



**Mejoras en el cuidado del paciente con
Enfermedad de Huntington.**
**Improvements on the care of patients with
Huntington's disease.**

Trabajo de Fin de Grado.

Acceso a la titulación del Grado en Enfermería.

Autora: Marina Cabrera González.

Directora: Noemi Rueda Revilla.

Facultad de Enfermería, Universidad de Cantabria.

Curso académico 2022/2023.

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros.

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este trabajo.

Índice.

<u>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE/ABSTRACT AND KEYWORDS</u>	4
<u>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</u>	5
<u>1. INTRODUCCION.</u>	
<i><u>1.1 OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS DEL TRABAJO</u></i>	6
<i><u>1.2 ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA</u></i>	6
<i><u>1.3 DESCRIPCION BREVE DE CAPÍTULOS</u></i>	6
<u>2. CAPITULO I: LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.</u>	
<i><u>2.1 DEFINICIÓN E HISTORIA DE LA ENFERMEDAD</u></i>	7-8
<i><u>2.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD</u></i>	9-10
<i><u>2.3 ETIOLOGIA Y CLINICA</u></i>	11-14
<i><u>2.4 DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO</u></i>	15-18
<u>3. CAPITULO II: MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.</u>	
<i><u>3.1 CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES Y CUIDADORES</u></i>	19-21
<i><u>3.2 DISFAGIA</u></i>	21-23
<i><u>3.3 TERAPIA FISICA EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON</u></i>	23-25
<i><u>3.4 OTRAS INTERVENCIONES</u></i>	25-26
<u>4. CONCLUSIONES</u>	27
<u>5. BIBLIOGRAFIA</u>	28-33

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.

La Enfermedad de Huntington (EH) se caracteriza por ser una enfermedad genética, neurodegenerativa y hereditaria de carácter autosómico dominante, cuyas alteraciones principales son de tipo motoras, neuropsiquiátricas y cognitivas; siendo su prevalencia mundial de 2.7 casos por cada diez mil personas. Una mutación en el gen *IT-15*, es la responsable de producir una expansión del triplete CAG que producirá una serie de movimientos involuntarios, denominados "coreicos", así como una pérdida neuronal que progresará en un deterioro cognitivo, y en la muerte del paciente sin poder tener un tratamiento curativo. Este declive, sumado a la pérdida de la capacidad funcional del paciente, y el desarrollo de problemas deglutorios que afectarán a su aporte nutricional; darán lugar a un descenso de la calidad de vida, tal y como la de sus cuidadores, por la carga de cuidados que deben realizar. De esta forma, una de las intervenciones principales de la enfermería será retrasar esa disminución progresiva de la funcionalidad del paciente, además de manejar los diferentes síntomas de la enfermedad para reducir su impacto sobre la calidad de vida de las personas involucradas.

Palabras clave: Enfermedad de Huntington, Calidad de vida, Cuidadores y Enfermería.

ABSTRACT AND KEYWORDS.

Huntington Disease (HD) is characterized as an autosomal dominant genetic, neurodegenerative and hereditary disease, whose main alterations are motor, neuropsychiatric and cognitive; being its global prevalence of 2.7 cases per ten thousand people. A mutation in the *IT-15* gene is responsible for producing an expansion of the CAG triplet that will produce a series of involuntary movements, called "choreic", as well as neuronal loss that will progress to cognitive impairment, and the death of the patient without access to a curative treatment. This deterioration, added to the loss of the patient's functional capacity, and the development of swallowing problems that will affect their nutritional intake; will lead to a decrease in the quality of life, as well as that of their caregivers, due to the burden of care they have to carry out. In this way, one of the main nursing interventions will be to delay this progressive decrease in the functionality of the patient, in addition to managing the different symptoms of the disease to reduce their impact on the quality of life of the people involved.

Keywords: Huntington's disease, Quality of life, Caregivers and Nursing.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

ABVD: actividades Básicas de la Vida Diaria.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

BTBGD: enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina.

CAG: citosina-adenina-guanina.

CC. AA.: comunidades autónomas.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

CPEBs: proteínas de unión a elementos de poliadenilación citoplasmática.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

EH: Enfermedad de Huntington.

EHj: Enfermedad de Huntington juvenil.

ERO: especies reactivas de oxígeno.

Htt: proteína Huntingtina.

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

mHtt: proteína Huntingtina mutada.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

TF: terapia física.

TMP: tiamina monofosfato.

UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale.

VMAT: transportadores vesiculares de monoaminas.

1. INTRODUCCIÓN.

La Enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad que conlleva una pérdida de masa neuronal que desemboca en distintos tipos de manifestaciones clínicas, siendo las predominantes y más significativas, las alteraciones motoras, que son las que caracterizan la enfermedad (1). Esta patología no tiene cura (1), y una de sus principales desventajas es la pérdida de la autonomía del paciente (1) que le llevará a una reducción de calidad de vida.

1.1 OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS DEL TRABAJO.

El **objetivo principal** de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica para aumentar el conocimiento sobre la EH y sobre el papel de la enfermería en esta patología. Siendo los **objetivos específicos** los siguientes:

- Actualizar la epidemiología de la enfermedad.
- Conocer qué es la EH, así como sus síntomas y etiología.
- Identificar una diana terapéutica nueva para la EH.
- Describir la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EH y la calidad de vida de sus cuidadores.
- Conocer por qué se produce disfagia en esta enfermedad y analizar las intervenciones que puede realizar la enfermería para su manejo.
- Conocer las intervenciones que puede realizar la enfermería para mejorar el manejo de la enfermedad.

