



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Caracterización de la impulsividad en pacientes colombianos con enfermedad de Huntington

Lesly Alejandra Colmenares

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2019

Caracterización de la impulsividad en pacientes colombianos con enfermedad de Huntington

Lesly Alejandra Colmenares Becerra

Trabajo de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Neurología clínica

Director (a):

Doctor: William Fernández Escobar

Co-investigadores: Carolina Rodríguez Álvarez, MD

Línea de Investigación:

Trastornos del Movimiento

Grupo de Investigación:

Neurología de Movimientos anormales

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2019

A mi Padre

Hernando Colmenares Salamanca

(21 de mayo 1956-12 de noviembre 2014)

*Él fue la razón para iniciar este viaje, su
ausencia es el recordatorio de lo fugaz que es
la vida. Para ti Papito Hernando, te entrego el
fruto de mis esfuerzos.*

Agradecimientos

Mi gratitud a mi familia, a mi madre por su ayuda durante estos 4 años de estudio, a mis hermanos por su compañía y a mi esposo David quien con amor me motivo a entregar lo mejor de mí para cada uno de mis pacientes; Mi gratitud eterna el Doctor William Fernández Escobar, por enseñarme con tanta dedicación el maravilloso mundo de los trastornos del movimiento con su línea de investigación en Movimiento Anormales de la que hago parte desde el año 2008; A mi colega y amiga Carolina Rodríguez Álvarez, egresada del programa de neurología, quien realizo la primera parte de este proyecto y a lo largo de estos años me acompaño y aconsejo para poder llegar a este punto. A mi alma mater, la Universidad Nacional de Colombia que ha sido mi casa por los últimos 14 años.

A mis profesores de Neurología Clínica quienes desde los primeros días de mi pregrado en la carrera de Medicina en la Universidad Nacional, me inculcaron los valores necesarios para ser un buen médico y como con los años seguir preparándome para ser una Neuróloga integral. A mis compañeros de residencia en Neurología Clínica por hacer este trabajo posible con su compañía en las brigadas de valoración y por su amistad. Por último, pero no menos importante a mis pacientes que con sus historias de vida, me enseñaron como seguir adelante a pesar de la adversidad, recibiendo cada día con una sonrisa.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Huntington, tiene síntomas no motores y también tienen impacto en la calidad de vida, la impulsividad es un aspecto del comportamiento que influye en la personalidad y en la toma de decisiones.

Objetivos: Describir la impulsividad en pacientes con enfermedad de Huntington, correlacionarla con la magnitud de la carga genética y los síntomas motores, depresión y riesgo de suicidio; Comparar los niveles de impulsividad entre pacientes sintomáticos y asintomáticos

Metodología: Estudio analítico de corte transversal, pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Huntington se aplicaron escalas de impulsividad y capacidad de inhibición, síntomas depresivos y de suicidio, examen cognitivo y motor y cuantificación de tripletas CAG en el cromosoma 4.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes, edad promedio de 46,6 años, 55% hombres. 65% con síntomas motores. No diferencias en la impulsividad entre sintomáticos vs asintomáticos. El 50% de los pacientes fueron impulsivos (Barrat BIS-11). Se observó una correlación positiva alta entre la depresión y la impulsividad, con una p significativa ($p=0,000$).

Conclusión: La impulsividad en pacientes con enfermedad de Huntington y su relación con la carga genética, no se pudo demostrar con los datos obtenidos del presente estudio, se encontró una relación positiva alta con la depresión y la impulsividad. Los pacientes asintomáticos también mostraron impulsividad y no se encontraron diferencias entre el grupo sintomáticos versus asintomáticos. Ninguna de las otras correlaciones, alcanzaron significancia estadística. Este estudio logro mostrar que la depresión y la impulsividad son síntomas no motores importantes en los pacientes con esta patología.

Palabras clave: (Impulsividad, Enfermedad de Huntington, Neurodegenerativa, Corea, colombianos).

Abstract

Introduction: Huntington's disease, has non-motor symptoms and also impact on the quality of life, impulsivity is an aspect of behavior that influences personality and decision making.

Objectives: To describe impulsivity in patients with Huntington's disease, correlate it with the magnitude of the genetic load and motor symptoms, depression and risk of suicide; Compare impulsivity levels between symptomatic and asymptomatic patients

Methodology: Cross-sectional analytical study, adult patients diagnosed with Huntington's disease, scales of impulsivity and inhibition capacity, depressive and suicidal symptoms, cognitive and motor examination and quantification of CAG triplets on chromosome 4 were applied.

Results: Forty patients were included, average age of 46.6 years, 55% men. 65% with motor symptoms. No differences in impulsivity between symptomatic vs asymptomatic. 50% of the patients were impulsive (Barrat BIS-11). A high positive correlation was observed between depression and impulsivity, with a significant p ($p = 0.000$).

Conclusion: Impulsivity in patients with Huntington's disease and its relationship with the genetic load could not be demonstrated with the data obtained from the present study, a high positive relationship with depression and impulsivity was found. Asymptomatic patients also showed impulsivity and no differences were found between the symptomatic group versus the asymptomatic group. None of the other correlations reached statistical significance. This study shows that depression and impulsivity are important non motor symptoms in patients with this pathology

Keywords: Impulsivity, Huntington disease, Chorea, Colombian, Neurodegenerative.

Contenido

Resumen	IX
Abstract	X
Contenido	XI
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Introducción	1
1. Enfermedad de Huntington	3
1.1 Historia.....	3
1.2 Epidemiología	6
1.3 Etiología y Patogénesis	7
1.4 Historia Natural de la Enfermedad.....	8
1.5 Diagnóstico	11
1.6 Diagnóstico diferencial	15
1.6.1 Condiciones no hereditarias.....	15
1.6.2 Condiciones hereditarias	16
1.7 Tratamiento	17
1.7.1 Tratamiento farmacológico	17
1.7.2 Tratamiento no farmacológico.....	20
1.7.3 Terapias En Investigación.....	20
1.8 Síntomas no motores en la enfermedad de Huntington.....	21
1.8.1 Demencia	22
1.8.2 Depresión	23
1.8.3 Suicidio.....	23
1.8.4 Manía, irritabilidad e impulsividad	23
1.8.5 Síntomas psicóticos.....	24
1.8.6 Síntomas Obsesivos Compulsivos	24
1.8.7 Otros síntomas no motores	24
2. Metodología y resultados	27

2.1	Objetivos	27
2.1.1	Objetivo Primario.....	27
2.1.2	Objetivos Secundarios	27
2.2	Tipo de estudio.....	27
2.3	Criterios de inclusión	27
2.4	Criterios de exclusión	28
2.5	Tamaño de la muestra.....	28
2.6	Mediciones	28
2.7	Análisis estadístico	29
2.8	Consideraciones éticas.....	29
2.9	Resultados	30
3.	Discusión.....	43
4.	Conclusiones y recomendaciones	51
4.1	Conclusiones.....	51
4.2	Recomendaciones.....	52
5.	Anexo A: Formatos de recolección de datos y consentimiento informado.....	53
6.	Bibliografía	65

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: San Ciriaco y la princesa Artemia. Tomado de Marti I JL. Neurología en el arte: Lunwerg; 2007. 234 p.....	4
Figura 2: Tomado de Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. Brain : a journal of neurology. 2016;139(Pt 8):2326-33	5
Figura 3: Tomado de Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. Brain : a journal of neurology. 2016;139(Pt 8):2326-33	5
Figura 4: Tomado de Walker FO. Huntington's disease. Lancet (London, England). 2007;369(9557):218-28.....	6
Figura 5: Tomado Killoran A, Biglan KM, Jankovic J, Eberly S, Kayson E, Oakes D, et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. Neurology. 2013;80(22):2022-7.....	9
Figura 6: Tomado de Walker FO. Huntington's disease. Lancet (London, England). 2007;369(9557):218-28.....	11
Figura 7: Ejemplos de radiomarcadores en PET, para estudio de enfermedad de Huntington. Tomado de Wilson H, Politis M. Molecular Imaging in Huntington's Disease. International review of neurobiology. 2018;142:289-333.....	15
Figura 8: Tomado de Orjuela-Rojas JM, Barrios Vincos GA, Martinez Gallego MA. [Neuropsychiatry Of Movement Disorders]. Revista colombiana de psiquiatria. 2017;46 Suppl 1:59-68.....	22
Figura 9: Distribución de sujetos incluidos en la segunda parte del estudio.....	31
Figura 10: Correlación Impulsividad (Barrat) y Tripletas CAG.....	35
Figura 11: Correlación Escala de Barrat y E. Zung	35
Figura 12: Correlación entre Impulsividad (Barrat) con severidad Motora (UHDRS).....	36
Figura 13: Correlación UHDRS y Hayling test	36
Figura 14: Correlación entre A: Numero de tripletas y edad. B: UHDRS y N° de tripletas, C: Barrat y Hayling. D. UHDRS y MoCA.....	37
Figura 15: Linealidad del modelo.....	39
Figura 16: Normalidad de residuos.....	39
Figura 17: independencia de residuos.....	40
Figura 18: Heterocedasticidad.....	40
Figura 19: Puntos de influencia	41

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1 Signos clínicos en enfermedad de Huntington. Adaptado de Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993	12
Tabla 2: Promedio de edad.....	32
Tabla 3 Características clínicas y demográficas de los pacientes.	32
Tabla 4 Promedios de escalas neuropsicológicas, UHDRS y Tripletas	34
Tabla 5 Correlaciones de variables con Índice de correlación de Pearson.....	34
Tabla 6: Comparación de niveles de impulsividad entre pacientes sintomático y asintomáticos.....	38
Tabla 7 Variables incluidas en el Modelo	38
Tabla 8:Colinealidad de variables	41

Introducción

Por primera vez en el año de 1872 se hacía referencia a un trastorno del movimiento hipercinético, se describía un corea hereditaria, que más adelante sería reconocida por el epónimo de Corea de Huntington, esta es una condición neurodegenerativa en la que no solamente se pueden observar manifestaciones motoras, en los últimos años se han identificados síntomas no motores que se caracterizan por alteraciones cognitivas y cambios comportamentales.

Su patrón de herencia es autosómico dominante y es ocasionado por una expansión anormal de tripletas CAG en el cromosoma 4 que codifican para el gen de la Huntingtina. Las manifestaciones cognitivas, los cambios de personalidad y de comportamiento se describen de forma frecuente pero no específica y dentro de ellos la impulsividad es un aspecto del comportamiento que afecta a los pacientes comprometiendo su capacidad de tomar decisiones y generando un impacto directo en otros rasgos de personalidad. Se han descrito síntomas preclínicos de la enfermedad, entre ellos las manifestaciones cognitivas y comportamentales son los más importantes, incluso hasta ser la única manifestación en pacientes con expansión anormal de tripletas sin síntomas motores o en etapas muy tempranas de la enfermedad, que antes considerábamos como portador asintomático.

Desde hace unos años se empezaron a publicar en la literatura médica descripciones con respecto a la impulsividad en pacientes con enfermedad de Huntington. Nuestro grupo de investigación desde hace 5 años está trabajando en conocer la relación de este síntoma con la gravedad de los signos motores de la enfermedad y a su vez cual es la relación de este, con la cantidad de expansión de las tripletas CAG en el cromosoma 4.

El identificar si existe relación entre la impulsividad como síntoma preclínico de enfermedad de Huntington y la expansión de tripletas, es un paso muy importante para la identificación

temprana de pacientes y así tomar las medidas de seguimiento clínico, prevención de comportamientos de riesgo y anticipar desenlaces no deseados.

Se conocen en nuestro país grupos epidemiológicos con alta prevalencia de la enfermedad, ha sido labor de la Universidad Nacional de Colombia en los últimos años valorar estos pacientes en lugares diversos de nuestra geografía para probar la hipótesis de este estudio, el presente trabajo es continuación del proyecto “Caracterización de la impulsividad medida con la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11) en una muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Huntington “ realizado en el 2017 por la Dra. Carolina Rodríguez y el Dr. William Fernández(1).

1. Enfermedad de Huntington

Enfermedad de Huntington se caracteriza por un conjunto de síntomas motores, cognitivos y comportamentales, todos ellos en el marco de una severa enfermedad neurodegenerativa(2), que es causada por un desorden monogénico autosómico dominante, específicamente un desorden de repetición de trinucleótidos, por expansión de tripletas CAG del exón uno del gen para la proteína anormal Huntingtina (HTT), localizado en el cromosoma 4, produciendo una expansión de poliglutamina en la proteína producida(3). El carácter neurodegenerativo está dado por la susceptibilidad de neuronas corticales o subcorticales al daño por la proteína mutada. (2)

Si bien la mayoría de los casos son hereditarios, un 10- 15 % son esporádicos(4), se sabe que las manifestaciones clínicas de esta enfermedad aparecen cuando el conteo de tripletas es mayor a 35(3), su progresión clínica irremediablemente llevara a la inmovilidad y demencia profundas(5). La edad de inicio de los síntomas es inversamente proporcional al número de tripletas CAG en el cromosoma 4, fenómeno conocido como “anticipación”(2).

1.1 Historia

El recorrido histórico de esta enfermedad tiene dos momentos claves, el primero es la descripción magistral que hizo George Huntington de los pacientes con esta enfermedad en el año de 1872(6) y el segundo es el descubrimiento de la anomalía genética causante de esta enfermedad(4).

Las primeras descripciones de la danza maniaca o del mal de San Vito, ilustran la visión mítica que se tenía de estas condiciones neurológicas. En 1509 Matias Grünewald, realizó en óleo sobre tabla el cuadro “San Ciriaco y la princesa Artemia”, en este se observa como

el santo trata de curar la enfermedad que aquejaba a la joven princesa, ella era la hija del emperador Diocleciano y sufría de movimientos en las extremidades y en el cuello, esto fue atribuido a posesión de malos espíritus, pero probablemente esta fue una de las primeras descripciones de un paciente con corea(8). Incluso entrado el siglo 19, algunas familias con esta condición hereditaria en lugares como Albania eran reconocidos como aquejados por la enfermedad de los inmigrantes “Migrims”(7)



Figura 1: San Ciriaco y la princesa Artemia. Tomado de Marti I JL. Neurología en el arte: Lunweg; 2007. 234 p

En 1806 un grupo familiar se hizo famoso en el periódico local de Long Island, en ese documento se describía como Phebe Hedges, su hijo, sus nietos y nietas, eran afectados por el mal de San Vito, esta misma familia sería clave para la descripción que hizo George Huntington ya que este mismo por el lado de su padre y abuelo estaba emparentado con Phebe Hedges(6, 7).

La descripción de George Huntington, fue publicada en 1872, más adelante lo hizo merecedor del epónimo de la enfermedad, con tan solo 22 años y finalizando sus estudios de medicina, publicó una curiosidad médica “*On Chorea*”, reconocida por el mismo William Osler como uno de los más completos retratos sobre esta enfermedad jamás escritos(6).

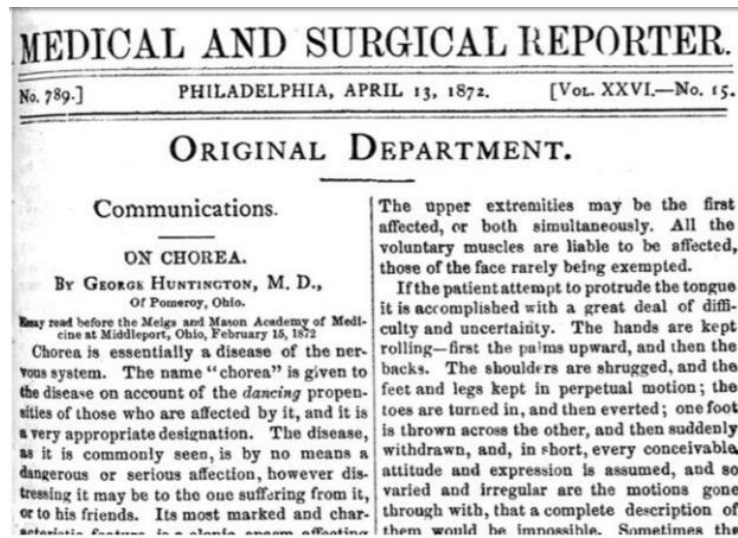


Figura 2: Tomado de Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. Brain : a journal of neurology. 2016;139(Pt 8):2326-33

Para 1887 esta enfermedad era conocida como corea de Huntington, no fue sino hasta un siglo después que en 1993 se logra el descubrimiento de la expansión anormal de tripletas que causa la enfermedad, descrita por el grupo de investigación colaborativa en enfermedad de Huntington. (Figura 3).

