

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Caracterización de la impulsividad medida con la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11) en una muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Huntington**

**Carolina Rodríguez Álvarez**

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

2016



# **Caracterización de la impulsividad medida con la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11) en una muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Huntington**

**Carolina Rodríguez Álvarez**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Neuróloga Clínica**

Director:

William Fernández, MD

Co-investigadores :

Simón Cárdenas, MD; Natalia Ospina, MD, Eduar Herrera, MSc.

Línea de Investigación:

Movimientos Anormales

Grupo de Investigación:

Grupo de investigación en Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Unidad de Neurología

Bogotá, Colombia

2016



*A mis maestros, compañeros y pacientes que me enseñaron los valores humanos más valiosos.*

*A mi país y su gente, que por igual me motiva y me duele.*



## **Agradecimientos**

Agradezco en primer lugar al grupo de Movimientos Anormales, que contribuyó a mi formación desde el pregrado, y me permitió acercarme a la población con enfermedad de Huntington en el posgrado, en circunstancias que probablemente no habrían sido posibles en ningún otro lugar. Al Doctor William Fernández, director del grupo, por su entusiasmo permanente en transmitirnos sus experiencias acerca las manifestaciones clínicas y el contexto humano detrás de cada individuo afectado.

A mis compañeros de la residencia, por estar siempre dispuestos a colaborar, y por haberme permitido embarcarme con ellos en estos viajes de conocimiento. Especialmente a Simón Cárdenas, co-investigador y amigo incondicional de quien obtuve siempre apoyo para la realización de este trabajo. Agradezco también a todos los colegas que aportaron datos que permitieron contactar más pacientes, en medio de la tarea difícil de reclutar la muestra calculada.

Mi agradecimiento más profundo y difícil de expresar, a los pacientes y familias que participaron en el estudio, y también a todos aquellos que no accedieron a participar, pues cada uno, con su modo de sobrellevar el drama de esta enfermedad, me permitió aprender algo de lo que está escrito y lo que no.





## Resumen

**Introducción:** Las manifestaciones cognitivas y los cambios de comportamiento ocurren en pacientes con enfermedad de Huntington portadores de la mutación pero no diagnosticados por ausencia de síntomas motores, empeoran la independencia y la calidad de vida. La impulsividad es un aspecto importante del comportamiento que influye en diferentes aspectos de la conducta.

**Objetivos:** Describir la impulsividad en pacientes con enfermedad de Huntington, correlacionar la impulsividad con la magnitud de la carga genética y de los síntomas motores, comparar los niveles de impulsividad entre pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos y describir la relación entre impulsividad, depresión y riesgo de suicidio.

**Metodología:** Se llevó a cabo un estudio analítico de corte transversal. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico genético de enfermedad de Huntington, que autorizaran participar en el estudio. Se recolectaron datos acerca de la impulsividad y capacidad de inhibición, síntomas depresivos y de suicidio, examen cognitivo y motor y número de trietas CAG en el cromosoma 4.

**Resultados:** Se estudiaron 25 pacientes con edad promedio de 43,96 años. La edad promedio del inicio de los síntomas fue de 38,6 años. Los pacientes procedieron de diferentes lugares de la geografía nacional y el 72% fueron hombres. Más de la mitad de los pacientes se declaraban asintomáticos. No se encontraron diferencias en la impulsividad entre sintomáticos vs asintomáticos. De acuerdo con la escala BIS-11, el 32% de los pacientes fueron impulsivos. El promedio de puntaje para el test de Hayling fue 18,9 (DE 13,42). El 40% de los pacientes tuvieron bajo riesgo y el 8% alto riesgo de suicidio. Se observó una correlación positiva leve entre la carga genética y la escala BIS-11 y una correlación positiva fuerte y significativa entre la UHDRS y el Hayling ( $p=0,0067$ ), así como entre la depresión y la impulsividad medida con BIS-11 ( $p=0,0001$ ).

Conclusiones: Este estudio exploró la relación de los cambios neuropsiquiátricos con los síntomas motores y la carga genética. La mitad de los pacientes evaluados carecían de un diagnóstico clínico a pesar de las anomalías genéticas compatibles con la enfermedad. Cerca de dos tercios de los pacientes evaluados no recibían ningún tratamiento farmacológico. Además, los pacientes tuvieron hallazgos de impulsividad, síntomas motores, depresión y cambios cognitivos aunque se declararan asintomáticos.

**Palabras clave:** Enfermedad de Huntington, impulsividad, tripletas CAG, escala UHDRS, suicidio, depresión.

## Abstract

**Introduction:** Cognitive manifestations and behavioral changes occur in patients with Huntington's disease who are mutation carriers but undiagnosed due to absence of motor symptoms, this issues worsen independence and quality of life. Impulsiveness is an important aspect of behavior as it influences different aspects of daily living.

**Objectives:** To describe impulsivity in patients with Huntington's disease, correlate impulsivity with the magnitude of the genetic load and motor symptoms, compare the levels of impulsivity between symptomatic patients and asymptomatic carriers and describe the relationship between impulsivity, depression and suicide risk.

**Methods:** An analytical cross-sectional study was carried out. We included adult patients with genetic diagnosis of Huntington's disease, who authorized participation. Data on impulsivity and inhibition capacity, depressive and suicidal symptoms, cognitive and motor examination, and number of CAG triplets on chromosome 4 were collected.

**Results:** We studied 25 patients with an average age of 43.96 years. The mean age at onset of symptoms was 38.6 years. The patients came from different places in the country and 72% were men. More than half of the patients declared themselves asymptomatic. There were no differences in impulsivity between symptomatic vs asymptomatic. According to the BIS-11 scale, 32% of patients were impulsive. The average score for the Hayling test was 18.9 (SD 13.42). 40% of patients had low risk and 8% had high risk of suicide. There was a slight positive correlation between genetic load and BIS-11 scale and a strong and significant positive correlation between UHDRS and Hayling ( $p = 0.0067$ ), as well as between depression and impulsivity measured with BIS-11 ( $P = 0.0001$ ).

**Conclusions:** This study explored the relationship of neuropsychiatric changes with motor symptoms and genetic load. Half of the patients evaluated lacked a clinical diagnosis

despite having genetic abnormalities compatible with the disease. About two thirds of the patients evaluated did not receive any pharmacological treatment. In addition, the patients had findings of impulsivity, motor symptoms, depression and cognitive changes although they declared themselves asymptomatic.

**Keywords:** Huntington's disease, impulsivity, CAG triplets, UHDRS scale, suicide, depression.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>XI</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XV</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XVI</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Enfermedad de Huntington</b> .....	<b>3</b>
1.1 Epidemiología.....	3
1.1.1 Epidemiología en Colombia y Latinoamérica .....	4
1.2 Manifestaciones clínicas .....	4
1.2.1 Generalidades .....	4
1.2.2 Historia natural de la enfermedad .....	5
1.2.3 Diagnóstico .....	8
1.3 Fisiopatología y mecanismos moleculares .....	9
1.3.1 Biomarcadores .....	10
<b>2. Manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Huntington</b> .....	<b>11</b>
2.1 Generalidades .....	11
2.2 Deterioro cognitivo .....	12
2.3 Síntomas psiquiátricos: afecto y comportamiento .....	15
2.3.1 Depresión .....	17
2.3.2 Apatía .....	17
2.4 Suicidio en la enfermedad de Huntington .....	18
<b>3. Impulsividad</b> .....	<b>21</b>
3.1 Definición .....	21
3.2 Escala de Barrat: Constructo para el estudio de la impulsividad .....	22
3.3 Hayling test y evaluación de las funciones cognitivas .....	23
<b>4. Metodología y resultados</b> .....	<b>27</b>
4.1 Objetivos .....	27
4.1.1 Objetivo primario .....	27

4.1.2 Objetivos secundarios .....	27
4.2 Metodología .....	27
4.3 Consideraciones éticas .....	29
4.4 Resultados .....	30
4.5 Discusión .....	38
<b>5. Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>47</b>
5.1 Conclusiones .....	47
5.2 Recomendaciones .....	48
<b>A. Anexo 1: Formato de recolección de datos .....</b>	<b>49</b>
<b>B. Anexo 2: Consentimiento Informado .....</b>	<b>57</b>
<b>C. Anexo 3: Formato difundido para invitar a remitir pacientes para el estudio.....</b>	<b>61</b>
<b>D. Anexo 4. Resultados de las pruebas genéticas procesadas en el Instituto de Genética –Universidad Nacional .....</b>	<b>62</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>69</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.1.</b> Historia natural de la enfermedad de Huntington.....	6
<b>Figura 2.1:</b> Circuito frontal córtico-estriatal prototípico.....	12
<b>Figura 2.2.</b> La imagen de la izquierda muestra las curvas ajustadas (basadas en un modelo ajustado por regresión de efectos mixtos lineales) de la prueba de Dígito-Símbolo por año para los grupos de progresión (Control, baja probabilidad de diagnóstico en el futuro cercano, probabilidad media y probabilidad alta).....	14
<b>Figura 4.1.</b> Marco muestral y distribución de los sujetos incluidos según su estado de sintomáticos o asintomáticos y con o sin diagnóstico.....	31
<b>Figura 4.2.</b> Diagrama de barras y bigotes que muestra la relación entre la edad actual, la edad de inicio de los síntomas y la edad del diagnóstico de los pacientes estudiados.....	32
<b>Figura 4.3.</b> Distribución de los pacientes valorados según su procedencia.....	32
<b>Figura 4.4:</b> Diagrama de torta dentro de torta, que muestra la distribución de los pacientes según si recibieron o no tratamiento con fármacos y dentro del grupo tratado, qué tipo de fármaco. ....	33
<b>Figura 4.5.</b> Representación gráfica del lapso de tiempo entre la edad promedio de inicio de los síntomas y la edad promedio de diagnóstico.....	40
<b>Figura 4.6.</b> Mapa de Colombia donde se señalan los departamentos que aportaron sujetos con enfermedad de Huntington.....	41

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 4.1.</b> Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada.....	35
<b>Tabla 4.2.</b> Promedios y desviaciones estándar para las variables evaluadas.....	36
<b>Tabla 4.3.</b> Índices de correlación de Pearson.....	37
<b>Tabla 4.4.</b> Asociaciones mediante chi cuadrado .....	37



# Introducción

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa con manifestaciones motoras, cognitivas y cambios de comportamiento. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por la expansión de tripletas CAG en el cromosoma 4. Las manifestaciones hiperquinéticas de la enfermedad están ampliamente descritas. Por el contrario, las manifestaciones cognitivas, los cambios de personalidad y comportamiento se describen de forma frecuente, pero no específica. La impulsividad es un aspecto importante del comportamiento dado que influye en la conducta, las decisiones a corto y largo plazo, y los rasgos de personalidad.

No existen descripciones formales acerca de la impulsividad en pacientes con enfermedad de Huntington. Tampoco se conoce la relación de este síntoma con la gravedad de los signos motores de la enfermedad o con la magnitud de la expansión de las tripletas CAG en el cromosoma 4. Las manifestaciones cognitivas y del comportamiento se han descrito como parte de la fase preclínica de la enfermedad de Huntington, e incluso como manifestación única en pacientes con expansión anormal de tripletas sin síntomas motores.

En su descripción inicial de la enfermedad, George Huntington describió la tendencia al suicidio en las personas que padecían la enfermedad. Históricamente se ha especulado acerca de los motivos que conducen al suicidio en esta población, y se ha percibido la importancia de detectar los factores que predisponen al mismo. No se conoce si existe una relación entre la conducta impulsiva y el suicidio. El conocimiento acerca de la impulsividad y su relación con conductas de riesgo en los pacientes con enfermedad de Huntington es importante para adoptar medidas de seguimiento clínico, elaborar estrategias de prevención y para anticipar desenlaces no deseados.

En Colombia, existen nichos de poblaciones afectadas en donde la transmisión de la enfermedad es elevada, pues ocurre dentro de familias numerosas con comportamientos que favorecen la endogamia, que potencia el riesgo y anticipa la presentación de la enfermedad. En muchos casos, la enfermedad se transmite a la descendencia antes de que se hagan presentes las manifestaciones motoras de la enfermedad, puesto que las manifestaciones preclínicas (no motoras) no se conocen lo suficiente como para hacer un diagnóstico precoz, y las decisiones acerca de la reproducción se toman a edades tempranas en esta población. Aunque descrita como una enfermedad rara, la enfermedad de Huntington en Colombia afecta personas y familias en entornos sociales y económicos que favorecen su vulnerabilidad.

# 1. Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada clínicamente por alteraciones motoras, cognitivas y cambios de comportamiento (1). Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y se debe a la expansión de tripletas CAG en el gen de la *huntingtina* (*HTT*) localizado en el cromosoma cuatro (2), produciendo una expansión de poliglutamina en la proteína producida. La mutación también puede aparecer esporádicamente y se manifiesta clínicamente cuando la expansión supera las 36 tripletas (3). Su curso clínico es de progresión inexorable hacia la inmovilidad y demencia profundas (4).

Los primeros síntomas de la enfermedad pueden aparecer a edades desde la infancia hasta la adultez. La edad de inicio de los síntomas es inversamente proporcional al número de tripletas CAG en el cromosoma 4 (3,5), fenómeno conocido como “*anticipación*”.

## 1.1 Epidemiología

La enfermedad de Huntington ha sido considerada tradicionalmente como una enfermedad rara. Los reportes de prevalencia en la literatura son variables: en algunas fuentes se reportan prevalencias mundiales entre 5 a 10 por 100.000 (1,3) y en otras más específicamente 4 por 100.000 en los países occidentales (6). Datos de un meta-análisis reportan una incidencia de 0,38 por 100.000 personas/año y una prevalencia mundial de 2,71 por 100.000 habitantes, con diferencias regionales importantes (Asia, 0,40/100.000; Europa, Norte América y Australia, 5,7/100.000) (7). Existen reportes regionales en donde la prevalencia de la enfermedad es más alta y algunos consideran que los datos

publicados hasta ahora subestiman la verdadera prevalencia de la enfermedad (8). Dado el estigma cultural y la ausencia de tratamiento curativo, se calcula que el 85% de la población en riesgo de enfermedad de Huntington evita el diagnóstico. Se cree que la prevalencia de la enfermedad aumentará gracias al mejor diagnóstico por la disponibilidad actual del estudio genético y debido a incidencia de mutaciones *de novo* (5).

### **1.1.1 Epidemiología en Colombia y Latinoamérica**

En Latinoamérica, existen pocos estudios que hayan determinado la prevalencia de esta enfermedad, y muchos brindan sólo una aproximación descriptiva (9). En Colombia, existen descripciones publicadas de familias afectadas en el centro del país (Santander, Boyacá, y Cundinamarca) (10) y datos reportados de familias con enfermedad de Huntington encontradas en Juan de Acosta, Atlántico<sup>14 15</sup>. Más recientemente se han descrito nuevas agrupaciones familiares<sup>16</sup> que previamente no se conocían, y se prevé que la prevalencia real es mucho mayor a la descrita en publicaciones de otras geografías.