1.2 ESTRATEGIA DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA.

Para la realización de este trabajo fin de grado, se realizó una búsqueda bibliográfica de diferentes artículos científicos entre diciembre de 2022 y enero de 2023. Las bases de datos utilizadas han sido las siguientes: Google Académico, Scielo, Pubmed, ScienceDirect y Dialnet.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: publicaciones entre 2004 y 2022; publicaciones que incluyesen algunas de las palabras clave que se han mencionado anteriormente; publicaciones con acceso completo al texto y en idioma español o inglés. En cuanto a los criterios de exclusión, se encuentran: aquellos documentos que estuvieran escritos en idiomas diferentes y que no tuvieran relación con la enfermedad de la que se habla en este trabajo fin de grado.

Además, se han incluido artículos anteriores al período que se acaba de estipular, debido a que son artículos que se les han considerado necesarios de estar reflejados en la bibliografía, debido a su importancia.

- Términos DeCS utilizados: Enfermedad de Huntington, calidad de vida, cuidadores y enfermería. Términos MeSH utilizados: Huntington's disease, quality of life, Caregivers y nursing.
- Operadores booleanos empleados para la búsqueda: AND y OR.

1.3 DESCRIPCION BREVE DE CAPITULOS.

En el primer capítulo se llevará a cabo una contextualización de la enfermedad, definiéndola y caracterizándola, así como describiendo su etiología, epidemiología, sintomatología, formas de diagnosticar y vías terapéuticas de las que dispone.

A través del segundo capítulo, se profundizará en la disminución de la calidad de vida de pacientes y cuidadores. Explicando intervenciones a realizar para minimizar esta afectación.

2. CAPITULO I: LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.

2.1 DEFINICION E HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.

La EH está clasificada dentro de la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) como una enfermedad del sistema nervioso, siendo un trastorno del movimiento de tipo coreiforme, corea secundaria. Siendo su código del CIE el siguiente: 8A01.10.

Esta enfermedad se caracteriza por ser un trastorno neurodegenerativo, hereditario de tipo autosómico dominante (1,2). Su principal característica, es el desarrollo progresivo de una entidad clínica denominada "Corea" hacia la cuarta o quinta década de vida (3).

"Corea", viene de la palabra griega "κορεία" (choreia) cuyo significado es "danza" (1).

En este caso, la corea es un trastorno físico del movimiento e involuntario, que consiste en la aparición de movimientos hiperkinéticos, irregulares y desordenados que pueden cambiar de dirección y velocidad en diferentes partes del cuerpo (1). De ahí su verosimilitud con una danza.

Además de la corea, la EH es una enfermedad que lleva consigo manifestaciones cognitivas, psiquiátricas y conductuales, que provocarán de forma progresiva en el deterioro del paciente y su muerte en 10-15 años (3).

Historia de la EH:

Alrededor del siglo XVI, Paracelso (1493-1541) fue un médico y alquimista suizo que describió una condición conocida como "Baile de San Vito" o "Corea de San Vito", durante una época de devoción religiosa al darse una forma epidémica de corea histérica. Esta descripción de la enfermedad por parte de Paracelso es uno de los primeros registros conocidos de la corea (4).

Durante el siglo XIX, algunas figuras importantes en el campo de la neurología, como Jean-Martin Charcot (1849-1919) y William Richard Gowers (1845-1915), contribuyeron a la descripción y clasificación de la enfermedad de la Corea. Charcot, un neurólogo francés, llamó a la corea como "corea ordinaria" y la caracterizó como una enfermedad progresiva y hereditaria, pero no grave. Por otro lado, el neurólogo británico William Richard Gowers se encargó de clasificar las diferentes formas de corea y sus causas. Él determinó la existencia de la corea senil, la corea vascular, la corea maniaca con psicosis, la corea tetanoide con distonía y otras formas. Estas contribuciones ayudaron a entender mejor la enfermedad y a establecer una base para su diagnóstico y tratamiento (4).

En 1842, el doctor Charles Oscar Waters fue uno de los primeros en describir una enfermedad conocida como "magrums" (en holandés, "movimiento serpenteante"), en una carta publicada en la primera edición de "The practice of Medicine". Waters determinó que se trataba de un trastorno degenerativo motor y cognitivo, y reconoció su naturaleza hereditaria. Esta descripción de la enfermedad es considerada como uno de los primeros registros conocidos de la corea. Es importante mencionar que esta descripción es similar a la definición de la enfermedad de San Vito por Paracelso, aunque su origen y su relación con la religión no ha sido establecido (4).

George Huntington (*Figura 1*) escribió "On chorea" en el "Medical and Surgical Reporter" en 1872, convirtiéndose en uno de los documentos más importantes relacionados con la EH (4). En esa obra, Huntington describe la aparición de las contracciones musculares típicas de esta enfermedad, así como la existencia de enfermedades concurrentes. Añade que el principal foco de la enfermedad es el cerebelo, y determina tres características: la índole hereditaria de la enfermedad, "tendencia a la locura y depresión", y el carácter grave de la enfermedad en la vida adulta (5). Esta descripción de Huntington es considerada como el primer trabajo clínico y genético sobre esta enfermedad. Ayudó a establecer una base para el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad y es considerado como uno de los principales hitos en el campo de la neurología (4).

En 1923, el médico español José Sanchis Banús detectó el primer foco de la EH en España en una familia de Berlanga de Duero (6). Estudió a un paciente llamado Pedro S. de 53 años que padecía un cuadro de agitación y movimientos anormales. Se llevó a estudio su cerebro y se comprobó una disminución del tamaño de las células nerviosas de la corteza frontal, así como indicios de cambios degenerativos, tales como neuronofagia, picnosis nuclear y proliferación astrogial. El histopatólogo Pío del Río-Hortega también comprobó una atrofia del globus pallidus, relacionándolo con etapas tardías de la enfermedad (6).

Después de este descubrimiento, Domingo Manrique visitó Berlanga de Duero y encontró otras dos familias que presentaron casos de EH en diferentes generaciones. Más adelante se detectaron numerosos casos en Valencia, Islas Baleares, Salamanca, Badajoz y Zaragoza. Este estudio realizado por Sanchis Banús, fue un gran avance en la comprensión de la enfermedad de Huntington en España y ayudó a instaurar los primeros conocimientos de esta enfermedad en el país (6).

