) (Jiménez et al., 2007; López del Val & Burguera, 2010).

En el estriado, la degeneración de las neuronas espinosas GABAérgicas de la vía indirecta que expresan receptores D₂, es la responsable de los movimientos coreicos, mientras

³ Impersistencia motora. Imposibilidad para mantener un movimiento sostenido (Tarrats, 2000).

que este mismo tipo de neuronas de la vía directa, que expresan receptores D₁, se pierden de forma más progresiva y lenta, lo que da lugar a la bradicinesia en estadios más avanzados (López del Val & Burguera, 2010). La fisiopatología de las distonías no es bien conocida, estudios con tomografía por emisión de positrones (TEP) y resonancia magnética funcional (RMf) han mostrado asociación de la distonía con actividad anormal en la corteza motora primaria, área motora suplementaria, cerebelo y ganglios basales, también se han observado alteraciones en el patrón de descarga neural del globo pálido medial (Jiménez et al., 2007).

Las anomalías del movimiento voluntario son al inicio torpeza o incoordinación motora que hace que el paciente deje caer o se golpee con objetos, alteraciones de los movimientos oculares con seguimiento incompleto o entrecortado, sacadas voluntarias lentas y con inicio retrasado. Conforme avanza la enfermedad, se presenta disartria (el lenguaje se hace ininteligible) y disfagia (dificultad para deglutir). En fases muy avanzadas, existe una casi completa imposibilidad para la realización de movimientos oculares, y los pacientes se encuentran generalmente acinéticos (movimientos corporales disminuidos) con severa rigidez de todas las articulaciones y con mutismo (Boll, 2000; Jiménez et al., 2007).

La pérdida de neuronas del segmento externo del globo pálido y la pars reticulada de la sustancia negra explican las anomalías oculomotoras, mientras que el desarrollo de los síntomas hipocinéticos (disminución de la función motora) se asocia con pérdida de neuronas GABAérgicas de la vía directa estriatal (Nieuwenhuys, Voogd, & Van Huijzen, 2009; Rembao, 2000).

2.2 Síntomas cognitivos

La disfunción cognitiva siempre se ha considerado una característica intrínseca de la EH; sin embargo, la historia natural del deterioro cognitivo relacionado con la EH todavía no se

comprende completamente, principalmente debido a la naturaleza heterogénea del trastorno y la amplia variación en el diseño de los estudios longitudinales realizados hasta la fecha (Montoya et al., 2006).

Aunque hay evidencia de disfunción cognitiva preclínica en la EH, los estudios sugieren que puede haber variaciones en la naturaleza y el curso temporal de los cambios más tempranos, así como variaciones en la evolución de dichas deficiencias cognitivas a lo largo del tiempo. Algunas alteraciones cognitivas parecen tener un inicio y una progresión graduales, mientras que otros parecen tener un inicio relativamente agudo o súbito, durante el período inmediato alrededor del inicio clínico. Por ejemplo, se han observado cambios sutiles en el rendimiento psicomotor en portadores de la enfermedad de Huntington (PEH) que progresan de manera gradual a medida que avanza la enfermedad, mientras que deficiencias relacionadas con la memoria se presentan alrededor del momento de la fase manifiesta de la EH y tienen un declive más pronunciado. Independientemente de la variación en la progresión de la disfunción, los cambios cognitivos se vuelven más graves a medida que el trastorno evoluciona (Montoya et al., 2006; Snowden, Craufurd, Thompson, & Neary, 2002).

Inicialmente, la EH se describe como una demencia subcortical que se manifiesta como dificultad para activar procesos cognitivos, enlentecimiento del pensamiento (bradifrenia), deficiencias atencionales, afectación de las funciones ejecutivas (dificultades para: solucionar problemas complejos, organizar, planificar, establecer prioridades, aprender de errores, y control de impulsos) y alteración del recuerdo debido a que la búsqueda de información está afectada, más no el almacenaje. La demencia subcortical, refleja la disfunción del circuito frontal-subcortical. No se manifiestan en las primeras etapas signos de demencia cortical como afasia, apraxia y alteraciones del almacén de memoria. Sin embargo, progresivamente se van perdiendo

otras funciones como las habilidades viso-espaciales, el juicio y el lenguaje (por alteración en la función motora del habla), y la demencia se vuelve más global (cortico-subcortical) (Boll, 2000; Jiménez et al., 2007; López del Val & Burguera, 2010).

Aunque las numerosas deficiencias neuropsicológicas y sus patrones de deterioro a lo largo del tiempo parecen ser bastante dispares en la superficie, se ha observado que la mayoría de estos déficits se derivan de alteraciones de la función del estriado y de los circuitos fronto-estriatales. A medida que la EH evoluciona, el déficit cognitivo se hace más extenso debido a la patología de las regiones extraestriatales (la corteza). En este contexto, las funciones mediadas por el cuerpo estriado pueden verse afectadas primero y los déficits pueden evolucionar durante muchos años, mientras que otras deficiencias funcionales pueden depender de los cambios corticales como resultado secundario de la pérdida de las proyecciones del cuerpo estriado a la corteza cerebral (Montoya et al., 2006).

Por lo tanto, el cuerpo estriado tiene un papel importante en la disfunción cognitiva (atención, memoria y funciones ejecutivas) de los pacientes con EH, al ser parte de una arquitectura neuronal compleja que interconecta las regiones corticales y los ganglios basales (Montoya et al., 2006).

2.2.1 Cognición en la fase prodrómica.

Cada vez es mayor la cantidad de estudios que demuestran que los trastornos cognitivos surgen años antes del diagnóstico formal de EH. En investigaciones que se han realizado al respecto, suele compararse el desempeño cognitivo, con diversas pruebas neuropsicológicas, de dos grupos, los PEH y los no portadores de la EH (NPEH). Ambos grupos son provenientes de una población en riesgo de desarrollar la EH, es decir, personas con un progenitor con la EH que desconocen si heredaron o no el gen que provoca el padecimiento y acuden a realizarse la prueba

genética para conocer si son o no portadores. En un inicio, las investigaciones arrojaban resultados contradictorios, por un lado, no se hallaban diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo entre PEH y NPEH (Lemiere et al., 2002; Witjes-Ané et al., 2003; Witjes-Ané et al., 2007), y otras investigaciones sí las hallaban, aunque muy sutiles (Kirkwood et al., 2000; Lemiere et al., 2002). Sin embargo, algunos autores observaron que esto se debía a que los estudios variaban de forma considerable en el tamaño de la muestra, las pruebas cognitivas utilizadas (sensibilidad y especificidad), criterios clínicos para decidir la presencia o ausencia de síntomas motores y el control del impacto de estas variables, la heterogeneidad en el número de repeticiones CAG de los pacientes, la variabilidad en la edad estimada de inicio de la EH manifiesta y a la heterogeneidad propia de la EH (Lemiere et al., 2002; Montoya et al., 2006; Verny et al., 2007).

Posteriormente, los métodos empleados han sido adaptados de acuerdo a los conocimientos actualizados sobre la EH (por ejemplo, se usan baterías de prueba cognitivas más amplias, se controla el impacto de determinadas variables, etc.) y los estudios coinciden en la existencia de anomalías cognitivas en PEH de presentación variable acompañadas de síntomas motores (Montoya et al., 2006; Paulsen et al., 2008; Paulsen et al., 2014; Rupp et al., 2010; Verny et al., 2007; Wahlin et al., 2007).

2.2.2 Alteraciones cognitivas en las fases prodrómica y manifiesta.

A continuación se presentan los procesos cognitivos que se afectan en la EH, algunos desde la etapa prodrómica, y otros hasta la fase manifiesta de la EH. En todos los casos, el deterioro cognitivo continúa y empeora con la progresión de la enfermedad (Montoya et al., 2006; Snowden et al., 2002).

Velocidad de procesamiento.

También conocida como velocidad perceptual o velocidad psicomotora (Peavy et al., 2010). A la persona en riesgo de EH le es difícil completar tareas mentales ordinarias y requiere más tiempo para lograr el mismo resultado. Parece que el cerebro compensa los circuitos disfuncionales mediante un mayor esfuerzo de procesamiento para realizar tareas que antes eran automáticas y reclutando áreas alternativas del cerebro para tareas cognitivas, todo lo cual disminuye la velocidad de procesamiento. Casi cualquier prueba cognitiva o motora que requiera velocidad es sensible a la detección y progresión de EH prodrómica y manifiesta (Paulsen, 2011). Estudios de neuroimagen estructural y funcional han confirmado que atrofia en las estructuras prefrontales y subcorticales se asocian con disminuciones en la velocidad de procesamiento (Peavy et al., 2010).

Funciones ejecutivas.

El término hace referencia a una serie de mecanismos implicados en la optimización de los procesos cognitivos para orientarlos hacia la resolución de situaciones complejas (Tirapu & Muñoz, 2005). Los procesos que forman parte de las funciones ejecutivas son: planeación, flexibilidad mental, control inhibitorio, memoria de trabajo, procesamiento riesgo-beneficio (toma de decisiones), abstracción, fluidez verbal, secuenciación, solución de problemas, entre otras (Flores & Ostrosky, 2012). Los PEH y EH presentan deficiencias en la memoria de trabajo, inhibición, planeación, solución de problemas y pérdida de flexibilidad mental con dificultad para iniciar un proceso o realizar una serie de tareas. Estas deficiencias están relacionadas con atrofia del estriado y disminución del volumen frontal de la sustancia blanca. También se ha asociado una baja activación de la corteza prefrontal dorso-lateral con dificultades en la memoria de trabajo (Boll, 2000; Papp et al., 2013; Ross et al., 2014).

Memoria.

Las alteraciones de la memoria se deben a un defecto en los procesos de codificación y recuperación de la información, el almacén de memoria se encuentra en gran parte preservado. De esta forma, se presentarían deficiencias en la memoria episódica verbal, pues los PEH y EH tendrán dificultades para aprender y recuperar información verbal nueva. La atrofia estriatal ha sido asociada con un pobre desempeño en tareas de aprendizaje y memoria verbal, mientras que la disfunción asociada con el daño del circuito prefrontal dorso-lateral interfiere con las funciones de la memoria estratégica que se encarga de facilitar los procesos eficientes de codificación y recuperación (Solomon et al., 2007).

El sistema de memoria implícito también está comprometido en la EH. Los recuerdos implícitos incluyen aquellas colecciones de movimientos coordinados y habilidades que le permiten a una persona andar en bicicleta, tocar un instrumento musical y realizar tareas como conducir un automóvil. Tanto los PEH como los pacientes de EH presentan dificultades en el aprendizaje y memoria de una secuencia repetida de movimientos. Se han observado deficiencias en la implementación de rutinas cognitivas y motoras, incluso, en fases avanzadas, el deterioro en esta área afecta incluso la capacidad de masticar y tragar sin atragantarse. El estriado tiene un papel importante en el aprendizaje de una secuencia repetida de movimientos, indicando los componentes de inicio y finalización de las secuencias de acción, particularmente, se ha demostrado que las neuronas estriatales medianas espinosas llevan a cabo esta función (Craufurd & Snowden, 2002; Paulsen, 2011; Ross et al., 2014).