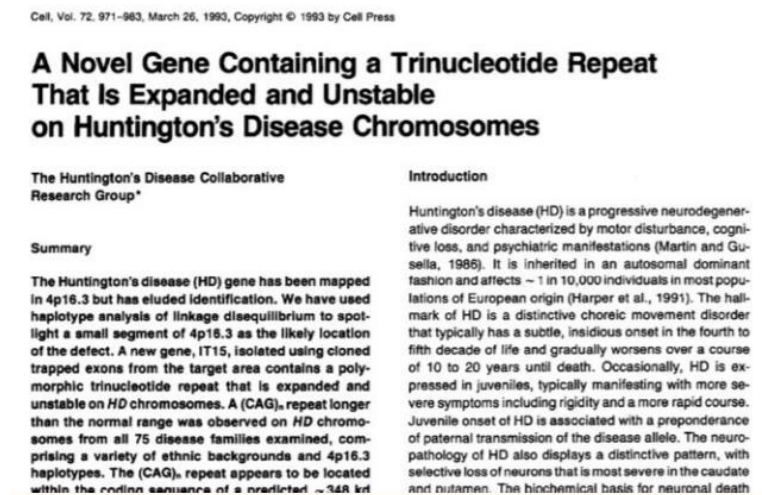


Figura 3: Tomado de Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. Brain : a journal of neurology. 2016;139(Pt 8):2326-33

El descubrimiento de la expansión de tripletas fue un punto de partida para que muchos grupos de investigación unieran esfuerzos en avanzar en estrategias clínicas , genéticas y

quirúrgicas para el tratamiento de esta enfermedad, lamentablemente a pesar de todos ellos, aun se considera incurable, desde el 2000 se prueban medicamentos con fines sintomáticos(5)

La siguiente ilustración muestra cómo ha sido la línea de tiempo desde las primeras descripciones de la enfermedad en 1374, hasta inicios del siglo XXI, con la prueba de medicamentos con eficacia en esta condición clínica y correlaciona con el número de publicaciones encontradas en la literatura médica.

Year	Event	Publications (n)*
1374	Epidemic dancing mania described	..
1500	Paracelsus suggests CNS origin for chorea	..
1686	Thomas Sydenham describes post-infectious chorea	..
1832	John Elliotson identifies inherited form of chorea ¹	..
1872	George Huntington characterises Huntington's disease ⁵	..
1953	DNA structure elucidated	5
1955	Huntington's disease described in Lake Maracaibo region of Venezuela	13
1967	World Federation of Neurology meeting on Huntington's disease	38
1976	First animal model (kainic acid) of Huntington's disease described ⁶	100
1983	Gene marker for Huntington's disease discovered	138
1993	HD gene identified; ⁷ Huntington study group formed for clinical trials	172
1996	Transgenic mouse developed ⁸	242
2000	Drugs screened for effectiveness in transgenic animal models	344

*Approximate number of publications on Huntington's disease cited for that year in the Current List of Medical Literature (before 1966) and in PubMed (1967 onwards).

Table 1: History of Huntington's disease

Figura 4: Tomado de Walker FO. Huntington's disease. Lancet (London, England). 2007;369(9557):218-28.

1.2 Epidemiología

La Enfermedad de Huntington tiene una prevalencia relativamente similar en la mayoría de las poblaciones de raza blanca a nivel mundial de alrededor del 5-7 por 100.000 habitantes,

se conocen excepciones en Tasmania y la zona alrededor del lago Maracaibo en Venezuela en donde su prevalencia es mayor.(5)

Los datos más recientes describen una incidencia anual de la enfermedad de Huntington de 0.38 por 100.000 habitantes y un prevalencia mundial de 2,71 por 100.000, esto es resultado de un revisión sistemática de 8 estudios de incidencia y 17 de prevalencia(9), lo anterior ratifica el concepto de enfermedad rara dada su baja prevalencia global, sin embargo hay diferencias regionales reportando en Asia 0,40/100.000; Mientras que en Europa, Norte América y Australia 5,7/100.000(9) . Estos datos pueden modificarse por el acceso más frecuente a pruebas de diagnóstico genético, con lo cual se presume que se incrementara su incidencia.

En Colombia tenemos nichos poblaciones en la costa caribe, de los más conocidos en el municipio de Juan de Acosta y el Difícil(1), sin que hasta el momento se cuente con datos epidemiológicos para conocer la prevalencia, hay estudios de prevalencia nacional en proceso (Cerquera, Moreno 2016)

1.3 Etiología y Patogénesis

Como ya se ha mencionado antes, la enfermedad de Huntington es causada por la expansión anormal de tripletas CAG, del gen de la Huntingtina, en el cromosoma 4; Su penetrancia genética es variable y la presentación clínica depende del número de expansión de tripletas, se clasifica de acuerdo a ello así:

- Expansión de alelos anormal (patológica)
 - Penetrancia completa >40 repeticiones; es decir los síntomas clínicos de la enfermedad de Huntington ocurrirán definitivamente(10)
 - Penetrancia reducida >36 repeticiones: Con riesgo de desarrollar los síntomas de la enfermedad de Huntington, pero su aparición puede ser tardía. (10)
- Expansión de alelos intermedios (Entre 27-35 Repeticiones de CAG): Estos pacientes podrían presentar fenotipos de la enfermedad de Huntington(11).

- Expansión normal de alelos <26 repeticiones de tripletas CAG.(10)

Huntingtina es una proteína que se encuentra en todos los seres humanos y mamíferos, las mayores concentraciones están en el cerebro y en los testículos; Su función como proteína normal, se relaciona a la transcripción de DNA a mRNA y en citoesqueleto tiene funciones de transporte de vesículas, endocitosis y autofagia, sin embargo el rol que cumple en el desarrollo de la enfermedad no está claro (5). La mutación produce una proteína Huntingtina que contiene poliglutamina expandida, que llevan a muerte celular en neuronas sensibles tanto corticales como subcorticales. Se sugiere que la enfermedad surge de un efecto tóxico de la proteína mutada, o de un efecto neuroprotector que falla por ausencia de la proteína normal.(2) La muerte neuronal del Estriado, particularmente las neuronas espinosas del estrato medio, se ha considerado por muchos años como el marcador neuropatológico de la enfermedad y esto se correlaciona directamente con la Corea, también se observa atrofia del caudado y del putamen y en la enfermedad avanzada atrofia cortical y degeneración multisistémica.(2)

1.4 Historia Natural de la Enfermedad

En dos siglos de investigación en esta enfermedad se han ido sumando elementos cada vez más importantes para la detección temprana y la definición de síntomas que previamente no estaban reconocidos, esto ayuda a identificar de forma más temprana a los pacientes en riesgo como lo hizo el estudio PHAROS (Prospective Huntington At Risk Observational Study) en el año 2012, en el que se describen cuáles son los fenotipos de la enfermedad en pacientes con expansión de alelos intermedia (entre 27-35 repeticiones) y aquellos con una expansión ya clasificada como anormal, de acuerdo a los puntajes de la escala ranking unificada para enfermedad de Huntington (UHDRS) (Figura 5). Los pacientes en expansión intermedia tuvieron peores puntajes comportamentales, apatía e ideación suicida, con puntajes motores y cognitivos normales.(11)

La supervivencia media de la enfermedad es de 15-20 años después del inicio de los síntomas, mientras que los pacientes con inicio tardío pueden tener un curso más prolongado y benigno de la enfermedad, hay formas de inicio juvenil.(5)

Lo anterior refuerza la relación con síntomas psiquiátricos como preclínicos de la enfermedad de Huntington.

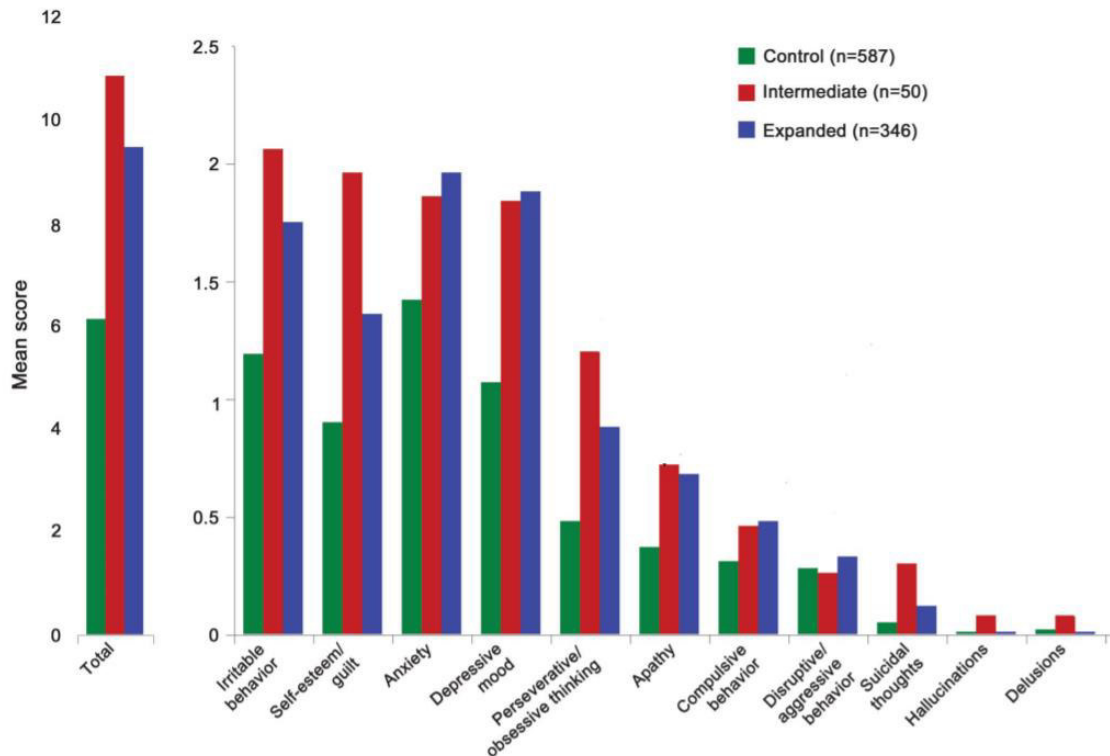


Figura 5: Tomado Killoran A, Biglan KM, Jankovic J, Eberly S, Kayson E, Oakes D, et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology*. 2013;80(22):2022-7.

La historia natural de la enfermedad se ha dividido en dos grandes fases:

A. Preclínica: esta a su vez se subdivide en

- a. Etapa de Riesgo: En esta etapa hay un familiar afectado, lo cual impone el riesgo de portador de la mutación, los síntomas son ansiedad por el futuro, preocupación por el cuidado del paciente afectado.(10)

- b. Cargador del gen/Pre-manifiesta: El principal síntoma es ansiedad, clínicamente desde el punto de vista motor son indistinguibles de sujetos sanos. Pueden pasar 25-30 años en esta etapa(12)
 - c. Fase de transición (prodrómica) Se caracteriza por una fuerte sensación de cambios cognitivos (dificultades en la planeación, en la ejecución en multitareas, rigidez cognitiva), hay cambios comportamentales (Irritabilidad, desinhibición, intranquilidad, apatía, disforia, ansiedad, depresión, manía)(10) (12).
- B. Clínica: Esta se subdivide de acuerdo al grado de pérdida de independencia y la necesidad de un cuidador.
- a. Estadio I: Aparecen los primeros síntomas neurológicos (motores, cognitivos o psiquiátricos), la corea es el síntoma más prominente, se conserva la independiente en actividades de la vida diaria, en esta fase son una carga emocional para la familia. La muerte es rara y es menos frecuente el suicidio(10).
 - b. Estadio II: Existe un compromiso motor más generalizado, inicia dependencia física y el paciente se convierte en carga física y emocional para la familia. La muerte en esta fase es por otras causas, incluyendo el suicidio y la eutanasia(10)
 - c. Estadio III En la fase final hay un severo compromiso motor, con completa dependencia física y para actividades de la vida diaria; Mas que carga emocional son carga física para la familia. Las caídas son comunes en el 50% de los pacientes y desarrollan bradicinesia y rigidez(2). La Muerte en esta fase se relaciona a complicaciones intrínsecas de la enfermedad. (10)

Se debe hacer una distinción especial a la enfermedad de Huntington de inicio juvenil, también se conoce como la variante Westphal. Como su nombre lo indica tiene inicio en etapas tempranas de la vida, menos de 21 años y constituye aproximadamente el 5,4% de los casos de enfermedad de Huntington y en algunas poblaciones puede alcanzar el 10% de los casos. (2) Estos pacientes por lo general tienen grandes expansiones de tripletas CAG, entre 60 a 100, se asocia a transmisión paterna, pero no es exclusivo, sin embargo la

mayoría (70-90%) hereda por esta vía, la presentación clínica puede iniciar con ataxia, parkinsonismo o rigidez-distonía, la corea puede o no estar presente, incluso siendo el mioclonus más común que la corea, también tienen tics motores. Las características no motoras también difieren de la presentación del adulto, en que las convulsiones, se presentan en el 40% de los casos, en particular los pacientes de inicio muy joven, mientras que estas no son frecuentes en el adulto.(13)

La siguiente gráfica resume la historia natural de la enfermedad de Huntington.

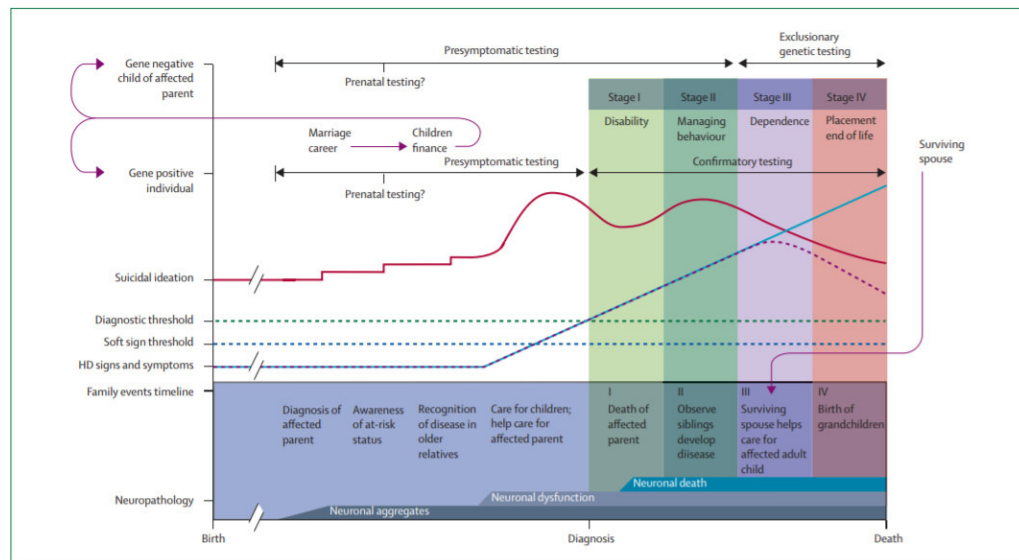


Figura 6: Tomado de Walker FO. Huntington's disease. Lancet (London, England). 2007;369(9557):218-28.

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Huntington se hace en base a los síntomas clínicos, el antecedente familiar y la confirmación genética, se describen a continuación estos elementos:

- **Síntomas clínicos:** Se caracteriza principalmente de anomalías motoras progresivas con corea o distonía y deterioro de las habilidades motoras finas, también cursa con cambios mentales que incluyen deterioro cognitivo, cambio de

personalidad y / o depresión(14). En la siguiente tabla se resumen los signos clínicos de la enfermedad de Huntington de acuerdo al tiempo de aparición.

Tabla 1 Signos clínicos en enfermedad de Huntington. Adaptado de Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993

Tempranos	<ul style="list-style-type: none"> • Torpeza • Agitación • Irritabilidad • Apatía • Ansiedad • Desinhibición • Ilusiones • Alucinaciones • Mov. oculares anormales • Depresión • Disfunción olfativa
Intermedios	<ul style="list-style-type: none"> • Distonía • Movimientos involuntarios • Problemas con el equilibrio y al caminar • Corea • Problemas con actividades que requieren destreza manual • Movimientos voluntarios lentos, dificultad para iniciar el movimiento. • Incapacidad para controlar la velocidad y la fuerza de movimiento • Tiempo de reacción lento • Debilidad general • Pérdida de peso

	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultades del habla
Tardíos	<ul style="list-style-type: none"> • Rigidez • Bradicinesia (dificultad para iniciar y continuar movimientos) • Corea severa (menos frecuente) • Pérdida de peso significativa • Incapacidad para caminar • Incapacidad para hablar • Problemas para tragar • Incapacidad para cuidarse • Muerte

- Historia familiar de la enfermedad de Huntington: El 90 % de los casos son familiares, solo un 8- 10 % son mutaciones esporádicas (2).
- Análisis de ADN (≥ 35 repeticiones de trinucleótidos CAG en el gen HTT)(14) Detección de la expansión del trinucleótido CAG en el gen HTT se puede realizar por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o Southern blot.(5) Se dispone de pruebas genéticas moleculares predictivas (detección), pero no todos los pacientes en riesgo desean que se les realicen pruebas o que se les revelen los resultados de las pruebas, esta prueba no puede predecir la edad de aparición, la severidad, los síntomas ni la velocidad de progresión.(10)
- Biomarcadores: Con los estudios que han revelado la existencia de una etapa preclínica de la enfermedad, se han tratado de identificar biomarcadores moleculares para ser identificados al inicio de la enfermedad y que ayuden a medir la progresión clínica. Dentro de los candidatos tenemos los niveles de Huntingtina mutada en el LCR, estudios han correlacionado esta con la fase de la enfermedad y se relaciona con los niveles de esta proteína en el parénquima cerebral, tiene potencial en ser un biomarcador confiable para progresión de la enfermedad y en el futuro a partir de este evaluar el control de la enfermedad con nuevas terapias(15).