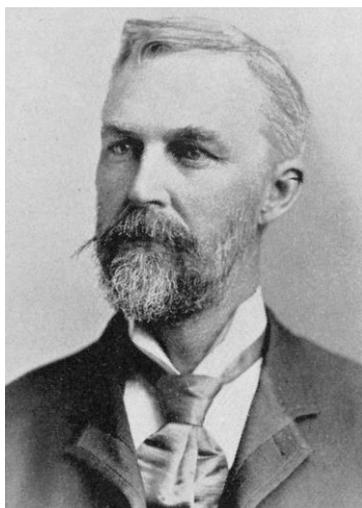


FIGURA 1: George Huntington.

Fuente: <https://wellcomeimages.org/indexplus/image/L0029545.html>

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.

Las enfermedades raras son aquellas enfermedades que tienen una prevalencia baja, es decir, afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes (7, 8) y pueden ser genéticas o adquiridas, afectando a diferentes sistemas del cuerpo (7). A menudo son crónicas y graves, y pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas y sus familias. Debido a la baja prevalencia, las enfermedades raras pueden ser difíciles de detectar y diagnosticar, y pueden no tener tratamientos específicos disponibles. La Unión Europea las define de la siguiente forma:

“Las enfermedades raras son enfermedades con una prevalencia particularmente baja; la Unión Europea considera que una enfermedad es rara cuando no afecta a más de 5 personas de cada 10 000. Con todo, esto significa que entre 5 000 y 8 000 enfermedades raras diferentes afectan o afectarán a alrededor de 29 millones de personas en la Unión Europea” (8).

Se estima que entre el 6 y el 8% de la población mundial está damnificada por enfermedades raras. Esto significa que más de 3 millones de personas en España; más de 27 millones de personas tanto en Europa como en América del Norte, también se verían afectadas (7).

Si se considera una media de 4 personas por familia, es probable que en España unos 12 millones de personas convivan diariamente con una enfermedad rara, ya sea porque la padecen directamente o alguno de sus familiares más cercanos (7). Esta cifra es significativa y refleja el impacto que estas enfermedades tienen en la sociedad y la necesidad de una mayor atención y recursos para su estudio, diagnóstico y tratamiento.

Prevalencia e incidencia de la EH a nivel mundial y europeo:

Según el estudio "Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos", nos encontramos los siguientes datos epidemiológicos sobre la EH:

- La prevalencia mundial de la EH es de 2.7 casos por cada 10.000 personas (9).
- La prevalencia en Europa es de 12 casos por cada 10.000 personas (9)
- Y la incidencia mundial es de 0.38 casos por cada 10.000 personas (9).

Estos datos indican que la EH es una enfermedad rara, pero con una prevalencia significativamente mayor en comparación con otras enfermedades raras.

Datos epidemiológicos de la EH en España:

A través del informe epidemiológico ReeR 2021, cuyo objetivo principal es describir la situación de las enfermedades raras en España, entre el intervalo 2010-2018; se arrojan varios datos relacionados con diferentes enfermedades de esta índole, en las comunidades autónomas (CC. AA.) de España que participaron en la recolección de datos para la creación de este documento (10).

Participaron 12 CC. AA., siendo estas: Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, Comunidad Foral de Navarra, País Vasco y La Rioja (10).

Los datos mostrados a continuación son recogidos por el Registro estatal de enfermedades raras en 2021, después de que estas CC. AA. notificasen sus respectivos casos hasta 2018 (10).

Tras establecer criterios de exclusión, el informe recoge una cantidad de 29.583 personas afectadas por alguna enfermedad rara. De ese total, 23.489 se encontraban vivas a 31 de diciembre del 2018, y 6.094 fallecieron en el período del estudio (2010-2018) (10).

En la *Tabla 1* se recogen cuántos casos vivos de EH a 31 de diciembre de 2018 existían en las CC. AA. participantes en el informe ReeR, junto con las prevalencias por cada 10.000 habitantes a esa misma fecha.

TABLA 1: Número de casos vivos de EH a 31 de diciembre de 2018 y prevalencias de la enfermedad, en las CC. AA. del informe ReeR.

Comunidad autónoma	Casos vivos de EH a 31/12/2018	Prevalencia EH
Andalucía	386	0.458
Aragón	19	0.144
Canarias	38	0.172
Castilla y León	151	0.627
Cataluña	242	0.320
Comunidad de Madrid	327	0.492
Comunidad Foral de Navarra	24	0.369
Comunidad Valenciana	121	0.243
Galicia	122	0.452
La Rioja	9	0.287
Región de Murcia	53	0.356
País Vasco	22	0.101
TOTAL	1.514	

Fuente: elaboración propia. Datos extraídos del informe 2021 del Registro estatal de enfermedades raras (10).

Una de las problemáticas vistas en este documento de la ReeR es la heterogeneidad en la comunicación de las enfermedades a la entidad (10). Esta variabilidad en la notificación puede dificultar la obtención de una imagen precisa y completa de la situación de las enfermedades raras en España. Sin embargo, el informe proporciona una visión general de la situación de las enfermedades raras en las comunidades autónomas que han proporcionado datos y puede ser utilizado como base para desarrollar estrategias para mejorar la notificación y el registro de estas enfermedades en el futuro.

Y por último, existen registros de casos de EH en las Islas Baleares en el período 2010-2013.

Se contabilizaron 27 casos de EH entre su población. El 63% eran mujeres. Siendo la tasa de prevalencia de 2.6 por 100.000 habitantes; y la tasa de mortalidad de 1.1 por 100.000 habitantes (11).