Por otro lado, la memoria semántica, los recuerdos más antiguos de nombres y fechas a menudo no se ven afectados (Paulsen, 2011; Ross et al., 2014).

Reconocimiento de la expresión facial.

Cuando se les pide a los PEH que identifiquen si una expresión facial o un tono verbal representa miedo, tristeza o disgusto, su desempeño se ve afectado significativamente. Es importante tener en cuenta que la comprensión de las emociones y la memoria de las emociones están intactas; es la identificación de la emoción basada en el complejo procesamiento de la señal la que se vuelve difícil (Paulsen, 2011). Estos déficits se han asociado con atrofia regional común: el reconocimiento deficiente de la sorpresa, el disgusto, la ira y el miedo se asocian con la pérdida de volumen estriatal. Además, con respecto al reconocimiento deficiente del miedo, se ha asociado con atrofia adicional de la ínsula derecha y la corteza orbitofrontal lateral izquierda y derecha (Henley et al., 2008).

Atención.

Las alteraciones de la atención son comunes tanto en la EH prodrómica como en la manifiesta. Se han demostrado deficiencias en los procesos de atención sostenida (mantenimiento del foco atencional), atención selectiva (capacidad de seleccionar el estímulo relevante de los que no lo son), atención dividida (capacidad para responder simultáneamente a diferentes estímulos) y cambio de atención de un estímulo a otro (Paulsen, 2011; Sternberg, 2011; Thompson et al., 2010). Los problemas en el cambio de atención de un estímulo a otro incluyen dificultades en el cambio conceptual de la configuración mental, como el requerido en la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. También presentan dificultades para caminar y hablar al mismo tiempo. Investigaciones han sugerido que la alteración en la atención en la EH puede deberse a una incapacidad para automatizar rutinas cognitivas y motoras, lo que resulta en un desvío de recursos cognitivos a tareas que normalmente son automáticas en personas sanas. Es decir, las deficiencias de atención observadas son producto de un aumento de la demanda de

recursos de atención a tareas simples, y no de una deficiencia en la asignación de recursos atencionales o en el cambio de atención de un estímulo a otro. Estos hallazgos son consistentes con el papel que tienen los ganglios basales, en particular, el putamen, en la automatización de tareas, estructura en la cual se observa atrofia desde la etapa prodrómica de la EH (Thompson et al., 2010).

Habilidades viso-espaciales y constructivas.

Las personas PEH y pacientes con EH se desempeñan mal en tareas perceptivas (discriminar o integrar formas), espaciales (rotación mental, copia de figuras) y viso-constructivas (diseño de bloques) (Craufurd & Snowden, 2002; Papp et al., 2011; Wahlin et al., 2007).

Dentro del dominio perceptual, las deficiencias se han demostrado con mayor frecuencia en tareas de discriminación e integración de estímulos y en pruebas de reconocimiento facial de las emociones. Lo que estas tareas tienen en común es que requieren atención a múltiples partes del estímulo o implican una compleja integración visual y manipulación de la información. Es decir, hacen importantes demandas ejecutivas, por lo que su deficiencia es secundaria, y se atribuye a la alteración de las funciones ejecutivas. También se ha encontrado que el rendimiento se ve afectado en tareas viso-constructivas, como el dibujo y el diseño de bloques, tareas que requieren planificación y organización, funciones ejecutivas afectadas en EH (Craufurd & Snowden, 2002).

En el dominio espacial hay evidencia convergente de que las personas con EH tienen déficits en el espacio personal o egocéntrico pero no en el espacio extrapersonal. Se ha demostrado que los pacientes con EH tienen una localización normal en el espacio externo, excepto cuando su propia posición en relación con un objetivo se altera, lo que sugiere una

manipulación defectuosa del espacio personal. De este modo presentan dificultades para calcular las distancias y la relación de sus cuerpos con los objetos, provocando tropiezos, caídas y chocar con las cosas. Las deficiencias se han atribuido típicamente a la patología del estriado y a la de las vías fronto-estriatales. Además, el caudado desempeña un papel en la actualización de la posición percibida en el espacio para compensar el movimiento autoinducido. De igual forma, se ha observado que la atrofia del cuerpo caloso está asociada con deficiencias en la integración visuo-motora, sugiriendo una reducción en la comunicación interhemisférica EH (Craufurd & Snowden, 2002; Crawford et al., 2013; Ghosh & Tabrizi, 2015; López del Val & Burguera, 2010; Novak & Tabrizi, 2011).

Lenguaje.

Los pacientes con EH no son afásicos. Entienden palabras y hablan en oraciones gramaticalmente correctas. En la conversación general, no muestran dificultades para encontrar palabras. Incluso en la enfermedad avanzada, los pacientes con EH producen oraciones que son sintácticamente correctas, aunque simplificadas en la estructura gramatical. Sin embargo, el desempeño en las tareas de lenguaje no es completamente normal. En las últimas etapas de la enfermedad, los pacientes pueden mostrar una dificultad creciente para seguir instrucciones complejas. En las pruebas de nombramiento de imágenes, se ha encontrado que los pacientes con EH son más lentos de lo normal para producir el nombre correcto y cometen más errores. En las pruebas de fluidez verbal, producen menos palabras. Sin embargo, los déficits generalmente son atribuibles a factores que no son principalmente lingüísticos y que reflejan las deficiencias ejecutivas de los pacientes u otros déficits cognitivos (Craufurd & Snowden, 2002).

Los errores de nombramiento de imágenes suelen ser visuales, lo que sugiere una percepción errónea del material de estímulo. La escasa fluidez verbal se ha atribuido a un

proceso más lento de la recuperación de información y a la capacidad alterada para cambiar las estrategias de búsqueda, lo que refleja la flexibilidad cognitiva reducida de los pacientes. Es probable que las demandas de atención y el requisito de esfuerzo mental activo desempeñen un papel en la dificultad de los pacientes, en las etapas avanzadas de la enfermedad, para asimilar expresiones complejas (Craufurd & Snowden, 2002).

El lenguaje, que se conserva relativamente en HD, debe distinguirse del habla, que está deteriorada. La comunicación se ve cada vez más comprometida en pacientes con EH como resultado de problemas en la producción motora del habla. Los pacientes presentan alteraciones articulatorias y prosódicas, lo que lleva a un aumento de la ininteligibilidad a lo largo de la enfermedad. La disartria puede estar presente incluso en la etapa temprana de la enfermedad. También se presentan alteraciones de la lectura (consecuencia de la disartria) y problemas de escritura (consecuencia de los movimientos coreicos) (Arango, Iglesias, & Lopera, 2003; Craufurd & Snowden, 2002).

2.3 Síntomas psiquiátricos

Los síntomas psiquiátricos son un aspecto importante de la EH. La presentación y progresión de estos síntomas es muy variable debido a la degeneración diferencial de los circuitos estriatal-corticales, y su curso no se correlaciona con la progresión de la enfermedad motora o cognitiva, con excepción de la apatía (Craufurd & Snowden, 2002; López del Val & Burguera, 2010). Hasta el 98% de los pacientes presentan anomalías psiquiátricas. Muchas veces constituyen el primer síntoma de la EH (15% como único síntoma y 25% asociadas a trastornos motores) (Jiménez et al., 2007).

Depresión mayor.

La depresión es más común en las etapas leves a moderadas de la enfermedad, posteriormente disminuye a medida que aumenta la apatía y disminuye la percepción (Thompson et al., 2012). El desarrollo de síntomas depresivos en la EH podría ser el resultado directo de una degeneración cerebral relacionada con una pérdida neuronal temprana en el caudado medial, que se conecta mediante diferentes circuitos a las estructuras límbicas. La depresión también se asocia a un hipometabolismo de glucosa en las regiones orbitofrontal y en la prefrontal inferior (López del Val & Burguera, 2010).

Suicidio.

La tasa de suicidios en la EH es 4 a 6 veces superior a la de la población general (López del Val & Burguera, 2010). Existen dos momentos críticos en la evolución de la EH con un mayor riesgo de suicidio. El primer pico es inmediatamente anterior de recibir el diagnóstico definitivo de la enfermedad, cuando el paciente no sabe exactamente qué le está ocurriendo y presenta una mayor incertidumbre ante su futuro. El segundo momento de riesgo es el estadio 2 de la enfermedad, cuando el paciente ve limitada su independencia progresivamente (Paulsen, Hoth, Nehl, & Stierman, 2005).

Ansiedad.

La ansiedad es común en la EH, aunque ha sido poco investigada. La prevalencia se encuentra entre el 34 y 61%, según la etapa de la enfermedad. La ansiedad no parece estar relacionada con las medidas de progresión de la enfermedad, se ha encontrado que alcanza su punto máximo alrededor del momento de las pruebas predictivas, disminuyendo durante los siguientes 5 años. En la etapa 2, cuando las actividades de la vida diaria se vuelven más difíciles y se requiere mayor asistencia, la ansiedad aumenta nuevamente, después disminuye

gradualmente a medida que avanza la enfermedad. Aún se desconoce hasta qué punto diversos factores epigenéticos, orgánicos y ambientales contribuyen a la ansiedad en la EH (Dale & Van Duijn, 2015; Eddy, Parkinson, & Rickards, 2016). Sin embargo se conoce que en los desórdenes de ansiedad, existe una hiperactivación del circuito del miedo que incluye al tálamo, la amígdala, hipocampo, la corteza cingulada anterior, el estriado, la corteza sensorio-motora y la ínsula; además existe una hipoactivación de la corteza prefrontal (Brooks & Stein, 2015). Lo anterior coincide con varias de las afectaciones estructurales y de activación encontradas en la EH.

Cuadros psicóticos.

La prevalencia de la psicosis en la EH es de 4 a 12%. El inicio temprano de la EH se relaciona con un mayor riesgo de psicosis, los síntomas aparecen en fases tempranas y disminuyen a medida que avanza la enfermedad. Se ha encontrado también un patrón de agregación familiar de los síntomas psicóticos en la EH, es decir, hay una predisposición genética. Neuropatológicamente, es posible que la psicosis se deba a la relativa hipodopaminergia que resulta de la degeneración neuronal asociada a la alteración de circuitos subcorticales, a la disminución en el metabolismo anterior de ambos hemisferios y a la atrofia temprana del núcleo caudado medial (Arroyave & Riveros, 2006; López del Val & Burguera, 2010).

Síntomas obsesivos compulsivos.

Los pacientes con EH también presentan síntomas obsesivos y compulsivos, la prevalencia se encuentra alrededor del 22%. Hay evidencia de que pueden ocurrir tanto en las fases avanzadas como en la prodrómica. La atrofia del núcleo caudado y la alteración del circuito orbitofrontal, que proyecta desde la corteza orbitofrontal anterior y lateral a través del núcleo caudado ventromedial hasta los núcleos dorsal anterior y medial ventral del tálamo, se han

asociado con la presencia de estos síntomas (Anderson & Marder, 2001; Arroyave & Riveros, 2006; Paulsen, Ready, Hamilton, Mega, & Cummings, 2001).