Los niveles de cadena ligera de neurofilamento en la sangre y el LCR son otro posible biomarcador pronóstico, como se ha demostrado en el estudio TRACK-HD, en el cual se hizo seguimiento por 36 meses a pacientes en etapa preclínica con enfermedad de Huntington observando que los valores del neurofilamento puede correlacionarse con la aparición de la etapa clínica y progresión de la enfermedad.(16) (17)

Otro posible biomarcador de progresión es el seguimiento de volumen encefálico regional, para identificar atrofia en los núcleos caudado y putamen en estadios asintomáticos de la enfermedad(17)

- Neuroimágenes: Si bien no son indispensables para el diagnóstico, se pueden solicitar como estudios complementarios varios tipos de imágenes entre ellos: la resonancia magnética (IRM), la tomografía computarizada (TC), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) para respaldar el diagnóstico clínico, e incluso para monitorizar la progresión de enfermedad.

Dentro los hallazgos más frecuentes esta la atrofia en el caudado y el putamen (estriado) antes de la aparición de los síntomas motores. Hay varios radiomarcadores para PET que se pueden utilizar(18), como lo ejemplifica la figura 7, la fluorodeoxiglucosa puede mostrar hipometabolismo de glucosa en el núcleo caudado, según lo observado en 10 pacientes con enfermedad de Huntington temprana y tomografías computarizadas con poca o ninguna atrofia en el núcleo caudado, que tuvieron tomografías PET, que se compararon con 7 controles normales, encontrando hipometabolismo del núcleo caudado(19).

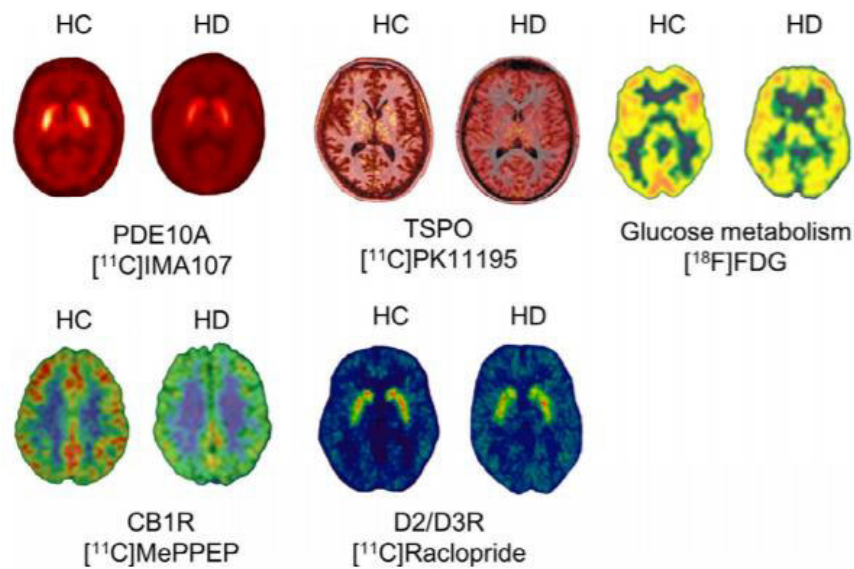


Figura 7: Ejemplos de radiomarcadores en PET, para estudio de enfermedad de Huntington. Tomado de Wilson H, Politis M. Molecular Imaging in Huntington's Disease. International review of neurobiology. 2018;142:289-333

1.6 Diagnóstico diferencial

Se deben excluir diagnósticos de corea de acuerdo a:

1.6.1 Condiciones no hereditarias

Como lo son discinesia tardía, tirotoxicosis (con corea), enfermedad cerebrovascular, Lupus eritematoso sistémico con afectación del sistema nervioso central, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, policitemia vera, hiperglucemia (incluyendo crisis hipoglucémica hiperosmolar), Lesiones subtalámicas (hemicorea contralateral o hemibalismo)(14)

Síndromes no hereditarios: Corea de Sydenham, caracterizado por movimientos coreiformes y cambios de comportamiento después de una infección estreptocócica de la garganta. Corea gravídica, síndromes paraneoplásicos, VIH / SIDA (demencia asociada al VIH), panencefalitis esclerosante subaguda, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esta tiene una progresión más rápidamente que

la enfermedad de Huntington. Corea inducida por drogas, como medicamentos neurolépticos, levodopa, anticonceptivos orales, fenitoína, cocaína, fármacos anticolinérgicos(4)

1.6.2 Condiciones hereditarias

- Enfermedad de Huntington- Like 1 (HDL1): Tiene patrón autosómico dominante, característicamente tiene inicio temprano y se sabe que es una enfermedad priónica lentamente progresiva por mutación del gen PRNP de la proteína priónica en la ubicación 20p(20)
- Enfermedad de Huntington- Like 2 (HDL2): También tiene patrón de herencia autosómico dominante, es clínicamente indistinguible de la enfermedad de Huntington, suele presentarse en la edad media de la vida con progresión de movimientos anormales, cambios de comportamiento y deterioro cognitivo. Causada por la expansión de la repetición del trinucleótido CTG / CAG en el gen junctophilin-3 (JPH3)(20)
- Enfermedad de Huntington- Like 3 (HDL3): A diferencia de las anteriores tiene patrón autosómico recesivo, con una edad de inicio temprana entre los 3-4 años, se encuentran tanto signos extrapiramidales como piramidales.(20)
- Corea-acantocitosis: Esta condición tiene un patrón autosómico recesivo de herencia. Se caracteriza por un trastorno del movimiento progresivo asociado con miopatía distal progresiva y acantocitosis, puede presentarse como corea o parkinsonismo, es frecuente observar distonía orolingual, los cambios conductuales y cognitivos se asemejan al síndrome del lóbulo frontal, frecuentemente se observan convulsiones (al menos un tercio de los pacientes desarrollan convulsiones como primera manifestación), tiene una edad media de inicio 35 años, su diagnóstico se basa en la presencia de acantocitos, que constituyen el 5% -50% de los glóbulos rojos y se ha asociado a las mutaciones del gen VPS13A.(21)
- Neuroacantocitosis de McLeod: Está ligada a X y causada por mutaciones en el gen XK, es un trastorno multisistémico que se produce en los hombres con compromiso del sistema nervioso central y manifestaciones neuromusculares, anomalías hematológicas (acantocitosis, hemólisis

compensada, fenotipo del grupo sanguíneo McLeod). Se caracteriza por deterioro cognitivo, síntomas psiquiátricos, neurodegeneración de los ganglios basales(21).

- Ataxia espinocerebelosa tipo 17 (SCA17): Patrón autosómico dominante, con cuadro clínico de corea, demencia, síntomas psiquiátricos.(14)
- Corea hereditaria benigna: Su patrón de herencia es autosómico dominante, se caracteriza por corea no progresiva sin demencia.(14)
- Otras afecciones hereditarias con trastornos del movimiento: Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular), ataxia-telangiectasia, Síndrome de Lesch-Nyhan, Epilepsia mioclónica progresiva, Neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (enfermedad de Hallervorden-Spatz), atrofia dentatorubral-palidoluisiana (DRPLA o enfermedad de Naito-Oyanagi).(10)

1.7 Tratamiento

El tratamiento se divide de acuerdo al uso de medicamentos, u otras terapias que incluyen física ocupacional o tratamiento quirúrgico.

1.7.1 Tratamiento farmacológico

Es desafortunado que a pesar de tantos esfuerzos , reconocer que hasta el momento no hay cura posible para la enfermedad de Huntington, ni tampoco se cuenta con terapias puedan retrasar la progresión de la enfermedad, Cochrane realizo una revisión sistemática y encontró 8 ensayos clínicos aleatorios cuyo objetivo era evaluar la eficacia de las intervenciones farmacológicas para modificar la progresión de la enfermedad de Huntington, incluyeron 1,366 pacientes con un seguimiento promedio de 52 semanas, en las que evaluaron vitamina E, idebenona, baclofeno, lamotrigina, creatina, coenzima Q10 más remacemida, ácido etil-eicosapentaenoico (etil-EPA) y riluzol. No se observó eficacia significativa en ningún ensayo.(22)

Los mayores progresos se han hecho, en contar con terapias de control sintomático y hay varios estudios probando su efectividad, como se desglosa a continuación:

- Corea : Hay tres medicamentos recomendados por la Academia Americana de Neurología (AAN) para el control de este síntoma, en base a el nivel de evidencia en estudios clínicos controlados(23):
 - Tetrabenazina (hasta 100 mg/día), inicialmente 12.5 mg una vez al día cada mañana durante 1 semana, luego aumente la dosis a 12.5 mg dos veces al día continuar aumentando la dosis en 12,5 mg / día a intervalos semanales. Los efectos adversos pueden incluir depresión, fatiga, insomnio, sedación o somnolencia, parkinsonismo, acatisia. Su eficacia ha sido probada en varios estudios, uno de ellos con 84 pacientes, este observó que todos los pacientes tuvieron una puntuación ≥ 10 para la severidad de la corea en la Escala de Clasificación de Enfermedad de Huntington Unificada (UHDRS) al inicio del estudio y al comparar con Placebo se logró una reducción media en la puntuación de severidad de la corea 5 vs. 1.5 ($p < 0.0001$), sin embargo tiene eventos adversos graves (suicidio, caída complicada, inquietud / ideación suicida y cáncer de mama) que fueron 7.4% más frecuentes en el grupo de pacientes con el tratamiento que en grupo placebo(24). Existe una revisión sistemática de 22 ensayos aleatorios, en donde se observó una reducción significativa en la severidad de la corea con Tetrabenazina en comparación con el placebo (22). Hay otros bloqueadores dopaminérgicos en investigación.
 - Amantadina (300-400 mg / día) Este medicamento tiene efectos adversos que incluyen náuseas, mareos, insomnio, confusión, desarrollo de impulsos intensos (incluyendo aumento de los impulsos sexuales, impulso para apostar), riesgo de suicidio (y tóxico con sobredosis), posible aumento de la actividad convulsiva, insuficiencia cardíaca, midriasis (evitar el uso en el glaucoma de ángulo cerrado no tratado), crisis parkinsoniana puede ocurrir después de la interrupción brusca. Tiene menos estudios para probar su eficacia, su recomendación parte de un ensayo de 24 adultos aleatorizados en Amantadina versus placebo por

2 semanas, luego se cruzaron con un tratamiento alternativo durante 2 semanas después del período de lavado de 13 días, se midió la gravedad de la corea en reposo y al máximo esfuerzo en cinta de video por evaluadores ciegos que usan UHDRS, observando que en reposos se reducía en una mediana de 25% frente a 5% ($p = 0.013$) y máxima de corea reducido en una mediana de 18% frente a 5% ($p = 0,0007$). (25)

- Riluzol (200 mg / día). De este medicamento no se encontró efecto neuroprotector, pero puede reducir la corea, de acuerdo a un estudio de 63 pacientes asignados al azar a riluzol 100 mg / día versus riluzol 200 mg / día versus placebo durante 8 semanas, se midió cambio en la puntuación de la corea máxima total desde el inicio hasta las 8 semanas en UHDRS, el cambio promedio en la puntuación total de la corea (UHDRS) -0.2 vs. -2.2 vs. +0.7 (p para tendencia lineal = 0.01) con cada grupo anteriormente mencionado, por ello se recomienda la dosis de 200 mg día.(26)
- Otros síntomas de la enfermedad: Los ensayos evaluaron tratamientos que incluían medicamentos antidopaminérgicos, antagonistas de los receptores de glutamato o metabolitos energéticos durante 2 a 80 semanas en 1,254 pacientes con enfermedad de Huntington, sin embargo, no hay datos disponibles para evaluar el tratamiento específico para la depresión, irritabilidad, apatía, deterioro cognitivo o psicosis asociada con la enfermedad de Huntington.(22) Se sugiere que en caso de los siguientes síntomas estos medicamentos pueden ser eficaces(14)
 - Parkinsonismo: Levodopa o pramipexol.
 - Síntomas psiquiátricos: Medicamentos antidepresivos que incluyen amitriptilina y mirtazapina, risperidona, olanzapina, haloperidol, buspirona,
 - Otros síntomas: Hipercinesia mioclónica: Acido valproico (27), Cognición: La latrepirdina puede mejorar ligeramente la cognición en pacientes con enfermedad de Huntington(28), Los inhibidores de la colinesterasa no tienen pruebas suficientes para evaluar el efecto sobre la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Huntington(29)

1.7.2 Tratamiento no farmacológico

Se han intentado sobre todo Estimulación cerebral profunda (DBS) del globo pálido interno, para mejorar la corea, su recomendación está basada en 2 reportes de casos, de 2 pacientes con enfermedad de Huntington con DBS del globo pálido interno bilateral reportaron tener una disminución en la corea a los 2 años de seguimiento, pero durante ese tiempo hay deterioro del funcionamiento neurocognitivo(30).

La estimulación eléctrica transcraneal también se ha utilizado como estrategia en un intento de mejorar funcionalidad cognitiva en pacientes con enfermedad de Huntington, se realizó un estudio clínico de 20 pacientes aleatorizados a la estimulación de corriente continua transcraneal anódica a 1,5 mA sobre la corteza prefrontal dorso lateral izquierda frente a la estimulación simulada durante 15 minutos (placebo). Los pacientes completaron la evaluación de la memoria de trabajo inmediatamente antes y después de la estimulación, en comparación con el simulacro, la estimulación con corriente directa se asocia con mejoría no significativa en memoria de trabajo mediante la prueba de dígito símbolo. (31) (32)

Con respecto a la actividad física, se ha demostrado que los programas de ejercicios en el hogar pueden mejorar la velocidad de la marcha, el equilibrio, la función y el nivel de actividad física en pacientes con enfermedad de Huntington, como resultado de un estudio de 25 pacientes, sin que esto tenga diferencias significativas en la calidad de vida relacionada con la salud. (33)

1.7.3 Terapias En Investigación

Se están probando fármacos inhibidores de: apoptosis, excitotoxicidad; Otros sobre la Huntingtina para evitar su agregación, proteólisis o fosforilación; Fármacos para evitar la neuroinflamación, daño oxidativo, actividad de fosfodiesterasa y actividad de transglutaminasa. Lo anterior con fin curativo o para retrasar la progresión de la enfermedad.

Otros compuestos cuyo objetivo es modular el funcionamiento mitocondrial, la actividad de chaperona, la transcripción y el apoyo neurotrófico también están siendo probados. Las terapias experimentales que incluyen pridopidina, laquinimod y un anticuerpo neutralizante semaforin-4D aún se encuentran en desarrollo clínico(14).

Métodos de silenciamiento de genes tienen potencial para atacar la causa de la Enfermedad de Huntington, los resultados preliminares en modelos animales han mostrado que son seguros y eficaces, actualmente se están realizando o al borde de participar en ensayos clínicos. Apuntan a silenciar toda la expresión de Huntingtina de una manera no selectiva, de los primeros IONIS-HTTRx (RG6042) fue bien tolerado en todas las dosis probadas y resultó en reducciones dependientes de la dosis de Huntingtina en el líquido cefalorraquídeo (CSF). (Comunicado de prensa IONIS 3/1/18)(14)

Trasplante de células en enfermedad de Huntington han mostrado resultados variables, actualmente está corriendo el estudio (NCT02728115), es el primer ensayo clínico en humanos para personas con esta enfermedad.(14, 34).