La isla de Menorca fue la más afectada con una prevalencia de 5.9 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 2.1 por 100.000 habitantes (11).

2.3 ETIOLOGIA Y CLINICA.

Una de las principales características de la EH es su carácter hereditario al ser un trastorno genético que presenta un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante (12). Esto significa que si uno de los progenitores tiene el gen mutado, existe un 50% de posibilidades de que cada uno de sus hijos herede el gen mutado y desarrolle la enfermedad (12).

✚ **ETIOLOGIA:** La causa del desarrollo de esta enfermedad es la mutación en el gen *IT15* ubicado en el cromosoma 4, región p 16.3; que en condiciones normales codifica para la proteína Huntingtina (Htt) (1,13). El gen fue mapeado en 1993 (14). Dicha mutación produce una expansión del triplete CAG en el primer exón de este gen (1,13). Dando lugar a la proteína Huntingtina mutada (mHtt).

La Htt es una proteína que se encuentra en el sistema nervioso y en otros tejidos. En condiciones normales, la Htt tiene un segmento PoliQ, que es una cadena de repeticiones de un triplete de aminoácidos CAG, en su extremo N-terminal (15). Este segmento puede tener hasta 35 repeticiones de dicho triplete, en individuos sanos (1,15). Sin embargo, en personas con la EH, este segmento tiene un número anormalmente alto de repeticiones, generalmente más de 36 CAG. Esto causa una expansión del segmento PoliQ y una forma alterada de la Htt, la forma mutada mHtt (1,16,17). La Htt también juega un papel importante en el desarrollo embrionario de los vertebrados, y estudios recientes sugieren que también puede tener funciones en otros procesos celulares y en la regulación de otras proteínas (15).

La mHtt, da lugar a agregados dentro del núcleo y en el citoplasma de las neuronas (18). Dicha agregación en el núcleo podría ser la responsable de provocar la muerte neuronal por apoptosis, que generaría la neurodegeneración de la enfermedad (19).

Las neuronas espinales medianas del estriado, que constituyen el 95% de las neuronas del estriado (20), son muy vulnerables a los efectos de los agregados producidos por la mHtt, y por lo tanto, las neuronas que más afectadas se ven por esta condición (17,20).

Por ello, la afectación principal que se va a producir en esta enfermedad es una atrofia bilateral del núcleo estriado de los ganglios basales (principalmente del núcleo caudado (1), así como de la corteza cerebral (1,13)). De forma progresiva, también se verán perjudicadas otras estructuras del Sistema Nervioso Central como: el globo pálido, hipocampo y tálamo (16).

✚ Fisiopatología de la enfermedad.

La degeneración progresiva de estas neuronas espinales medianas GABAérgicas (17), que son responsables de regular el movimiento y el tono muscular, se divide en dos fases:

- En la primera fase se da una disfunción del núcleo subtalámico (1). Produciendo así, una alteración de la vía indirecta de los ganglios basales: dándose un incremento de la actividad del tálamo, llevando a una hipercinesia y movimientos involuntarios (1,17).
- Y en la segunda fase, debido al proceso degenerativo que se da en esta enfermedad, se producirá la pérdida de las neuronas espinales GABAérgicas de la "vía directa", lo que causa hipocinesia (dificultad para iniciar y controlar los movimientos voluntarios), acinesia y rigidez (17).

En ambas fases, se observa una disminución progresiva de la capacidad de controlar el movimiento y el tono muscular, lo que causa discinesia (movimientos anormales), debilidad muscular y dificultad para realizar actividades cotidianas. Además, esta degeneración también afecta a otras funciones cerebrales, como la cognición y el comportamiento, lo que contribuye a la complejidad de la enfermedad.

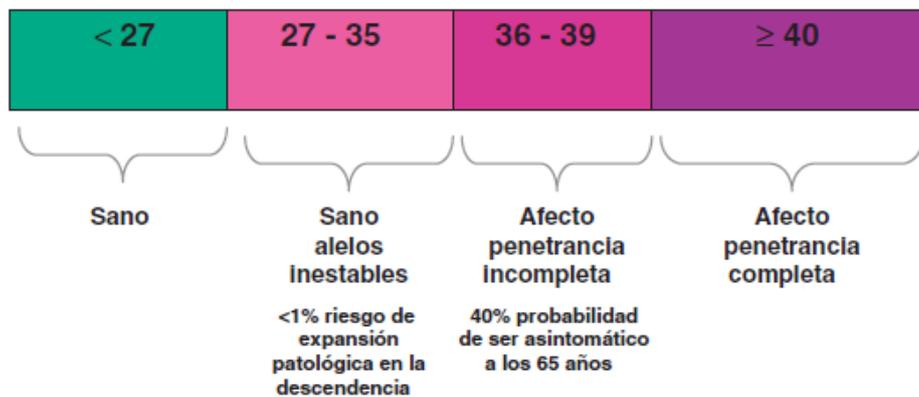
A su vez, también el exceso de estrés oxidativo y el descenso de la actividad mitocondrial se pueden ver involucrados en la pérdida de neuronas. De esta manera, se han encontrado en cerebros afectados por la EH, productos de daño oxidativo, por ejemplo, un aumento en la cantidad de radicales libres (19,21).

El estrés oxidativo también puede generar un incremento de las concentraciones de hierro dentro del cuerpo estriado de los ganglios basales. En esta condición, se producen más reacciones de tipo Haber-weiss, que dan lugar a ERO (especies reactivas de oxígeno), cooperando así en la pérdida neuronal característica de la EH (19).

✚ Clasificación del número de tripletes CAG:

En base al número de expansión del triplete CAG en el gen *IT15*, se puede encontrar la siguiente clasificación organizada por “Laboratory Committee by the Huntington Disease Working Group” (1,20) (Figura 2):

FIGURA 2: repeticiones CAG en el gen *IT15* y su relación con la edad de aparición de la EH.