Apatía.

La apatía se puede definir como una motivación disminuida no atribuible a un nivel disminuido de conciencia, deterioro cognitivo o angustia emocional. En la EH, la apatía tiene una prevalencia de 34 a 76%, y es el único síntoma psiquiátrico que se correlaciona con la progresión de la enfermedad y con la gravedad de los índices motor, funcional y cognitivo. La apatía se produce después del daño a los ganglios basales debido a la interrupción del circuito ganglios basales- corteza prefrontal, lo que produce reducciones en la activación general de estas estructuras. También se ha asociado con daño a la corteza prefrontal, estriado ventral, caudado dorsal y el segmento interno del globo pálido (Eddy et al., 2016; Thompson et al., 2012).

Irritabilidad.

La irritabilidad tiene una prevalencia del 38–73% entre los PEH, mientras que en la fase manifiesta la prevalencia es mayor al 80%. Se desarrolla en las primeras etapas de la EH, alcanzando su máximo en la etapa III. La irritabilidad es secundaria a las deficiencias en las funciones ejecutivas. Al verse afectado el circuito subcortical dorsolateral que se proyecta desde las regiones dorsal, anterior y lateral de la corteza prefrontal a través de la cabeza dorsolateral del caudado hasta los núcleos dorsal anterior y medial ventral del tálamo, se producen deficiencias de las funciones ejecutivas como memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva e inhibición, lo que a su vez altera el control emocional y del comportamiento. La mala respuesta inhibitoria contribuye al mal control del temperamento y a la agresión verbal/física, y la flexibilidad cognitiva reducida contribuye a la inflexibilidad del comportamiento (Eddy et al., 2016; Paulsen et al., 2001; Thompson et al., 2012).

2.4 Otros síntomas

Problemas sexuales.

Las alteraciones más frecuentes son inhibición del deseo sexual (63% en hombres y 75% en mujeres) e incapacidad para alcanzar el orgasmo (56% en hombres y 42% en mujeres). Los aspectos motores y cognitivos de la EH pueden interferir con la capacidad para alcanzar el orgasmo; el daño al cuerpo estriado interrumpe la ejecución automática de los patrones de movimiento aprendidos, mientras que la dificultad para mantener la atención y la concentración también puede causar problemas durante el coito. En el otro extremo se encuentra la hipersexualidad, provocada por la desinhibición, la alteración del juicio y la disminución de la conciencia de las respuestas emocionales en otras personas (Craufurd & Snowden, 2002; López del Val & Burguera, 2010).

Pérdida de peso.

El funcionamiento más lento, la disminución del apetito, la dificultad para manipular los alimentos y la deglución, sin duda juegan un papel. Pero la pérdida neuronal hipotalámica es también un factor causal (Aziz, Swaab, Pijl, & Roos, 2007).

Trastornos del sueño.

La latencia de inicio del sueño y el tiempo habitual de despertar se retrasan significativamente en los pacientes con EH, lo que sugiere un cambio de fase en el ciclo circadiano del sueño-vigilia hacia las horas posteriores. Es probable que la alteración del ritmo circadiano sea causada por una patología en el núcleo supraquiasmático o sus aferentes (Aziz, Anguelova, Marinus, Lammers, & Ross, 2010).

Capítulo III. Programa de Diagnóstico Predictivo para la Enfermedad de Huntington

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” cuenta con un Programa de Diagnóstico Predictivo para la Enfermedad de Huntington. Este programa se ajusta a las directrices recomendadas por la Asociación Internacional de Huntington, la Federación Mundial de Neurología y el Grupo de Investigación sobre la corea de Huntington (1994) . Asimismo ha sido aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Un equipo multidisciplinario constituido por dos genetistas clínicos, un psiquiatra, un neurólogo, dos neuropsicólogos, un trabajador social y dos químicos aplica el protocolo completo de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS) (Alonso et al., 2009; Huntington Study Group , 1996).

El programa es dividido en las siguientes sesiones:

I. Asesoramiento genético. Se discute información general sobre la EH, la historia natural de la enfermedad y el riesgo de herencia. Asimismo se informa de la aplicación de pruebas psicológicas, neurológicas y psiquiátricas que evaluarán si el sujeto se encuentra en las condiciones adecuadas para que se le realice la prueba genética de sangre. También se aborda la falta de tratamiento preventivo y curativo, así como la imprevisibilidad de la edad de aparición de los síntomas en caso de que la prueba sea positiva para la mutación de la EH. Se proporciona un formulario de consentimiento informado por escrito junto con una explicación oral (Alonso et al., 2009).

II. Cuestionarios psicológicos y evaluación neuropsicológica. Se realizan una serie de cuestionarios, los cuales son: cuestionario de historia personal e información demográfica, cuestionario sobre los motivos para solicitar la prueba genética y cuestionario sobre el apoyo

social que tiene el individuo. Para conocer el funcionamiento cognitivo se aplica la sección cognitiva de UHDRS (Alonso et al., 2009).

III. Evaluación neurológica y psiquiátrica. Se aplican la sección motora y psiquiátrica de la UHDRS (Alonso et al., 2009).

Posterior a estas tres primeras sesiones, el equipo se reúne para analizar los resultados disponibles y decidir si el individuo debe ser admitido al programa en ese momento. La decisión se basa tomando en cuenta los siguientes criterios (Alonso et al., 2009):

Criterios de inclusión.

- Riesgo a priori del 50% de heredar la EH.
- Un progenitor afectado por la EH.
- 18 años de edad o más.
- Disposición a cumplir con el programa completo.
- Aceptación de la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Presencia de depresión o ansiedad significativa en el momento de la evaluación clínica.
- Presión de algún familiar o tercero para realizar la prueba genética.

Si una persona muestra depresión o ansiedad significativas, la prueba genética se pospone hasta que su situación emocional se estabilice (Alonso et al., 2009).

IV. Toma de muestra sanguínea. Si el individuo es admitido en el programa, se le informa esta decisión y se extrae la muestra de sangre para realizar la prueba genética (Alonso et al., 2009).

V. Revelación de resultados. El individuo es libre de expresar sus sentimientos y pensamientos con respecto a los resultados de las pruebas (Alonso et al., 2009).

VI. Seguimientos. Se programan sesiones de seguimiento a los 3 y 6 meses, después cada año, para examinación clínica (Alonso et al., 2009).

3.1 Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington.

La Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS) se desarrolló para evaluar cuatro dominios clínicos: función motora, función cognitiva, función psiquiátrica y anomalías del comportamiento, así como capacidad funcional en la vida diaria. Posee un alto grado de consistencia interna en cada uno de los cuatro componentes, los valores alfa de Cronbach fueron 0,95 para la escala motora, 0,90 para las pruebas cognitivas, 0,83 para la escala conductual y 0,95 para la lista funcional (Huntington Study Group , 1996).

La sección motora de la UHDRS evalúa las características motoras con calificaciones estandarizadas de la función oculomotora, disartria, corea, distonía, marcha y estabilidad postural. Los puntajes de deterioro motor total son la suma de todas las calificaciones motoras individuales, los puntajes más altos indican un deterioro motor más severo que los puntajes más bajos (Huntington Study Group , 1996).

Las funciones cognitivas se evalúan mediante una prueba de fluidez verbal, la Prueba de Interferencia Stroop Color-Palabra, el Test de Símbolos y Dígitos y el Mini Examen del Estado Mental. Los resultados de la Prueba de Stroop se informan como la cantidad bruta de respuestas correctas en un período de 45 s. Los resultados de las otras pruebas se informan como el número

bruto de respuestas correctas. Los puntajes más altos indican un mejor rendimiento cognitivo (Huntington Study Group , 1996).

La evaluación psiquiátrica mide la frecuencia y la gravedad de los síntomas relacionados con el afecto, el contenido del pensamiento y los estilos de afrontamiento. Se aplica la Escala de Depresión de Beck y el Inventario de Síntomas Psiquiátricos-90R (Alonso et al., 2009; Huntington Study Group , 1996).

Las evaluaciones funcionales incluyen la escala de capacidad funcional de la EH, la escala Independencia y una lista de verificación de tareas diarias comunes. Para los últimos elementos, el investigador indica si el paciente podría realizar la tarea. La lista de verificación se suma dando una puntuación de 1 a todas las respuestas "sí". La escala de capacidad funcional se informa como la puntuación de la capacidad funcional total. Esta escala tiene propiedades psicométricas que incluyen confiabilidad y validez entre evaluadores, basadas en mediciones radiográficas de la progresión de la enfermedad. La escala de independencia se califica de 0 a 100. Las puntuaciones más altas de estas escalas indican una mejor funcionalidad que las puntuaciones más bajas (Huntington Study Group , 1996).

Capítulo IV. Método

4.1 Planteamiento del problema

4.1.1 Justificación.

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico que no tiene cura, el tratamiento actual para las personas que lo padecen consiste en reducir los síntomas psiquiátricos y motores que presentan. Para los síntomas cognitivos no existe un tratamiento que lentifique la progresión del declive (Rodríguez et al., 2013).

El estudio de la sintomatología cognitiva ha adquirido relevancia debido a las diversas implicaciones en la EH. Por un lado, se ha observado que las alteraciones cognitivas disminuyen la capacidad funcional de los pacientes, dificultando la realización de las actividades básicas (comer, vestirse, arreglo personal, etc.) e instrumentales (hacer compras, finanzas personales, uso de medios de transporte, etc.) de la vida diaria (López del Val & Burguera, 2010; Rubio, Lázaro, Martínez, & Magallón, 2009). Por otro lado, se ha detectado que la aparición de estos síntomas inicia en la fase prodrómica de la EH, convirtiéndolos en un importante marcador clínico de la progresión de la enfermedad, que permitirían, una vez que se hayan descrito completamente, evaluar la efectividad de tratamientos clínicos que buscan mermar el impacto negativo de la EH (Paulsen et al., 2014). Incluso, desde la fase prodrómica estos síntomas afectan las actividades cognitivas, debido a que los portadores de EH requieren un mayor esfuerzo para completarlas, disminuye su velocidad para procesar información, tienen dificultades para resolver problemas y adquirir nueva información, entre otras alteraciones, lo cual se ve reflejado en un menor rendimiento laboral. A pesar de ello, se mantiene la independencia y la capacidad de realizar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, es decir, las alteraciones se observan a un

nivel intraindividual y son detectadas por instrumentos neuropsicológicos sensibles a cambios cognitivos leves (Boll, 2000; Reilmann et al., 2014; Witjes-Ané et al., 2007).