## **1.2 Manifestaciones clínicas**

### **1.2.1 Generalidades**

Característicamente, las manifestaciones de la enfermedad ocurren en tres ámbitos: motor, cognitivo y del comportamiento (1,6). Las manifestaciones motoras de la enfermedad tienen un curso progresivo e incluyen corea, distonía, incoordinación, impersistencia motora, enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos, bradiquinesia y rigidez. Los hallazgos motores determinan el inicio de la enfermedad establecida o manifiesta, pues son los más sólidos y los que representan mayor concordancia y acuerdo entre evaluadores (11). Antes de las manifestaciones motoras, y también acompañando su progresión, sobrevienen cambios sutiles de personalidad, cognición, afecto, comportamiento y fallas en el control motor. Los cambios

neuropsiquiátricos son heterogéneos y con frecuencia pasan desapercibidos por los pacientes (1).

La amplia gama de manifestaciones de la enfermedad de Huntington causa un impacto negativo en la calidad de vida (12), y se han observado tasas de suicidio incrementadas cuatro a diez veces en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Huntington (3,13,14), así como en la fase prodrómica (15) y en familiares no afectados (16). Este aumento en la frecuencia del suicidio, se ha atribuido clásicamente al trastorno depresivo mayor. Sin embargo, se cree que otros factores relacionados con la fisiopatología de la enfermedad influyen en la incidencia de síntomas psiquiátricos y suicidio en estos pacientes (17).

### 1.2.2 Historia natural de la enfermedad

El inicio de los síntomas es usualmente entre los 30 y 50 años, con una edad promedio de 40 años, pero existen casos reportados tan temprano como 4 años y tan tarde como 65 años (1,6). Se describe que la enfermedad tiene una duración aproximada de 15-20 años (18).

El curso natural de la enfermedad se ha dividido (artificialmente) en dos fases: Premanifiesta (dividida en las fases presintomática y prodrómica) y manifiesta (dividida en las fases leve, moderada y grave, o en cinco etapas de gravedad) (11). Una representación gráfica de estos conceptos puede apreciarse en la Figura 1.1.

La **fase presintomática** se describe como el período en que los sujetos portadores de la mutación son clínicamente indistinguibles de los sujetos control, generalmente 15 o 20 años antes del inicio de la enfermedad (11).

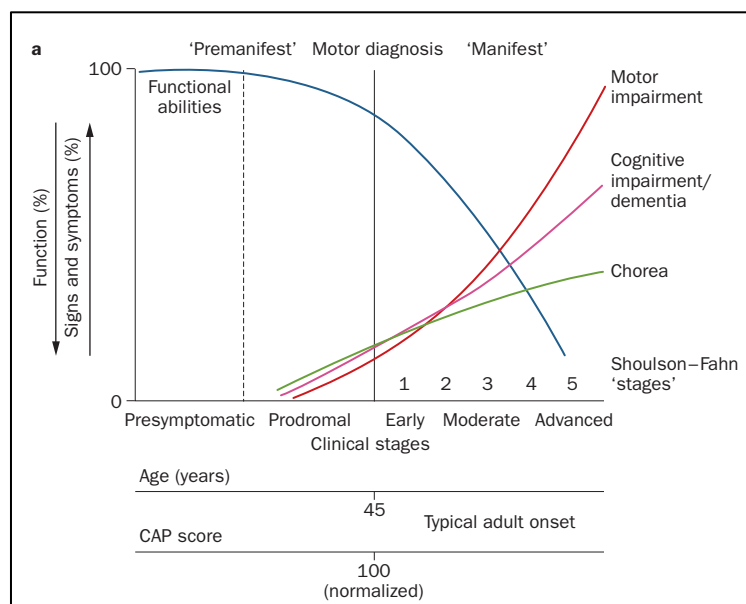
La **fase prodrómica** se define por cambios clínicos sutiles en presencia de la expansión

anormal de tripletas CAG en el cromosoma 4 antes de reunir los criterios clínicos para el diagnóstico de enfermedad de Huntington (11,15)(**PREDICT-HD**). En esta fase ocurren cambios en varios ámbitos:

- Cognitivo: Fallas en las funciones ejecutivas como dificultades en la planeación, ejecución de varias tareas a la vez (mutitasking), rigidez cognitiva, entre otras.
- De personalidad: Irritabilidad, desinhibición, intranquilidad, inquietud motora.
- Psiquiátricas: Apatía, disforia, ansiedad, depresión, manía, síntomas psicóticos.

Estas dificultades con frecuencia son observadas por los familiares o personas cercanas al sujeto, pues se reflejan en el desempeño social, familiar y laboral. Con frecuencia se reporta que antes del diagnóstico estas personas eran “peculiares” o “extrañas”.

**Figura 1.1.** Historia natural de la enfermedad de Huntington.



Tomado de: Ross C; et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014; 10 (4): 204–16.

Estudios de seguimiento longitudinal de la enfermedad como el PREDICT-HD y el TRACK-HD, han usado otra forma de clasificar a las personas en fase premanifiesta. Por medio de una fórmula que multiplica una constante por el número de tripletas, por la edad actual, se calcula un estimado de los años requeridos para alcanzar el diagnóstico motor (19). El producto de este cálculo se denomina CAP score (del inglés *CAG age product*, producto de CAG por la edad), y los resultados se interpretan así:

-Cerca del diagnóstico: Nueve años o menos.

-Intermedio: 9-15 años.

-Lejos del diagnóstico motor : Más de 15 años.

La enfermedad de Huntington **manifiesta** se caracteriza por la progresión lenta de dificultades cognitivas y motoras, donde la corea es un signo prominente inicialmente, pero que después alcanza una fase de plateau (1,11). Las dificultades motoras como incoordinación, bradiquinesia y rigidez, progresan más constantemente (11). En 1979 Shoulson y Fahn describieron cinco etapas en el declive progresivo de un paciente con enfermedad de Huntington. Se tiene en cuenta el grado de desempeño (usual, requiriendo ayuda mínima, requiriendo ayuda importante, incapaz) en cinco parámetros:

1. Participación en una ocupación, capacidad de trabajar
2. Capacidad para manejar asuntos financieros
3. Capacidad para gestionar las responsabilidades domésticas
4. Capacidad para realizar las actividades de la vida diaria
5. Ubicación del cuidado y la asistencia: en casa, en un lugar con asistencia parcial o completamente asistido.

A medida que las dificultades motoras y cognitivas se hacen más profundas, el riesgo de muerte por complicaciones debidas a la enfermedad se hace mayor. Entre las más frecuentemente descritas están las caídas, broncoaspiración, disfagia e inanición (1).

### 1.2.3 Diagnóstico

Según los criterios actuales, el inicio de la enfermedad se declara cuando una persona portadora de un alelo HTT con tripletas CAG expandidas manifiesta “presencia inequívoca de un trastorno extrapiramidal no explicado por otra causa (corea, distonía, bradiquinesia, rigidez)” (11,20). Es llamativo que en esta definición no se incluyen los síntomas cognitivos, afectivos o los cambios de personalidad dentro de lo considerado inicio de la enfermedad manifiesta. Esta definición de lo que es rotulado “enfermedad” y lo que no, tiene implicaciones médicas, pero sobretodo culturales y sociales. Esta clasificación artificial, desarrollada con fines prácticos, no debe interpretarse como una dicotomía absoluta entre enfermo y sano.

Antes de que un individuo sea rotulado con el diagnóstico definitivo de enfermedad de Huntington, ocurren cambios motores sutiles que aparecen con muchos años de anticipación. En el momento en que el puntaje motor en la escala UHDRS alcanza entre 15-20 puntos, usualmente los clínicos pueden tener confianza en una certeza diagnóstica fuerte para declarar el inicio de la fase manifiesta de la enfermedad (11).

Con frecuencia en las publicaciones internacionales se describe una forma de diagnóstico probabilístico según la magnitud de los hallazgos al examen motor, guiado por la escala UDHRS. Se describen los siguientes niveles de confianza diagnóstica según los hallazgos al examen motor (14,21):

0= Examen neurológico normal

1= Signos blandos o anormalidades motoras no específicas (confianza <50%)

2= Anormalidades motoras que podrían ser signos de la enfermedad de Huntington (confianza entre 50-89%)

3= Anormalidades motoras que probablemente son signos de la enfermedad de



Huntington (confianza entre 90-98%)

4= Signos motores inequívocos, definitivos de la enfermedad de Huntington (confianza  $\geq 99\%$ )

### 1.3 Fisiopatología y mecanismos moleculares

La enfermedad de Huntington ha sido considerada un modelo de enfermedad neurodegenerativa, puesto que es causada por una mutación genética única susceptible de evaluación genética predictiva. La expansión de tripletas CAG por encima de 35 repeticiones en alguno de los alelos portados condiciona el desarrollo de la enfermedad. Entre 35 y 39 tripletas, la penetrancia es dependiente de la edad. Con 40 o más repeticiones CAG, la penetrancia es completa (6,11).

La disfunción y muerte neuronal son el sello característico de la enfermedad de Huntington. Se ha sugerido que la corea es una manifestación de la disfunción neuronal, más temprana, mientras el síndrome hipoquinético sería una manifestación de la muerte neuronal. Existen observaciones que indican buena correlación entre la magnitud de la muerte celular en los estudios neuropatológicos y los síntomas de disfunción motora.

En la cascada patogénica de la enfermedad de Huntington uno de los pasos más tempranos es el plegamiento anormal de la proteína huntigtina en una lamina  $\beta$ , y las alteraciones post-translacionales como la fosforilación alterada o la ruptura de la proteína. La proteína mutante induce anomalías en la proteostasis, la función mitocondrial y puede entrar al núcleo y producir alteraciones en la transcripción genética. Además de la toxicidad celular directa, se han estudiado los efectos de degeneración por circuitos topográficos o debidos a la interacción celular anormal (excitotoxicidad, pérdida de factores tróficos) y a la disfunción sináptica (11).

### 1.3.1 Biomarcadores

La posibilidad de detectar biomarcadores de tipo clínico, neuroquímico o imaginológico, para incluir personas en ensayos clínicos de terapias modificadoras de la enfermedad que permitan evaluar terapias útiles para retrasar el inicio o enlentecer la progresión de la enfermedad, se ha abierto como un campo extenso e interesante de investigación en las últimas décadas (6,11).

A la fecha, las imágenes estructurales por resonancia magnética cerebral han ofrecido los biomarcadores más consistentes en la enfermedad de Huntington. Los estudios de seguimiento longitudinal PREDICT-HD y TRACK-HD mostraron cambios longitudinales en los volúmenes del cuerpo estriado en enfermedad de Huntington manifiesta y premanifiesta. La volumetría de la sustancia gris cortical muestra que la atrofia ocurre de forma más tardía, y es menos dramática que la atrofia estriatal en estas mismas fases. Por otra parte, los cambios en el volumen de la sustancia blanca, que predominan en el lóbulo frontal y el cuerpo calloso, ocurren mucho antes del inicio motor de la enfermedad y continúan durante el período manifiesto. El grado de atrofia de la sustancia gris y blanca se correlaciona con el grado de capacidad funcional de los pacientes en estos estudios.

Otras técnicas de neuroimágenes como la técnica por difusión de tensores (DTI, del inglés *Diffusion tensor imaging*), la resonancia magnética funcional y de conectividad funcional, la espectroscopía por resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *Positron Emission Tomography*) están siendo usadas para estudiar biomarcadores relacionados con la enfermedad. Por el momento no se han desarrollado biomarcadores bioquímicos susceptibles de ser medidos en la sangre o el líquido cefalorraquídeo y que se correlacionen consistentemente con la enfermedad de Huntington (11).

## **2. Manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Huntington**

### **2.1 Generalidades**

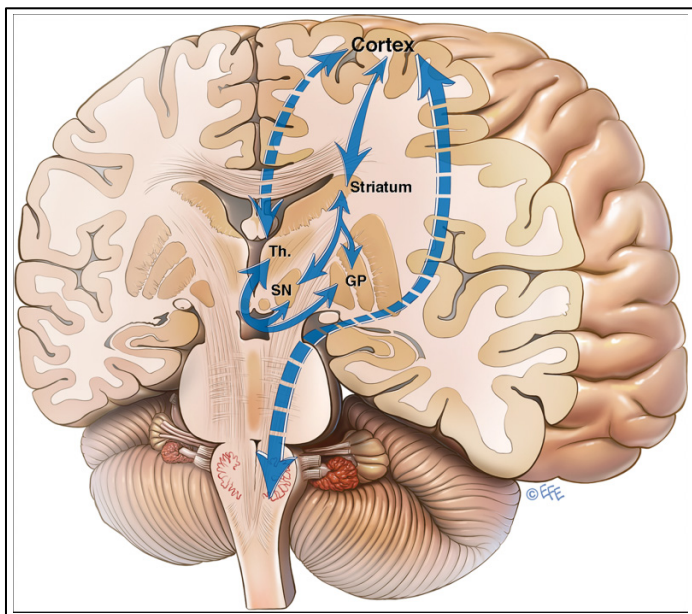
Los síntomas neuropsiquiátricos son una parte integral del complejo fenomenológico con que se manifiestan los desórdenes hiperquinéticos asociados a enfermedades de los ganglios basales (22). Es importante recordar que en la descripción clásica de la “corea hereditaria” por George Huntington ya se destacaban manifestaciones del comportamiento como tendencia a la “locura y al suicidio” (23), además de las manifestaciones motoras, reconocidas ampliamente en su época. Hoy se sabe que las manifestaciones psiquiátricas son parte integral de la enfermedad de Huntington, así como de otras enfermedades neurodegenerativas de los circuitos dopaminérgicos como la enfermedad de Parkinson (24). En 1989 McHugh describió una tríada común de “disquinesia, demencia y depresión” entre estas entidades e intentó una explicación anatómica (22).

El funcionamiento cognitivo y los cambios de comportamiento son una preocupación central, si no la mayor, para los pacientes, familiares y cuidadores (25,26). Estos aspectos tienen repercusiones diarias sobre la independencia, la capacidad de conducir, de mantener un empleo, de interactuar normalmente con los pares, entre otros tantos que finalmente determinan la calidad de vida y los desenlaces vitales (17,19).

Una variedad de cambios neuropsiquiátricos han sido reportados, como ansiedad, depresión, irritabilidad, apatía, perseveración y psicosis. A pesar de la importancia clínica de estos cambios, su historia natural y su relación con el proceso fisiopatológico subyacente, permanecen pobremente comprendidas. Más aún, en el pasado se asumía que a diferencia de los cambios cognitivos y motores, las manifestaciones psiquiátricas eran “heterogéneas, episódicas, y sin una clara progresión temporal” (26).

Gracias a los estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) y tomografía por emisión de positrones (PET) se ha avanzado en la descripción de la neuroanatomía funcional de los circuitos corticales y subcorticales. Se cree que las manifestaciones clínicas se deben a la disrupción de circuitos neurales anatómicamente paralelos, pero funcionalmente independientes, que conectan los ganglios basales con áreas específicas del tálamo y la corteza cerebral. Se afectan tanto la corteza cerebral como los tractos de sustancia blanca. Dentro de los circuitos perturbados en la enfermedad de Huntington se describe el córtico-estriatal (Figura 2.1), estriato-límbico y córtico-cerebelar (22).