Fuente: Esquema obtenido de: “Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington” (12).

- Menos de 27 repeticiones del triplete: no habría expresión de la enfermedad, es decir, sería no patológico (1,12).
- Entre 27 y 35 repeticiones, se puede producir la denominada inestabilidad meiótica, que no producirá la EH en el portador. No obstante, dicha inestabilidad, puede transmitirse a siguientes generaciones (1,12).
- Entre 36 y 39 repeticiones, daría lugar a la enfermedad con penetrancia incompleta, con posibilidades de ser asintomático a los 65 años (1,12).
- A partir de 40 repeticiones, la enfermedad sería de penetrancia completa (1,12).

Por lo tanto, las copias normales de este triplete que se dan en cualquier persona son menos de 35. A más de 40, se da la EH. A mayor número de repeticiones del triplete, menor edad de aparición de la enfermedad (1).

Más de 60 repeticiones del triplete CAG se relaciona con casos de EH juvenil (EHj), mientras que más de 80 repeticiones puede dar lugar a inicio de la enfermedad en la niñez (22).

Se denomina EHj en pacientes que presentan síntomas antes de los 21 años de edad. Este adelanto de la aparición de la enfermedad se puede asociar a una inestabilidad en la replicación de gametos, en este caso con mayor prevalencia en la espermatogénesis respecto a la ovogénesis. Lo que puede explicar mayor número de individuos con EHj de herencia paterna

(23). En el caso de la EHj, los datos europeos determinan una prevalencia de 0.6 casos por 10.000 personas (9).

CLINICA:

El inicio de los síntomas de la EH se suele dar en la cuarta década de vida (24), aunque existen variaciones en relación con la expansión de la secuencia CAG (1). La de carácter senil es aquella que da comienzo tras los 55 años, siendo su principal manifestación la corea, presentando un desarrollo lento de la enfermedad (1).

Las manifestaciones que se van a producir en esta enfermedad, las podemos clasificar en 3 grupos: alteraciones motoras, neuropsiquiátricas y cognitivas.

1. Alteraciones motoras.

Estos síntomas son los más característicos de la enfermedad y los primeros en aparecer (25).

Como se mencionó en un apartado anterior, la corea se caracteriza por una entidad de movimientos espontáneos involuntarios (26). Los movimientos involuntarios pueden comenzar con tics y ciertos cuadros de agitación (13). También se pueden observar movimientos estereotipados (26).

En primera instancia se caracterizan por ser movimientos hipercinéticos que, en estadios avanzados, desembocan en movimientos hipocinéticos con bradicinesia y distonía (25). Con el tiempo, se desarrollan dificultades para caminar por problemas de equilibrio (1), problemas del habla (13) (posiblemente afectado por una disartria debido a la hipercinesia (1)), problemas a la hora de comer y tragar (1). Siendo la disfagia una comorbilidad debido a la aspiración de alimentos y neumonía (25).

Al hablar de las características motoras de la EHj, se encuentran diferencias respecto a la corea singular de la EH adulta. Bradicinesia, acinesia y rigidez son los síntomas motores que se pueden presentar en estos individuos más jóvenes. Esta entidad clínica se conoce como la variante Westphal de la EH (1,27,28). También pueden presentarse clínica psicótica así como crisis convulsivas (28).

2. Alteraciones neuropsiquiátricas.

Cambios en la personalidad (1), comportamiento (29), alteraciones del ánimo (como apatía, depresión y ansiedad) (17), agitación y tendencia al suicidio (1); son algunos de los síntomas de esta índole que se suele observar en esta enfermedad.

Estos cambios se pueden relacionar con las alteraciones anatómico-neurodegenerativas, así como una reacción psicológica ante el conocimiento de padecer esta enfermedad, o por reacciones adversas de medicamentos para la corea, dando lugar a depresión y apatía (29). La apatía es uno de los síntomas neuropsiquiátricos que no dispone de tratamientos efectivos para su resolución, convirtiéndose en un síntoma común dentro de la EH (17).

La psicosis es otro síntoma psiquiátrico que podría darse, aunque es menos común que otros síntomas de índole psiquiátrica. La aparición temprana de la enfermedad y tener antecedentes familiares de psicosis en la familia, se relaciona con mayor probabilidad de padecer psicosis (30,31).

La depresión por otro lado puede ser uno de los síntomas neuropsiquiátricos más comunes dentro de la EH (representando hasta un 40% de prevalencia) (31). El suicidio, debido a su relación con la depresión, es un acontecimiento común en esta enfermedad.

Los períodos más propensos a cometerlo son después de recibir el diagnóstico de la EH; y al comprobar la pérdida de independencia (30). El riesgo de suicidio en la EH se puede ver incrementado hasta 46 veces respecto a la población sana (31).

3. Alteraciones cognitivas.

Se pueden observar alteraciones cognitivas en estadios prodrómicos, años antes del diagnóstico de carácter motor de la EH. Algunas de estas alteraciones son, en tareas de velocidad de procesamiento, tareas de atención sostenida y tareas de integración de la información entre otras (24).

Se produce además, una afectación de la memoria así como del juicio, hasta que en estadios avanzados se desarrolla demencia afectando la realización de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (1,13). La demencia relacionada con la pérdida de masa neuronal debido al proceso neurodegenerativo es característico de la enfermedad.

Dicha demencia es de tipo subcortical que se caracteriza por el enlentecimiento del pensamiento, problemas de atención, afasia y apraxia.

Nueva línea de investigación para la EH.

De forma reciente, el CSIC y CIBERNED han observado que, en enfermedades neurodegenerativas, en este caso, en la EH, se produce una alteración en la expresión del gen *SLC19A3*, involucrado en la síntesis de la proteína ThTr2, encargada de recoger tiamina e introducirla en la célula (32).