1.8 Síntomas no motores en la enfermedad de Huntington

En la mayoría de literatura revisada se dividen los síntomas de la enfermedad de Huntington en motores, cognitivos y neuropsiquiátricos. La sociedad de trastornos del movimiento en miras de facilitar la valoración de los pacientes con esta patología, con el grupo de estudio en enfermedad de Huntington público en 1995 la UHDRS (The Unified Huntington's Disease Rating Scale) (Ver anexo 1) que incluye además de lo motor, los aspectos cognitivo, comportamental, funcional y la independencia(35). Los síntomas motores han sido bien descritos, son más evidentes y los identifican más fácilmente tanto médicos generales como neurólogos, dejando de lado los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos, de estos últimos, su diagnóstico es crucial para dar mejor calidad de vida al paciente y disminuir el gran impacto que tienen a la familia y son estos los que más influyen en el deterioro funcional del paciente(2)

Orjuela y Barrios, en Bogotá realizaron una revisión de los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad de Huntington(36), en el resaltan la importancia de los circuitos ganglio-basales y conexiones con corteza frontal, una disfunción de esta redes es la explicación de la gran variedad de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos que se identifican en los pacientes con esta enfermedad, las áreas con mayor importancia son la cabeza del núcleo

caudado, el globo pálido interno, la corteza prefrontal dorsolateral, el cíngulo, la corteza orbitofrontal, la amígdala y el hipocampo. Lo anterior se ejemplifica en la figura 7

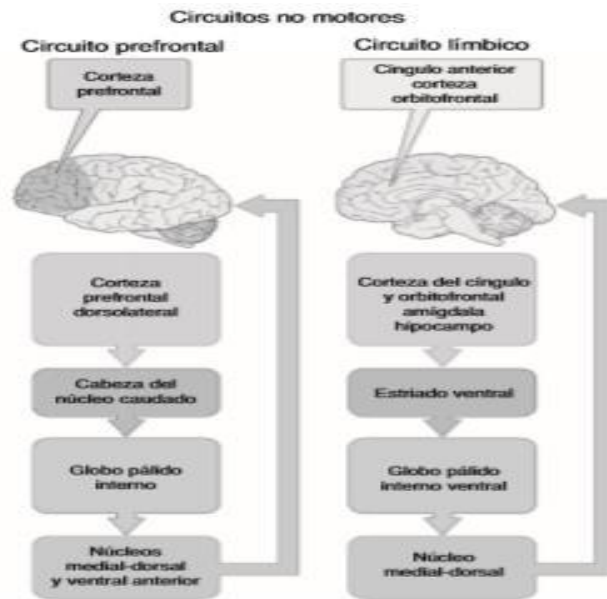


Figura 8: Tomado de Orjuela-Rojas JM, Barrios Vincos GA, Martínez Gallego MA. [Neuropsychiatry Of Movement Disorders]. Revista colombiana de psiquiatría. 2017;46 Suppl 1:59-68.

La mayoría de investigadores coinciden en concluir que los síntomas neuropsiquiátricos son manifestados en etapas tempranas de la enfermedad, incluso previos a la aparición de los síntomas motores, a continuación, se describen algunos de ellos:

1.8.1 Demencia

Es una condición característica de la enfermedad y es progresiva desde etapas tempranas(10). Los principales dominios afectados son enlentecimiento psicomotor, incluso es considerado un predictor de progresión de la enfermedad, se identifica en pruebas neuropsicológicas desde fases pre manifiestas de la enfermedad; Las habilidades ejecutivas afectadas incluyen las dificultades en la planeación, organización y secuenciación, lo que acarrea problemas en la ejecución de tareas múltiples, en donde se observan dificultades atencionales; No hay un compromiso de memoria por sí misma, lo que se observa es compromiso de la memoria procedimental, acarreando dificultad en la ejecución de actividades de bajo nivel, aquellas que llamamos “automáticas”. Con respecto al procesamiento

emocional y cognición social, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Huntington tienen dificultad en procesar expresiones faciales, esto se presenta desde etapas muy tempranas de la enfermedad, ocasionando aislamiento, pérdida de empatía y simpatía. En la demencia por enfermedad de Huntington, no se ha descrito ni afasia, agnosia ni apraxia, hay disartria que se evidencia con la progresión de la enfermedad hasta hacerse inteligible.(37)

1.8.2 Depresión

El 30 a 40% de los pacientes con enfermedad de Huntington serán diagnosticados con depresión, es un factor de riesgo independiente para suicidio(36). Y al igual que los cambios cognitivos son tempranos de la enfermedad. Se considera que en muchos pacientes es progresión del trastorno adaptativo a la enfermedad y es uno de los factores que más influyen en el declive funcional(37).

1.8.3 Suicidio

Es bien sabido que los pacientes con enfermedad de Huntington tienen mayor riesgo suicida y mayor ideación suicida, aquellos que cometen suicidio son 1,8%-5,3%, mientras que el 50% de los pacientes han corroborado ideación suicida(38), ninguno de estos datos es despreciable, se sabe que es algo intrínseco de la enfermedad y no solo que este asociado a depresión y abuso de sustancias, a diferencias de la población general en que si se asocia a patologías psiquiátricas. De 2000 portadores de la enfermedad el 8% ha manifestado ideación suicida(39), se establecieron dos condiciones en donde hay pico de riesgo, cuando inician los síntomas motores de la enfermedad y cuando la independencia disminuye(40).

1.8.4 Manía, irritabilidad e impulsividad

Hay reportes de 5%-10% de estos síntomas en pacientes con enfermedad de Huntington(36), se reconocen cambios de la personalidad, con desinhibición y agresividad a medida que progresa la enfermedad, Berrios demostró que los portadores asintomáticos de la enfermedad tenían mayores niveles de agresividad en comparación con los no portadores. (41)

La impulsividad podría ser definida como “Predisposición hacia reacciones rápidas, no planificadas, a estímulos internos o externos, con una disminución de las consecuencias negativas de estas reacciones en el individuo impulsivo o en otros”(42). Se reconoce a la impulsividad como un síntoma común de patologías que varían desde trastornos de personalidad hasta trastornos bipolar o déficit de atención e hiperactividad(43). Específicamente impulsividad en enfermedad de Huntington se ampliará más adelante en este trabajo.

1.8.5 Síntomas psicóticos

Su prevalencia varía de un 3 a 6% y la aparición temprana de la enfermedad y antecedentes en la familia de esquizofrenia son los mayores factores de riesgo(36). Es poco frecuente la presencia de alucinaciones; La apatía es una queja infrecuente, pero cuando se presenta se asocia a gran deterioro de calidad de vida y funcionalidad(37).

1.8.6 Síntomas Obsesivos Compulsivos

Si bien se encuentran rasgos de personalidad obsesiva, no cumplen criterios para trastorno obsesivo compulsivo, suelen presentarse en fases preclínicas, es común la inflexibilidad de pensamiento.(36)

1.8.7 Otros síntomas no motores

Es muy llamativa la pérdida de peso, más adjudicado a cambios metabólicos, que a la misma corea, se relaciona a disminución del apetito, la dificultad para manipular los alimentos y la deglución. La disautonomía se relaciona a pérdida neuronal hipotalámica y clínicamente puede causar diaforesis profusa. También se han observado alteraciones del ritmo circadiano del sueño. (10)

Como lo describió Rodríguez. C. en la primera parte de este trabajo, contamos con herramientas para medir objetivamente muchos de estos síntomas no motores, estas son las que se aplicaron a los pacientes con enfermedad de Huntington; Se utilizó la escala de Barrat BIS 11 validada en Colombia, para medir la impulsividad, el test de Hayling para medir control inhibitorio, la escala de depresión de Zung, La escala motora del UHDRS, la

evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), La escala de severidad de suicidio de Columbia.(1) (Ver Anexo 1)

2. Metodología y resultados

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo Primario

Describir la impulsividad en pacientes con enfermedad de Huntington mediante una escala de auto reporte y mediante una prueba objetiva de la capacidad de inhibición.

2.1.2 Objetivos Secundarios

- Describir las características demográficas y clínicas de una muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Huntington.
- Correlacionar la impulsividad con la magnitud de la carga genética y la gravedad de los síntomas motores.
- Comparar los niveles de impulsividad entre pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos
- Describir la relación entre impulsividad, depresión, número de tripletas, edad y género.

2.2 Tipo de estudio

Estudio analítico de corte transversal.

2.3 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico genético de enfermedad Huntington
- Pacientes que acepten la participación en el estudio.

2.4 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad de Huntington que no puedan interactuar verbalmente por su grado de discapacidad (cognitiva o motora).

2.5 Tamaño de la muestra

Con un poder del 80%, para detectar una correlación de 0.4, usando hipótesis a dos colas con un nivel de significación de 0.05, el tamaño de muestra mínimo requerido es de 46 (cálculos efectuados con el programa Epidat 4.0®). Dado que la eficiencia relativa de la correlación de Spearman, en comparación con la de Pearson, es de 0.91, se debe hacer la corrección para que la potencia se adecúe al cálculo del coeficiente de Spearman, incluir 4 unidades más, es decir que se requieren 50 participantes, del estudio anterior se cuenta con 25 participantes, por lo cual se deben recoger 25 más.

2.6 Mediciones

Se recolectaron datos acerca de la impulsividad (escala de impulsividad de Barrat, versión BIS-11) y capacidad de inhibición (Hayling test), síntomas depresivos (escala de depresión de Zung) y de suicidio (escala de riesgo de suicidio de Columbia), examen cognitivo (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) y motor (subescala motora UHDRS) y número de tripletas CAG en el cromosoma 4. Adicionalmente a los pacientes que acudan a la valoración con un cuidador se les aplicara la escala de impulsividad Barrat BIS 11 desde la perspectiva de un tercero(Cuidador), para correlacionar la impresión de este sobre la impulsividad del paciente.

A aquellas personas con historia familiar y/o hallazgos clínicos compatibles con enfermedad de Huntington que no cuenten con el diagnóstico genético y deseen participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado (Anexo 1), se les tomará una muestra de sangre para ejecutar la prueba de diagnóstico genético. En caso de tener resultados con más de 36 tripletas en alguno de los alelos, estos pacientes podrán ser incluidos en el estudio.

2.7 Análisis estadístico

Los resultados de la escala de impulsividad de Barratt (BIS 11) se analizarán cualitativamente con un punto de corte de 72 o más para considerar a un individuo impulsivo, además del análisis cuantitativo de la impulsividad. Las variables cualitativas se presentarán en forma de números absolutos y proporciones.

Las variables cuantitativas se mostrarán en forma de promedios y desviaciones estándar en caso de distribuirse normalmente; en caso contrario se presentarán en forma de medianas y rangos intercuartílicos. La normalidad de las variables se medirá mediante la prueba estadística Shapiro-Wilks. En caso de que las variables se distribuyan normalmente y exista una relación lineal entre ellas, se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson para estimar la correlación entre la impulsividad (puntaje en la escala BIS-11) y la carga genética (el número de tripletas), así como la correlación entre el puntaje de impulsividad. Si los datos no se distribuyen normalmente, se utilizará el rho de Spearman.

Adicionalmente, si las variables tienen una tendencia lineal entre ellas e independencia estadística se desarrollarán modelos de regresión lineal para estimar los coeficientes de regresión entre los dominios de la escala de impulsividad como variable independiente, ajustando por edad de inicio de la enfermedad, género, el número de tripletas y presencia de depresión. Si se realiza el modelo de regresión lineal se procederá a diagnosticar el mismo comparando los valores predichos con los observados, calculando los residuales de la regresión. Los resultados se ajustarán según la presencia o ausencia de síntomas depresivos

2.8 Consideraciones éticas

De acuerdo a lo establecido en el Artículo 11 de la Resolución 8430 del 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio corresponde a un estudio de riesgo mínimo. Según el párrafo primero del Artículo 16 de esta misma resolución, el consentimiento informado para la aplicación de los cuestionarios de impulsividad, depresión y la valoración neurológica, podrá obtenerse sin formularse por escrito, según las consideraciones del comité de ética, puesto que corresponden a una valoración sin riesgo. Todo candidato a participar en el estudio que acepte la realización

de la prueba genética (conteo de tripletas CAG en el cromosoma 4), deberá firmar un consentimiento informado, conociendo el impacto que los resultados de la prueba genética pueden tener 30 Caracterización de la impulsividad en la enfermedad de Huntington sobre la salud emocional y mental del individuo. Todo resultado positivo (más de 36 tripletas) será informado de forma individual al paciente, en caso de que este lo solicite, por un grupo interdisciplinario conformado por médico graduado, con formación en Neurología Clínica y un psicólogo. En caso de ser solicitado, se le direccionará para apoyo psicológico continuado y seguimiento médico a través del sistema de salud. Se protegerá la privacidad de los pacientes haciendo uso de los datos de forma codificada y anónima, según lo exigido por las buenas prácticas de investigación clínica. En ningún caso se divulgarán resultados con nombres propios de los pacientes y toda la información será expuesta en términos del análisis global de los datos obtenidos de la población.

2.9 Resultados

Para dar continuidad al proyecto iniciado hace 4 años, se realizaron visitas y valoraciones en el periodo marzo 2017- julio 2018 de pacientes con enfermedad de Huntington que quisieran participar y de familiares o pacientes con síntomas sugestivos, durante dos años se valoraron 39 pacientes a lo largo de la geografía nacional, se realizó una brigada de valoración en la ciudad de Cali, con el apoyo de Neurólogos de Occidente, quienes facilitaron la identificación de los pacientes y en la ciudad de Duitama en donde se identificó un grupo familiar con la enfermedad, durante jornadas se valoró en el instituto de genética de la Universidad Nacional de Colombia, Los pacientes acudieron voluntariamente o referidos por neurólogos de varias partes del país.

De los pacientes valorados, se excluyeron 24 pacientes, 9 por no tener la prueba genética confirmatoria, o tener otro tipo de Corea de Huntington, 2 sujetos fueron excluidos porque el deterioro cognitivo que impidió continuar con la aplicación de las pruebas neuropsicológicas, la gran mayoría de los pacientes excluidos a pesar de ser valorados integralmente 14 no firmaron el consentimiento informado para poder participar.

Se incluyeron 15 pacientes de los cuales solo 1 tenían prueba genética confirmatoria, 11 tenían síntomas motores sin diagnóstico confirmatorio, a ellos se les realizó la cuantificación de tripletas, 4 eran familiares de pacientes, que se declaraban asintomáticos, pero deseaban participar, al examen físico se les identificó lenificación de la sacalización de la mirada horizontal. Por lo cual se incluyeron al estudio. Como se muestra en la gráfica a continuación:

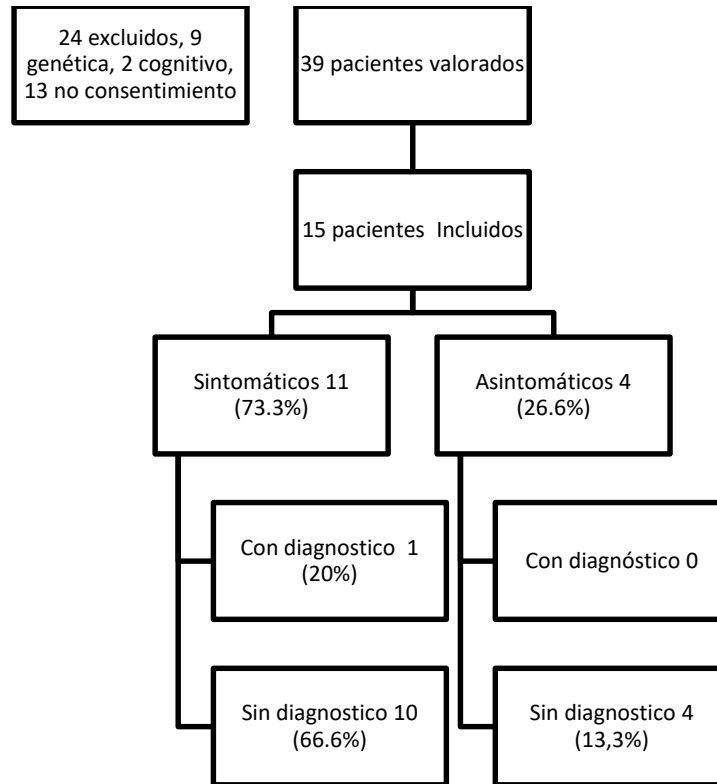


Figura 9: Distribución de sujetos incluidos en la segunda parte del estudio.

Se incluyeron los 25 pacientes que Rodríguez en la primera parte de este estudio había recolectado (1), para una muestra total de 40 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión en este estudio, a continuación, se muestra una tabla con los promedios de edad identificados en los pacientes.

Tabla 2: Promedio de edad.