**Figura 2.1:** Circuito frontal córtico-estriatal prototípico. Las líneas bidireccionales indican conexiones aferentes y eferentes. Líneas discontinuas: conexiones teóricas. Líneas sólidas: Conexiones literales. Th: Tálamo; SN: Sustancia Negra; GP: Globo pálido; Striatum: núcleo caudado y putamen.



Tomado de: Hayhow BD, et al. *The Neuropsychiatry of Hyperkinetic Movement Disorders. Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2013; 1–13.

## 2.2 Deterioro cognitivo

El conocimiento acerca de las manifestaciones cognitivas de la enfermedad de Huntington ha florecido en las últimas dos décadas. Múltiples reportes de bases de datos independientes han demostrado que las alteraciones cognitivas preceden al diagnóstico motor, y que la tasa de deterioro cognitivo anual es un marcador robusto de la progresión

de la enfermedad. Las manifestaciones motoras se ven influidas sólo débilmente por el desempeño cognitivo (19). Muchos de los síntomas cognitivos ocurren en el límite indefinible con el dominio psiquiátrico, como las fallas de iniciación, la desconexión social, la anosognosia y las dificultades para la introspección (11).

Las alteraciones cognitivas más frecuentemente reportadas son aquellas relacionadas con la función frontal, siendo los componentes del síndrome disejecutivo los más característicos: Enlentecimiento cognitivo, disminución en la atención y en la flexibilidad mental, fallas en la planeación. Se han descrito también fallas en el procesamiento visuoespacial y en el reconocimiento de emociones.

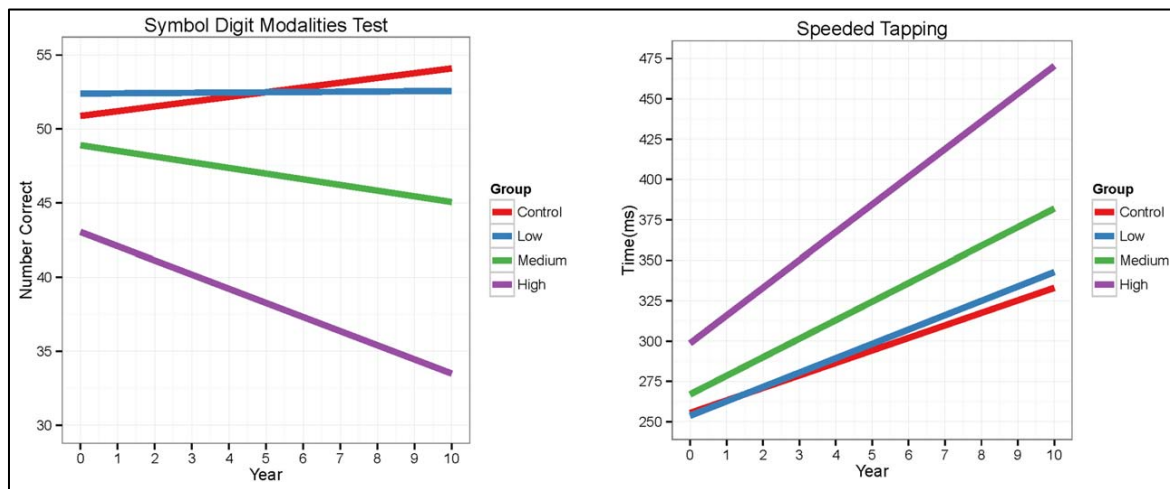
Múltiples estudios han evaluado la presencia de cambios cognitivos en grandes muestras de pacientes, permitiendo tipificar mejor las alteraciones y su progresión a lo largo de la enfermedad y en relación con el deterioro motor. Se mencionan sólo algunos y sus hallazgos más relevantes.

En el año 2010 se publicó un estudio interesante respecto de los cambios cognitivos compatibles con deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Huntington. Se evaluaron 575 pacientes con la expansión genética para EH pero sin suficientes hallazgos motores para configurar el diagnóstico motor, y se encontró que el 39,8% padecían algún tipo de deterioro cognitivo leve. Estos hallazgos son gran importancia, teniendo en cuenta que en promedio se estimaban 14 años para la conversión al diagnóstico motor. En los estudios de correlación se encontró que a mayores anormalidades motoras, había un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve (27).

En un análisis de una cohorte de 559 casos portadores de la mutación compatible con enfermedad de Huntington se llevó a cabo un análisis longitudinal de algunas variables cognitivas, evaluando el cambio en comparación con 233 controles. A lo largo de tres años se observó que los casos tenían una progresión insidiosa de deterioro cognitivo (en

los test de TMT y Dígito-Símbolo) significativamente mayor en comparación con los controles. El deterioro cognitivo fue evidente en todos los momentos de la fase prodrómica, y a mayor proximidad del diagnóstico motor, el deterioro muestra una pendiente mayor, como se muestra en la Figura 2.2 (19).

**Figura 2.2.** La imagen de la izquierda muestra las curvas ajustadas (basadas en un modelo ajustado por regresión de efectos mixtos lineales) de la prueba de Dígito-Símbolo por año para los grupos de progresión (Control, baja probabilidad de diagnóstico en el futuro cercano, probabilidad media y probabilidad alta). El gráfico de la derecha muestra las curvas ajustadas para el Test de golpeteo cronometrado de los dedos.



Tomado de: Paulsen JS, Long JD. Onset of Huntington's disease: Can it be purely cognitive? *Mov Disord.* 2014; 29 (11): 1342–50.

Es interesante anotar que se ha descrito que la mayor tasa de cambios de los síntomas cognitivos ocurre en el período que precede al diagnóstico motor, y que los cambios cognitivos son más sensibles que los cambios motores en este período. Los análisis de la batería cognitiva representaron el 34% de la varianza en la edad de inicio en comparación con la puntuación motora, que representó el 11,7% de la varianza en el estudio de Jane Paulsen, publicado en el 2014 (19).

## 2.3 Síntomas psiquiátricos: afecto y comportamiento

Históricamente se han descrito cambios psiquiátricos en la fase más temprana de la enfermedad de Huntington, entre ellos depresión, apatía, inflexibilidad mental e irritabilidad, entre muchas otras, acuñadas en conjunto “coreopatía”. Los aspectos emocionales en la enfermedad de Huntington son más variables que los aspectos motores o cognitivos. Las anormalidades psiquiátricas pueden preceder hasta en una década el inicio de los signos motores y se calcula que en alrededor del 80% de los pacientes tienen una queja psiquiátrica como la primera manifestación de la enfermedad (17).

Se describen tres variedades de manifestaciones psiquiátricas relacionadas con la enfermedad: aquellas similares a los grandes síndromes psiquiátricos idiopáticos (trastorno depresivo mayor, síndrome obsesivo-compulsivo), las manifestaciones ligadas más específicamente a enfermedad de Huntington (síndrome disejecutivo subcortical), y por último, las que son inespecíficas (delirium, confusión) (3). En un importante número de publicaciones se reportan diversas manifestaciones psiquiátricas comunes en la enfermedad de Huntington: apatía, irritabilidad, desinhibición (25,26), impulsividad, manía, psicosis, desórdenes del comportamiento sexual (28), obsesión-compulsión (29), ansiedad y depresión, con prevalencias a lo largo de la vida que oscilan entre 33% y 76% (25), pero con frecuencia se concluye que los resultados se basan en reportes de un pequeño número de casos, y pocos de los síntomas descritos cualitativamente son cuantificados de manera objetiva.

Mediante un análisis de la literatura publicada al respecto hasta el 2007, van Duijn y colaboradores (25) calcularon la prevalencia de varios síntomas de psicopatología en personas portadoras de la expansión de tripletas compatible con enfermedad de Huntington, describiendo las siguientes frecuencias:

- Apatía: 34-88%
- Irritabilidad: 38-73%

- Síntomas depresivos: 33-69%
- Ansiedad: 34-61%
- Síntomas obsesivo-compulsivos: 10-52%
- Síntomas psicóticos: 3-11%

Se ha encontrado que los pacientes con una edad menor de inicio de la enfermedad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar manía y psicosis (17), que en general son poco frecuentes en la enfermedad de Huntington (22).

En un seguimiento longitudinal de 111 pacientes, publicado en el 2012, se encontró que la prevalencia de los cambios neuropsiquiátricos era mayor cuando se tomaban en cuenta valoraciones sucesivas en comparación con las prevalencias estimadas a partir de una sola evaluación inicial. Estos hallazgos son importantes porque indicarían que las valoraciones aisladas subestiman la prevalencia de los cambios psiquiátricos en la enfermedad de Huntington (26).

Las prevalencias descritas provienen de estudios con una cantidad pequeña de pacientes y con uso de herramientas de diagnóstico diferentes a lo largo de cada descripción, por lo que se recomienda que a futuro se usen herramientas comparables en cohortes más extensas y estratificadas de forma más uniforme según la fase de la enfermedad. También hay que tener en cuenta que cada aspecto se mide según haya sido definido y qué tipo de escala o medida se haya usado para evaluar el constructo que de esta definición se deriva.

La degeneración progresiva del cuerpo estriado y consecuentemente de sus conexiones, implicaría el circuito orbitofrontal-subcortical contribuyendo al desarrollo de conductas socialmente inapropiadas y al “mal genio” al inicio de la enfermedad, y en las etapas más avanzadas a la agresividad. El daño de las conexiones entre el cíngulo anterior y el



circuito subcortical podría explicar los síntomas relacionados con la motivación, como la apatía (25) .

### **2.3.1 Depresión**

Dentro de las manifestaciones psiquiátricas, la depresión es la comorbilidad más frecuente, con una prevalencia reportada en el rango de 33 a 69%, en contraste con la prevalencia en la población general de alrededor de 17% (22,25). En general, se dice que más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Huntington padecen síntomas depresivos a lo largo de la vida. Existe el cuestionamiento de si la depresión es en sí misma una expresión de la neurodegeneración en el circuito estriato-límbico, o si también podría considerarse una reacción psicológica a estar en riesgo de desarrollar la enfermedad de Huntington, o al hecho de crecer en un entorno desfavorable, con alguno de los padres afectados, conociendo las manifestaciones de la enfermedad desde su inicio y con la incertidumbre del riesgo propio para desarrollar la enfermedad.

### **2.3.2 Apatía**

Publicado en el año 2014, el estudio observacional REGISTRY reclutó una población de 1993 personas portadoras de la mutación para enfermedad de Huntington, provenientes de 15 países de Europa. Mediante la sección de comportamiento de la escala UHDRS se valoró la presencia de síntomas neuropsiquiátricos. Este grupo reportó que la apatía es el síntoma más frecuentemente, afectando a un 28% de los participantes, en comparación con la depresión que afectó al 12,7%, la irritabilidad 13,9%, y las conductas obsesivas-compulsivas al 13,2%(18).

Algunas publicaciones basadas en la batería PBA-HD (Problem Behaviors Assessment for Huntington Disease) describen incluso que los síntomas psiquiátricos del afecto se presentarían bajo tres patrones clínicos que corresponderían a los cambios neuropatológicos subyacentes: Apatía, depresión e irritabilidad. Dentro de estos, la apatía reflejaría el daño progresivo de los circuitos estriato-frontales, y su correlación con

la progresión en años de enfermedad, el deterioro motor y los síntomas cognitivos, configurando el síndrome disejecutivo observado en la enfermedad de Huntington (26). El estudio de corte transversal REGISTRY también reportó la apatía como un síntoma clave en las etapas más avanzadas de la enfermedad, y el más frecuente en todos los portadores de la mutación en el gen de la huntigtina (HTT) (18). De todos los síntomas neuropsiquiátricos estudiados, sólo la apatía mostró estar relacionada consistentemente con la progresión de la enfermedad y fuertemente correlacionada con el deterioro en el funcionamiento diario (25).

## **2.4 Suicidio en la enfermedad de Huntington**

La frecuencia de suicidio en los pacientes con enfermedad de Huntington y en sus familiares es mayor que en la población general (16). Se han descrito frecuencias aumentadas entre cuatro veces y veintitrés veces respecto a grupos comparables en la población general (13,14,17). En 1999 el comentario editorial de un estudio de frecuencia de suicidio en enfermedad de Huntington permitió una perspectiva de la magnitud del problema al enunciar una tasa de suicidio de 138 por 100.000 por año en enfermedad de Huntington, comparada con 13 por 100.000 por año en la población general de Estados Unidos(14). Las incidencias enunciadas en cada una de las muestras dependen de la definición de intento suicida y de los métodos para cuantificar el suceso. La prevalencia reportada de intentos suicidas en las muestras publicadas oscila en el rango de 5-10% (15).

En una de las publicaciones más antiguas que evaluaron específicamente el suicidio como causa de muerte en la enfermedad de Huntington, se encontró que para el grupo de edad entre los 50 y 69 años, las personas con diagnóstico de la enfermedad cometían suicidio en una mayor proporción con respecto a la población sana de su misma edad y procedencia geográfica (entre cuatro y ocho veces más), y si se tenía en cuenta sólo el grupo con una causa de muerte confirmada, este efecto era significativo también en el grupo de edad de los 10 a 49 años. Los autores subrayaban ya un hecho notable: Más de la mitad de los suicidios ocurrieron en personas con signos tempranos de la enfermedad, pero sin un diagnóstico confirmado, sugiriendo que el suicidio podía

presentarse en las etapas más iniciales de la enfermedad de Huntington, incluso antes de ser diagnosticada (13).

Más adelante en 1993, otro estudio acerca de riesgo de suicidio en sujetos con la enfermedad, familiares con riesgo de 50% y 25%, y familiares no afectados, mostró que en todas las categorías el riesgo de suicidio fue mayor que en la población general de Estados Unidos. Se observó que los sujetos que cometían suicidio tenían un promedio de edad menor con respecto a aquellos que morían por otras causas y tenían un promedio de duración de la enfermedad también menor. De forma notable, se encontró que los sujetos con un 50% de probabilidad de padecer la enfermedad, cometían el suicidio con una edad promedio de 33,5 años, casi 7 años antes que aquellos que morían por otras causas y sin diferencia respecto al promedio de edad de los suicidios en aquellos con la enfermedad (16). La propensión temprana al suicidio se explicaba de forma anecdótica atribuyéndola a la depresión, sin embargo, no existían estudios acerca de la asociación entre depresión y suicidio en enfermedad de Huntington, hasta la publicación en 2011 acerca de factores de riesgo para suicidio en la población en fase prodrómica del PREDICT-HD.

En un estudio liderado por Jane Paulsen y publicado en el 2005, a partir de la base de datos del Grupo de estudio de Huntington (Huntington Study Group), se analizaron los períodos críticos de riesgo de suicidio en sujetos con la enfermedad y riesgo de la misma. Tras analizar la frecuencia y severidad de ideación suicida en más de 4000 individuos, se encontró un aumento en la frecuencia de ideación suicida en el grupo en riesgo de ser diagnosticado con enfermedad de Huntington cuando se encontraban anormalidades leves en el examen físico o anormalidades compatibles con un diagnóstico posible (calificados 2 y 3 respectivamente); en el grupo con diagnóstico definitivo de la enfermedad, los sujetos con mayor frecuencia de ideación suicida fueron aquellos en estadio 2, cuando la independencia para conducir, manejar el dinero y llevar a cabo actividades de la vida diaria se reduce (14). Estos resultados son consistentes con los hallazgos descritos por Di Maio y Schoenfeld, en donde los sujetos en riesgo cometieron suicidio a una menor edad, y compatibles con la literatura que describe alto riesgo de suicidio en el momento alrededor del inicio de la enfermedad (13,14,16).