Deficiencias de tiamina, pueden acarrear disfunciones dentro del metabolismo por el papel que juega como cofactor de numerosas enzimas. En la enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina (BTBGD), causada también por mutaciones en el gen *SLC19A3*, se produce una menor formación del transportador de tiamina que ocasiona lesiones en el caudado, el putamen y hasta en la corteza cerebral. También se dan encefalopatías que pueden desembocar en incapacidad para hablar y en convulsiones (16).

Esta alteración se da por un descenso de los niveles de las proteínas de unión a elementos de poliadenilación citoplasmática (CPEBs) en personas con EH. Dando lugar a una incorrecta poliadenilación del gen *SLC19A3* (16).

Se observó una disminución de los niveles de la proteína transportadora de tiamina, así como de los niveles de tiamina monofosfato (TMP), forma predominante de tiamina en LCR (líquido cefalorraquídeo); y de TPP (pirofosfato) en el estriado de muestras de pacientes postmortem con EH (16). Sin embargo, los niveles de tiamina en sangre se ven inalterados. Esto se puede deber a que la absorción de la vitamina en el intestino no se ve comprometida gracias a la expresión del transportador ThTr1 (codificado por el gen *SLC19A2*). Por lo que la afectación de los niveles de tiamina se restringe al sistema nervioso (16).

Este descubrimiento ha supuesto una nueva intervención terapéutica para los pacientes con esta enfermedad que se explicará más adelante.

2.4 DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.

Para el diagnóstico de la EH, el gold estándar para su confirmación, es conocer el número de repeticiones del triplete CAG mediante el diagnóstico genético, siendo este número, de mínimo 36 repeticiones (33).

✚ El diagnóstico genético:

Existen dos métodos de análisis genético para la EH (12):

- El **análisis directo** que se basa en la determinación del número de repeticiones del triplete CAG, mediante 3 diferentes métodos: a través de una prueba molecular denominada PCR (reacción en cadena de la polimerasa) (12,20), una prueba llamada “southern blot” (12,20) y la secuenciación directa (12).
- El **análisis indirecto** se realiza a través de la disgregación de marcadores que se encuentran cerca del gen afectado. Este método es utilizado mayoritariamente para el diagnóstico prenatal o preimplantacional que se ofrece en progenitores con riesgo de padecer la EH, pero que no desean recibir diagnóstico de su condición, sino que desean saber si el feto/embrión en cuestión está en riesgo de poder poseer la mutación genética característica de la enfermedad (12).

La PCR, es una prueba molecular de primera opción para conocer el número de copias del triplete CAG (20). Consiste en una técnica que produce numerosas copias determinadas del ADN (ácido desoxirribonucleico) a través del manejo de la temperatura así como de cebadores o fragmentos iniciadores que iniciaran la síntesis de una cadena sencilla dando lugar a la extensión de ese cebador gracias a la acción de la ADN polimerasa (34).

La prueba presenta una sensibilidad alta (34,35). Dando de esta forma menos posibilidades de que la prueba resulte negativa en pacientes que sí presentan la condición genética de la enfermedad, también conocido como resultado de falso negativo.

Sin embargo existen algunos inconvenientes relacionados con esta prueba:

- En primer lugar, presenta cierta dificultad de amplificar cadenas de ADN que presenten un alto número de repeticiones del triplete (20,34), en este caso, mayor de 60 repeticiones (34). Ya que se da una región rica en secuencias de bases nitrogenadas C+G, que da lugar a la formación de estructuras que impiden la realización de la prueba de PCR (20).
Esto puede solucionarse con la utilización de cebadores o iniciadores marcados radiactivamente (20), o por el uso de otras pruebas, como la Southern Blot (12,20), que es útil para determinar muchas repeticiones como las que se dan en el EHj.
- Y en segundo lugar, la PCR puede dar falsos positivos debido a la contaminación por una amplificación de una región de ADN no deseada (34,35).

Para evitarlo, se puede recomendar las siguientes medidas: utilización de guantes para la realización de la prueba; de productos estériles y exclusivos para la prueba; y la utilización de un lugar exclusivo solo para llevar a cabo la prueba de la PCR. (34).

Otro factor a tener en cuenta a la hora de realizar diagnósticos genéticos, son: realizar un asesoramiento previo en el cual prima dar información previa al individuo estudiado en dicha

prueba, de los resultados que podrían darse, así como de la variabilidad en el fenotipo de la enfermedad en cuanto a: edad de aparición de la enfermedad, síntomas que se podrían producir y gravedad de los mismos (12).

También se debería informar de la característica hereditaria de la enfermedad, y de las diferentes expresiones de la mutación que se relaciona con el distinto número de repeticiones del triplete (12).

Otras recomendaciones que existen dentro del diagnóstico genético son la correcta identificación de la muestra y evaluación, así como seguimiento del paciente por un equipo de profesionales sanitarios para evitar efectos adversos mayores tras conocer el carácter del diagnóstico (12).

Además, es necesario saber las indicaciones por las que se solicita el diagnóstico, ya que podrían ser por presencia de síntomas clínicos sugerentes de la enfermedad, para así realizar una confirmación del diagnóstico de la EH; para realizar un diagnóstico predictivo; o un diagnóstico prenatal/preimplantacional (12).

El diagnóstico predictivo:

El diagnóstico predictivo genético se lleva a cabo en individuos asintomáticos cuyo historial médico y sus antecedentes familiares sugieren que está en riesgo de desarrollar esta enfermedad hereditaria (36). Sus ventajas son acabar con la incertidumbre y ofrecer la oportunidad de tomar decisiones respecto al futuro (36).

Sin embargo, sus desventajas son los resultados psicológicos adversos: como riesgo al suicidio; discriminación laboral, familiar o social; y la falta de medidas curativas en la enfermedad o de estrategias que anulen la aparición de la enfermedad. La frecuencia de sucesos catastróficos es relativamente baja, siendo de 0.97%. Aunque esa no es razón para descartar los mismos y darles menos importancia (36).