A nivel internacional, para dar un seguimiento sistemático a la progresión de la EH, se ha usado la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS), que fue propuesta por el Grupo de Estudio de Huntington y publicada en 1996. Consta de cuatro áreas de evaluación: motora, psiquiátrica, cognitiva y funcional. El área cognitiva está compuesta por las pruebas Mini Examen del Estado Mental (MMSE), Prueba de Interferencia Stroop Color-Palabra, pruebas de fluidez verbal y Test de Símbolos y Dígitos (SDMT) (Bates et al., 2014; Huntington Study Group, 1996). El uso de estas pruebas se debe a que han demostrado ser sensibles a la neurodegeneración del circuito frontal estriatal, estructuras que son afectadas en primer lugar y de forma principal en la EH (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012; López del Val & Burguera, 2010; Papp et al., 2011). Una razón adicional es que miden algunas de las funciones que se afectan en mayor medida y desde la fase prodrómica, como la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas (inhibición y flexibilidad cognitiva) (Craufard & Snowden, 2002; Harrington, Smith, Zhang, Carlozzi, & Paulsen, 2012; Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandenbussche, & Dom, 2004; Lezak et al., 2012; Peavy et al., 2010).

En México, no hay investigación acerca de las características neuropsicológicas de portadores de la enfermedad de Huntington (PEH), por lo que este estudio tiene como objetivo obtener esta información por primera vez, comparando el funcionamiento cognitivo de PEH y no portadores de la enfermedad de Huntington (NPEH) con el uso de las pruebas de la sección cognitiva de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Huntington que permiten comparar los resultados aquí observados con los de otras investigaciones internacionales. De esta forma es posible conocer el impacto negativo sobre la cognición que es ocasionado por la

presencia de la mutación genética en el gen de la huntingtina, específicamente en el periodo pre-diagnóstico de la EH y así enfatizar la necesidad de una intervención clínica desde el momento en que se presenta la sintomatología cognitiva.

4.1.2 Pregunta de investigación.

¿Existen diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo de portadores de la enfermedad de Huntington en comparación con el de no portadores de la enfermedad de Huntington?

4.1.3 Objetivos.

4.1.3.1 Objetivo general.

Comparar el funcionamiento cognitivo de portadores y no portadores de la enfermedad de Huntington.

4.1.3.2 Objetivos específicos.

- Comparar el funcionamiento cognitivo global de PEH con respecto a NPEH.
- Comparar la velocidad de procesamiento de PEH con respecto a NPEH.
- Comparar la función ejecutiva inhibición de PEH con respecto a NPEH.
- Comparar la flexibilidad cognitiva de PEH con respecto a NPEH.

4.1.4 Hipótesis.

- No existen diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo global de PEH con respecto a NPEH.

- Existen diferencias significativas en la velocidad de procesamiento de PEH con respecto a NPEH.
- Existen diferencias significativas en la función ejecutiva inhibición de PEH con respecto a NPEH.
- Existen diferencias significativas en la flexibilidad cognitiva de PEH con respecto a NPEH.

4.2 Variables

4.2.1 Variables dependientes.

Funcionamiento cognitivo global.

Definición conceptual: Procesos que permiten la correcta interacción y adaptación del individuo con su medio, a través de la asimilación y procesamiento de datos, valorando y sistematizando la información a la que se accede a partir de las experiencias. En el funcionamiento cognitivo global interactúan los procesos de atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, percepción y habilidades viso-espaciales y constructivas (Portellano, 2005; Ardila, Arocho, Labos, & Rodríguez, 2015).

Definición operacional: Se evaluó mediante el Mini Examen del Estado Mental.

Inhibición.

Definición conceptual: Implica la habilidad de demorar o frenar respuestas dominantes, automáticas o prepotentes (Martín et al., 2012), siendo esta función reguladora, primordial para la conducta y la atención (Flores & Ostrosky, 2008).

Definición operacional: Se evaluó mediante la Prueba de Interferencia Stroop Color-Palabra.

Velocidad de procesamiento.

Definición conceptual: Es la suma de los tiempos en los que se percibe una información, se procesa, se prepara y ejecuta una respuesta (De Noreña et al., 2010).

Definición operacional: Se evaluó mediante el Test de Símbolos y Dígitos, la condición de lectura de palabras y la condición de denominación de colores de la Prueba de Stroop.

Flexibilidad cognitiva.

Definición conceptual: Capacidad para adaptar respuestas a nuevas contingencias o estímulos, generando nuevos patrones de conducta, al tiempo que se realiza una adecuada inhibición de aquellas respuestas que resultan inadecuadas (Portellano, 2005).

Definición operacional: Se evaluó mediante las prueba de fluidez verbal semántica “Animales” y “Frutas”, y las pruebas de fluidez verbal fonológica “F” y “A”.

4.2.2 Variable independiente.

Mutación genética del cromosoma 4 en el gen de la huntingtina.

Definición conceptual: La mutación del cromosoma 4 consiste en la repetición anormal de un triplete CAG (36 o más repeticiones) en el gen de la proteína huntingtina. Tener esta mutación implica ser portador de la EH (Bates et al., 2014; Novak & Tabrizi, 2011).

Definición operacional: Un análisis molecular utilizando la reacción en cadena de la polimerasa confirma la presencia de una mutación expandida de la secuencia CAG en el gen de la huntingtina y por lo tanto que se es portador de la EH (Rosales & Barros, 2008).

4.3 Tipo de estudio y diseño

El estudio es de tipo comparativo debido a que se contrasta el funcionamiento cognitivo de los PEH con el de los NPEH. El diseño es retrospectivo porque se trabaja con una base de datos recopilada de forma previa a la planeación de este estudio y es no experimental debido a que se analiza una característica de la muestra que no es susceptible de manipulación intencional ni asignación al azar, los individuos ya pertenecen a un grupo o nivel determinado de la variable independiente por autoselección. Se analizan las variables dependientes en una sola ocasión, en un momento determinado, por lo cual es un diseño transversal (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014).

4.4 Muestra

4.4.1 Muestreo.

Se realizó un muestreo no probabilístico, es decir, la elección de la muestra no dependió de la probabilidad, sino de las características específicas de esta investigación: criterios de inclusión y exclusión (Hernández et al., 2014).

4.4.2 Características de la muestra.

La muestra inicial fue de 151 personas, al depurar la base de datos siguiendo los criterios de exclusión de este estudio, se encontró que 28 sujetos no tenían la información completa de los puntajes de las pruebas neuropsicológicas, de 11 sujetos se desconocía el resultado de la mutación, y de 1 se desconocían tanto los datos de las pruebas como el de la mutación, por lo que la muestra final resultó en 111 sujetos. Se dividió en dos grupos, de acuerdo al resultado de la prueba genética para la mutación de la EH. Un grupo se conformó por los sujetos que no presentaron la mutación y por lo tanto conformaron el grupo control o de no portadores de la

enfermedad de Huntington (NPEH) (n=64) y otro grupo, con los sujetos con resultados positivos para la mutación o de portadores de la enfermedad de Huntington (PEH) (n=47) que corresponde al 42% de la muestra. Predominaron las mujeres tanto en los PEH como en los NPEH. La edad media para los PEH fue de 36.4 años y para los NPEH fue de 37.5 años. Con respecto a la escolaridad, para ambos grupos fue muy similar el número de años de educación, para los PEH 14.68 años y para los NPEH 14.30 años. No se identificaron diferencias significativas entre los no portadores y los portadores de la EH en estas variables demográficas (Tabla 1).

Tabla 1

Variables demográficas de PEH y NPEH

Variable	Grupos						t	Sig. (bilateral)
	PEH			NPEH				
	n=47	Media	Desviación estándar	n=64	Media	Desviación estándar		
Sexo								
Femenino	27			38				
Masculino	20			26				
Edad (años) ^a		36.40	10.450		37.50	11.138	-.526	.600
Escolaridad (años) ^a		14.68	2.546		14.30	2.899	.725	.470

Nota: Resultados en frecuencias para la variable sexo y en medias y desviación estándar para edad y escolaridad. La evaluación de la diferencia de medias entre grupos para las variables edad y escolaridad no fue estadísticamente significativa. Pruebas t. PEH=Portadores de la enfermedad de Huntington; NPEH=No portadores de la enfermedad de Huntington.

*p< 0.05.

Criterios de exclusión.

- Antecedentes de riesgo suicida o cualquier trastorno psiquiátrico no tratado.

- Que no haya completado alguna de las pruebas neuropsicológicas analizadas en este estudio.
- Que se desconozca el resultado de la prueba genética para la mutación de la EH.
- Presencia de síntomas motores que indiquen el inicio de la fase manifiesta de la EH.
- Presencia de algún otro padecimiento neurológico y/o trastornos metabólicos.

4.5 Instrumentos

Los cuestionarios para recopilar información demográfica y las pruebas neuropsicológicas utilizadas corresponden a la escala UHDRS (de la cual se proporcionó una descripción general en el capítulo 3). En este apartado únicamente se describe a profundidad aquellos instrumentos considerados en esta investigación, es decir, los de la sección cognitiva.

4.5.1 Mini Examen del Estado Mental.

Se han utilizado una serie de pruebas diferentes para examinar el funcionamiento cognitivo global tanto en la EH prodrómica como en la manifiesta. Una de las más utilizadas es el Mini Examen del Estado Mental, es un instrumento de tamizaje para evaluar deterioro cognitivo en una variedad de trastornos, es práctico y relativamente sencillo de aplicar. El MMSE tiene una estructura interna de 20 pruebas individuales que cubren 11 dominios que incluyen orientación, registro, atención, recuerdo, denominación, repetición, comprensión (verbal y escrita), escritura y construcción. La consistencia interna parece ser moderada con puntuaciones alfa de Cronbach entre 0,6 y 0,9. La confiabilidad test-retest mediante la correlación de Pearson es superior a 0,85. La puntuación enfatiza la orientación (tiempo - 5 puntos, lugar - 5 puntos) y la atención / concentración / cálculo (5 puntos), con menor énfasis en

la memoria de registro (3 puntos) y recuperación (3 puntos). Se asigna relativamente poco peso a la denominación (2 puntos), la repetición (1 punto), siguiendo un comando de tres etapas (3 puntos), lectura (1 punto), escritura (1 punto) y copia de los pentágonos cruzados (1 punto). Tiene un puntaje total de 30 puntos. El tiempo típico de aplicación es de 8 minutos en individuos sin deterioro cognitivo, llegando a 15 minutos en aquellos con demencia (Mitchell, 2017).

4.5.2 Prueba de Interferencia Stroop Color-Palabra.

Es una medida de funcionamiento ejecutivo de la atención selectiva, flexibilidad cognitiva, inhibición cognitiva y velocidad de procesamiento de la información (Rivera et al., 2015). La Prueba Stroop consta de 3 condiciones: lectura de palabras, denominación de colores e interferencia palabra-color. Las dos primeras condiciones se han usado en EH para evaluar velocidad de procesamiento, mientras que la condición de interferencia se ha usado para evaluar funciones ejecutivas, específicamente, inhibición (Harrington et al., 2012; Peavy et al., 2010).