Variable	Promedio	Desviación estándar
Edad	46,5	13,3
Edad de inicio de los síntomas	42,3	12,1
Edad de diagnóstico	45,4	13,0

El 55% de los pacientes eran hombres y el 45% mujeres. El 25% de los pacientes eran procedentes de Bogotá, y del Tolima, seguidos por el 12,5% del Atlántico. De los pacientes valorados un 7,5% presentaron la enfermedad sin antecedentes familiares, es decir por mutación de Novo, el 92,5% tenían antecedente familiar positivo, de primer grado de consanguinidad. El 35% de los pacientes se declaraba asintomático, en comparación con el 65%

El 67,5% de los pacientes no recibía ningún tratamiento y aquellos que, si recibían alguno, el Haloperidol fue administrado al 5%, tetrabenazina al 17,5%, antidepresivos en el 7,5% y solo un paciente es decir el 2,5% recibía tratamiento con toxina botulínica para distonía. Se resume los datos demográficos y resultados de pruebas cuantitativos en la siguiente tabla.

Tabla 3 Características clínicas y demográficas de los pacientes.

Variable		n	%
Sexo	Femenino	18	45
	Masculino	22	55
Antecedente familiar	No	3	7,5
	Si	37	92,5
Tratamiento	Antidepresivo	3	7,5
	Haloperidol	2	5
	Ninguno	27	67,5
	Tetrabenazina	7	17,5
	Toxina Botulínica	1	2,5
Departamento de procedencia	D.C.	10	25
	Tolima	10	25
	Atlántico	5	12,5
	Valle del Cauca	4	10
	Boyacá	3	7,5
	Casanare	3	7,5
	Cundinamarca	3	7,5

	Meta	1	2,5
	Santander	1	2,5
Municipio de procedencia	Bogotá	10	25
	Alvarado	4	10
	Ibagué	3	7,5
	Juan de Acosta	3	7,5
	Yopal	3	7,5
	Duitama	2	5
	Palmira	2	5
	Zipaquirá	2	5
	Barranquilla	1	2,5
	Bucaramanga	1	2,5
	Cali	1	2,5
	Facatativá	1	2,5
	Puerto Colombia	1	2,5
	Saldaña	1	2,5
	Santa Isabel	1	2,5
	Santander de Quilichao	1	2,5
	Tasco	1	2,5
	Venadillo	1	2,5
Villavicencio	1	2,5	
Escala de Barrat	Impulsivo	20	50
	No Impulsivo	20	50
Columbia, riesgo de suicidio	Ato	3	7,5
	Bajo	11	27,5
	No riesgo	26	65
Escala de Zung	Grave	1	2,5
	Moderada	5	12,5
	Normal	21	52,5
	Leve	13	32,5

Se encontró que el 50% de los pacientes valorados obtuvieron puntajes mayores de 72 en la escala de Barrat, en comparación con un 50 % que no fueron impulsivos. El 65% de los pacientes no presentaron riesgo suicida, 27,5% de los pacientes dieron valores para riesgo bajo, y 3 pacientes lo puntuaron para riesgo alto es decir el 7,5%; Según la escala de Zung, y utilizando el índice de Zung (multiplicación del puntaje total por 1,25) (1) el 52,5% de los pacientes no tuvieron depresión, mientras que 32,2% tenían depresión leve, 12,5% de los pacientes estaban con puntajes que sugerían depresión moderada y solo 1 con el 2,5 % puntuó para depresión grave.

La tabla a continuación muestra los valores promedios de las escalas neuropsicológicas cuantitativas, de la escala motora del UHDRS y del número de tripletas.

Tabla 4 Promedios de escalas neuropsicológicas, UHDRS y Tripletas

Variable	Promedio	Desviación estándar
Numero de tripletas	44,18	3,53
UHDRS	26,13	20,19
Escala de Barrat BIS 11	70,25	15,87
Escala de depresión de Zung	42,15	11,31
Escala de Hayling	23,29	13,74
Escala de MoCA	21,30	5,97

La escala UHDRS mostro un promedio de 26,13, es bajo con respecto al puntaje máximo de la escala motora que es 124.

Se analizaron los datos en el software de acceso libre R versión 3.52. y se llevó a cabo un análisis de correlaciones mediante el índice de correlación de Pearson, dado que las variables tuvieron una distribución normal, se encontraron correlaciones positivas en algunas de ellas.

Tabla 5 Correlaciones de variables con Índice de correlación de Pearson.

Variables	rho	IC 95%		p
		Lim inf	Lim sup	
Barrat-Tripletas	0,11	-0,41	0,21	0,50
UHDRS-Tripletas	0,11	-0,40	0,21	0,52
Zung-Barrat	0,74	0,56	0,85	0,000
Hayling-Barrat	0,36	0,03	0,62	0,034
MoCA-UHDRS	-0,59	-0,76	-0,34	0,000
Edad-Tripletas	0,47	-0,68	-0,19	0,002
UHDRS-Barrat	0,09	-0,22	0,39	0,57
UHDRS-Hayling	0,35	0,02	0,61	0,040

Se observó correlación entre carga genética y la impulsividad (Barrat BIS-11), esta es positiva muy baja, Rho de 0,50, con una confianza del 95 % con una p que es no es significativa. (Figura 10.)

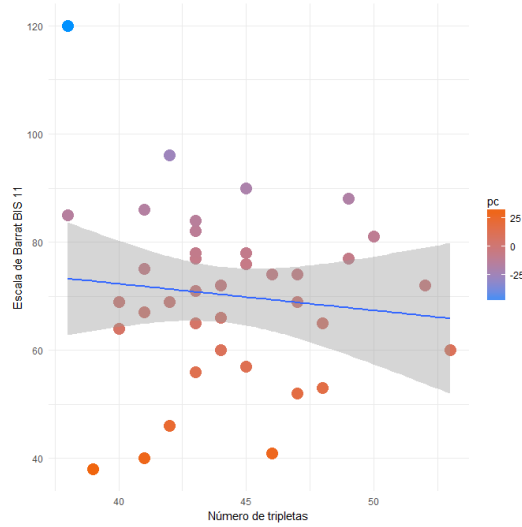


Figura 10: Correlación Impulsividad (Barrat) y Trietas CAG

Al correlacionar impulsividad (Barrat BIS 11) y depresión (Zung) se encontró una correlación positiva alta, un Rho 0,74, que es aceptable, con una confianza del 95 % que se encuentra entre 56 y 85, con un p que es significativa ($=0,00$) como se muestra en la gráfica a continuación

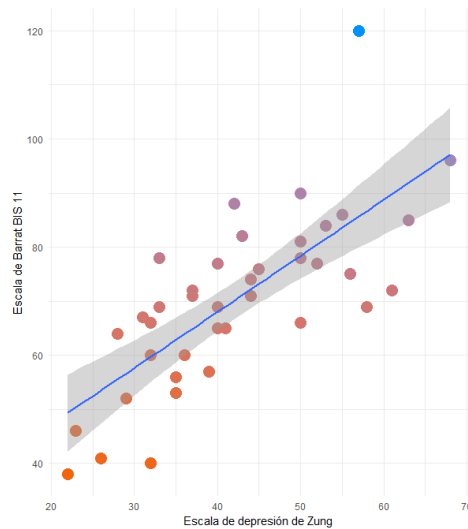


Figura 11: Correlación Escala de Barrat y E. Zung

En la figura 12, se muestra la correlación entre impulsividad medida con escala de Barrat y la severidad de los síntomas motores medida con UHDRS, se encontró una relación positiva muy baja.

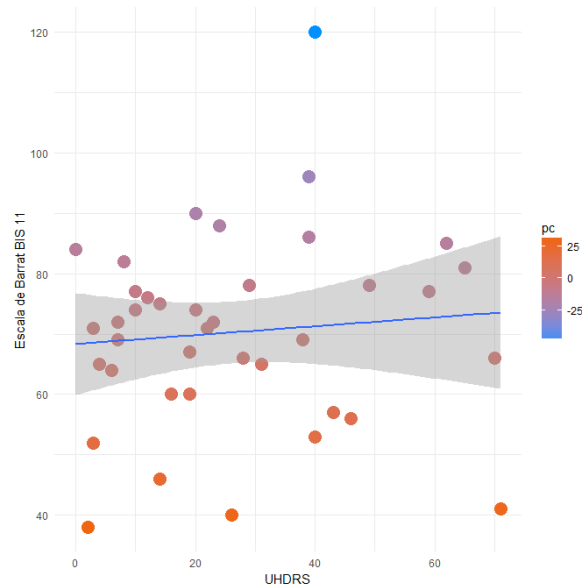


Figura 12: Correlación entre Impulsividad (Barrat) con severidad Motora (UHDRS)

En la tabla y grafica a continuación se presenta la correlación de escala de UHDRS y Hayling, se encontró una correlación positiva baja (Figura 13).

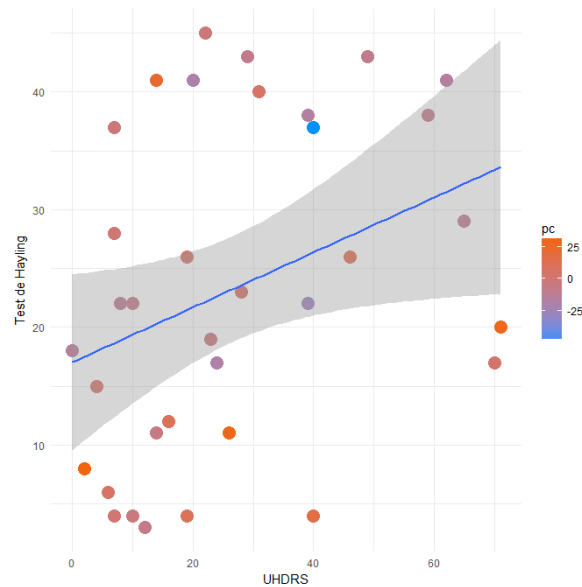


Figura 13: Correlación UHDRS y Hayling test

Se realizaron también correlaciones entre el número de tripletas y la edad, siendo esta positiva moderada p significativa; Entre la escala de Barrat y el test de Hayling, correlación

positiva baja; Entre UHDRS y el N° de triplas se encontró relación positivas muy baja y entre el UHDRS y el MoCA, positiva moderada p significativa (tabla 5) (figura 13)

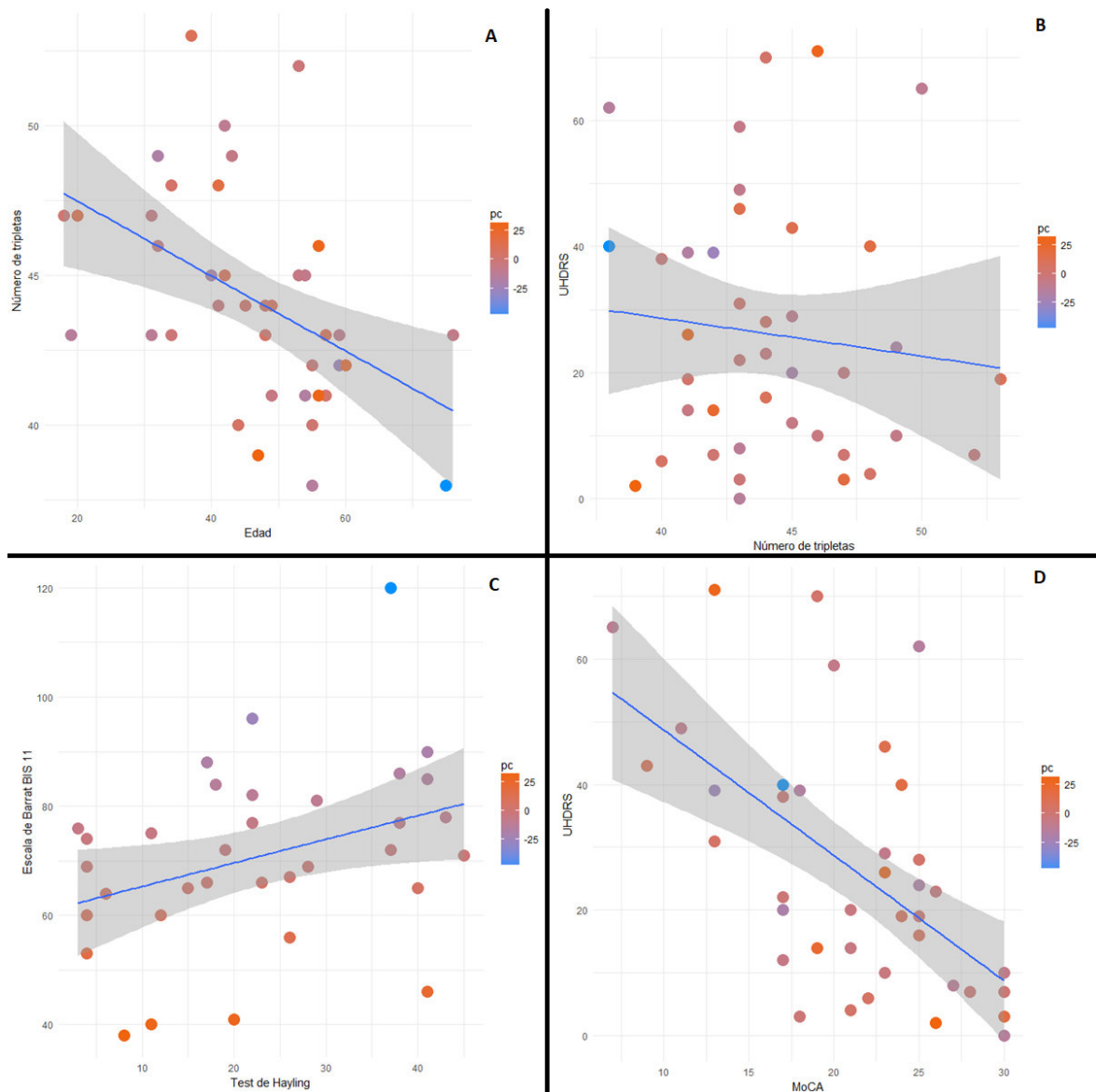


Figura 14: Correlación entre A: Numero de triplas y edad. B: UHDRS y N° de triplas, C: Barrat y Hayling. D. UHDRS y MoCA.

Se realizó la prueba de Barlett con la que se verificó que las varianzas fueran iguales (p de 0,14), por lo tanto, se realizó una prueba t para diferencias de medias en muestras

independientes, para comparar los niveles de impulsividad entre pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos, no se encontraron diferencias.

Tabla 6: Comparación de niveles de impulsividad entre pacientes sintomático y asintomáticos.

Variables	Media Barret	Diferencia de Medias	Lim inf	IC 95%		p
				Lim sup		
Sintomático	67,50	4,23	-13,81	5,35		0,38
Asintomático	71,73					

Modelo de asociación

Se realizó un modelo de asociación para determinar si la impulsividad se asociaba a el número de tripletas, edad, sexo y a la escala de depresión de Zung. Se utilizó el siguiente modelo lineal.

Ecuación 1

$$\text{Escala de impulsividad de Barret} \sim \text{Tripletas} + \text{Edad} + \text{Sexo} + \text{Escala de depresión de Zung}$$

Según el modelo, ser hombre aumenta 7,96 ($p=0,037$) veces el puntaje de la escala de impulsividad de Barret y por cada unidad de aumento en el puntaje de la escala de depresión de Zung aumenta el puntaje de la escala de impulsividad de Barret 1,14 veces ($p=0,000$), siendo la asociación estadísticamente significativa. El modelo explica el 57% de la variabilidad del fenómeno. El modelo ajusta ($p=0,000$).

Tabla 7 Variables incluidas en el Modelo

Variables	B	Error estándar	p	R2 ajustado	p-F
Intercepto	34,73652	28,79183	0,24		
Tripletas	-0,44988	0,53844	0,41		
Edad	0,06203	0,15077	0,68	0,5669	0,000
Sexo masculino	7,96727	3,68054	0,037		
Escala de depresión de Zung	1,14173	0,15614	0,000		

Para que el modelo fuera correcto, se valoraron los siguientes supuestos:

1. Linealidad: Se encontró relación lineal positiva con la escala de Impulsividad de Barrat y la escala de depresión de Zung. Las otras variables no tuvieron una relación lineal.

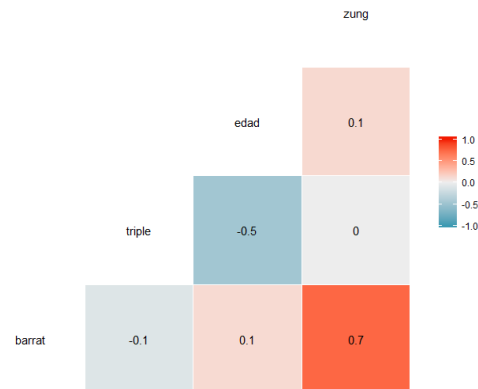


Figura 15: Linealidad del modelo

2. Normalidad de los residuos: Se encontró que el residuo número 15 se encuentra por fuera de la curva de normalidad en el gráfico de qqplot.