En un estudio acerca de los factores de riesgo predictores de conducta suicida, se encontró que intentos previos de suicidio y la presencia de depresión eran predictores sólidos en pacientes en la fase prodrómica de la enfermedad (15).

Los hallazgos descritos en estas publicaciones son relevantes para el clínico, que nunca debe olvidar la evaluación e interrogatorio de riesgo suicida, incluyendo la presencia de depresión, en los pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de enfermedad de Huntington. El mayor reto actual es cómo se predecir un intento suicida a partir de las herramientas disponibles para evaluar presencia y severidad de ideación suicida. La capacidad actual para predecir un suicidio es muy pobre. Además, durante las etapas iniciales de la enfermedad los sujetos son aún capaces de planear y ejecutar un intento suicida, y padecen anormalidades motoras sutiles, que frecuentemente pasan desapercibidas para los familiares y cuidadores más cercanos.

El estudio de los factores biológicos, de personalidad y del entorno que contribuyen al riesgo y comisión de suicidio, debería constituirse en un tema importante de investigación en los individuos presintomáticos. Es interesante anotar que el riesgo aumentado de suicidio observado en enfermedad de Huntington no ocurre en otras demencias causadas por enfermedades neurodegenerativas (15).

## 3. Impulsividad

### 3.1 Definición

La impulsividad puede definirse como acciones pobremente concebidas, expresadas prematuramente, excesivamente arriesgadas o inapropiadas para la situación que frecuentemente resultan en desenlaces no deseados (30). Sin embargo, no existe una definición única y universal, por lo que el estudio científico de la impulsividad es aún prematuro. Se describe que pueden existir diferentes formas de conducta impulsiva, influenciadas por diferentes mecanismos biológicos. Una cosa es definir impulsividad *per se* y otra las conductas con las que puede estar relacionada (adicciones, agresividad, hipersexualidad, entre otras).

Existe además un componente cognitivo en la impulsividad: los procesos de atención y velocidad de procesamiento influyen en el desempeño de los sujetos en tareas cognitivas. Los más impulsivos, paradójicamente, se desempeñan más lentamente en tareas cognitivas que requieren mayor atención en una tarea única sostenida, pero podrían ser más rápidos en la realización de tareas que requieren rápida variación en la atención. Dentro de la impulsividad patológica (no funcional) se describen subtipos: impulsividad motora, impulsividad atencional, impulsividad de planeación, implicadas en diferentes facetas de la conducta motora y comportamental. Aspectos de la impulsividad estarían influidos por los sistemas biológicos de neurotransmisión específica: Búsqueda de novedad (recompensa dopaminérgica), evitación del daño (sistema serotoninérgico), dependencia de la recompensa (noradrenalina) (30).

Aunque existen descripciones del comportamiento impulsivo en los diferentes

desórdenes psiquiátricos (manía, TOC, TDAH, abuso de sustancias, desórdenes de personalidad), el DSM no clasifica la impulsividad como una entidad aislada, sino que la sitúa dentro de los otros síndromes del comportamiento, y asociada a otros síntomas, conforma un diagnóstico. En la práctica clínica suele haber dificultad para distinguir impulsividad de irritabilidad, desinhibición de impulsividad. Se requieren herramientas para tipificar la impulsividad en sus diferentes aspectos.

### **3.2 Escala de Barrat: Constructo para el estudio de la impulsividad**

El estudio de cualquier rasgo del comportamiento o de la conducta depende del enfoque de las herramientas utilizadas. Éstas pueden abarcar en mayor o mejor medida la complejidad del rasgo que se está estudiando, según la construcción pragmática que se haya elaborado a partir de una idea abstracta. Existen varias escalas descritas para el estudio clínico de la impulsividad: Karolinska Scale of Personality (KSP, Suecia), Barrat Impulsivity Scale y Lecrubier's Impulsivity Rating Scale.

La escala de Barrat (en inglés abreviada BIS, de Barrat Impulsivity Scale) fue desarrollada inicialmente para distinguir la impulsividad de la ansiedad, y pretendía describir la impulsividad en personas normales, y cuantificar los límites de la impulsividad en psicopatología. La BIS 11 permite la cuantificación de la impulsividad como constructo global y la interpretación por subescalas: Atencional, motora y no planeación. El punto de corte para considerar a un individuo altamente impulsivo es de 72 o más, según lo descrito por Stanford y colaboradores; puntajes entre 52 y 71 se consideran normales, y niveles inferiores de 52 se interpretan en sujetos controlados en exceso, o que no responden el cuestionario con sinceridad (31).

La escala de impulsividad de Barrat en su versión BIS 11 ha sido adaptada y validada para su uso en varios idiomas y países (31) y se considera un instrumento mundialmente aceptado para la cuantificación de la impulsividad. En 2001 el grupo de trabajo de la Dra

Oquendo y colaboradores, publicó una versión adaptada al español (32), considerada válida y confiable por sus desarrolladores para aplicar en personas de habla hispana. La versión 15S, abreviada a partir de la BIS 11 a quince preguntas, fue validada en Colombia (33) en un grupo de pacientes psiquiátricos ambulatorios y en sujetos no clínicos.

En enfermedad de Huntington no existen publicaciones concretas que estudien la impulsividad como síntoma específico. Existen estudios donde se ha observado que los desórdenes psiquiátricos no tienen correlación con la gravedad de la enfermedad en aspectos motores o cognitivos, ni con el número de tripletas CAG (16). En la mayoría de publicaciones, la impulsividad se enumera como uno de tantos hallazgos de anomalías neuropsiquiátricas, pero no se conoce la correlación que tiene con la gravedad de la enfermedad, o la incidencia en la fase preclínica, y por lo tanto no es posible predecir las consecuencias que tendría en el comportamiento o decisiones de los pacientes con enfermedad de Huntington.

### **3.3 Hayling test y evaluación de las funciones ejecutivas**

Las funciones ejecutivas son un constructo neuropsicológico para estudiar las funciones cognitivas de alta complejidad que se llevan a cabo en el lóbulo frontal. Se han desarrollado múltiples instrumentos para medir componentes específicos de este constructo teórico.

El término “funciones ejecutivas” cobija una variedad de procesos cognitivos y competencias del comportamiento como: memoria de trabajo, razonamiento verbal, iniciación, planeación, secuenciación, habilidad de sostener y alternar la atención, resistencia a la interferencia, procesamiento de la retroalimentación, flexibilidad cognitiva, inhibición, habilidad para manipular la novedad, experimentar recompensa y castigo, regulación de la conducta social, toma de decisiones a partir de interpretaciones emocionales y personales. En resumen, las funciones ejecutivas engloban una serie de habilidades cognitivas destinadas a cumplir una meta (34), pero permitiendo al ser

humano comportarse de manera flexible, sin ser esclavo de sus circunstancias ambientales.

Las pruebas neuropsicológicas utilizadas para medir una función cognitiva se construyen a partir de una base surgida del constructo teórico de lo que es dicha función. En el caso de las funciones ejecutivas, existen también modelos teóricos que han evolucionado y permitido refinar las herramientas utilizadas para evaluar los diferentes componentes de las funciones ejecutivas.

Según la teoría de Luria, el cerebro humano se organiza en tres unidades funcionales: la primera, localizada en el tallo cerebral, regula y mantiene el alertamiento. La segunda es responsable de la codificación, procesamiento y almacenamiento de la información, procesos que ocurren en los lóbulos occipital, temporal y parietal. La tercera unidad funcional, localizada en la parte anterior del cerebro, esto es, los lóbulos frontales, es la encargada de programar, regular y verificar la conducta humana. A partir de esta teoría, se elaboran pruebas clínicas que evalúan la capacidad de iniciar, secuencia e inhibir un acto motor (34).

El Hayling test surge a partir de una modificación de la teoría de Luria, propuesta por Norman y Sallice en 1986. Según esta teoría, el sistema de atención supervisora, la verificación de las acciones y pensamientos humanos involucra dos sistemas: la programación de contención y la supervisión atencional. El primer sistema prioriza el orden de ejecución de actividades aprendidas y rutinarias. El segundo sistema regula la ejecución de tareas nuevas y no rutinarias. Para la ejecución de estas últimas, se pueden requerir reacciones diferentes como: toma de decisiones, corrección de errores, anticipación del peligro y necesidad de sobreponerse a una respuesta habitual, e inhibir la tentación de ejecutar algo según el primer impulso pre-aprendido.

Para evaluar la capacidad de inhibición de una respuesta sobre-aprendida, Burgess y Sallice desarrollan el Hayling test, cuyo objetivo es evaluar la capacidad del sujeto para suprimir respuestas preestablecidas. Fue desarrollado y evaluado inicialmente en pacientes con lesiones del lóbulo frontal (35). Consiste en dos partes: en la primera parte se deben completar las frases con una palabra con conexión significativa, generalmente una palabra preestablecida, se evalúa la capacidad de iniciación; en la segunda parte se



mide la capacidad de supresión o inhibición, pidiendo al sujeto que complete la frase con una palabra irrelevante y sin conexión con la frase (34,35).

Todos estos test se desarrollan a partir de una concepción teórica de la función cognitiva a evaluar, y generalmente se evalúan en un contexto clínico “de laboratorio”, pero la correlación de los hallazgos entre este contexto experimental y el desempeño funcional y ecológico del paciente es probablemente pobre. El uso de un test en el consultorio contribuye a la comprensión de una dificultad en el desempeño personal del paciente, que refleja la patología subyacente, pero probablemente no es capaz de captar completamente las repercusiones de ésta dificultad en el desempeño funcional y social en la vida real.

El uso del Hayling test en el presente trabajo se basa en la fundamentación teórica descrita, dado que se pretendía acercarse de forma objetiva la tendencia de un sujeto a ser impulsivo, en términos de funciones ejecutivas, su capacidad o no de inhibirse ante un estímulo. Dado que las funciones ejecutivas son las que permiten que el ser humano se comporte de forma óptima ante circunstancias familiares y no familiares, el Hayling test podría ser una medida de la capacidad del sujeto de detenerse, considerar, replantear y emitir una respuesta ante el reto de alejarse de la respuesta verbal presupuesta.

Otros test usados en enfermedad de Huntington y en personas con lesión del lóbulo frontal para evaluar funciones de iniciación y supresión verbal del lóbulo frontal son el Test de fluencia verbal (VFT, verbal fluency test) y el test de Stroop. Según Perret, estos test también evalúan la capacidad de inhibición de una respuesta habitual: en el primero, se exige al sujeto que evoque palabras según la letra inicial, y no como se hace habitualmente, de acuerdo a su contenido semántico (35). En el caso del test de Stroop, el sujeto debe inhibir la tendencia a leer la palabra, y leer en su lugar el color de la tinta, en el menor tiempo posible. Teniendo en cuenta la baja escolaridad de la población a evaluar, el ya descrito aumento de las latencias de respuesta en la enfermedad de Huntington, y la necesidad de procesamiento parietal de las imágenes del Stroop, se decidió no hacer uso de estas herramientas. El test de fluencia verbal se tuvo en cuenta como parte del MoCA.



## 4. Metodología y resultados

### 4.1 Objetivos

#### 4.1.1 Objetivo Primario

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

#### 4.1.2 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 y riesgo de suicidio.

### 4.2 Metodología

Tipo de estudio: Estudio analítico de corte transversal.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años

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

#### Criterios de exclusión

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

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.

Intervenciones: No se realizará ninguna intervención.

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 Assesment, MoCA) y motor (subescala motora UHDRS) y número de tripletas CAG en el cromosoma 4.

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), 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.

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 mostraran en forma de promedios y desviaciones estándar en caso de distribuirse normalmente; en caso contrario se presentaran 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 y el puntaje de la subescala motora UHDRS. Se describirá también la correlación entre las subescalas (atencional, motora y no planificación) de la BIS 11 con respecto a la carga genética. 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 y el número de tripletas como variable independiente, ajustando por edad de inicio de la enfermedad, género 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.

### **4.3 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

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.

## **4.4 Resultados**

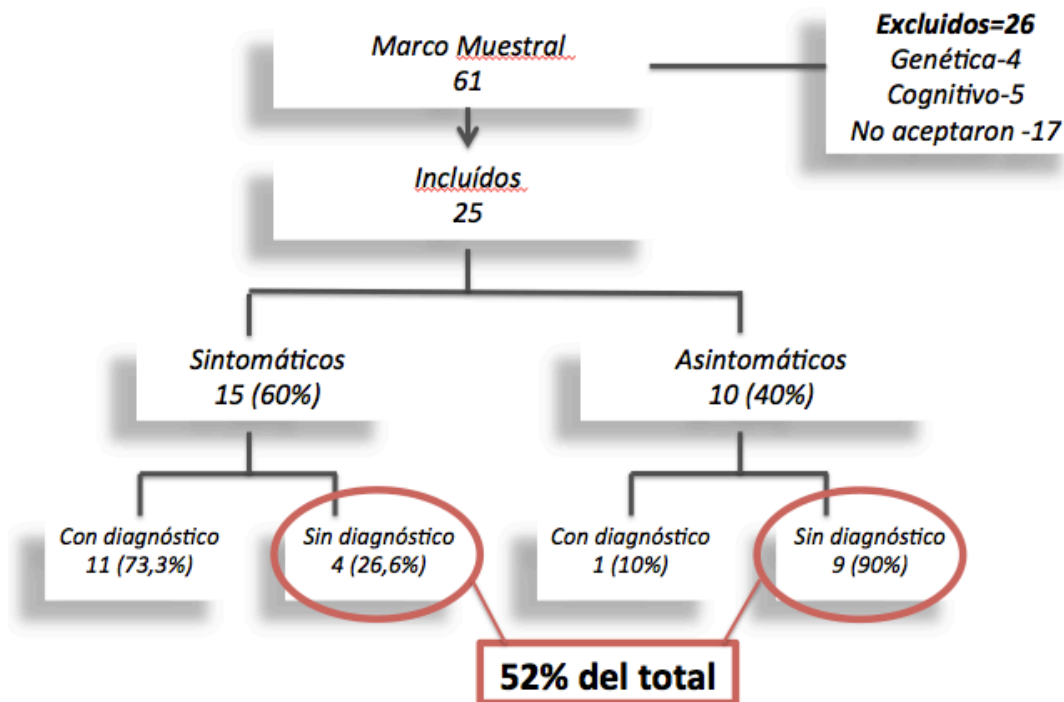
Se estableció un marco muestral de 61 pacientes, a partir de contactos de sujetos y familias afectadas conocidas previamente por el grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia, principalmente las familias de Juan de Acosta, Atlántico y El Difícil, Magdalena. También se llevó a cabo una búsqueda activa de afectados mediante una comunicación difundida a colegas neurólogos (ANEXO X). La investigadora principal fue contactada por sujetos interesados en participar en el estudio que acudieron voluntariamente o referidos por neurólogos y psicólogos de varias partes del país.