La Prueba Stroop contiene tres páginas, cada una con 100 componentes aleatoriamente organizados en cinco columnas. El sujeto tiene 45 segundos para leer en voz alta, lo más rápido posible, las columnas de izquierda a derecha. La hoja de lectura de palabras (Stroop-P o condición A) está formada por las palabras "Rojo", "Verde" y "Azul" en tinta negra, y el puntaje es la cantidad de palabras leídas correctamente. Para la hoja de denominación de colores (Stroop-C o condición B), hay grupos de cuatro X ("XXXX") impresos en azul, verde y rojo. La puntuación es la cantidad de elementos correctamente nombrados. Finalmente, la última lista de color-palabra (Stroop-PC o condición C) consiste en las tres palabras de la primera página impresa en los colores de la segunda, con palabras que son incongruentes con el color de la tinta. La tarea es nombrar el color de la tinta, inhibiendo la lectura de la palabra, y la puntuación es la cantidad de elementos correctamente nombrados. Finalmente, un índice de interferencia se

calcula con la fórmula: $PC - [(CxP) / (C + P)]$, e indica el grado en que la persona tiene control sobre la interferencia. La fiabilidad de la prueba con el empleo del método test-retest es de 0,89 para Stroop-P, 0,84 para Stroop-C y 0,73 para Stroop-PC (Golden, 2007).

4.5.3 Test de Símbolos y Dígitos.

El Test de Símbolos y Dígitos es una de las pruebas predilectas para evaluar la velocidad de procesamiento, pues es sensible a la progresión de la EH, incluso desde la etapa prodrómica (Lemiere et al., 2004).

Es una tarea de sustitución de papel y lápiz que es fácilmente administrada y sensible a la presencia de disfunción cerebral. Se considera una medida de atención dividida, exploración compleja y rastreo visual, velocidad de procesamiento y memoria. El SDMT consiste en una clave con dos filas, con nueve símbolos de estímulo en la fila superior y números coincidentes (1-9) en la fila debajo de él. La secuencia de tareas consiste en una serie de símbolos, cada uno con un espacio en blanco debajo, que se le pide al sujeto llenar consecutivamente con los números correspondientes lo más rápido posible en 90 segundos después de completar una práctica de 10 ítems. El puntaje de la prueba es el número de sustituciones correctas completadas dentro del límite de tiempo, con la puntuación máxima de 110. La fiabilidad test-retest en una muestra de atletas jóvenes varió de 0,74 a 0,91 y de 0,84 a 0,93 en adultos sanos (Arango-Lasprilla et al., 2015).

4.5.4 Pruebas de Fluidez Verbal.

Las pruebas de fluidez verbal se utilizan para evaluar el funcionamiento cognitivo complejo, incluida la disfunción ejecutiva. Requieren que los individuos sean flexibles, organicen información e inhiban cuando sea necesario (Olabarrieta et al., 2015). En la EH, estas pruebas se han utilizado para evaluar funciones ejecutivas, en particular, la flexibilidad cognitiva

(Craufard & Snowden, 2002; Lezak et al., 2012). Las tareas de fluidez fonológica consisten en pedir al sujeto que mencione en un minuto todas las palabras que comienzan con una letra en particular (por lo común, F, A y S, conocida en tales condiciones como prueba FAS). Suelen excluirse los nombres propios y las palabras derivadas. En las tareas de fluidez semántica, se le pide al sujeto que nombre en un minuto todos los elementos posibles que pertenezcan a una categoría determinada (por lo general, animales, frutas, o vegetales). Además de la producción total, se tiene en cuenta la conservación de la categoría, la perseveración en la producción de palabras y el empleo de palabras derivadas o ajenas a la categoría (Ardila & Rosselli, 2007).

4.6 Procedimiento

Para la realización de esta investigación se utilizó la base de datos del Programa de Diagnóstico Predictivo para la Enfermedad de Huntington., que cuenta con aplicaciones del protocolo desde 1995 hasta el 2016. Se depuró la base de datos recopilada, excluyéndose aquellos sujetos que no tenían disponible la información completa de los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas y aquellos de los cuales se desconocía el resultado de la prueba genética para la mutación de la EH, es decir, aquellos evaluados antes del año 2002. Se verificó que estos sujetos tuvieran en su registro: ausencia de síntomas motores indicativos de la fase manifiesta de la EH, que no presentaran antecedentes de riesgo suicida y sintomatología psiquiátrica no tratada, que no presentaran algún otro padecimiento neurológico y/o trastornos metabólicos.

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las muestras y se obtuvo la estadística descriptiva de las variables edad y escolaridad. Luego, para descartar el efecto de alguna de las variables antes mencionadas sobre el funcionamiento cognitivo, se realizó una prueba t para la comparación de medias. Finalmente, para analizar los datos

neuropsicológicos obtenidos mediante las pruebas Mini Examen del Estado Mental, Prueba de Interferencia Stroop Color-Palabra, Fluidez Verbal (“Animales”, “Frutas”, “F” y “A”) y Test de Símbolos y Dígitos, se realizaron pruebas t de comparación de medias.

4.7 Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó mediante el programa Paquete Estadístico para la Ciencias Sociales. El nivel de significancia se estableció en 0.05. Los análisis que se realizaron fueron los siguientes:

- Prueba de Kolmogorov-Smirnov para análisis de distribución de las muestras.
- Estadística descriptiva (frecuencias, medias y desviación estándar) para los datos demográficos de cada uno de los grupos.

Debido a que mediante el análisis de Kolmogorov-Smirnov se observó que la distribución de las muestras fue normal, se optó por usar estadística paramétrica (Hernández et al., 2014):

- Prueba t, de dos colas, para analizar si existen diferencias significativas de medias entre el grupo de PEH y el grupo de NPEH para las variables de edad y escolaridad, y así conocer si existe alguna influencia de estas variables en el funcionamiento cognitivo de los sujetos.
- Prueba t, de dos colas, para comparar el puntaje de las pruebas cognitivas entre el grupo de PEH y el grupo de NPEH.

Capítulo V. Resultados

5.1 Funcionamiento cognitivo

En todas las pruebas cognitivas, los PEH tuvieron un menor nivel de funcionamiento que los NPEH, como se observa al comparar las medias de ambos grupos, sin embargo, sólo en seis tareas, las diferencias fueron estadísticamente significativas: MMSE, Prueba Stroop condiciones B y C, SDMT, fluidez semántica categoría Animales y fluidez fonológica letra F (Tabla 2).

Tabla 2

Estadística descriptiva del funcionamiento cognitivo de PEH y NPEH

Variable	Grupos			
	PEH		NPEH	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
MMSE	27.68	1.855	28.88	1.148
Prueba Stroop condición A ^a	94.23	15.797	96.81	18.272
Prueba Stroop condición B ^b	59.70	13.822	67.92	10.913
Prueba Stroop condición C ^c	36.87	9.692	41.08	10.239
SDMT	45.36	10.844	50.86	12.856
Fluidez semántica (Animales)	20.32	5.026	22.20	4.328
Fluidez semántica (Frutas)	14.55	3.531	15.78	3.592
Fluidez fonológica (Letra A)	12.64	4.861	13.52	3.887
Fluidez fonológica (Letra F)	11.72	3.652	13.34	3.442

Nota: Resultados en medias y desviación estándar para todas las variables. PEH=Portadores de la enfermedad de Huntington; NPEH=No portadores de la enfermedad de Huntington; MMSE=Mini Examen del Estado Mental; SDMT= Test de Símbolos y Dígitos.

^aLectura de palabras. ^bDenominación de colores. ^cInterferencia color-palabra.

Tabla 3

Comparación del funcionamiento cognitivo de PEH y NPEH

Variable	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
MMSE	12.287	.001	-3.900	71.39	.000*	-1.194
Prueba Stroop condición A ^a	.004	.947	-.777	109	.439	-2.578
Prueba Stroop condición B ^b	4.296	.041	-3.377	84.78	.001*	-8.220
Prueba Stroop condición C ^c	.149	.700	-2.187	109	.031*	-4.206
SDMT	.407	.525	-2.376	109	.019*	-5.498
Fluidez semántica (Animales)	1.269	.262	-2.116	109	.037*	-1.884
Fluidez semántica (Frutas)	.034	.854	-1.792	109	.076	-1.228
Fluidez fonológica (Letra A)	3.275	.073	-1.056	109	.293	-.877
Fluidez fonológica (Letra F)	.887	.348	-2.388	109	.019*	-1.620

Nota: En seis de las nueve tareas cognitivas aplicadas, los PEH tuvieron un nivel de funcionamiento menor que los NPEH, estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Pruebas t. PEH=Portadores de la enfermedad de Huntington; NPEH=No portadores de la enfermedad de Huntington; MMSE= Mini Examen del Estado Mental; SDMT= Test de Símbolos y Dígitos.

^aLectura de palabras. ^bDenominación de colores. ^cInterferencia color-palabra.

*p< 0.05.

Comparación del funcionamiento cognitivo de PEH y NPEH

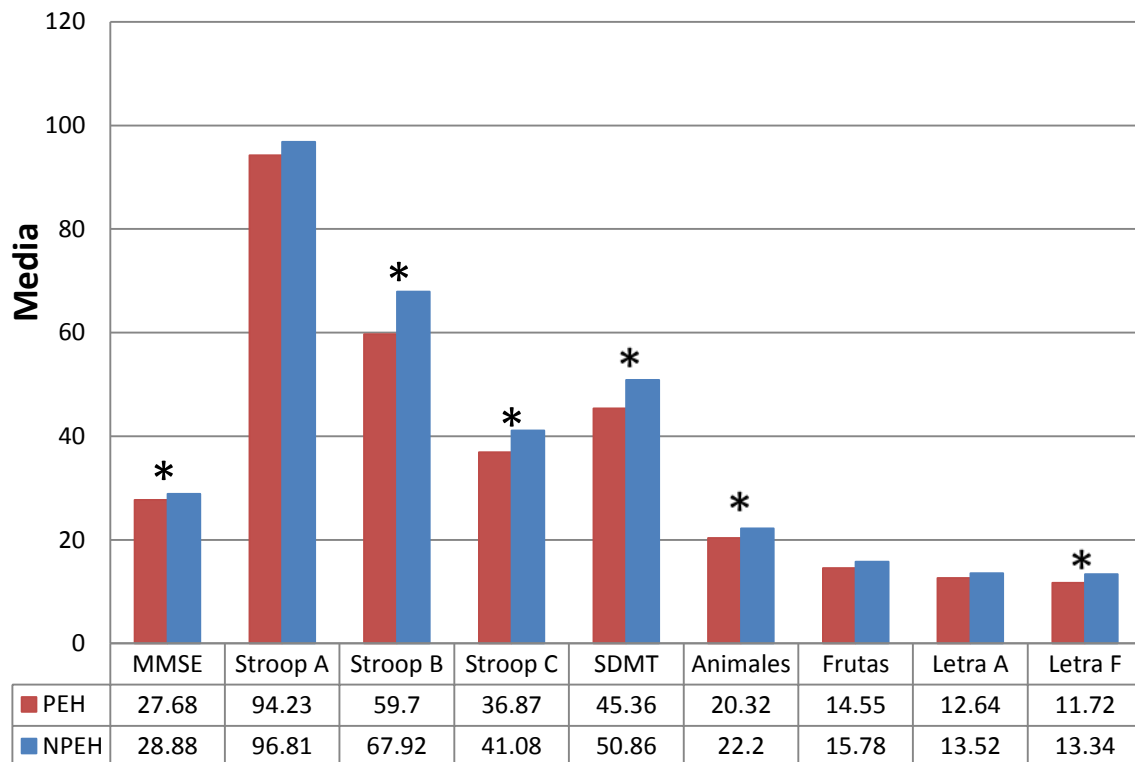


Figura 4. Comparación de medias del funcionamiento cognitivo de PEH y NPEH. Se señalan los resultados estadísticamente significativos mediante el símbolo (*) ($p < 0.05$) y las medias de cada grupo se indican en la tabla inferior. PEH=Portadores de la enfermedad de Huntington; NPEH=No portadores de la enfermedad de Huntington; MMSE= Mini Examen del Estado Mental; SDMT= Test de Símbolos y Dígitos.