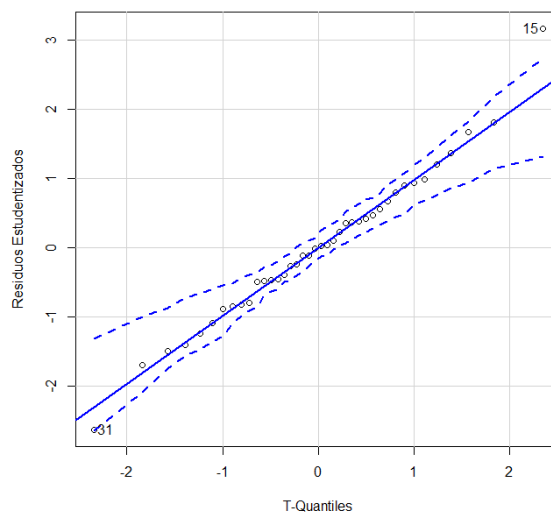


Figura 16: Normalidad de residuos

3. Independencia de los residuos: En el gráfico de dispersión del índice plot se encuentra que los residuos no siguen una tendencia o una distribución específica, por lo que se consideraron independientes.

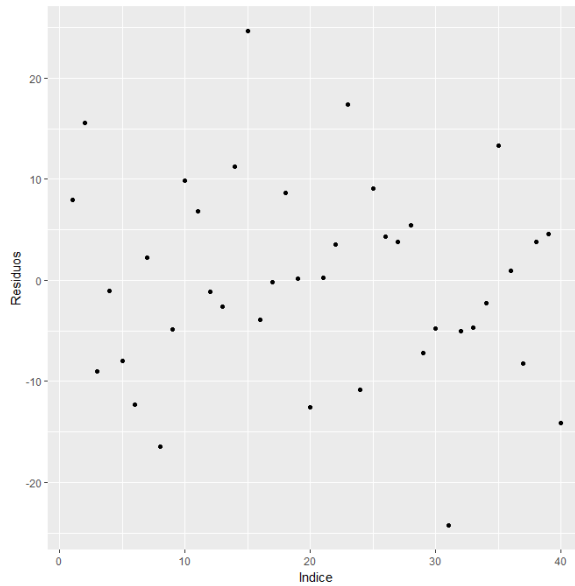


Figura 17: independencia de residuos

4. Heterocedasticidad: No se encuentra relación entre los residuos estandarizados versus los valores predichos por lo que se considera una distribución aleatoria, por lo que se asumen los residuos homocedasticos, reforzado con la prueba de Breusch-Pagan ($p=0,25$).

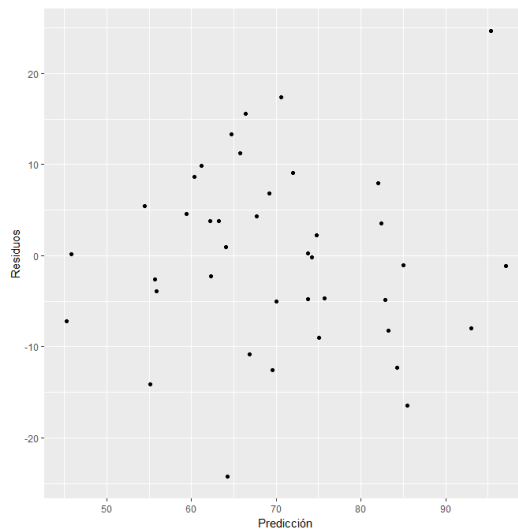


Figura 18: Heterocedasticidad

5. Puntos de influencia: Se encontró que el residuo numero 15 es un valor influyente, que debe ser analizado en el contexto de la clínica dado que además es atípico.

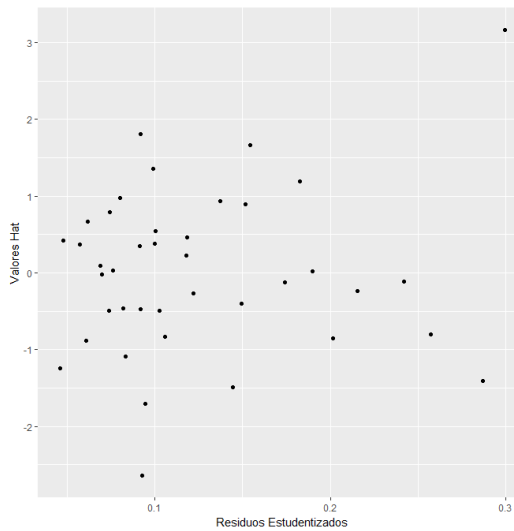


Figura 19: Puntos de influencia

6. Colinealidad: Se encontró que los valores de inflación de la varianza estuvieron por debajo de 10, por lo que no se considera colinealidad en las variables.

Tabla 8: Colinealidad de variables

Valores de inflación de varianza			
Tripletas	Edad	Sexo	Escala de depresión de Zung
1,29	1,43	1,23	1,12

3. Discusión

Impulsividad en Enfermedad de Huntington

Es muy poco conocimiento que había sobre el tema de la impulsividad en la enfermedad de Huntington, y partimos de realizar una búsqueda en Pubmed, con las palabras claves (Impulsivity AND Huntington disease) como resultado se encontraron 35 artículos de los cuales el 50% fueron publicados en estos últimos tres años, demostrando lo emergente de este tema en la literatura médica.(44)

La impulsividad podría ser conceptualizada como un desbalance entre sistemas neurobiológicos que equilibran el control y la motivación, siendo el resultado de la asociación con otras áreas incluido el sistema de recompensa e intentan localizarla en redes con el estriado ventral y la corteza prefrontal medial, mientras que las opciones para medir una consecuencia se asocian a activación de áreas corticales entre ellas la corteza prefrontal dorso lateral con la ventrolateral.(45)

Estudios reciente han demostrado por qué existe variación individual de la impulsividad en sujetos sanos y esta guarda relación con la disponibilidad de receptores D2/D3 de dopamina y su liberación en respuesta a D. Anfetamina, sugiriendo que esta vía dopaminérgica, es la responsable de esta variación entre individuos(43).

Matsuo y colaboradores, relaciono la escala de Barrat BIS-11, con cambios volumétricos de la sustancia gris de la corteza orbito frontal bilateral y el cíngulo anterior izquierdo en pacientes sanos(46), demostrando la relación de estructuras subcorticales altamente relacionada con ganglios basales en el control de impulsos y estas mismas estructuras han mostrado cambios volumétricos en pacientes con enfermedad de Huntington en estadios tempranos.(43)

Johnson y colaboradores en el 2016, desarrollaron un ensayo clínico con el objetivo de evaluar mediante auto-reporte la impulsividad, con la hipótesis que al igual que el auto-reporte de apatía, la impulsividad también es notada por los pacientes con enfermedad de Huntington(43), la hipótesis particular es que en enfermedad de Huntington existe disminución de receptores dopaminérgicos a medida que progresa la enfermedad y adicionalmente cambios de la corteza frontal (47). Stout y sus colaboradores ya habían explicado alteraciones significativas de funciones ejecutivas en los pacientes con enfermedad de Huntington en estadios tempranos, los mismos hallazgos que presentan pacientes con impulsividad en sujetos sanos(48).

Johnson incluyó 22 pacientes sintomáticos con enfermedad de Huntington, los cuales fueron valorados con escala UHDRS y confirmación genética y fueron comparados con 14 controles, a los cuales se le aplicó la escala Barrat BIS 11, la escala comportamental de inhibición y activación (BIS/BAS) y la escala del sistema de comportamiento frontal (FrSBE) para medir disfunción ejecutiva, además de mini mental para medir capacidad intelectual; Los pacientes con enfermedad de Huntington, reportaron mayor impulsividad por escala de Barrat y mayor disfunción ejecutiva. Las relaciones encontradas sugieren que la impulsividad es un rasgo en la Enfermedad de Huntington, pero parece tener relación con una mayor disfunción ejecutiva y falta de sensibilidad al castigo. La impulsividad puede representar una combinación de circuitos dopaminérgicos alterados y disfunción ejecutiva y concluyen que entender la impulsividad en enfermedad de Huntington es importante ya que está podría estar relacionada con un mayor riesgo para el paciente y comportamientos difíciles para el cuidador.(43)

Continuando con esta línea de investigación Gálvez y colaboradores, en el 2017, publicaron un novedoso artículo sobre la enfermedad de Huntington temprana y el déficit de control de impulsos, partiendo del sustrato anatómico de compromiso de redes ganglio basales con corteza prefrontal, corroborando que el paciente con enfermedad de Huntington temprana tiene déficit de control de impulsos, pero el juicio está conservado como ya lo habían observado otros estudios.(49)

En el 2015 Mörkl y sus colaboradores en un estudio estructurado tanto para pacientes con enfermedad de Huntington temprana como tardía, se especulaba que las funciones ejecutivas estaban más alteradas en pacientes con enfermedad de Huntington avanzada ,

para corroborarlo se aplicó la torre de Londres, una prueba neuropsicológica que es sensible para evaluar funciones ejecutivas como resolución de problemas mentales, planificación, inhibición del comportamiento y control de impulsos, se formaron tres grupos: 23 pacientes con enfermedad de Huntington temprana, 29 con enfermedad avanzada y el tercero era el grupo control que coincidía intelectualmente y en edad con los grupos previos, midieron la cantidad de problemas resueltos, el tiempo de planeación y el número de errores, se demostró que las puntuaciones en el grupo de enfermedad avanzada fueron peores que en el grupo joven, con respecto al número de problemas resueltos pero sin diferencias en tiempo de planeación y errores, sugiriendo que hay dificultades en la resolución de problemas y control de impulsos con la progresión de la enfermedad.(50)

El medir impulsividad en estos estudios se realizó en miras de resolver si esta es un factor de riesgo independiente para ideación suicida y el suicidio, es decir determinar si los pacientes más impulsivos tienen mayor ideación suicida. En el estudio PHAROS se encontró que aquellos pacientes con riesgo de padecer la enfermedad de Huntington, también tenían mayor ideación suicida y los factores de riesgo asociados fueron depresión, desesperanza, irritabilidad, agresión y ansiedad(51).

Anderson y sus colaboradores, encontraron que la tasa de ideación suicida en pacientes con enfermedad de Huntington se incrementa de un 9,1% en paciente con enfermedad sin síntomas motores, a un 19,8% en aquellos con signos tempranos y es mayor en personas más jóvenes llegando a un 23,5%, se encontró que los factores de riesgo de desesperanza, agresión, irritabilidad, e impulsividad, esta última asociada con ideación suicida y que previamente no había sido estudiado como un factor de riesgo, probablemente debido a la escasez de evaluaciones de investigación disponible para este síntoma(38).

Al continuar con este proyecto, reconocí las dificultades para el proceso de reclutamiento de los pacientes, casi la mitad de los que fueron excluidos del estudio fue porque no firmaron el consentimiento informado para su participación, algunos argumentaban falta de incentivo económico y otros no deseaban conocer el estado de enfermedad, por la implicación que traerían a su familia y a el mismo.

Demográficamente se encontró una edad promedio de inicio de los síntomas que es acorde a los estudios previamente publicados, se encontró un promedio de 3 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad, así no fuera diagnóstico genético, este último aspecto es muy interesante en vista que el 67,5% de los pacientes, tuvo diagnóstico confirmatorio por la prueba del instituto de genética de la Universidad nacional y este era uno de los mayores atractivos para que los pacientes accedieran a participar, ya que la realización de la prueba de tripletas CAG confirmatoria, para muchos pacientes que llevaban meses esperando la autorización para poder realizarla por medio de su respectiva empresa prestadora de salud era el incentivo para participar, otros habían sido tildados de pacientes con enfermedad psiquiátrica y no como paciente neurológico, y deseaban un segundo concepto.

Desde el proyecto de Rodríguez se logró mediante una técnica de amplificación por PCR con primers quiméricos fluoromarcados, el procesamiento de los fragmentos mediante electroforesis capilar y cuantificación de la expansión de tripletas por software, que el instituto de genética de la Universidad Nacional de Colombia pudiera ofrecer la prueba genética (1), se está trabajando para que esta se pueda realizar a un costo asequible a las personas es un aporte valioso que queda de los esfuerzos realizados por los investigadores de este trabajo para la comunidad.

Fue muy interesante reconocer en mí, una pericia clínica en el momento de investigar a los familiares, los potenciales portadores de la enfermedad, muchos cuidadores acompañaron a los pacientes sintomáticos a la valoración y la gran mayoría así fueran asintomáticos deseaban tomar la muestra pero no participar en las pruebas, los pacientes que se incluyeron recibieron la valoración clínica y en ellos se identificaron elementos que a juicio personal sugerían cambios comportamentales relacionados a la enfermedad y durante la valoración física, movimientos sacádicos anormales, por esas razones se decidió insistir en la participación en el estudio y es llamativo encontrar que se correlaciono con presencia de expansión anormal de tripletas.

En el estudio anterior se encontró una distribución demográfica con predominio en los departamentos de Tolima, Cundinamarca, Atlántico, Casanare y Santander (42), mientras que en esta segunda parte del estudio se encontraron grupos poblacionales en Valle de Cauca y Boyacá. Hace unos años se consideraban solo los nichos poblacionales de la

costa atlántica, desafortunadamente no se cuenta con un control epidemiológico para conocer la verdadera prevalencia nacional de esta enfermedad.

Unos hallazgos interesantes fueron pacientes que tenían cuantificación de tripletas pero en expansión intermedia, estos pacientes no se incluyeron pero sería interesante hacer seguimiento clínico para determinar si al igual que Killoran y sus colaboradores, estos pacientes también tienen fenotipos neuropsiquiátricos de la enfermedad (11).

Como se planteó en la metodología el objetivo principal de este estudio era describir la impulsividad como un rasgo de personalidad y comportamiento importante en sujetos con o sin manifestaciones motoras de la enfermedad de Huntington.

De los pacientes valorados el 7,5% fue catalogados con riesgo alto de suicidio, el resto de los pacientes no fueron catalogados con riesgo suicida.

De los pacientes que se valoraron, varios fueron excluidos del estudio por tener deterioro cognitivo y funcional tan severo que no se logró continuar con la aplicación de las pruebas neuropsicológicas y de aquellos que fueron incluidos el 75% tenían algún grado de deterioro cognitivo y 47,5% algún grado de depresión.

Solo el 32,5% usaron algún tipo de tratamiento, el 7,5% recibía antidepresivos, y solo el 17,5% de los pacientes recibía terapia con bloqueadores dopaminérgicos, esto probablemente por la tendencia a esperar la confirmación genética para definir el inicio de estas terapias, a pesar que tuviesen síntomas clínicos de corea.

Objetivamente la impulsividad fue catalogada por escala de auto reporte en el 50%, se aplicó también la escala de impulsividad valorada desde la perspectiva de cuidador, sin embargo, solo el 36,6% de los familiares, de los 15 pacientes de la segunda parte del estudio, calificaron a sus pacientes de impulsivos, podrá ser esto por una percepción errónea de enfermedad o que los familiares no identificaron estos signos en su paciente.

El test de Hayling en promedio fue de 23,29, la literatura sugería que los puntajes más altos no lograban control inhibitorio y al no encontrar un punto de corte, para interpretarlo, se consideró que los pacientes en el tercio superior de los puntajes no lograban inhibir

adecuadamente las respuestas automáticas y la mayoría de los pacientes no lograron suprimirla con un 34,29% en comparación con un 65,71% que sí lograron suprimirla.

La información anteriormente presentada nos permite responder el primer objetivo del estudio que era la descripción de la impulsividad, mediante dos medidas objetivas, la escala de Barrat BIS 11 y el test de Hayling, en donde encontramos que el 50% de los pacientes con enfermedad de Huntington tuvieron puntajes altos en escalas de impulsividad y el 34,2% no lograron adecuadamente el control inhibitorio para la supresión de respuestas automáticas.

Al buscar el cumplimiento de otro objetivo que era comparar la impulsividad entre los pacientes sintomáticos vs asintomáticos se realizó una prueba t para diferencias de medias en muestras independientes y como resultado no se encontraron diferencias, la hipótesis sugería que la impulsividad es un síntoma preclínico de la enfermedad y que se presenta más en etapas tempranas de la misma, pero en este estudio, no se logró demostrar esta relación.

Ninguna de las correlaciones entre la carga genética, con las variables estudiadas alcanzó significancia estadística, es decir, tener mayor número de tripletas no se relaciona a mayor impulsividad, depresión, ni riesgo suicida. Con los datos de este estudio se corrobora el fenómeno de anticipación ya que entre mayor número de tripletas la edad de presentación de la enfermedad era menor, con un índice de correlación de Pearson de 0,47, con un intervalo estrecho y una p significativa (0,002).