El grupo de investigación se desplazó en la mayoría de los casos al lugar de residencia de los pacientes, implicando visitas a Juan de Acosta, Yopal, Zipaquirá e Ibagué. En algunos casos los sujetos y sus familias fueron evaluados en un centro de salud y en otros casos, en su propia casa.

Se excluyeron del estudio 26 pacientes: Cuatro pacientes que a pesar de completar la valoración clínica, no tuvieron una prueba genética compatible con el diagnóstico de enfermedad de Huntington. Cinco sujetos fueron excluidos porque el deterioro cognitivo

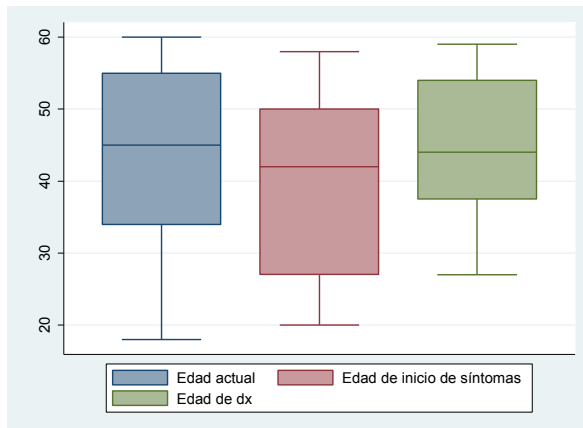
que padecían impidió completar las pruebas del protocolo (comprensión inadecuada de las órdenes, fallas en la emisión verbal, tiempo de latencia de respuestas excesivo, demencia grave). Diecisiete sujetos contemplados en el marco muestral se negaron a completar el protocolo a pesar de haber firmado inicialmente el consentimiento informado, o no aceptaron ser valorados. La figura X muestra la distribución de los pacientes considerados en el marco muestra y los que fueron incluidos en el estudio.

**Figura 4.1.** Marco muestral y distribución de los sujetos incluidos según su estado de sintomáticos o asintomáticos y con o sin diagnóstico.



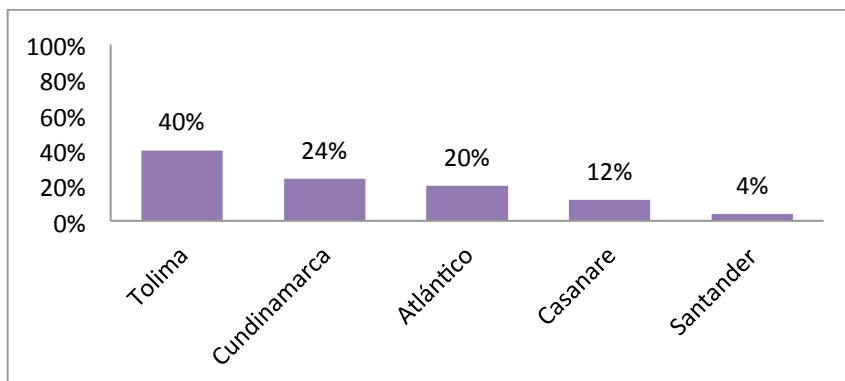
Se estudiaron 25 pacientes con edad promedio de 43,96 años. La edad promedio del inicio de los síntomas fue de 38,6 años edad y del diagnóstico 44,75 años. En la figura X se observa gráficamente la relación entre edad actual, edad de inicio de los síntomas y edad del diagnóstico.

**Figura 4.2.** Diagrama de barras y bigotes que muestra la relación entre la edad actual, la edad de inicio de los síntomas y la edad del diagnóstico de los pacientes estudiados.



El 72% de los sujetos fueron hombres, y el 28% mujeres. Los pacientes evaluados procedieron de Tolima (40%), Cundinamarca (24%), Atlántico (20%), Casanare (12%) y Santander (4%), como se observa en la figura X. La escolaridad promedio fue de 9,22 años. En un 52% de los casos, el diagnóstico genético se hizo mediante la prueba genética estandarizada en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia; el 48% restante contaba con un diagnóstico genético a partir de un método de cuantificación genética externo. El 52% de los pacientes con expansión de tripletas CAG en el cromosoma 4, compatibles con el diagnóstico genético de enfermedad de Huntington se declararon asintomáticos (Figura X).

**Figura 4.3.** Distribución de los pacientes valorados según su procedencia.

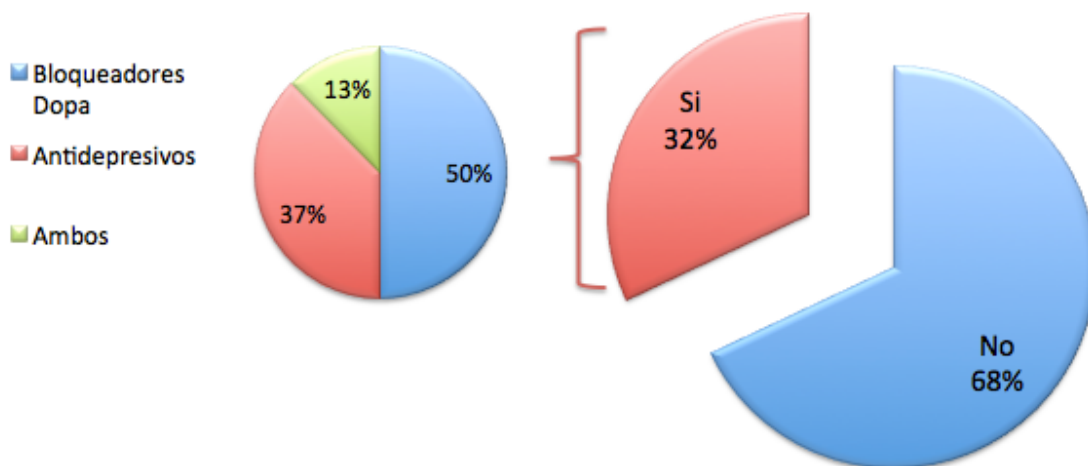




En cuanto a las características clínicas, se encontró que el 68% de los sujetos no recibían ningún tratamiento farmacológico. Respecto del total de sujetos evaluados, sólo cinco pacientes (20%) recibían bloqueadores dopa y cuatro pacientes (16%) recibían antidepresivos. En la figura 4.4, se observan los diagramas de torta que muestran la distribución de los pacientes que recibían tratamiento farmacológico y qué tipo de fármaco para el segmento de población tratada. Considerando el total de los pacientes tratados farmacológicamente, la mitad de los pacientes tratados recibían bloqueadores dopa, un 37% recibía antidepresivos, y sólo el 13% terapia combinada de antidopaminérgicos y antidepresivos.

Respecto de las características genéticas de la enfermedad, el 96% de los sujetos estudiados reportó antecedentes familiares compatibles con enfermedad de Huntington. Considerando el número de tripletas para el diagnóstico genético de la enfermedad, se encontró que el promedio de la expansión de CAG en el gen de la huntingtina del cromosoma 4 fue de 44,28 (DE: 3,49).

**Figura 4.4:** Diagrama de torta dentro de torta, que muestra la distribución de los pacientes según si recibieron o no tratamiento con fármacos y dentro del grupo tratado, qué tipo de fármaco.



Se realizó un análisis cualitativo cuando las escalas aplicadas tenían descrito un punto de corte. Dado que la escala de impulsividad de Barrat permite un análisis categórico, se encontró que el 32% de los pacientes eran impulsivos y el 52% no. El 16% restante fue clasificado en la categoría de sobrecontrolado, o que no respondió el test con sinceridad, según los descrito por los autores acerca de la interpretación de los puntajes.

Cuando se usó un punto de corte único para el puntaje de la escala de depresión de Zung, el 88% de los pacientes fue clasificado sin depresión. Sin embargo, si se tenía en cuenta el índice de Zung, calculado por la multiplicación del puntaje total por 1,25 y usando los puntos de corte descritos para clasificar la depresión según gravedad, se encontró que el 40% de los pacientes padecían algún grado de depresión: 28% en rango leve, 8% en rango moderado y 4% en rango grave.

Se obtuvieron datos acerca de riesgo de suicidio en un 48% de los pacientes estudiados, dado que la escala se introdujo con una modificación ulterior del protocolo. Según la escala de riesgo de suicidio de Columbia, el 40% de los pacientes tuvieron bajo riesgo y el 8%, correspondiente a dos pacientes, alto riesgo de suicidio.

En cuanto a la valoración cognitiva de los pacientes, se encontró que el 64% tuvo una ejecución en el test de MoCA en el rango normal, el 16% en el rango de deterioro cognitivo leve y el 20% en rango de demencia. Es decir, un 36% de los pacientes tuvieron algún grado de compromiso cognitivo. El porcentaje de pacientes que fue encontrado en rango de demencia no se excluyó del análisis, puesto que clínicamente se pudo completar la valoración de forma satisfactoria y las respuestas a todas las partes del protocolo se consideraron confiables.

La tabla 1 resume las características clínicas y demográficas de la muestra estudiada. Se anota el análisis cuantitativo de las variables escolaridad, edad y número de tripletas. Se observa la clasificación categórica de las variables de acuerdo a los puntos de corte establecidos para cada una de las escalas aplicadas.

**Tabla 4.1.** Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada.

<b>Variable</b>	<b>Promedio (DE)</b>
Escolaridad	9,22 (4,55)
Edad actual	43,96 (11,86)
Edad de inicio de los síntomas	38,6 (12,55)
Edad de diagnóstico	44,75 (10,57)
Número de tripletas CAG cromosoma 4	44,28 (3,49)
	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	18 (72)
Femenino	7 (28)
<b>Procedencia</b>	
Tolima	10 (40)
Cundinamarca	6 (24)
Atlántico	5 (20)
Casanare	3 (12)
Santander	1 (4)
<b>Antecedentes familiares</b>	
Si	24 (96)
No	1 (4)
<b>Algún tratamiento</b>	
No	17 (68)
Si	8 (32)
Bloqueadores dopa	5 (20)
Antidepresivos	4 (16)
<b>Método de cuantificación genética</b>	
U. Nacional	13 (52)
Otro	12 (48)
<b>BIS-11 categoría</b>	
BIS-11 impulsivos	8 (32)
BIS-11 no impulsivos	13 (52)
BIS-11 sobrecontrolados	4 (16)
<b>Depresión, Zung</b>	
No	22 (88)
Si	3 (12)
<b>Depresión gravedad (índice de Zung)</b>	
Sin depresión	15 (60)
Leve	7 (28)
Moderada	2 (8)
Grave	1 (4)
<b>Columbia, riesgo de suicidio</b>	
Alto riesgo	2 (8)
Bajo riesgo	10 (40)
Sin datos	13 (52)
<b>MoCA categoría</b>	
Normal	16 (64)
DCL	4 (16)
Demencia	5 (20)

El análisis cuantitativo de las variables clínicas y neuropsicológicas evaluadas se resume en la tabla 2. Se encontró que un puntaje promedio en la escala motora de la UHDRS de 24,8, un promedio bajo si se tiene en cuenta que el puntaje máximo es de 124 puntos. La desviación estándar para esta medida fue de 19,08, reflejando un rango amplio en los hallazgos motores de los pacientes valorados.

El promedio de puntaje para el test de Hayling fue 18,9 (DE 13,42). El promedio del test de MoCA fue 20,52 (DE 6,01), acorde con el análisis categórico de esta misma variable, que clasificó al 64% de los pacientes en un rango cognitivo normal.

**Tabla 4.2.** Promedios y desviaciones estándar para las variables evaluadas.

<b>Variable</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	<b>n (%)</b>
UHDRS motora	24,8	19,08	25 (100)
BIS-11	64,56	13,58	25 (100)
Test Hayling	18,90	13,42	21 (86%)
MoCA	20,52	6,01	25 (100)
Escala de depresión de Zung	36,96	8,89	25 (100)

Se llevó a cabo un análisis de correlaciones mediante el índice de correlación de Pearson, dado que las variables tuvieron una distribución normal. Los resultados de éste análisis se encuentran en la tabla 3, donde se resaltan en negrilla los hallazgos más significativos. Se observó una correlación positiva leve entre la carga genética y la impulsividad medida a través de la escala BIS-11. Entre la carga genética y la impulsividad medida con el Hayling test se observó una correlación negativa leve. Ninguna de las dos correlaciones anteriores alcanzó significancia estadística.

En cuanto a la correlación entre los hallazgos motores y la impulsividad, no se observó correlación entre la gravedad de los síntomas motores y la impulsividad medida con BIS-11. Sin embargo, hubo una correlación positiva fuerte y significativa entre la UHDRS y el Hayling ( $p=0,0067$ ).

Otra correlación significativa fue la observada entre depresión e impulsividad medida con la escala BIS-11 ( $p=0,0001$ ), como se indica en la Tabla 3.

**Tabla 4.3.** Índices de correlación de Pearson.  $p$  significativa  $<0,05$ .

<b>Variables correlacionadas</b>	<b>Rho Pearson</b>	<b><math>p</math></b>	<b>Interpretación estadística</b>
Carga genética vs BIS-11	0,2265	0,2763	Correlación positiva leve, no significativa
Carga genética vs Hayling	-0,1797	0,4357	Correlación negativa leve, no significativa
UHDRS vs BIS-11	0,0810	0,7004	Sin correlación
<b>UHDRS vs Hayling</b>	<b>0,5723</b>	<b>0,0067</b>	<b>Correlación positiva fuerte, significativa</b>
Hayling vs BIS-11	0,1480	0,5222	Correlación positiva leve, no significativa
<b>Zung vs BIS-11</b>	<b>0,7552</b>	<b>0,0001</b>	<b>Correlación positiva fuerte, significativa</b>
MoCA vs BIS-11	-0,1538	0,4630	Correlación negativa leve, no significativa

En un análisis de asociaciones entre variables las variables categóricas estudiadas, no se encontraron diferencias en la impulsividad entre el grupo de sujetos sintomáticos vs asintomáticos (65, 1 vs 63,8%). Se encontraron algunas asociaciones que no alcanzaron significancia estadística, pero que desde la perspectiva clínica representan hallazgos interesantes: Se encontró una asociación del 60% entre riesgo bajo de suicidio y ausencia de impulsividad, y del 56% entre ausencia de impulsividad y un perfil cognitivo normal en el análisis mediante chi cuadrado. Clínicamente, estos resultados podrían reflejar que los pacientes con estado cognitivo normal tienen menos impulsividad, y que los pacientes sin impulsividad tienen bajo riesgo de suicidio.

**Tabla 4.4.** Asociaciones mediante chi cuadrado,  $p$  significativa  $<0,05$ .

<b>Variables</b>	<b><math>p</math></b>	<b>Interpretación</b>
MoCA categórico vs BIS-11 dicotómica	0,947	No hay asociación significativa entre las variables
Columbia (sin.) vs BIS-11 dicotómica	0,598	No hay asociación significativa entre las variables

## 4.5 Discusión

El interés por describir las implicaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Huntington no es un empeño reciente. En 1987, en la primera publicación que describió familias con enfermedad de Huntington en Colombia, Rosselli y colaboradores presentaron una descripción del perfil neuropsicológico de individuos con enfermedad diagnosticada en fases tempranas y avanzadas, y de algunos de sus descendientes declarados asintomáticos. Para ese momento ya se veía venir la importancia de detectar marcadores clínicos sensibles y específicos que permitieran la detección de individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro (10).