Capítulo VI. Discusión

6.1 Funcionamiento cognitivo global

En esta investigación se encontró que el funcionamiento cognitivo global medio para el grupo de NPEH es de 28.88 y para el de PEH es de 27.68, una diferencia estadísticamente significativa. La media de ambos grupos, se encuentra dentro de los rangos de funcionamiento cognitivo normal, ningún sujeto obtuvo menos de 23 puntos (de haber sido así, indicaría demencia), punto de corte recomendado para la población hispano hablante (Ostrosky, López, & Ardila, 1999).

Aunque sí se esperaba un funcionamiento cognitivo dentro del rango normal para ambos grupos, no se esperaba que la diferencia fuera estadísticamente significativa. Esto contrasta con los resultados de la mayoría de los estudios existentes, en los cuales se observa que tanto el grupo de NPEH como el de PEH tienen un funcionamiento cognitivo similar, sin diferencias significativas y dentro de los rangos normales (Dumas, 2012; Lemiere et al., 2002).

Una razón para esta discrepancia puede estar relacionada con la variable tiempo/edad estimado de inicio de la fase manifiesta. Esta variable ha sido considerada con mayor frecuencia en los estudios más recientes, y se presenta de diversas formas. Se divide a los grupos de PEH en aquellos con una probabilidad alta, media o baja de desarrollar la EH manifiesta dentro de los próximos 5 años; o bien, mediante una fórmula matemática, que considera la edad del sujeto en el momento de la evaluación clínica y el número de repetidos del triplete CAG, se estima la edad en la que se iniciará la fase manifiesta; otra forma consiste en evaluar la cognición de PEH y hacer un seguimiento de varias años hasta que da inicio la fase manifiesta, entonces se realiza un análisis retrospectivo de los datos que se tomaron cuando todos los sujetos eran PEH, y se

comparan los puntajes obtenidos de aquellos que ya pasaron a la fase manifiesta considerándolos como PEH de inicio cercano, con los que aún no, considerándolos como PEH de inicio lejano (Brandt et al., 2008; Rupp et al., 2010; Verny et al., 2007). Se ha observado que las investigaciones que no controlan esta variable, no suelen encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el funcionamiento global de PEH y NPEH (Lemiere et al., 2002). Cuando esta variable es controlada, se han encontrado diferencias entre el funcionamiento de NPEH y PEH; los PEH con probabilidad de inicio cercano de la fase manifiesta, se desempeñan a un nivel menor que los PEH con probabilidad de inicio lejano de la fase manifiesta (Lemiere et al., 2002; Verny et al., 2007).

Con el uso del MMSE, se ha observado que el funcionamiento cognitivo global varía en función de la probabilidad estimada de inicio, dentro de los próximos 5 años, de la fase manifiesta. Estos cambios en el funcionamiento cognitivo global de PEH son sutiles, se encuentran dentro del rango normal y progresan con el transcurso de la EH (Verny et al., 2007)

Por lo tanto, en esta investigación, el resultado significativo en el funcionamiento cognitivo global podría indicar que parte de los sujetos de la muestra (aquellos con un puntaje más bajo), se encuentran cerca de la fase manifiesta de EH, lo cual podría confirmarse con un seguimiento de estos pacientes y con la aplicación de pruebas más sensibles para la detección y medición de la progresión del deterioro cognitivo global. En línea con estos resultados, se ha encontrado disminución del volumen de materia gris y sustancia blanca en los PEH, la cual es más severa en los sujetos cercanos al inicio de la fase manifiesta de EH (Stoffers et al., 2010). Además, estas disminuciones se han correlacionado con el declive cognitivo (Berlinger et al., 2005; Paulsen et al., 2010). También se ha encontrado que las puntuaciones del MMSE se

correlacionan con la disminución en el volumen del caudado, la cual es observable desde las etapas prediagnósticas de la EH (Montoya et al., 2006; Paulsen et al., 2014).

6.2 Velocidad de procesamiento

La velocidad de procesamiento fue evaluada por tres tareas cognitivas, sólo dos de ellas resultaron significativas: SDMT y la condición de denominación de colores de la Prueba Stroop. La condición no significativa fue la de lectura de palabras de la Prueba Stroop. Debido a que la velocidad de procesamiento es una de las primeras funciones que sufre alteraciones en el periodo de PEH, y al hecho de que la Prueba Stroop ha demostrado ser sensible a las deficiencias neuropsicológicas tanto en PEH como en pacientes con EH, se esperaban resultados significativos en las tres tareas cognitivas (Peavy et al., 2010). El hecho de que no sea así, podría explicarse por varias razones. La primera de ellas, es que las pruebas pueden verse afectadas por componentes de rendimiento diferentes, a pesar de que se han usado en EH para evaluar una misma característica cognitiva. Es decir, pueden no ser completamente equivalentes para evaluar un mismo proceso cognitivo, por lo que es necesario investigación al respecto (Lemiere et al., 2002). Tal es el caso de la condición de lectura de palabras de la Prueba Stroop en la cual subyace un proceso con un mayor grado de automaticidad, mientras que la condición de nominación de color, aunque también tiene cierto grado de automaticidad, requiere niveles mayores de atención (Stroop, 1935). Se ha observado que las respuestas automáticas, que se ven reflejadas en el rendimiento de la condición de lectura, se deterioran en mayor grado hasta el estadio II de la EH, mientras que en las dos condiciones restantes se observa un deterioro desde los estadios más tempranos e incluso en PEH (Paulsen et al., 2014; Snowden, Craufurd, Griffiths, Thompson, Neavy, 2001).

Por otro lado, también se ha encontrado un desempeño menor en PEH, en todas las condiciones de la Prueba Stroop. En estos estudios, la variable tiempo estimado de inicio de la fase manifiesta de EH fue controlada, encontrándose que los puntajes de la Prueba Stroop varían en función de ésta (Paulsen et al., 2014; Rupp et al., 2010; Verny et al., 2007), por lo que es posible que si existe un declive muy sutil en la condición de lectura de palabras (automatización) en el desempeño de algunos sujetos, éste no sea visible porque termina promediándose con los puntajes del resto de la muestra.

Con respecto a la condición de denominación de colores de la Prueba Stroop y el SDMT, aunque los resultados fueron significativos, son tareas en las que influyen más de un proceso cognitivo; en la primera, automatización, atención y velocidad de procesamiento (Rivera et al., 2015); en la segunda, atención, rastreo visual, memoria, velocidad de procesamiento y coordinación visuo-motora (Arango et al., 2015; Lemiére et al., 2002). El uso de pruebas para medir el funcionamiento de otros dominios cognitivos permitiría una mejor descripción de las características afectadas y su interacción, en los PEH. Aunque, no debe dejarse de lado la sensibilidad de estas pruebas, en especial, la del SDMT, que ha sido señalado como el marcador clínico de tipo cognitivo, más fuerte para evaluar la progresión pre-manifiesta de la EH y las alteraciones en velocidad de procesamiento (Paulsen et al., 2014).

La reducción del volumen total del cuerpo estriado y la sustancia blanca frontal se ha correlacionado con el desempeño deficiente de las pruebas SDMT y Prueba de Stroop, tanto en PEH como en pacientes EH (Paulsen et al., 2010). Además, el desempeño deficiente de SDMT se ha relacionado con un adelgazamiento cortical de la corteza prefrontal en PEH (Harrington et al., 2014), mientras que la ejecución deficiente en la condición de lectura y denominación se atribuye principalmente a alteraciones de los ganglios basales, en particular del putamen, debido

a su participación en la automatización de tareas, estructura en la cual se observa atrofia desde la etapa prodrómica de la EH (Snowden et al., 2001; Thompson et al., 2010).

6.3 Inhibición

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en concordancia con la hipótesis planteada. La Prueba de Interferencia de Stroop ha sido de las más utilizadas para evaluar funciones ejecutivas y de las más sensibles a la progresión del deterioro cognitivo en PEH (Lemiere et al., 2002; Rupp et al., 2010; Witjes-Ané et al., 2007). Como ya se mencionó, los puntajes en esta tarea se han correlacionado con la disminución del volumen total estriatal y de la sustancia blanca frontal en PEH (Paulsen et al., 2010). Además, se sabe que para el logro de la condición de interferencia se requiere de la activación de la corteza cingulada anterior, la cual se ve afectada en la EH (Lezak et al., 2012; Thu et al., 2010).

6.4 Flexibilidad cognitiva

Se encontraron resultados estadísticamente significativos en una prueba de fluidez semántica, categoría Animales, y en una de fluidez fonológica, letra F. Para la categoría Frutas y letra A, no se hallaron diferencias significativas. Los resultados concuerdan parcialmente con la hipótesis planteada, pues se esperaba que todas las pruebas, al evaluar el mismo proceso cognitivo, fueran estadísticamente significativas. Sin embargo, no fue lo que se observó. Una posible explicación es la siguiente: de manera general, en estas pruebas participan procesos atencionales, ejecutivos y semánticos, que tienen una activación diferencial dependiendo del tipo de fluidez que se evalúe. Además, el nivel de productividad de palabras está relacionado con la disponibilidad léxica de cada prueba. Dentro de las pruebas de fluidez semántica, la categoría Animales tiene una mayor disponibilidad léxica que la categoría frutas; mientras que dentro de

las pruebas de fluidez fonológica, letra F tiene una mayor disponibilidad léxica que letra A (Marino & Alderete, 2009).

En otro estudio con PEH, se encontró que la categoría Animales sí presentó diferencias significativas, más no la letra P (Verny et al., 2007), lo cual también podría relacionarse con las variaciones en la actividad cognitiva que exige cada una de las pruebas de fluidez verbal. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones de PEH no se aplica más de una prueba de fluidez semántica y una de fluidez fonológica, o bien, no se reporta la categoría o letra que se usó o que resultó significativa (Henry, Crawford, & Phillips, 2005; Lemiere et al., 2004; Witjes-Ané et al., 2007), por lo que no se ha confirmado si los resultados divergentes se deben al tipo de prueba de fluidez verbal utilizada. En la enfermedad de Parkinson, sí se ha reportado que ciertas categorías son más sensibles que otras al deterioro cognitivo específico del padecimiento (Marino & Alderete, 2009). La investigación en esta área podría aportar marcadores clínicos más sensibles y específicos a la progresión de la EH.