En pacientes sintomáticos, en los que ya se conozca la confirmación genética del diagnóstico para la EH, se utiliza la escala UHDRS (33) creada por el grupo "Huntington Study Group" para evaluar las manifestaciones clínicas de la enfermedad (37,38). Esta escala está formada por la evaluación de cuatro dominios: función motora, cognitiva, capacidad funcional y el comportamiento (38).

1. En la función motora se evalúan síntomas como la disartria, corea, distonía, función oculomotora y la estabilidad postural (38).
2. En la función cognitiva, se utilizan escalas como: de la fluencia verbal, de símbolos y dígitos y el test de Stroop (38).
3. Para la capacidad funcional se comprueba la realización por parte del enfermo de las tareas cotidianas y se lleva a cabo la escala de independencia funcional (38).
4. Y para la esfera del comportamiento, se comprueba la severidad y frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos. Además se le pide al evaluador una impresión de clínica depresiva, confusión o demencia (38).

TRATAMIENTO.

Aunque en la actualidad no existe una cura para la EH (13,39), ni para ralentizar el desarrollo o retrasar el comienzo de la enfermedad (1); en este caso las medidas irán encaminadas al manejo de los síntomas motores y neuropsiquiátricos, además de mejorar la calidad de vida tanto de estos pacientes como de sus cuidadores con la ayuda de una atención multidisciplinar (1,13,39,40).

Tratamiento farmacológico de los síntomas motores:

El objetivo consistirá en disminuir la neurotransmisión de dopamina para controlar los movimientos coreicos involuntarios (1,13,39,40). Los fármacos que se utilizan para ello son: moduladores de dopamina y antagonistas de la dopamina (1,40,41).

Entre los moduladores de dopamina, se caracteriza la tetrabenazina (40). Su principal función es inhibir los transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT), alterando la neurotransmisión de la dopamina (42), disminuyendo la captación del neurotransmisor por las vesículas sinápticas (40). El Huntington Study Group observó mejores resultados en la UHDRS en aquellas personas en tratamiento con este fármaco, comparándolo con un grupo placebo (43).

Y entre los antagonistas de la dopamina que se pueden utilizar son los antipsicóticos o neurolépticos (39,40,41). Además, se podrían utilizar para aquellos pacientes que presenten clínica psiquiátrica (40).

Sin embargo algunas de las reacciones adversas que se pueden dar con la administración de estos fármacos son:

- Con los moduladores de la dopamina, también se ven afectados neurotransmisores como la serotonina y la norepinefrina, empeorando la depresión y la ansiedad (44).
- En el caso de los antipsicóticos, habría que tener precaución debido a los síntomas extrapiramidales como distonía, discinesia tardía y movimientos parkinsonianos (41,44).

Tratamientos farmacológicos de los síntomas neuropsiquiátricos:

Los antipsicóticos utilizados para la sintomatología motora pueden tratar a su vez la depresión (41). Estos son: clozapina (41), olanzapina y risperidona (40). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), también dan beneficios en el tratamiento contra la depresión en estos pacientes (40), por ejemplo, la fluoxetina (1,39,40,41).

Otros síntomas de esta índole, como la irritabilidad y la agitación, se pueden mitigar con la acción de antipsicóticos como la olanzapina y quetiapina (40).

En el caso de la apatía, no tiene un tratamiento asociado a su resolución, no obstante, la reducción de dosis de aquellos fármacos que van destinados a tratar las alteraciones motoras, podrían solucionar en parte este estado (40).

Tratamiento farmacológico de las alteraciones cognitivas:

Hoy en día, no existen tratamientos para la disfunción cognitiva que se da en esta enfermedad (1,13,40). El donepezilo, medicamento utilizado en la enfermedad de Alzheimer, se ha observado que no es eficaz contra la demencia que ocasiona la EH (1,13,40,41).

Nueva vía terapéutica con tiamina y biotina:

Como se ha relatado en el apartado “Etiología y clínica”, en la EH se produce una disminución de los niveles de ThTr2, así como de los niveles de tiamina en el LCR de pacientes afectados por la EH, viéndose perjudicadas varias reacciones metabólicas para las que es cofactor de enzimas. Los niveles de TPP también se vieron disminuidos en tejido estriado postmortem en personas con EH. (16)

A través de un estudio del CSIC, se ha observado que con el tratamiento de tiamina asociado a biotina en modelos murinos con EH, mejoraron su sintomatología y se disminuyeron alteraciones como la atrofia en el estriado (16,32).

La biotina, también llamada vitamina H o vitamina B7, es una vitamina que llega a participar en la regulación de la expresión génica del gen *SLC19A3* (32), aumentando su transcripción y, por ende, la expresión del transportador para la tiamina (16).

Por lo tanto, la administración de altas concentraciones de tiamina se absorbería en el intestino gracias al transportador ThTr1; el cual no está afectado ni alterado como se ha explicado anteriormente; y gracias a la acción de la biotina, que aumenta la expresión del gen *SLC19A3*, la tiamina absorbida accedería a la parénquima cerebral (16,32).

3. CAPITULO II: MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.

3.1 CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES Y CUIDADORES.

El diagnóstico de la EH, puede alterar el ciclo regular de la familia. Suponiendo un cambio de roles en la misma, así como una incertidumbre sobre cómo se va a dar el futuro (45). También puede tener un impacto económico, por ser necesario adaptar la vivienda y el entorno para adaptarse a las necesidades de la persona afectada, lo que puede requerir una determinada cantidad de recursos financieros. Además, puede afectar la capacidad de la persona afectada para trabajar y ganar un ingreso, lo que puede tener un impacto adicional en la situación económica de la familia.