El empeño de detallar aspectos del comportamiento y del perfil cognitivo, y de encontrar las mejores herramientas clínicas para su tipificación, hace parte de la inquietud permanente de los clínicos y los investigadores para detectar tempranamente posibles afectados y ofrecerles intervenciones más oportunas.

A nivel mundial, se han completado y se encuentran en curso varios estudios de seguimiento longitudinal con sujetos portadores de la mutación en fases presintomática y en fases tempranas de la enfermedad de Huntington, en quienes se miden múltiples variables clínicas, psicométricas y volumétricas (por resonancia magnética). Estos estudios de cientos de pacientes son posibles gracias a iniciativas de colaboración transnacional entre centros médicos en donde la clínica y la investigación van de la mano.

En Colombia, después del conocido estudio EPINEURO, son escasas las publicaciones epidemiológicas que detallan la prevalencia de enfermedades raras como la enfermedad de Huntington. Una vez descrita la población de Juan de Acosta, y reconocida en el voz a voz, tácitamente se creyó que en el resto del país pocos enfermos y familias con Huntington habría, o por lo menos nada nuevo que dijera lo contrario se publicó. El grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional presentó en el 2013 una descripción de varias familias afectadas en la región comprendida entre El Difícil en el

departamento del Magdalena y Valledupar en el Cesar, pasando por municipios y corregimientos como Bosconia y Santo Ángel. Esta descripción mereció un reconocimiento nacional y motivó a la investigadora principal de este trabajo a continuar en el acercamiento a la población con enfermedad de Huntington en el país.

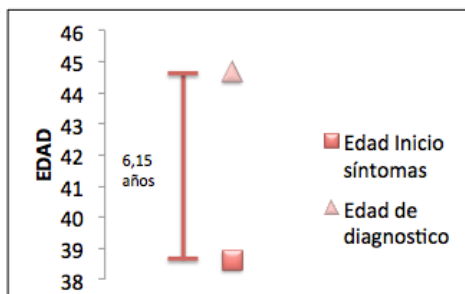
El objetivo principal de este estudio fue describir la impulsividad como un rasgo de personalidad y comportamiento importante en sujetos con o sin manifestaciones motoras de la enfermedad de Huntington. La impulsividad resulta un rasgo interesante en el falso límite entre la cognición y el comportamiento. En el proceso de reclutamiento de los pacientes, que implicó contactar a colegas neurólogos, psicólogos y líderes comunitarios, se encontraron muchos otros aspectos importantes de la enfermedad y del contexto en que viven los afectados en Colombia.

Uno de los hallazgos importantes de este trabajo de investigación, irónicamente, fue la sorprendente cantidad de pacientes que declinaron la participación en el estudio. Los motivos personales o del contexto social y cultural que motivaron esta decisión se desconocen. Sin embargo, más del 50% de los sujetos contemplados en el marco muestral prefirieron abstenerse de recibir una valoración clínica integral, que no implicaba conocer su estado genético a menos de que voluntariamente se solicitara. Aunque este resultó un contratiempo inesperado, por su magnitud, para esta investigación, en la literatura está descrito que a pesar de un gran interés inicial, menos del 5% de los individuos en riesgo de enfermedad de Huntington eligen completar el estudio genético predictivo (1).

La edad promedio de los participantes en la muestra estudiada concuerda con lo descrito en las publicaciones internacionales. Por otra parte, es significativo resaltar algunos aspectos respecto a la edad de inicio de los síntomas de los sujetos que se declararon sintomáticos y la edad de diagnóstico. Como se observa en la Figura 4.5, existe un lapso de 6 años entre el promedio de edad de inicio declarado de los síntomas y el momento del diagnóstico. ¿Cuáles son las barreras geográficas, económicas y administrativas que

deben vencer los sujetos que ya percibiéndose enfermos, no pueden acceder a un diagnóstico certero? ¿Cuál es el umbral que requiere un individuo en nuestro país para reconocerse enfermo?. Un cuarto de los pacientes que se percibían sintomáticos no contaban con un diagnóstico. En este punto es importante también indagar sobre el entrenamiento de los médicos de atención primaria y especialistas no neurólogos para detectar y clasificar correctamente los síntomas que conducirían a un diagnóstico correcto. El cuestionamiento contrario es igualmente válido: El 40% de los individuos estudiados se declararon asintomáticos, y dentro de éstos, el 90% no contaba con el diagnóstico genético de la enfermedad. En la valoración de la mayoría de los sujetos que se declararon asintomáticos, se encontraron alteraciones motoras o neuropsiquiátricas que a juicio de los evaluadores podían corresponder a enfermedad, pero que no eran percibidas como tal por los sujetos. Estos individuos se encuentran más alejados aún de buscar una valoración médica. En este trabajo de investigación no se calculó la puntuación CAP (CAG age product) para predecir el intervalo de años de una persona para alcanzar el diagnóstico motor, ni se evaluó el posible compromiso funcional de los sujetos sintomáticos ni asintomáticos.

**Figura 4.5.** Representación gráfica del lapso de tiempo entre la edad promedio de inicio de los síntomas y la edad promedio de diagnóstico.

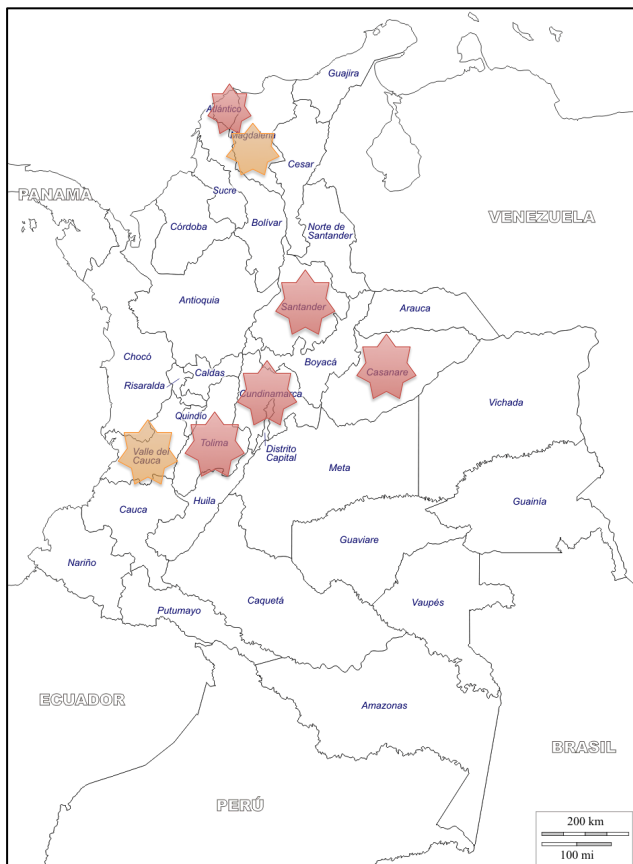


La descripción demográfica de la muestra permitió observar que los individuos afectados procedieron de regiones diversas de la geografía nacional, dejando abierto el cuestionamiento de cuántas familias con varias generaciones de afectados padecen esta enfermedad a lo largo y ancho del país, y cuyos números formalmente se desconocen.



Sin cifras que permitan calcular la magnitud del problema se acentúa el desconocimiento y las barreras múltiples que empeoran las condiciones médicas y humanas de esta población. En la figura 4.6 se señalan los departamentos de donde procedieron los sujetos valorados (rojo) y sujetos que potencialmente pueden ser valorados en el futuro (naranja) por vínculos que ya existen con el grupo de investigación.

**Figura 4.6.** Mapa de Colombia donde se señalan los departamentos que aportaron sujetos con enfermedad de Huntington.



Es importante destacar que el 52% de los casos fueron confirmados genéticamente gracias a la prueba de cuantificación de tripletas CAG en el cromosoma 4 que se estandarizó en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional. Este porcentaje de pacientes tenía una sospecha clínica de la enfermedad, pero no había podido acceder a

un diagnóstico genético confirmatorio a través del sistema de salud. Mediante una técnica novedosa de amplificación por PCR con primers quiméricos fluoromarcados, procesamiento de los fragmentos mediante electroforesis capilar y cuantificación de la expansión de tripletas por software, se obtuvieron los resultados de la magnitud de las repeticiones en estos sujetos (Anexo 4). En el montaje, estandarización y cuantificación final de los fragmentos se contó con la asesoría del Dr Mohammed Jama de la Universidad de Utah, quien describiera la técnica en 2013 (36). La posibilidad de ofrecer la prueba genética 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.

En este estudio, se encontró que entre un 8 y un 40% de los participantes padecían algún tipo de manifestación neuropsiquiátrica objetiva: Alto riesgo de suicidio 8%, impulsividad 32%, algún grado de deterioro cognitivo 36%, algún grado de depresión 40%. Existen antecedentes de trabajos similares al actual, como el publicado en 2001 por el grupo de Jane Paulsen, de la Universidad de Iowa y la Universidad de California en San Diego. En este estudio, el 98% de los pacientes exhibieron síntomas neuropsiquiátricos independientemente de los puntajes cognitivos o motores, o del tiempo de duración de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes fueron disforia, agitación, irritabilidad, ansiedad y apatía, presentes en más del 50% de los individuos estudiados. Los puntajes del NPI (Inventario Neuropsiquiátrico) se correlacionaron negativamente con el nivel de escolaridad, y se encontró una correlación significativa entre agitación e irritabilidad, y ansiedad y disforia, irritabilidad y desinhibición. La importancia de estas asociaciones de síntomas psiquiátricos es central cuando se tiene en cuenta su asociación con estrés familiar, discapacidad y su influencia sobre las decisiones de colocación de un individuo (17). En el estudio REGISTRY en Europa, el 87% de los portadores de las alteraciones genéticas compatibles con la enfermedad de Huntington mostraron alguna forma de alteración del comportamiento. Los investigadores estimaron que alrededor de un 20% tuvieron un inicio de la enfermedad con síntomas psiquiátricos, y un 39% tenían reporte de “signos psiquiátricos graves” en su historia vital (18).

El 68% de los portadores de la mutación no recibían ningún tipo de tratamiento farmacológico. Para analizar esta cifra hay que tener en cuenta que el 40% de los sujetos se declaraban asintomáticos y el 52% carecían de un diagnóstico. Teniendo en cuenta lo anterior, del total de personas estudiadas, un 16% recibía antidepresivos en contraste con un 40% de sujetos con algún grado de depresión, lo que indica la posibilidad de que cerca de un tercio del total se encontraran sin valoración ni tratamiento de los síntomas depresivos. En el estudio aludido de Paulsen, se encontró que sólo el 54,9% de los portadores de la mutación con depresión moderada a severa recibían antidepresivos, sugiriendo que los síntomas depresivos estaban sub-tratados. En el mismo sentido, sólo un 54,5% de los portadores con psicosis leve a grave recibía medicación antipsicótica (18).

Un 20% del total, y un 50% de los que tomaban algún fármaco, recibían tratamiento con bloqueadores dopa. Esta es una cifra llamativa, si se tiene en cuenta que el promedio del puntaje motor en la UHDRS fue de 24,8, un puntaje relativamente bajo respecto al puntaje máximo de 124, y apenas en el umbral descrito en las publicaciones internacionales para recibir el diagnóstico de enfermedad de Huntington definitiva (11). Estas cifras hacen pensar que las manifestaciones motoras son las que con más frecuencia reciben atención por parte de pacientes y médicos, y conducen a una prescripción farmacológica. Sólo un 13% de los sujetos tratados recibía terapia farmacológica con antidepresivos y antidopaminérgicos, reflejando la baja frecuencia con la que se tratan de forma integral las variadas manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

En cuanto a la impulsividad en esta muestra de pacientes colombianos con enfermedad de Huntington, se encontró que el 32% se catalogaban como impulsivos, mediante el uso de una escala de autorreporte (Escala de Barrat, versión 11). El promedio en el test de Hayling fue de 18,9 puntos, respecto a un puntaje máximo de 45. No se encontró en la literatura un punto de corte que permitiera calificar a los sujetos como impulsivos/no impulsivos mediante esta escala de valoración objetiva de la capacidad de inhibición. Tampoco se encontraron diferencias en la impulsividad entre el grupo de sujetos

sintomáticos vs asintomáticos (65, 1 vs 63,8%). Esta es la primera vez que se cuantifica y describe la impulsividad mediante dos métodos de valoración subjetiva y objetiva de la impulsividad en pacientes con enfermedad de Huntington. En una modificación del estudio PREDICT-HD se incluyó dentro de las variables una medida de impulsividad. Será interesante comparar los hallazgos de este estudio multicéntrico con los descritos en la población colombiana.

Ninguna de las correlaciones entre la carga genética y la impulsividad, ya fuera medida a través de la escala BIS-11 o el Hayling test, alcanzó significancia estadística. Se requiere completar el número de sujetos estimados en el cálculo de la muestra con el fin de aclarar si con un mayor número de sujetos la tendencia se hace más evidente, o si definitivamente no existe ninguna correlación entre las variables.

Respecto a la correlación entre los hallazgos motores y la impulsividad, la correlación positiva fuerte y significativa entre la UHDRS y el puntaje en el test Hayling ( $p=0,0067$ ) indicaría de que estas dos variables son directamente proporcionales, y a medida que progresa el deterioro motor, el sujeto tiende a ser más impulsivo. Esta correlación estadística encontrada abre la posibilidad de plantear hipótesis acerca de la fisiopatología de la enfermedad: ¿Son los circuitos estriato-frontales los responsables de regular paralelamente el control motor y el control de impulsos? Ya en otras enfermedades como la enfermedad de Parkinson se conocen las asociaciones entre los síntomas motores y la pérdida del control de impulsos, ya sea como parte de la enfermedad o bajo la influencia de fármacos dopaminérgicos. La respuesta parece lógica: La conducta motora es una expresión más del comportamiento humano. La expresión del lenguaje, de los sentimientos, de la atracción física y otros impulsos, de las capacidades artísticas del ser humano, todas se llevan a cabo mediante un acto motor. En la arena clínica estos hallazgos también tienen importancia. Si la impulsividad llegase a tipificarse como una variable del comportamiento que progresa a la par con las anormalidades motoras, pero tal vez precediéndolas, como las anormalidades psiquiátricas y cognitivas descritas, podría constituirse en un biomarcador útil para la detección temprana de sujetos afectados.

También la correlación significativa entre depresión e impulsividad medida con la escala BIS-11 es importante. Un sujeto con mayor puntaje de depresión sería también más impulsivo. La conjunción de estas dos variables de riesgo –depresión e impulsividad- contribuiría drásticamente al riesgo de un sujeto afectado con la enfermedad. Esta correlación debería ser explorada en el futuro respecto del riesgo de suicidio, contemplando ideación suicida, intentos de suicidio y número de suicidios consumados. Infortunadamente en el presente estudio no se encontraron asociaciones significativas entre riesgo de suicidio y las otras variables, dado que la escala de riesgo de Columbia fue aplicada en sólo en una porción de los participantes.