También, al ser pruebas que tienen un tiempo limitado para responder, la velocidad de procesamiento es un factor importante que impacta en el rendimiento (Marino & Alderete, 2009). Por lo tanto, es posible que una deficiencia en la productividad de palabras sea más evidente en las pruebas con mayor disponibilidad léxica, en sujetos en los que además está afectada la velocidad de procesamiento. En este sentido, se debe considerar la posibilidad de que las deficiencias en fluidez verbal no reflejen alteraciones en las funciones ejecutivas, sino que sea un problema secundario a la disminución en la velocidad de procesamiento en PEH (Henry et al., 2005).

Por otro lado, los resultados de esta investigación coinciden con las deficiencias en fluidez fonológica y semántica de PEH, encontradas en otros estudios. Además, se ha observado

que la variable tiempo estimado de inicio de la fase manifiesta de EH se relaciona con el desempeño en estas pruebas, es decir, quienes se encuentran más cerca de esta fase, tienen un rendimiento menor que quienes se encuentran lejos (Henry et al., 2005).

La disminución del volumen total del estriado, al igual que la atrofia en la corteza frontal, se ha relacionado con deficiencias en el desempeño de pruebas de fluidez verbal en PEH (Lezak et al., 2012; Paulsen et al., 2010).

De acuerdo a las investigaciones precedentes descritas a lo largo de esta investigación (Lezak et al., 2012; Montoya et al., 2006; Paulsen et al., 2010; Thu et al., 2010) es posible que las alteraciones cognitivas que se observaron se deriven de afectaciones de la función del estriado y de los circuitos fronto-estriatales, como resultado secundario de la pérdida de las proyecciones del estriado a la corteza cerebral. Para corroborar esta información, son necesarios estudios que incluyan imágenes cerebrales de las estructuras afectadas. Sin embargo, es importante resaltar que el estriado tiene un papel importante en la disfunción cognitiva (atención, velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas) de los PEH, al ser parte de una arquitectura neuronal compleja que interconecta las regiones corticales y los ganglios basales (Montoya et al., 2006).

6.5 Limitaciones

Las limitaciones del estudio son: (1) no se controló la variable tiempo estimado de inicio de la fase manifiesta de la EH, a favor de conservar un número mayor de sujetos en cada grupo; (2) los procesos cognitivos evaluados, aunque son los más representativos de las alteraciones cognitivas en la fase prodrómica de EH, son únicamente tres, por lo que es necesario ampliar la evaluación a otras funciones cognitivas para conocer el perfil completo de las alteraciones y su interacción.

6.6 Perspectivas

Futuras investigaciones deben usar pruebas neuropsicológicas que evalúen un mayor número de dominios cognitivos, con la finalidad de obtener un perfil completo de las alteraciones en PEH, analizar su interacción y determinar con claridad las afectaciones cognitivas primarias. No es recomendable descartar las pruebas usadas en este estudio, ya que son altamente sensibles a las alteraciones cognitivas leves. También debe considerarse el uso de diferentes pruebas de fluidez verbal, pues podrían ser un marcador clínico específico y sensible a la progresión de la EH.

Asimismo, debe controlarse la variable tiempo estimado de inicio de la fase manifiesta de la EH. Y es recomendable, además de comparar a PEH y NPEH, analizar si existe alguna correlación entre los puntajes obtenidos en las pruebas cognitivas y el tiempo estimado de inicio de la fase manifiesta, pues permite describir la progresión del deterioro cognitivo en PEH, detectando alteraciones sutiles.

De igual modo, una investigación longitudinal y que incluya imágenes cerebrales, es necesaria para corroborar los hallazgos de los estudios transversales.

Capítulo VII. Conclusiones

En la enfermedad de Huntington, existen alteraciones cognitivas desde la fase prodrómica. Entre los procesos más afectados se encuentran la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas.

El funcionamiento cognitivo global presentó diferencias significativas dentro del rango de desempeño normal, lo que podría indicar que parte de la muestra se encuentra cerca del inicio de la fase manifiesta de la EH.

La velocidad de procesamiento se vio disminuida, sin embargo, esta alteración podría tener diferentes explicaciones, bien podría deberse a una afectación de la velocidad en sí, o a una dificultad en la automatización de tareas sencillas. En este estudio, la condición más automática de la Prueba Stroop no presentó diferencias significativas entre los PEH y los NPEH, por lo que se concluye que sí existe una alteración directa de la velocidad de procesamiento en PEH.

La función ejecutiva “flexibilidad cognitiva” también se vio afectada. Sin embargo, esta alteración podría deberse tanto a la disminución de la velocidad de procesamiento, puesto que es una prueba de tiempo limitado, o bien, a la afectación directa del proceso evaluado. Por lo que sería conveniente utilizar una prueba de flexibilidad cognitiva que permita descartar el impacto de la velocidad de procesamiento, para conocer cuál es la alteración primaria. Aunque, los hallazgos en otras investigaciones han demostrado que sí existe una afectación de esta función ejecutiva.

La función ejecutiva “inhibición” se encontró alterada en los PEH.

De acuerdo a los antecedentes descritos, las afectaciones de estos tres procesos cognitivos podrían ser consecuencia de la atrofia del circuito fronto-estriatal, comprometido desde la fase

prodrómica de la enfermedad de Huntington. Para corroborarlo se necesitan estudios que incluyan imágenes cerebrales de las estructuras involucradas.

Una mejor descripción de las alteraciones cognitivas en PEH es posible con: el control de la variable tiempo de inicio estimado para la fase manifiesta de la EH, abarcando más dominios cognitivos, adicionando el uso de pruebas neuropsicológicas con mayor especificidad y estudios de imagen cerebral.

Referencias

- Alonso, M. E., Ochoa, A., Sosa, A. L., Rodríguez, Y., Chávez, M., Boll, C., . . . Rasmussen, A. (2009). Presymptomatic Diagnosis in Huntington's Disease: The Mexican Experience. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 717-720.
- Anderson, K., & Marder, K. (2001). An Overview of Psychiatric Symptoms in Huntington's Disease. *Current Psychiatry Reports*, 379-388.
- Arango, J., Iglesias, J., & Lopera, F. (2003). Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Revista de Neurología*, 758-765.
- Arango-Lasprilla, J. C., Rivera, D., Rodríguez, G., Garza, M. T., Galarza del Angel, J., Rodríguez, W., . . . Perrin, P. B. (2015). Symbol Digit Modalities Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 625-638.
- Ardila, A., & Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología Clínica*. Ciudad de México: El Manual Moderno.
- Ardila, A., Arocho, J., Labos, E., & Rodríguez, W. (2015). Diccionario de Neuropsicología. 3185-3124.
- Arroyave, P., & Riveros, M. (2006). Enfermedad de Huntington. *Universitas Médica*, 121-130. *Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington I.A.P.* (03 de 08 de 2017). Obtenido de <http://www.huntingtonmexico.org/seccion.php?id=4>
- Aziz, N. A., Anguelova, G. V., Marinus, J., Lammers, G. J., & Ross, R. A. (2010). Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 345-350.

- Aziz, N. A., Swaab, D. F., Pijl, H., & Roos, R. A. (2007). Hypothalamic dysfunction and neuroendocrine and metabolic alterations in Huntington disease: clinical consequences and therapeutic implications. *Reviews in the neurosciences*, 223-251.
- Bates, G., Tabrizi, S., & Jones, L. (2014). *Huntington's Disease. Oxford Monographs on Medical Genetics*. Oxford: Oxford University Press.
- Berlinger, L., Nopoulos, P. C., Jorge, R. E., Langbehn, D. R., Mikos, A. E., Moser, D. J., & Paulsen, J. S. (2005). White matter volume and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 102-107.
- Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (20 de 01 de 2019). *Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos*. Obtenido de <https://www.nlm.nih.gov/>
- Biglan, K., Ross, C., Langbehn, D., Aylward, E., Stout, J., Queller, S., . . . Paulsen, J. (2009). Motor Abnormalities in Premanifest Persons with Huntington's Disease: The PREDICT-HD Study. *Movement Disorders*, 1763–1772.
- Boll, C. (2000). Enfermedad de Huntington: características clínicas y diagnóstico. En I. N. Suárez, *Enfermedad de Huntington* (págs. 5-21). México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Brandt, J., Inscore, A., Ward, J., Shpritz, B., Rosenblatt, A., Margolis, R., & Ross, C. (2008). Neuropsychological deficits in Huntington's disease gene carriers and correlates of early "conversion". *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 466-472.
- Brooks, S., & Stein, D. (2015). A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 261-279.
- Brown, T. (2008). *Genomas*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Clínica Universidad de Navarra. (10 de Enero de 2019). Obtenido de Diccionario Médico.

Clínica Universidad de Navarra: <https://www.cun.es/diccionario-medico>

Craufurd, D., & Snowden, J. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. En G. Bates , P. Harper, & L. Jones , *Huntington's disease*. (págs. 62-94). New York: Oxford University Press.

Crawford, H., Hobbs, N., Keogh, R., Langbehn, D., Frost, C., Johnson, H., . . . Scahill, R. (2013). Corpus callosal atrophy in premanifest and early Huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease*, 517-526.

Dale, M., & Van Duijn, E. (2015). Anxiety in Huntington's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 262-271.

De Noreña, D., Ríos, M., Bombín, I., Sánchez, I., García, A., & Tirapu, J. (2010). Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral adquirido (I): atención, velocidad de procesamiento, memoria y lenguaje. *Revista de Neurología*, 687-698.

De Tommaso, M., Difruscolo, O., Sciricchio, V., Specchio, N., & Livrea, P. (2007). Two years' follow-up of rivastigmine treatment in Huntington disease. . *Clinical neuropharmacology*, 43-46.

Douaud , G., Gaura, V., Riveiro, M., Lethimonier, F., Maroy, R., Vemy, C., . . . Remy, P. (2006). Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 1562-1575.

Dumas, E. M. (2012). *Huntington's disease : functional and structural biomarkers*. Leiden : Leiden University Medical Center.

Eddy, C., Parkinson, E., & Rickards, H. (2016). Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease. *The Lancet Psychiatry*, 1079-1086.

- Estrada, A., & Rebec, G. (2013). Role of cerebral cortex in the neuropathology of Huntington's disease. *Frontiers in neural circuits*, 1-9.
- Flores, J. C., & Ostrosky, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 47-58.
- Flores, J., & Ostrosky, F. (2012). *Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas*. México: El Manual Moderno.
- Frank, S. (2014). Treatment of Huntington's Disease. *Neurotherapeutics*, 153-160.
- Ghosh, R., & Tabrizi, S. (2015). Clinical Aspects of Huntington's Disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 3-31.
- Golden, C. J. (2007). *Stroop, Test de Colores y Palabras: Manual (5° Edición)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Harrington, D., Liu, D., Smith, M., Mills, J., Long, J., Aylward, E., . . . PREDICT-HD . (2014). Neuroanatomical correlates of cognitive functioning in prodromal Huntington disease. *Brain and behavior*, 29-40.
- Harrington, D., Smith, M., Zhang, Y., Carlozzi, N., & Paulsen, J. (2012). Cognitive domains that predict time to diagnosis in prodromal Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 612-619.
- Henley, S., Wild, E., Hobbs, N., Warren, J., Frost, C., Scahill, R., . . . Tabrizi, S. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, 2152-2160.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2005). A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Deficits in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, 243-252.

- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGrawHill.
- Huntington Study Group . (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Movement Disorders*, 136-142.
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía . (03 de 08 de 2017). Obtenido de <http://www.innn.salud.gob.mx/interior/atencionapacientes/padecimientos/huntington.html>
- Institutos Nacionales de la Salud, I. N. (10 de 01 de 2019). *Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano*. Obtenido de Glosario Hablado de Términos Genéticos: <https://www.genome.gov/glossarys/index.cfm?id=107>
- International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. (1994). Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology*, 1533-1536.
- Jiménez, F. J., Alonso, H., Luquin , M. R., & Burguera, J. A. (2007). Trastornos del movimiento (III): síndromes coreicos y distonía. *Medicine*, 4741-4752.
- Kassubek, J., Juengling, F., Ecker, D., & Landwehrmeyer, G. (2004). Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cerebral Cortex*, 846-853.
- Kiebertz, K., McDonald, M., Shih, C., Feigin, A., Steinberg, K., Bordwell, K., . . . Gusella, J. (1994). Trinucleotide repeat length and progression of illness in Huntington's disease. *Journal of medical genetics*, 872-874.
- Kirkwood, S. C., Siemers, E., Hodes, M. E., Conneally, P. M., Christian, J. C., & Foroud, T. (2000). Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 773-779.

- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2002). Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131-141.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation. A longitudinal follow-up study. *Journal of neurology*, 935-942.
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Nueva York: Oxford University Press.
- López del Val, L. J., & Burguera, J. (2010). *Enfermedad de Huntington: claves y respuestas para un desafío singular*. Madrid: Médica Panamericana.
- Marino, J. C., & Alderete, A. M. (2009). Variación de la actividad cognitiva en diferentes tipos de pruebas de fluidez verbal. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 179-192.
- Martín, R., Hernández, S., Rodríguez, C., García, E., Díaz, A., & Jiménez, J. E. (2012). Datos normativos para el Test de Stroop: patrón de desarrollo de la inhibición y formas alternativas para su evaluación. *European Journal of Education and Psychology*, 39-51.
- Mitchell, A. J. (2017). The Mini-Mental State Examination (MMSE): Update on Its Diagnostic Accuracy and Clinical Utility for Cognitive Disorders. En A. J. Mitchell, *Cognitive Screening Instruments*. (págs. 37-48). Springer International Publishing.
- Montoya, A., Price, B., Menear, M., & Lepage, M. (2006). Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 21-29.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & Van Huijzen, C. (2009). *El sistema nervioso central humano*. Madrid: Médica Panamericana.

- Novak, M. J., & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: clinical presentation and treatment. *International Review of Neurobiology*, 297-323.
- Olabarrieta-Landa, L., Rivera, D., Galarza-del-Angel, J., Garza, M. T., Saracho, C. P., Rodríguez, W., . . . Arango-Lasprilla, J. C. (2015). Verbal Fluency Tests: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 515-561.
- Ostrosky, F., López, G., & Ardila, A. (1999). Influencias de la edad y de la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination) en una población hispano-hablante. *Salud Mental*, 20-26.
- Papp, K., Kaplan, R., & Snyder, P. (2011). Biological markers of cognition in prodromal Huntington's disease: A review. *Brain and Cognition*, 280-291.
- Papp, K., Snyder, P., Mills, J., Duff, K., Westervelt, H., Long, J., . . . Paulsen, J. (2013). Measuring Executive Dysfunction Longitudinally and in Relation to Genetic Burden, Brain Volumetrics, and Depression in Prodromal Huntington Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 156-168.
- Paulsen, J. (2011). Cognitive Impairment in Huntington Disease: Diagnosis and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 474-483.
- Paulsen, J. S., Hoth, K. F., Nehl, C., & Stierman, L. (2005). Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *American Journal of Psychiatry*, 725-731.
- Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Aylward, E., Ross, C. A., Nance, M., . . . The Predictive-HD Investigators and Coordinators, H. (2008). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 874-880.

- Paulsen, J. S., Long, J. D., Johnson, H. J., Aylward, E. H., Ross, C. A., Williams, J. K., . . . The Predict-HD Study Group. (2014). Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: a decade of the Predict-HD study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 1-11.
- Paulsen, J. S., Nopoulos, P. C., Aylward, E., Ross, C. A., Johnson, H., Magnotta, V. A., . . . The Predict-HD Study Group. (2010). Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Research Bulletin*, 201–207.
- Paulsen, J., Ready, R., Hamilton, J., Mega, M., & Cummings, J. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 310-314.
- Peavy, G., Jacobson, M., Goldstein, J., Hamilton, J., Kane, A., Gamst, A., . . . Corey, J. (2010). Cognitive and Functional Decline in Huntington's Disease: Dementia Criteria Revisited. *Movement Disorders*, 1163–1169.
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. España: McGrawHill.
- Reilmann, R., Leavitt, B. R., & Ross, C. A. (2014). Diagnostic Criteria for Huntington's Disease Based on Natural History. *Movement Disorders*, 1335-1341.
- Reiner, A., Dragatsis, I., & Dietrich, P. (2011). Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *International review of neurobiology*, 325-372.
- Rembao, D. (2000). Neuropatología. En I. N. Suárez, *Enfermedad de Huntington* (págs. 57-66). México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Rivera, D., Perrin, P., Stevens, L., Garza, M., Weil, C., Saracho, C., . . . Arango-Lasprilla, J. C. (2015). Stroop Color-Word Interference Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 591-624.

- Rodríguez, J. M., Díaz, Y. V., Rojas, Y., Rodríguez, Y., & Núñez, E. (2013). Actualización en enfermedad de Huntington. *Correo Científico Médico*, 546-557.
- Roos, R. (2014). Clinical Neurology. En G. Bates, S. Tabrizi, & L. Jones, *Huntington's Disease* (págs. 25-35). Oxford: Oxford University Press.
- Roos, R. A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet journal of rare diseases*, 40.
- Rosales, M. A., & Barros, P. (2008). Diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington. *Gaceta Médica de México*, 271-273.
- Ross, C. A., Aylward, E. H., Wild, E. J., Langbehn, D. R., Long, J. D., Warner, J. H., . . . Tabrizi, S. J. (2014). Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics . *Nature Reviews. Neurology* , 1-13.
- Rot, U., Kobal, J., Sever, A., Pirtošek, Z., & Mesec, A. (2002). Rivastigmine in the treatment of Huntington's disease. . *European journal of neurology*, 689-690.
- Rubinsztein, D. C. (2002). Lessons from animal models of Huntington's disease. *Trends in Genetics*, 202-209.
- Rubio, E., Lázaro, A., Martínez, T., & Magallón, R. (2009). Enfermedades crónicas y deterioro funcional para las actividades de la vida diaria en población mayor no institucionalizada. . *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 244-250.
- Rupp, J., Blekher, T., Jackson, J., Beristain, X., Marshall, J., Hui, S., . . . Foroud, T. (2010). Progression in prediagnostic Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 379-384.
- Shoulson, I., & Fahn, S. (1979). Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology*, 1-3.

- Snowden, J., Craufurd, D., Griffiths, H., Thompson, J., & Neary, D. (2001). Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 33-44.
- Snowden, J., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 133-145.
- Solomon, A., Stout, J., Johnson, S., Langbehn, D., Aylward, E., Brandt, J., . . . Paulsen, J. (2007). Verbal episodic memory declines prior to diagnosis in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 1767-1776.
- Soneson, C., Fontes, M., Zhou, Y., Denisov, V., Paulsen, J., Kirik, D., & Petersén, A. (2010). Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiology of Disease*, 531-543.
- Sternberg, R. J. (2011). *Psicología cognoscitiva* (Quinta ed.). México: Cengage Learning.
- Stoffers, D., Sheldon, S., Kuperman, J. M., Goldstein, J., Corey-Bloom, J., & Aron, A. R. (2010). Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease. An MRI study. *Neurology*, 1208-1216.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 643-662.
- Tarrats, R. M. (2000). Nutrición y Enfermedad de Huntington. En I. N. Suárez, *Enfermedad de Huntington* (págs. 99-107). México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Thompson, J. C., Harris, J., Sollom, A. C., Stopford, C. L., Howard, E., Snowden, J. S., & Craufurd, D. (2012). Longitudinal Evaluation of Neuropsychiatric Symptoms in

- Huntington's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* , 53–60.
- Thompson, J., Poliakoff, E., Sollom, A., Howard, E., Craufurd, D., & Snowden, J. (2010). Automaticity and attention in Huntington's disease: When two hands are not better than one. *Neuropsychologia*, 171–178.
- Thu, D., Oorschot, D., Tippett, L., Nana, A., Hogg, V., Synek, B., . . . Faull, R. (2010). Cell loss in the motor and cingulate cortex correlates with symptomatology in Huntington's disease. *Brain*, 1094-1110.
- Tirapu, J., & Muñoz, J. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 475-484.
- Universidad de Virginia. (20 de 01 de 2019). *Universidad de Virginia*. Obtenido de <http://www.virginia.edu/>
- Vázquez, F., Rodríguez, E., & Arés, A. (2009). Actualización en coreas. *Revista de Neurología*, 11-16.
- Velázquez, A. (2004). *Lo que somos y el genoma humano. Desvelando nuestra identidad*. Ciudad de México: Fondo de Cultura Económica.
- Venuto, C. S., McGarry, A., Ma, Q., & Kieburz, K. (2012). Pharmacologic Approaches to the Treatment of Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 31-41.
- Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M. C., Gohier, B., Scherer, C., . . . Le Gall, D. (2007). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, 1344-1350.
- Vonsattel, J., Keller, C., & Amaya, M. (2008). Neuropathology of Huntington's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 559-618.

- Wahlin, T.-B. R., Lundin, A., & Dear, K. (2007). Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease. *Neuropsychology*, 31-44.
- Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *The Lancet*, 218-228.
- Weir, D., Sturrock, A., & Leavitt, B. (2011). Development of biomarkers for Huntington's disease. *The Lancet Neurology*, 573-590.
- Witjes-Ané, M.-N. W., Mertens, B., van Vugt, J. P., Bachoud-Lévi, A.-C., van Ommen, G.-J. B., & Roos, R. A. (2007). Longitudinal Evaluation of Presymptomatic carriers of Huntington's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 310-317.
- Witjes-Ané, M.-N. W., Vegter-van der Vlis, M., van Vugt, J. P., Lanser, J. B., Hermans, J., Zwinderman, A. H., . . . Roos, R. A. (2003). Cognitive and motor functioning in gene carriers for Huntington's disease: a baseline study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 7-16.