Se encontró correlación positiva alta entre la depresión medida por escala de Zung e impulsividad medida con la escala BIS-11, y en el modelo de asociación se encontró que por cada unidad de aumento en el puntaje de la escala depresión de Zung aumenta el puntaje de la escala de impulsividad de Barrat 1,14 veces ($p=0,000$), siendo la asociación estadísticamente significativa con mayor puntaje de depresión sería también más impulsivo, esto es un dato muy importante porque contribuiría drásticamente al riesgo de un sujeto afectado con la enfermedad. Con este número de pacientes no se logró asociación con riesgo suicida con otras variables, tal vez más adelante, se pueda determinar si el estar deprimido, aumenta la impulsividad y de esta forma el riesgo de

suicidio. Por lo demás, ninguna de las variables con esta muestra de pacientes mostro una correlación positiva fuerte, con significancia estadística.

Este estudio, permite entender un poco más, la relación de estos síntomas neuropsiquiátricos con los desenlaces de la enfermedad, al igual que los artículos presentados al inicio de la discusión somos pioneros en permitir identificar la impulsividad y tomar las medidas para disminuir el impacto de la depresión y el suicidio en los pacientes con enfermedad de Huntington.

Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones

El objetivo principal de este estudio fue describir la impulsividad en pacientes colombianos con enfermedad de Huntington y su relación con la carga genética y el compromiso motor de los pacientes, las correlaciones realizadas corroboran que la impulsividad es un síntoma independiente de la carga genética. Se encontró que a mayor depresión los puntajes de impulsividad medida por escala de Barrat aumentan. La mitad de los pacientes con enfermedad de Huntington tuvieron puntajes altos en escalas de impulsividad y solo el 65,7% mostró control inhibitorio para la supresión de respuestas automáticas. Aquellos que se declararon asintomáticos también mostraron impulsividad corroborando los datos previamente conocidos de la presentación temprana de este síntoma en el curso de la enfermedad, sin embargo, no se encontraron diferencias en la impulsividad entre el grupo de sujetos sintomáticos versus asintomáticos. Fue llamativo la interpretación de la escala Barrat BIS 11 del cuidador, ya que solo un 36% coincidió con la escala de auto reporte, pero fueron datos fueron obtenidos solo de la segunda parte del estudio. Ninguna correlación con riesgo de suicidio fue significativa. Con respecto a las otras variables correlacionadas, ninguna otra alcanzó significancia estadística. Sin embargo, este estudio es promisorio y corrobora la relación entre impulsividad y depresión, es pionero y abre las puertas a indagar si el paciente con enfermedad de Huntington por estar deprimido, tendría más impulsividad y de esta forma se incrementa el riesgo de suicidio, siendo la depresión y la impulsividad factores a controlar para evitar desenlaces fatales en el paciente.

4.2 Recomendaciones

Sería muy interesante hacer seguimiento a los pacientes que en nuestra muestra tenían valores de expansión de tripletas catalogados como intermedios y que por esta razón quedaron excluidos del estudio para determinar el curso clínico que tendrán.

Se continuará trabajando para que el instituto de genética de la Universidad Nacional pueda ofertar el servicio de cuantificación de tripletas a un costo asequible para los pacientes y familiares que deseen conocer su estado de enfermedad, bajo la asesoría genética y neurológica que esto implica.

5. Anexo A: Formatos de recolección de datos y consentimiento informado

CARACTERIZACIÓN DE LA IMPULSIVIDAD EN UNA MUESTRA DE PACIENTES COLOMBIANOS CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Investigadores: Rodríguez-Álvarez, C. Cárdenas-Robledo. Barrios, G. Fernandez, W.

Fecha: _____ Código asignado: _____
 Cédula de ciudadanía: _____ Edad: _____
 Sexo: _____ Procedencia: _____

Edad de inicio de la enfermedad: _____ Edad del diagnóstico: _____
 Antecedentes familiares de enfermedad de Huntington: _____

Tratamiento actual: _____

POR FAVOR ANEXE EL SOPORTE DE LOS RESULTADOS DE LABORATORIO QUE RESPALDAN LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Número de tripletas CAG en el cromosoma 4: _____

Fecha de cuantificación: _____

Escala de Impulsividad de Barrat (BIS-11)

Instrucciones: Las personas son diferentes en cuanto a la forma en que se comportan y piensan en distintas situaciones. Esta es una prueba para medir algunas de las formas en que usted actúa y piensa. No se detenga demasiado tiempo en ninguna de las oraciones. Responda rápida y honestamente. (Entrevistador: Lea cada oración al respondiente y marque la contestación. Si la persona no entiende la pregunta, plantéela de la forma que está entre paréntesis.

		Raramente o nunca	Ocasional- mente	A menudo	Siempre o casi siempre
		1	2	3	4
1	Planifico mis tareas con cuidado				
2	Hago las cosas sin pensarlas				
3	Casi nunca me tomo las cosas a pecho (No me perturbo con facilidad)				
4	Mis pensamientos pueden tener gran velocidad (Tengo pensamientos que van muy rápido en mi mente)				
5	Planifico mis viajes con antelación				
6	Soy una persona con auto control				
7	Me concentro con facilidad (Se me hace fácil concentrarme)				
8	Ahorro con regularidad				

9	Se me hace difícil estar quieto por largos períodos de tiempo				
10	Pienso las cosas cuidadosamente				
11	Planifico para tener un trabajo fijo (Me esfuerzo por asegurar que tendré dinero para pagar por mis gastos)				
12	Digo las cosas sin pensarlas				
13	Me gusta pensar sobre problemas complicados (Me gusta pensar sobre problemas complejos)				
14	Cambio de trabajo frecuentemente (No me quedo en el mismo trabajo por largos períodos de tiempo)				
15	Actúo impulsivamente				
16	Me aburro con facilidad tratando de resolver problemas en mi mente (Me aburre pensar en algo por demasiado tiempo)				
17	Visito al médico y al dentista con regularidad				
18	Hago las cosas en el momento que se me ocurren				
19	Soy una persona que piensa sin distraerse (Puedo enfocar mi mente en una sola cosa por mucho tiempo)				
20	Cambio de vivienda a menudo (Me mudo con frecuencia o no me gusta vivir en el mismo sitio por mucho tiempo)				
21	Compro cosas impulsivamente				
22	Yo termino lo que empiezo				
23	Camino y me muevo con rapidez				
24	Resuelvo los problemas experimentando (Resuelvo los problemas tratando una posible solución y viendo si funciona)				
25	Gasto efectivo o en crédito más de lo que gano (Gasto más de lo que gano)				
26	Hablo rápido				
27	Tengo pensamientos extraños cuando estoy pensando (A veces tengo pensamientos irrelevantes cuando pienso)				
28	Me interesa más el presente que el futuro				
29	Me siento inquieto en clases o charlas (Me siento inquieto si tengo que oír a alguien hablar por un largo período de tiempo)				
30	Planifico para el futuro (Me interesa más el futuro que el presente)				

HAYLING TEST							
PARTE A COMPLETADO NORMAL		PARTE B COMPLETADO ANORMAL	CR	O	AR	NR	Pje.
Ejemplos: a. Untó las tostadas con..... b. Las tasas de criminalidad aumentaron este...		Ejemplos: a) Juan guardó los bombones en la ... b) Sonrió con calidez y me tendió la...					
1) Juan saludó a Laura con un...		1) Su trabajo es sencillo la mayor parte del...					
2) Caminamos un par de...		2) El árbitro dio por finalizado el...					
3) El bebé no paró de llorar en toda la		3) En el primer renglón escriba su...					
4) Tres personas han resultado gravemente heridas en un...		4) El capitán quiso hundirse con su...					
5) A la mayoría de los gatos les gusta tomar...		5) El médico le diagnosticó una grave...					
6) El tenista logró el torneo más importante de su...		6) Era una obra pensada para los...					
7) La torta fue puesta en la ...		7) Las veredas se habían llenado de...					
8) Cada mañana, María lleva a su hijo a la...		8) La mayoría de los tiburones atacan cerca de la ...					
9) ¿Qué debe hacer el gobierno para detener la...?		9) El martes, la ciudad se quedó sin...					
10) Este año se infectaron casi dos millones de..		10) Colgó el cuadro en la mejor...					
11) El huracán destruyó cinco...		11) Muchos hombres se encuentran sin...					
12) Toda la ciudad se había reunido para ver al gobernador dar un...		12) El perro persiguió por toda la casa a nuestro ...					
13) Cerró las ventanas para que no entraran...		13) Llamó por teléfono al hermano de su...					
14) Corrieron para alcanzar el...		14) Solo algunos pasaron el...					
15) Los docentes de todo el país dieron su...		15) La renuncia del ministro sorprendió a todos sus...					
TOTAL COMPLETADO NORMAL:			TOTAL COMPLETADO ANORMAL:				
CR: Palabra que completa de manera coherente la oración (3 PTS) . O= Omisión (sin rta. Desp de 60") (2 PTS). AR: Palabra con alguna relación pero no palabra blanco (ej. Palabra opuesta, palabra relacionada semánticamente con el sujeto o verbo, palabra relacionada semánticamente con la palabra blanco. (1 PT) NR: NO RELACIÓN. (0 PT)							

Escala de depresión de Zung

Por favor lea cada frase y escoja la frecuencia que mejor describe cómo se ha sentido la mayor parte del tiempo durante los últimos días:

		Muy pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Casi siempre
1	Se siente triste y decaído				
2	Se siente mejor en las mañanas				
3	Ha tenido ganas de llorar o ha llorado				
4	Ha dormido mal - Se despierta muy temprano				
5	Esta comiendo como siempre				
6	Ha notado pérdida de peso				
7	Ha tenido estreñimiento				
8	Ha tenido palpitaciones				
9	Se ha sentido cansado sin razón aparente				
10	Ha sentido su mente tan despejada como siempre				
11	Se le hace fácil hacer las cosas como antes				
12	Se ha sentido inquieto, intranquilo				
13	Se ha sentido más irritable que de costumbre				
14	Le ha sido fácil tomar decisiones				
15	Se ha sentido útil y necesario				
16	Ha disfrutado con sus actividades cotidianas				
17	Disfruta la compañía de un hombre / mujer atractiva				
18	Tiene confianza en el futuro				
19	Encuentra agradable vivir				
20	Cree que los demás descansarían con su muerte				

UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE (UHDRS)- Escala Motora

1. Seguimiento Ocular (horizontal)

0. Completo
1. Espasmódico
2. Interrumpido/ todo el rango
3. Rango Incompleto
4. No puede seguir

2. Seguimiento Ocular (vertical)

0. Completo
1. Espasmódico
2. Interrumpido/ todo el rango
3. Rango Incompleto
4. No puede seguir

3. Sacadas Iniciación (horizontal)

0. Normal
1. Latencia aumentada
2. Parpadea/ movimientos de la cabeza para iniciar
3. Movimientos de la cabeza no suprimibles
4. No puede iniciar

4. Sacadas Iniciación (vertical)

0. Normal
1. Latencia aumentada
2. Parpadea/ movimientos de la cabeza para iniciar
3. Movimientos de la cabeza no suprimibles
4. No puede iniciar

5. Sacadas Velocidad (horizontal)

0. Normal
1. Disminución leve
2. Disminución moderada
3. Gravemente lento en todo el rango
4. Rango incompleto

6. Sacadas velocidad (vertical)

0. Normal
1. Disminución leve
2. Disminución moderada
3. Gravemente lento en todo el rango
4. Rango incompleto

7. Disartria

0. Normal
1. Claro, no necesita repetir
2. Debe repetir
3. Incomprensible
4. Mutismo

8. Protrusión de la Lengua

0. Normal
1. < 10 segundos
2. < 5 segundos
3. No puede protruir completamente
4. No puede protruir más allá de los labios

9. Golpeteo de dedos (derecho)

0. Normal (15/5 seg)
1. Leve desaceleración o reducción de la amplitud
2. Deterioro moderada, puede tener detenciones ocasionales (7-10/15 seg)
3. Deterioro severo. Frecuentes Vacilaciones y detenciones
4. Apenas lo puede realizar

10. Golpeteo de dedos (izquierdo)

0. Normal (15/5 seg)
1. Desaceleración leve o reducción de la amplitud
2. Deterioro moderado, puede tener detenciones ocasionales (7-10/15 seg)
3. Deterioro severo. Frecuentes vacilaciones y detenciones
4. Apenas lo puede realizar

11. Pronosupinación (der)

0. Normal
1. Desaceleración leve/ Irregular
2. Desaceleración moderada e irregular
3. Desaceleración severa e irregular
4. No lo puede realizar

12. Pronosupinación (izq)

0. Normal
1. Desaceleración leve/ Irregular
2. Desaceleración moderada e irregular
3. Desaceleración severa e irregular
4. No lo puede realizar

13. Puño-mano-palma

0. > 4 en 10 seg sin clave
1. < 4 en 10 seg sin clave
2. > 4 en 10 seg con clave
3. > 4 en 10 seg con clave
4. No lo puede realizar

14. Rigidez MSD

0. Ausente
1. Ligera o con maniobras de reforzamiento
2. Leve/moderada
3. Severa, todo el rango de movimiento
4. Severa con rango limitado

15. Rigidez MSI

0. Ausente
1. Ligera o con maniobras de reforzamiento
2. Leve/moderada
3. Severa, todo el rango de movimiento
4. Severa con rango limitado

16. Bradiquinesia

0. Normal
1. Mínimamente lento
2. Leve pero claramente lento
3. Moderadamente lento
4. Desaceleración marcada, las largas demoras en la iniciación

17. Distonía Máxima (tronco)

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

18. Distonía Máxima MSD

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

19. Distonía Máxima MSI

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

20. Distonía Máxima MID

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

21. Distonía Máxima MII

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

22. Corea Máxima Cara

0. Ausente

1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

23. Corea Máxima (BOL)

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

24. Corea Máxima (Tronco)

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

25. Corea Máxima MSD

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

26. Corea Máxima MSI

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

27. Corea Máxima MID

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

28. Corea Máxima MII

0. Ausente
1. Leve intermitente
2. Leve común o moderada intermitente
3. Moderada común
4. Marcada prolongada

29. Marcha

0. Normal base estrecha
1. Base amplia y / o lento
2. Base amplia, camina con dificultad
3. Camina con la asistencia
4. No lo puede intentar

30. Marcha en Tandem

0. Normal 10 pasos
- 1.1-3 derivaciones
2. > 3 derivaciones
3. No lo puede completar
4. No lo puede realizar

31. Retropulsión

0. Normal
1. Recupera espontáneamente
2. Caería si no se detecta
3. Cae espontáneamente
4. No puede soportar

TOTAL

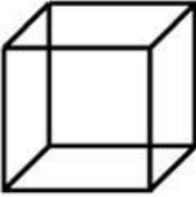
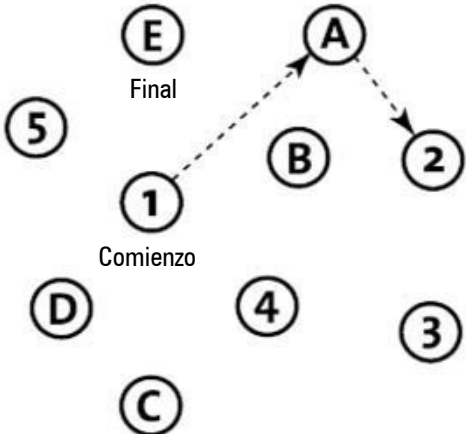
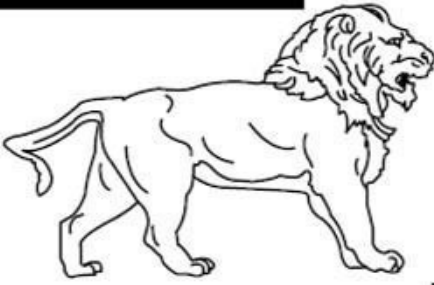
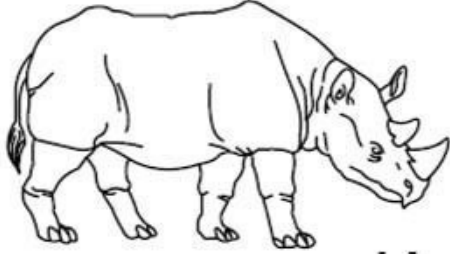
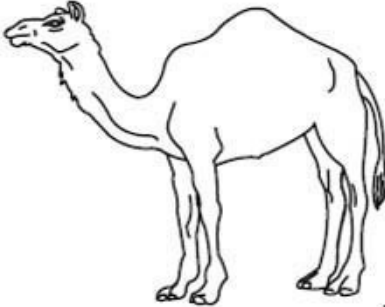
/124