Trabajos previos han buscado correlacionar este tipo de variables clínicas. van Duijn y colaboradores describieron una correlación negativa entre depresión y deterioro cognitivo, interpretándola como una disminución de la conciencia acerca de la enfermedad a medida que avanza el deterioro clínico (25). En el presente trabajo de investigación también se encontraron asociaciones de interés clínico: 56% entre ausencia de impulsividad y un perfil cognitivo normal y 60% entre riesgo bajo de suicidio y ausencia de impulsividad. Desde la perspectiva clínica estos resultados podrían traducir que el estado cognitivo normal es un factor protector para impulsividad, y sin impulsividad hay un bajo riesgo de suicidio.

En los estudios internacionales y en las publicaciones más recientes en enfermedad de Huntington se ha planteado la necesidad de hallar marcadores clínicos que puedan servir como desenlaces a los estudios de intervenciones para modificar la historia natural de la enfermedad. En modelos animales con ratones se ha estudiado la cognición como posible objetivo terapéutico. Antes de que existan fármacos capaces de modificar el curso de la enfermedad, el equipo clínico debe estar entrenado para detectar síntomas y signos sutiles, que ante otros podrían pasar desapercibidos. Cuando las intervenciones farmacológicas precoces estén disponibles, se sabrá cuáles son los candidatos a recibir estas terapias, y se evitarán intervenciones fútiles cuando la enfermedad se manifieste con signos muy floridos, y posiblemente también tardíos.

Debido a que los cambios motores representan el cambio clínico más sólido y concordante, las manifestaciones motoras siguen siendo las que definen el inicio de la fase manifiesta en la enfermedad de Huntington. Sin embargo, gracias a estudios de seguimiento longitudinal de grandes poblaciones en fases prodrómicas y premanifiestas de la enfermedad, los cambios cognitivos y psiquiátricos han sido mejor descritos, y en un futuro cercano podrán representar una variable clínica igualmente sólida y valorada objetivamente como ocurre con los cambios motores.

## **5. Conclusiones y recomendaciones**

### **5.1 Conclusiones**

Este estudio exploró la relación de los cambios neuropsiquiátricos con los síntomas motores y la carga genética.

La mitad de los pacientes evaluados carecían de un diagnóstico clínico a pesar de las anomalías genéticas compatibles con la enfermedad. Cerca de dos tercios de los pacientes evaluados no recibían ningún tipo de tratamiento farmacológico. Los pacientes pueden tener impulsividad, síntomas motores, depresión y cambios cognitivos aunque se declaren asintomáticos.

Un tercio de los pacientes fue clasificado como impulsivo según la escala de autorreporte. Se requieren puntos de corte para categorizar a los sujetos como impulsivos o no impulsivos usando un test de valoración objetiva de la capacidad de inhibición. No se encontraron diferencias en la impulsividad entre el grupo de sujetos sintomáticos vs asintomáticos.

Ninguna de las correlaciones entre la carga genética y la impulsividad, ya fuera medida a través de la escala BIS-11 o el Hayling test, alcanzó significancia estadística.

La gravedad de los síntomas motores se correlaciona con mayor impulsividad cuando la cuantificación se realiza mediante una escala objetiva, pero no cuando se utiliza una escala de autorreporte.

Se encontraron asociaciones entre riesgo bajo de suicidio y ausencia de impulsividad, y entre ausencia de impulsividad y un perfil cognitivo normal que no alcanzaron significancia estadística, pero podrían tener significancia clínica.

Existe una correlación entre la depresión y la impulsividad, y la relación de estas variables con el riesgo de suicidio es un aspecto importante que debe explorarse en el futuro.

Se observaron otras tendencias de interés clínico, cuyas implicaciones prácticas están limitadas por el poder estadístico insuficiente obtenido con la cantidad de pacientes reclutados hasta el momento.

## **5.2 Recomendaciones**

Dado que el poder estadístico es insuficiente con la cantidad de pacientes reclutados hasta el momento, se recomienda continuar el reclutamiento de sujetos hasta completar el tamaño muestral calculado. Debido a que la escala de riesgo de suicidio se aplicó solamente en una pequeña porción de la muestra total, en la valoración futura de los sujetos se aplicará en todos, con el fin de obtener los datos necesarios para un mejor análisis estadístico de esta variable y su relación con las otras estudiadas.

La correlación entre depresión e impulsividad se encontró mediante el uso de una escala de autorreporte, dependiente de la introspección. Se recomienda contemplar el uso de alguna medida de cuantificación de la impulsividad del sujeto por los cuidadores o familiares, para comparar la valoración subjetiva con la valoración por el cuidador.



## **A. Anexo 1: Formato de recolección de datos**

## 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...						
<b>TOTAL COMPLETADO NORMAL:</b>			<b>TOTAL COMPLETADO ANORMAL:</b>						
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

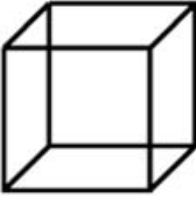
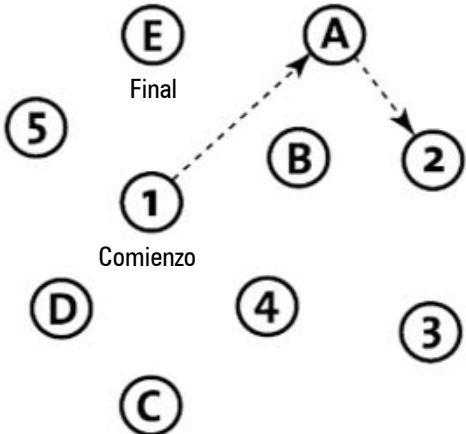
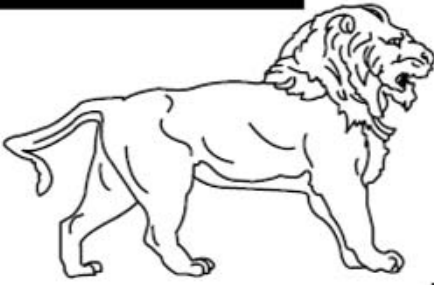
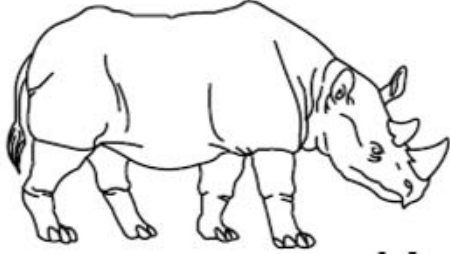
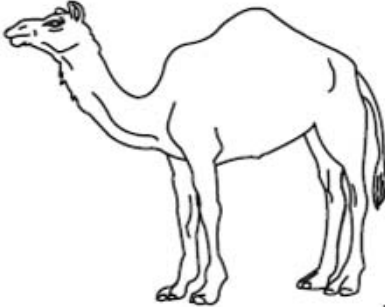
/124

# MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>				Copiar el cubo	<b>Dibujar un reloj (Once y diez)</b> (3 puntos)	Puntos	
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
		Contorno	Números	Agujas	___/5		
<b>IDENTIFICACIÓN</b>							
			[ ]	[ ]	[ ]	___/3	
<b>MEMORIA</b>	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					
<b>ATENCIÓN</b>	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 $\geq 2$ errores.	[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				___/1	
	Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 o 5 sustracciones correctas: <b>3 puntos</b> , 2 o 3 correctas: <b>2 puntos</b> , 1 correcta: <b>1 punto</b> , 0 correctas: <b>0 puntos</b> .					___/3	
<b>LENGUAJE</b>	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	
<b>ABSTRACCIÓN</b>	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla					___/2	
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optativo	<b>Pista de categoría</b>						
	<b>Pista elección múltiple</b>						
<b>ORIENTACIÓN</b>	[ ] 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
<b>Responda las preguntas 1 y 2</b>		
<p><b>1) Deseos de estar muerto:</b> La persona tiene pensamientos sobre un deseo de estar muerto o no estar vivo más, o desea dormirse y no despertar. <b><u>¿Ha deseado estar muerto o deseado dormirse y no despertar?</u></b></p>		
<p><b>2) Pensamientos suicidas:</b> 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. <b><u>¿Ha tenido algún pensamiento acerca de matarse a sí mismo?</u></b></p>		
<b>Si respondió SI a la pregunta 2, haga las preguntas 3, 4, 5 y 6. Si NO, haga la pregunta 6</b>		
<p><b>3) Pensamientos suicidas con método ( sin plan específico o intención de actuar):</b> 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> <b><u>¿Ha pensado sobre cómo se mataría a si mismo?</u></b></p>		
<p><b>4) Intención suicida (sin plan específico):</b> 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> <b><u>¿Ha tenido éstos pensamientos y ha tenido alguna intención de actuar sobre ellos?</u></b></p>		
<p><b>5) Intención suicida con plan específico:</b> Pensamientos sobre matarse a sí mismo con detalles del plan plena o parcialmente preparados y la persona tiene alguna intención de llevarlo a cabo. <b><u>¿Ha empezado a desarrollar o ha desarrollado los detalles de cómo matarse a sí mismo? ¿Tiene la intención de desarrollar éste plan?</u></b></p>		
<p><b>6) Pregunta de comportamiento suicida:</b> <b><u>¿Ha hecho algo, empezado a hacer algo o se ha preparado para hacer algo para terminar su vida?</u></b> 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.  <b>Si SI, pregunte: <u>¿Hace cuánto lo hizo?</u></b> <i>¿Hace más de un año? ¿Entre hace un año y hace tres meses? ¿En los últimos tres meses?</i></p>		



## **B. Anexo 2: Consentimiento informado**

## **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: \_\_\_\_\_

**C. Anexo 3: Formato difundido para  
invitar a remitir pacientes para el  
estudio**



**Estudio de investigación**  
**CARACTERIZACIÓN DE LA IMPULSIVIDAD EN UNA MUESTRA DE PACIENTES COLOMBIANOS CON**  
**ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

Estimado Doctor:

Por medio de la presente queremos hacerle conocedor de la investigación que se iniciará en la Universidad Nacional de Colombia, por el grupo de Movimientos Anormales. Este trabajo se encuentra aprobado por el Comité de ética de la Facultad de Medicina y por el Sistema de Investigación de la Universidad Nacional (SIUN). Agradecemos su colaboración para referirnos pacientes con las siguientes características:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico genético de enfermedad Huntington **O** con alta sospecha clínica (historia familiar de herencia autosómica dominante y signos/síntomas neurológicos motores o no motores de la enfermedad) que requieran confirmación del diagnóstico mediante la prueba genética.
- Pacientes que acepten otorgar sus datos para un contacto inicial con el grupo de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional, para una consulta neurológica sin costo alguno.

No son candidatos para ingresar en el estudio, pero sus familiares podrían tener interés en contactarnos:

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

**DATOS DE CONTACTO:** Carolina Rodríguez Álvarez, residente Neurología; celular: 312 584 2327

Profesor Tutor: William Fernández Escobar

**D. Anexo 4: Resultados de las pruebas genéticas procesadas en el Instituto de Genética -Universidad Nacional**

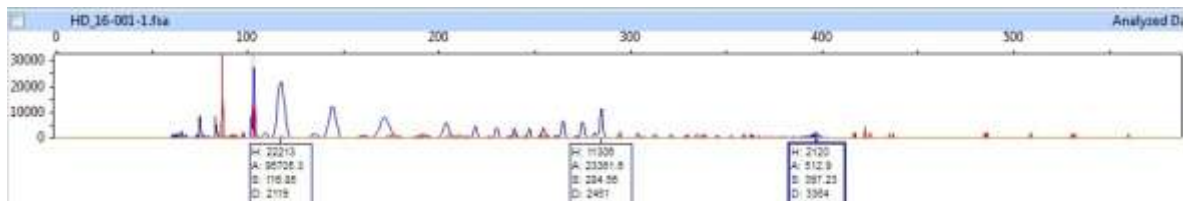
## Informe Resultados Huntington Disease Sin análisis mediante software

Los siguientes resultados se generan a partir de la revisión de resultados del equipo ABI 3500.

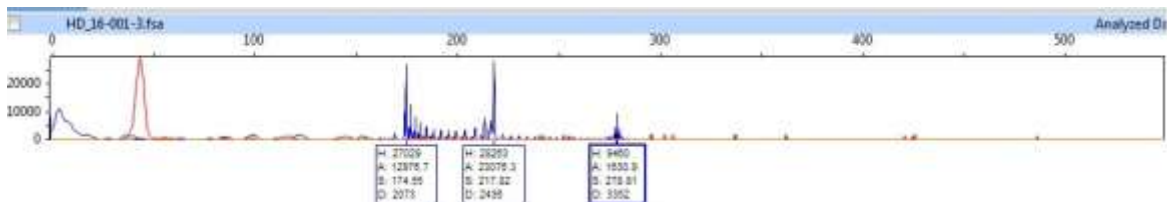
Los cálculos de los tamaños se hicieron por conteo directo del resultado en la ventana **Review Results** de acuerdo con la información del Dr. Jama y teniendo en cuenta que el primer pico corresponde a 5 repeticiones.

Debido a que no se tuvo acceso al Software, estos resultados son una aproximación. Por lo tanto requieren de validación con un Software de Análisis.

Muestra 1. No. Repeticiones: **20/49** En esta muestra tengo muchas dudas ya que no supe cómo elegir el primer pico.