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA				Copiar el cubo	Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)	Puntos	
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
		Contorno	Números	Agujas	___/5		
IDENTIFICACIÓN							
			[]	[]	[]	___/3	
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos
	1er intento						
	2º intento						
ATENCIÓN	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2					___/2	
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				___/1	
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos , 2 o 3 correctas: 2 puntos , 1 correcta: 1 punto , 0 correctas: 0 puntos .						___/3	
LENGUAJE	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []					___/2	
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] ____ (N \geq 11 palabras)						___/1	
ABSTRACCIÓN	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla					___/2	
RECUERDO DIFERIDO	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
		[]	[]	[]	[]	[]	
Optativo	Pista de categoría						
	Pista elección múltiple						
ORIENTACIÓN	[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Localidad					___/6	

Escala de severidad de suicidio – Columbia

	Último mes	
Haga las preguntas que están en negrilla y subrayadas	Si	No
Responda las preguntas 1 y 2		
<p>1) Deseos de estar muerto: La persona tiene pensamientos sobre un deseo de estar muerto o no estar vivo más, o desea dormirse y no despertar. <u>¿Ha deseado estar muerto o deseado dormirse y no despertar?</u></p>		
<p>2) Pensamientos suicidas: Pensamientos generales y no específicos de deseo de terminar la propia vida o cometer suicidio, <i>“He pensado acerca de matarme a mí mismo”</i> sin pensamientos generales de maneras de matarse a sí mismo, métodos asociados, intención, o plan. <u>¿Ha tenido algún pensamiento acerca de matarse a sí mismo?</u></p>		
Si respondió SI a la pregunta 2, haga las preguntas 3, 4, 5 y 6. Si NO, haga la pregunta 6		
<p>3) Pensamientos suicidas con método (sin plan específico o intención de actuar): La persona tiene pensamientos suicidas y ha pensado al menos un método durante el periodo de evaluación. Esto es diferente a un plan específico con preparación de tiempo, lugar o método. <i>“Pensé sobre tomar una sobredosis pero nunca hice un plan específico como cuánto, dónde o cómo lo haría”</i> <u>¿Ha pensado sobre cómo se mataría a si mismo?</u></p>		
<p>4) Intención suicida (sin plan específico): Pensamientos suicidas activos y el paciente reporta tener <u>alguna intención de actuar según esos pensamientos</u>, en contraposición con <i>“Tengo los pensamientos pero definitivamente no voy a hacer ninguna cosa según ellos.”</i> <u>¿Ha tenido éstos pensamientos y ha tenido alguna intención de actuar sobre ellos?</u></p>		
<p>5) Intención suicida con plan específico: Pensamientos sobre matarse a sí mismo con detalles del plan plena o parcialmente preparados y la persona tiene alguna intención de llevarlo a cabo. <u>¿Ha empezado a desarrollar o ha desarrollado los detalles de cómo matarse a sí mismo? ¿Tiene la intención de desarrollar éste plan?</u></p>		
<p>6) Pregunta de comportamiento suicida: <u>¿Ha hecho algo, empezado a hacer algo o se ha preparado para hacer algo para terminar su vida?</u> Ejemplos: recolectó pastillas, obtuvo un arma, entregó valores, escribió un testamento o una nota suicida, tomó pastillas pero no las deglutió, sostuvo un arma pero cambió de opinión o le fue retirada de la mano, subió al techo pero no saltó; o tomó las pastillas, trató de dispararse, se cortó, trató de colgarse, etc. Si SI, pregunte: <u>¿Hace cuánto lo hizo?</u> ¿Hace más de un año? ¿Entre hace un año y hace tres meses? ¿En los últimos tres meses?</p>		

CARACTERIZACIÓN DE LA IMPULSIVIDAD EN UNA MUESTRA DE PACIENTES COLOMBIANOS CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Unidad de Neurología – Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Psicología – Universidad Autónoma del Caribe

Investigadores: Rodríguez-Álvarez, C. Cárdenas-Robledo, S. Herrera, E; Barrios,
G. Fernandez, W.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Propósito del estudio

Usted ha sido invitado/a a participar en el estudio de investigación clínica: Caracterización de la impulsividad en una muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Huntington. Es un estudio observacional, sobre la impulsividad en los pacientes con enfermedad de Huntington.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa con manifestaciones motoras, cognitivas y cambios del comportamiento. Se transmite genéticamente debido a la expansión de tripletas CAG en el cromosoma 4. Las manifestaciones motoras de la enfermedad se conocen muy bien, entre ellas los movimientos involuntarios como la corea, la distonía y la rigidez. Por otra parte, las manifestaciones cognitivas, los cambios de personalidad y del comportamiento se han descrito de manera muy breve. Cada vez más se sabe que las manifestaciones cognitivas son también muy importantes, y que influyen en muchos aspectos de la vida de los pacientes. Entre ellas, la impulsividad es un aspecto importante del comportamiento dado que influye en la conducta, la toma de decisiones y los rasgos de personalidad.

El propósito de éste estudio es evaluar qué tan impulsivos son los pacientes con enfermedad de Huntington, y si esta impulsividad tiene o no relación con los síntomas de depresión, con la gravedad de los síntomas motores y con la carga genética. Se espera que los resultados de este estudio contribuyan al conocimiento acerca de las manifestaciones mentales (del comportamiento y la cognición) de los pacientes que sufren la enfermedad de Huntington y ayuden a prevenir conductas de alto riesgo.

Procedimientos

Se le solicitará su colaboración para realizar las siguientes evaluaciones y cuestionarios:

1. Datos básicos y la historia de su enfermedad.
2. Examen físico y neurológico.
3. Escala de impulsividad de Barrat (BIS-11)
4. Escala de depresión de Zung
5. Evaluación de la gravedad de las manifestaciones motoras con la escala UHDRS.
6. Venopunción para extracción de sangre venosa en un brazo (en caso de aceptar la realización de la prueba genética de enfermedad de Huntington –

conteo de tripletas CAG en el cromosoma 4) o aportar la información acerca del número de tripletas CAG en el cromosoma 4, si ésta ya se ha realizado previamente.

Riesgos

Este estudio no presenta riesgo alguno para su salud. la venopunción, en caso de aceptarla, es un procedimiento de rutina para la extracción de sangre venosa, puede generar un dolor leve, sin complicaciones mayores. De encontrarse recibiendo medicación para su afección de base, ésta no será retirada durante el estudio.

Los resultados de la prueba genética (conteo de tripletas CAG en el cromosoma 4) pueden tener impacto sobre la salud emocional y mental del individuo. En caso de ser solicitado por el participante, todo resultado positivo (más de 36 tripletas) será informado de forma individual al paciente por un grupo interdisciplinario conformado por médico graduado, con formación en Neurología Clínica, y un psicólogo. En caso de ser solicitado, se direccionará al paciente para apoyo psicológico continuado y seguimiento médico a través del sistema de salud.

Importancia del consentimiento informado

Toda la información que se recogerá en este estudio es muy importante para los investigadores de este trabajo. Si usted desea hacer parte del estudio hay algunas cosas que debe conocer. Mediante este consentimiento, usted decide participar en el estudio, y autoriza al investigador a realizar una historia clínica y un examen físico y neurológico completos, y a aplicar las escalas clínicas mencionadas.

Participación Voluntaria

Usted acepta (o su representante acepta) participar voluntariamente en este estudio. Si decide no participar, o si renuncia, no se le penalizará ni privará de ninguno de los beneficios de los que gozaba antes de ingresar en este estudio. Toma conocimiento de toda la información recibida y esta a disposición de las autoridades médicas y del personal involucrado en este estudio, y cooperará con los requerimientos y la información será completamente confidencial. Usted es libre de retirarse del estudio o de no autorizar la utilización de sus datos en cualquier momento y sin ninguna represalia.

Beneficios

Recibirá el beneficio de una evaluación completa de la gravedad de los síntomas motores de su enfermedad y de algunos aspectos del ánimo y el comportamiento, como son la depresión y la impulsividad.

Confidencialidad

Los datos obtenidos de estos cuestionarios serán usados bajo codificación y de forma anónima, para proteger su privacidad. Toda la información será manejada confidencialmente y los resultados del estudio se informarán a un grupo de forma global.

En relación con los resultados del estudio se le asegura que en ningún caso se divulgarán resultados con nombres propios de los pacientes, y toda la información será expuesta en términos del análisis global de los datos obtenidos de la población. Los resultados personales se le comunicarán a usted personalmente, en caso de que usted lo solicite. No se le entregará ningún informe escrito.

Pagos y Costos para los Pacientes

Usted no tendrá que pagar por su participación en este estudio, ni recibirá compensación económica.

Consideraciones Éticas

Este protocolo de investigación se realiza bajo las condiciones estipuladas en la Declaración de Helsinki y en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y se considera según la última como de riesgo mínimo (artículo 11).

Si usted tiene cualquier duda acerca del estudio por favor contacte a cualquiera de los investigadores. Usted encontrará el número telefónico del investigador al terminar este formulario.

Consentimiento

Me han explicado la naturaleza, propósito, procedimientos, beneficios, riesgos y alternativas de este estudio de investigación, su carácter confidencial, compensaciones y pagos, y suspensiones. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas éstas han sido contestadas a mi satisfacción. Estoy de acuerdo en participar libre y voluntariamente en este estudio de investigación. He recibido una copia de este consentimiento y entiendo que una copia firmada será conservada en mis registros médicos en el centro de investigación.

Nombre del paciente o representante: _____

Firma del paciente o representante: _____

Teléfono del paciente o representante: _____

Testigo: _____ Teléfono: _____

Fecha: _____

Declaración de Responsabilidad del Investigador

He explicado la naturaleza, propósito, procedimientos, beneficio, riesgos y alternativas de este estudio de investigación. He ofrecido responder a cualquier pregunta que se me formuló y he respondido en su totalidad a tales preguntas. Creo que el paciente, o representante legal, comprende cabalmente mi explicación y ha dado libremente su consentimiento.

Nombre del médico: _____ Teléfono del médico: _____

Firma del médico: _____ Fecha: _____

6. Bibliografía

1. Rodríguez C. Caracterización de la impulsividad medida con la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11) en una muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Huntington. In: Colombia. UNd, editor. Tesis/trabajos de grado - Thesis (Otra). Universidad Nacional de Colombia: Repositorio institucional UN; 2016. p. 88.
2. Testa CM, Jankovic J. Huntington disease: A quarter century of progress since the gene discovery. *Journal of the neurological sciences*. 2018;396:52-68.
3. Hofer S, Kainz K, Zimmermann A, Bauer MA, Pendl T, Poglitsch M, et al. Studying Huntington's Disease in Yeast: From Mechanisms to Pharmacological Approaches. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2018;11:318.
4. Reiner A, Dragatsis I, Dietrich P. Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *International review of neurobiology*. 2011;98:325-72.
5. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9557):218-28.
6. Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 8):2326-33.
7. Wexler A. A brief prehistory of Huntington's disease. *Journal of Huntington's disease*. 2013;2(3):231-7.
8. Marti I JL. *Neurologia en el arte: Lunwerg*; 2007. 234 p.
9. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(9):1083-91.
10. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:40.
11. Killoran A, Biglan KM, Jankovic J, Eberly S, Kayson E, Oakes D, et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. *Neurology*. 2013;80(22):2022-7.
12. Paulsen JS, Hayden M, Stout JC, Langbehn DR, Aylward E, Ross CA, et al. Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study. *Arch Neurol*. 2006;63(6):883-90.
13. Quarrell OW, Nance MA, Nopoulos P, Paulsen JS, Smith JA, Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegenerative disease management*. 2013;3(3).

14. Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
15. Southwell AL, Smith SE, Davis TR, Caron NS, Villanueva EB, Xie Y, et al. Ultrasensitive measurement of huntingtin protein in cerebrospinal fluid demonstrates increase with Huntington disease stage and decrease following brain huntingtin suppression. *Scientific reports*. 2015;5:12166.
16. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *The Lancet Neurology*. 2013;12(7):637-49.
17. Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, Durr A, Leavitt BR, Roos RAC, et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *The Lancet Neurology*. 2017;16(8):601-9.
18. Wilson H, Politis M. Molecular Imaging in Huntington's Disease. *International review of neurobiology*. 2018;142:289-333.
19. Hayden MR, Martin WR, Stoessl AJ, Clark C, Hollenberg S, Adam MJ, et al. Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology*. 1986;36(7):888-94.
20. Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nature clinical practice Neurology*. 2007;3(9):517-25.
21. Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6:68.
22. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):Cd006456.
23. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79(6):597-603.
24. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;66(3):366-72.
25. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology*. 2002;59(5):694-9.
26. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61(11):1551-6.
27. Saft C, Lauter T, Kraus PH, Przuntek H, Andrich JE. Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington's Disease patients: a case series. *BMC neurology*. 2006;6:11.

28. Kieburtz K, McDermott MP, Voss TS, Corey-Bloom J, Deuel LM, Dorsey ER, et al. A randomized, placebo-controlled trial of lntrepirdine in Huntington disease. *Arch Neurol*. 2010;67(2):154-60.
29. Li Y, Hai S, Zhou Y, Dong BR. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(3):Cd009444.
30. Kang GA, Heath S, Rothlind J, Starr PA. Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(3):272-7.
31. Eddy CM, Shapiro K, Clouter A, Hansen PC, Rickards HE. Transcranial direct current stimulation can enhance working memory in Huntington's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2017;77:75-82.
32. Ljubisavljevic MR, Ismail FY, Filipovic S. Transcranial magnetic stimulation of degenerating brain: a comparison of normal aging, Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease. *Current Alzheimer research*. 2013;10(6):578-96.
33. Khalil H, Quinn L, van Deursen R, Dawes H, Playle R, Rosser A, et al. What effect does a structured home-based exercise programme have on people with Huntington's disease? A randomized, controlled pilot study. *Clinical rehabilitation*. 2013;27(7):646-58.
34. Lopez WO, Nikkhah G, Schultke E, Furlanetti L, Trippel M. Stereotactic planning software for human neurotransplantation: suitability in 22 surgical cases of Huntington's disease. *Restorative neurology and neuroscience*. 2014;32(2):259-68.
35. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1996;11(2):136-42.
36. Orjuela-Rojas JM, Barrios Vincos GA, Martinez Gallego MA. [Neuropsychiatry Of Movement Disorders]. *Revista colombiana de psiquiatria*. 2017;46 Suppl 1:59-68.
37. Snowden JS. The Neuropsychology of Huntington's Disease. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2017;32(7):876-87.
38. Anderson KE, Eberly S, Groves M, Kayson E, Marder K, Young AB, et al. Risk Factors for Suicidal Ideation in People at Risk for Huntington's Disease. *Journal of Huntington's disease*. 2016;5(4):389-94.
39. Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, Craufurd D, Rickards H, Bernhard Landwehrmeyer G, et al. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *Journal of affective disorders*. 2013;151(1):248-58.
40. Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(4):725-31.
41. Berrios GE, Wagle AC, Markova IS, Wagle SA, Rosser A, Hodges JR. Psychiatric symptoms in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers: a comparison with gene negative at risk subjects. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2002;105(3):224-30.

42. Hamilton KR, Mitchell MR, Wing VC, Balodis IM, Bickel WK, Fillmore M, et al. Choice impulsivity: Definitions, measurement issues, and clinical implications. *Personality disorders*. 2015;6(2):182-98.
43. Johnson PL, Potts GF, Sanchez-Ramos J, Cimino CR. Self-reported impulsivity in Huntington's disease patients and relationship to executive dysfunction and reward responsiveness. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39(7):694-706.
44. Pubmed. Impulsivity AND Huntington Disease Pub med: 2018; 2018 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>].
45. Marshall AT, Kirkpatrick K. Mechanisms of impulsive choice: III. The role of reward processes. *Behavioural processes*. 2016;123:134-48.
46. Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MA, Nery FG, et al. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Human brain mapping*. 2009;30(4):1188-95.
47. Thiruvady DR, Georgiou-Karistianis N, Egan GF, Ray S, Sritharan A, Farrow M, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(2):127-33.
48. Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER. Risky decision making in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2001;7(1):92-101.
49. Galvez V, Fernandez-Ruiz J, Bayliss L, Ochoa-Morales A, Hernandez-Castillo CR, Diaz R, et al. Early Huntington's Disease: Impulse Control Deficits but Correct Judgment Regarding Risky Situations. *Journal of Huntington's disease*. 2017;6(1):73-8.
50. Morkl S, Muller NJ, Blesl C, Wilkinson L, Tmava A, Wurm W, et al. Problem solving, impulse control and planning in patients with early- and late-stage Huntington's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(7):663-71.
51. At risk for Huntington disease: The PHAROS (Prospective Huntington At Risk Observational Study) cohort enrolled. *Arch Neurol*. 2006;63(7):991-6.