Muestra 3. No. Repeticiones: **17/47**



Muestra 6. No. Repeticiones: **15/45**

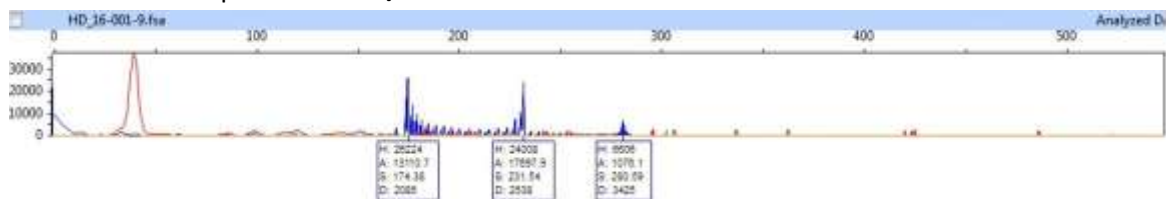




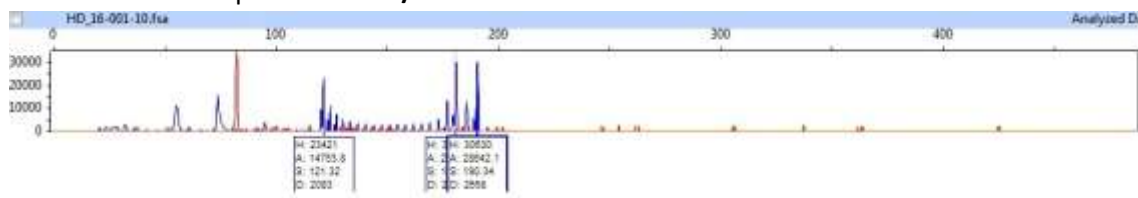
Muestra 7. No. Repeticiones: **15/46**



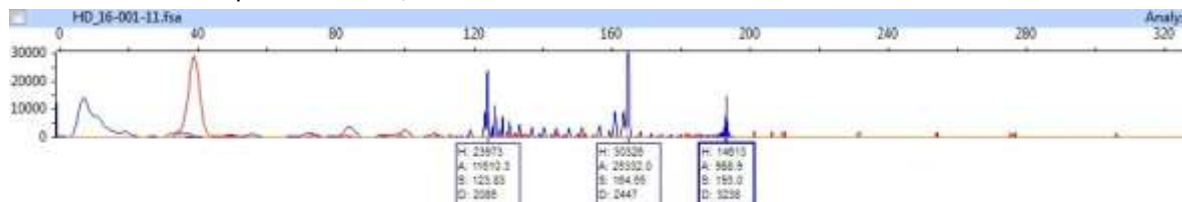
Muestra 9. No. Repeticiones: **20/49**



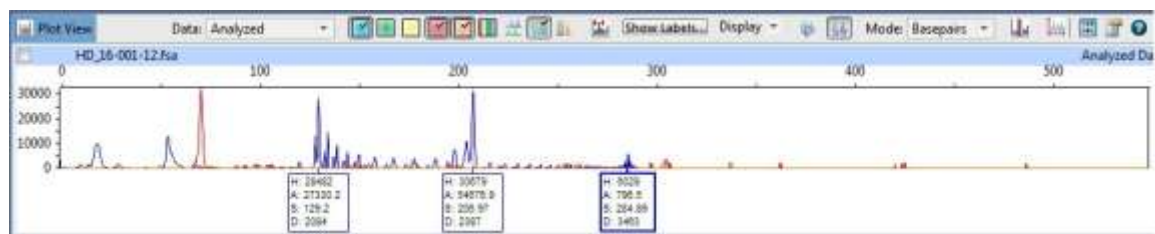
Muestra 10. No. Repeticiones: **22/24**



Muestra 11. No. Repeticiones: **17/43**



Muestra 12. No. Repeticiones: **15/50**



Muestra 13. No. Repeticiones: **19/23**



Muestra 14. No. Repeticiones: **15/17**



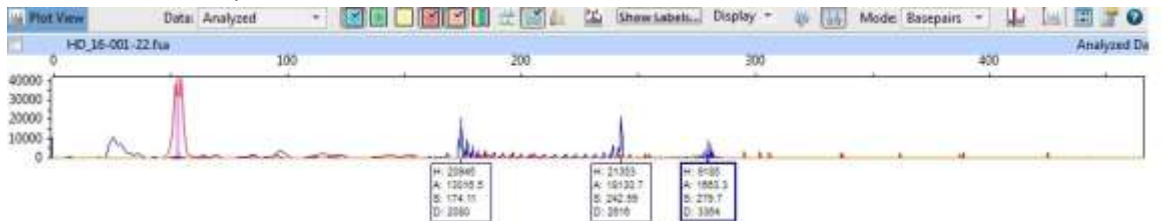
Muestra 17. No. Repeticiones: **18/44**



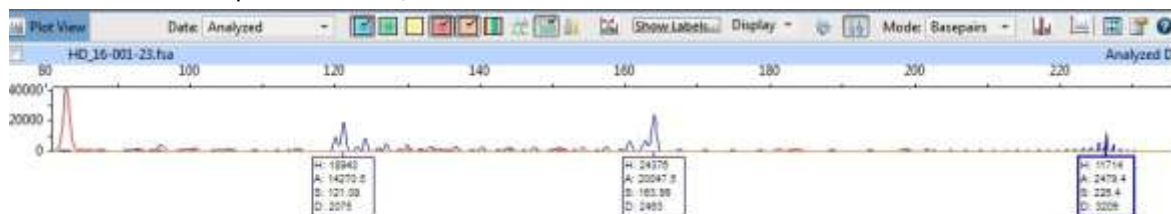
Muestra 18. No. Repeticiones: **16/24**



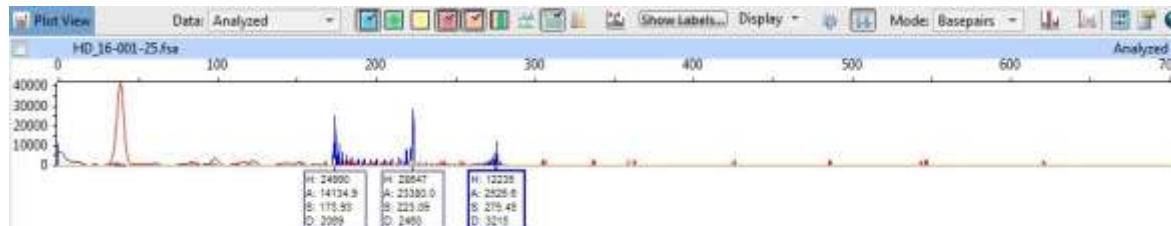
Muestra 22. No. Repeticiones: **24/49**



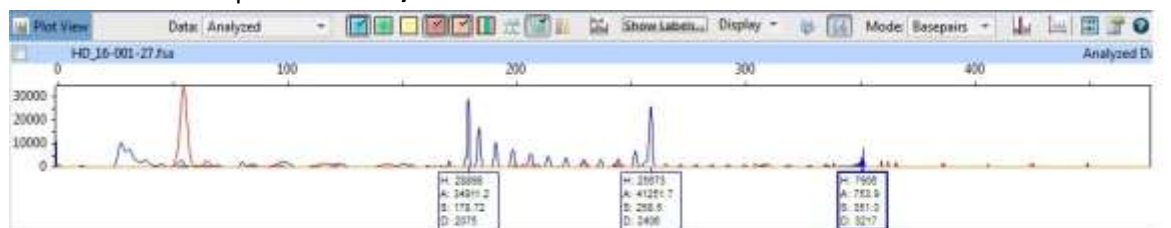
Muestra 23. No. Repeticiones: **18/43**



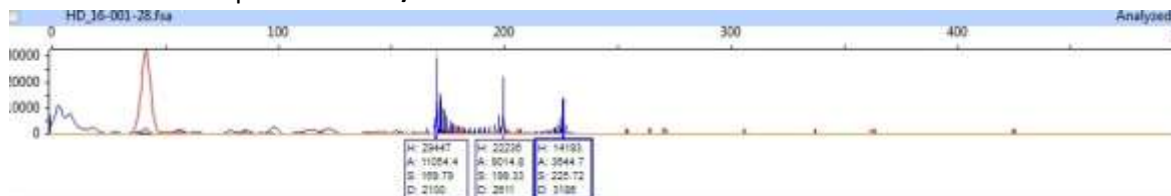
Muestra 25. No. Repeticiones: **18/43**



Muestra 27. No. Repeticiones: **16/43**



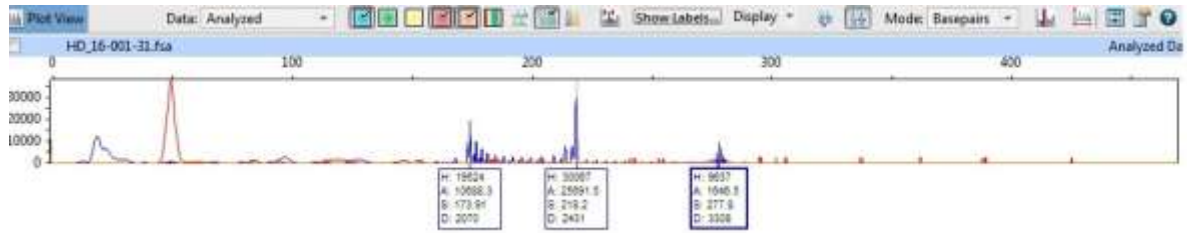
Muestra 28. No. Repeticiones: **23/42**



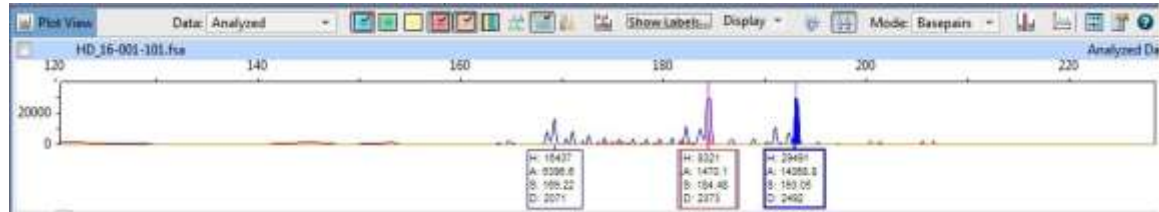
Muestra 29. No. Repeticiones: **17/44**



Muestra 31. No. Repeticiones: **17/46**



Muestra 101. No. Repeticiones: **15/19**



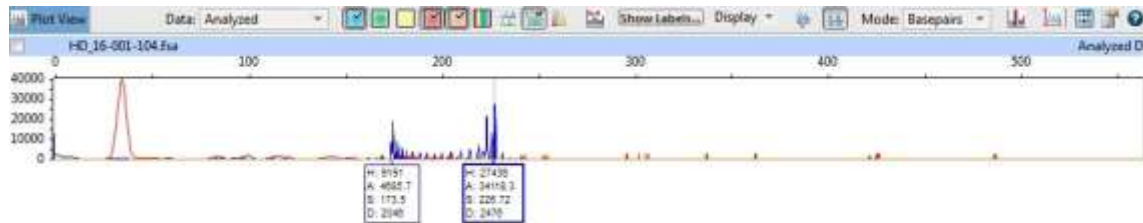
Muestra 102. No. Repeticiones: **19/23**



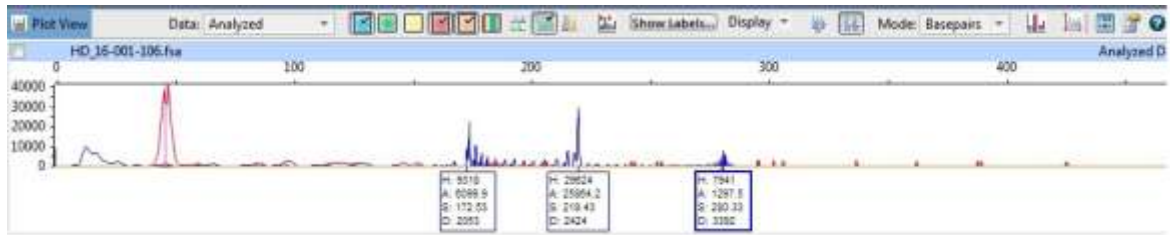
Muestra 103. No. Repeticiones: **17/19**



Muestra 104. No. Repeticiones: **18/19**



Muestra 106. No. Repeticiones: 17/49



## Bibliografía

1. Walker FO. Huntington ' s Disease. *Lancet*. 2007;(369):218–28.
2. The Huntington Disease Collaborative Research Group, Macdonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, et al. A Novel Gene Containing a Trinucleotide That Is Expanded and Unstable on Huntington ' s Disease Chromosomes. *Cell*. 1993;72:971–83.
3. Shoulson I, Young AB. Milestones in huntington disease. *Mov Disord*. 2011;26(6):1127–33.
4. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;24(4):451–6.
5. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):40.
6. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):83–98.
7. 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. *Mov Disord*. 2012;27(9):1083–91.
8. Morrison PJ. Reply to letter: Prevalence estimates of Huntington's disease in Caucasian populations are gross underestimates. *Mov Disord*. 2012;27(13):1708–9.
9. Alonso ME, Ochoa A, Boll M-C, Sosa AL. Clinical and Genetic Characteristics of Mexican Huntington's Disease Patients. *Mov Disord*. 2009;24(13):2012–5.
10. Rosselli D, Rosselli M, Penagos B, Ardila A. Huntington's disease in Colombia: a neuropsychological analysis. *IntJNeurosci*. 1987;32(3–4):933–42.
11. Ross C, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):204–16.
12. Helder DI, Kaptein AA, van Kempen GMJ, van Houwelingen JC, Roos RAC. Impact of huntington's disease on quality of life. *Mov Disord*. 2001;16(2):325–30.
13. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples L a, Berkman B, Sax DS, Clark E.

- Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1283–7.
14. Paulsen JS, Ferneyhough Hoth K, Nehl C, Stierman L, Group THS. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):725–31.
  15. Fiedorowicz JG, Mills JA, Ruggie A, Langbehn D, Paulsen JS. Suicidal Behavior in Prodromal Huntington Disease. *Neurodegener Dis*. 2011;(8):483–90.
  16. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet*. 1993;30:293–5.
  17. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:310–4.
  18. van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1411–8.
  19. Paulsen JS, Long JD. Onset of Huntington's disease: Can it be purely cognitive? *Mov Disord*. 2014;29(11):1342–50.
  20. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Mov Disord*. 1996;11(2):136–42.
  21. Biglan KM, Zhang Y, Long JD, Geschwind M, Kang GA, Killoran A, et al. Refining the diagnosis of huntington disease: The PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:1–8.
  22. Hayhow BD, Hassan I, Looi JCL, Gaillard F, Velakoulis D. The Neuropsychiatry of Hyperkinetic Movement Disorders : Insights from Neuroimaging into the Neural Circuit Bases of Dysfunction. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2013;1–13.
  23. Huntington G. On Chorea. *Med Surg Report Philadelphia*. 1872;26(15):317–21.
  24. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: The quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011;26(6):1022–31.
  25. van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):441–8.
  26. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, Stopford CL, Howard E, Snowden JS, et al. Longitudinal Evaluation of Neuropsychiatric Symptoms in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):53–60.
  27. Duff K, Paulsen J, Mills J, Beglinger LJ, Moser DJ, Smith MM, et al. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*.

- 2010;75(6):500–7.
28. Lauterbach EC, Cummings JL, Duffy J, Coffey CE, Kaufer D, Lovell M, et al. Neuropsychiatric correlates and treatment of lenticulostratial diseases: a review of the literature and overview of research opportunities in Huntington's, Wilson's, and Fahr's diseases. A report of the ANPA Committee on Research. *American Neuropsychiatry. J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10:249–66.
  29. Beglinger LJ, Paulsen JS, Watson DB, Wang C, Duff K, Langbehn DR, et al. Obsessive and compulsive symptoms in prediagnosed Huntington's disease. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(11):1758–65.
  30. Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(4):348–61.
  31. Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Pers Individ Dif.* 2009;47(5):385–95.
  32. Oquendo MA, Baca-García E, Graver R, Morales M, Montalvan V, Mann JJ. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *Eur J Psychiatry.* 2001;15:147–55.
  33. Orozco-Cabal L, Rodríguez M, Herin D V, Gempeler J, Uribe M. Validity and Reliability of the Abbreviated Barratt Impulsiveness Scale in Spanish (BIS-15S). *Rev Colomb Psiquiatr.* 2010;39(1):93–109.
  34. Chan RCK, Shum D, Toulopoulou T, Chen EYH. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008;23(2):201–16.
  35. Burgess, Paul W; Shallice T. Response supression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia.* 1996;34(4):263–73.
  36. Jama M, Millson A, Miller CE, Lyon E. Triplet repeat primed PCR simplifies testing for huntington disease. *J Mol Diagnostics.* 2013;15(2):255–62.