Por el carácter hereditario de la enfermedad, se puede crear un ambiente de estrés, ante la espera del diagnóstico de miembros no afectados de la familia. Añadiendo a esto, la no presencia de una cura y la pérdida de independencia que se produce; puede suponer mayor fuente de estrés (45). Todo esto afecta la calidad de vida de los miembros de la familia, por un agravamiento del impacto emocional y psicológico de la enfermedad en el núcleo familiar.

Dentro del contexto familiar, se pueden dar los siguientes acontecimientos:

- El cónyuge o la persona más cercana al enfermo es el individuo que probablemente se hará cargo del cuidado del hogar, así como de asumir los cuidados de las necesidades del paciente que no podrá llevar a cabo de forma eventual (45).
- Los hijos se pueden ver envueltos en la reorganización familiar y en la adquisición de información sobre la enfermedad. En este último caso, no se recomienda ocultarles la verdad. Lo correcto puede ser darles información poco a poco (45). También puede haber un impacto en la educación y el desarrollo de los niños, debido a la necesidad de ajustar sus horarios y actividades para adaptarse a las necesidades del enfermo (45).

En resumen, la EH tiene un impacto significativo en la vida de las personas afectadas y sus familias, afectando tanto a su salud física y emocional como a su bienestar económico y social.

Haciendo hincapié en el cuidador principal; o también llamado “cuidador informal” (46), ya sea perteneciente al núcleo familiar o ser externo a la misma; es un individuo propenso a que su bienestar se vea afectado por la evolución de la enfermedad que se esté dando en el momento, los apoyos de los que disponga y la visión de la carga que tenga que manejar (45). El cuidador principal también puede enfrentar desafíos significativos, incluyendo problemas físicos, psicológicos y financieros debido al trabajo de cuidado (46). Estos problemas, comprometerán el bienestar del cuidador, viéndose la calidad de vida de los cuidadores de pacientes con EH, disminuida (46).

De esta forma al hablar de bienestar, se puede relacionar con la calidad de vida, que según Schalock y Verdugo, se define como:

“Un estado deseado de bienestar personal compuesto por varias dimensiones centrales que están influenciadas por factores personales y ambientales. Estas dimensiones centrales son iguales para todas las personas, pero pueden variar individualmente en la importancia y valor que se les atribuye. La evaluación de las dimensiones está basada en indicadores que son sensibles a la cultura y al contexto en que se aplica.” (47).

Estas dimensiones son: bienestar emocional, relaciones interpersonales, bienestar material, desarrollo personal, bienestar físico, autodeterminación, inclusión social y derechos. A través de la satisfacción de las mismas, el objetivo es alcanzar independencia, participación social y bienestar (47).

Por lo que la carga de los cuidadores se ve influenciada por la fase en la que se encuentra la enfermedad, el nivel de deterioro del paciente, las manifestaciones psiquiátricas presentes así como los cambios en el comportamiento (46,48). Otro de los factores que pueden incrementar esta carga son las expectativas de vida de los cuidadores informales; lo que da lugar a insatisfacción por diferir de la realidad que están viviendo.

A su vez, la edad de los cuidadores puede relacionarse con aumentos de la carga. Ya que cuidadores jóvenes pueden tener más deberes como la paternidad de sus respectivos hijos, cuidado y educación de los mismos (46,48).

Existen 2 características que difieren del resto de las enfermedades neurodegenerativas comunes, y que suponen un añadido en la carga del cuidador de estos pacientes (46):

- En primer lugar, se encuentra la aparición temprana de síntomas alrededor de la cuarta década de vida, lo que hace que los cuidados se vayan a prolongar más en el tiempo (46).
- Y, en segundo lugar, se encuentra el carácter hereditario de la enfermedad. En la mayoría de los casos, los parientes cercanos, se convertirán en cuidadores informales. Estas personas, por lo tanto, presentan más riesgo de padecer o de portar la mutación causante de esta enfermedad; lo cual añade más estrés a estos cuidadores por la probabilidad que existe de vivir el mismo escenario que la persona que están cuidando (46).

Por lo tanto, la EH tiene un efecto sustancial tanto en familias y cuidadores, como en los propios pacientes (49), en los cuales se puede observar un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (50). Existen pocos estudios que hayan profundizado en este aspecto, además de esto, pocos son los estudios sobre la CVRS en la EH que hayan utilizado instrumentos validados para medirlo (49).

La CVRS, se trata de la evaluación subjetiva que hace una persona sobre su salud, cuidados sanitarios, las intervenciones de prevención y promoción de la salud, en la capacidad que se tiene de alcanzar y mantener un nivel de independencia que le permita conseguir objetivos en la vida y un ambiente de bienestar (51). Es una variable de resultado de salud percibida (51).

Aquellas 3 esferas que se evalúan son la física, emocional y social (51,52).

Algunos de los instrumentos de medida para la CVRS son: SF-36, EuroQol, perfil de consecuencias de la enfermedad o Sickness Impact Profile y demás (51).

En este caso, se recomienda la utilización de la SF-36 (53), ya que el sumatorio de la puntuación física de la escala parece tener mejor validez en la EH (53).

La SF-36 es un cuestionario de 36 preguntas, que se encarga de medir 8 dimensiones: vitalidad, dolor, salud general, función física, rol físico, salud mental y función social. La puntuación se puede resumir en 2 componentes: física y mental (53).

Existen 2 versiones de este cuestionario, siendo la segunda versión menos ambigua, con mejores respuestas a escoger y mejor diseño (53).

En un reciente estudio retrospectivo transversal llevado a cabo en Francia, Alemania, Italia, España, Estados Unidos y Reino Unido, con pacientes con síntomas de la EH y categorizados en 3 diferentes estadios, siendo estos: avanzado, intermedio, y temprano; se les administró los siguientes cuestionarios: EuroQol-5D-5L (5 niveles), SF-36 versión 2 (y la SF-6D), y la Huntington Quality of Life Instrument. Con el propósito de comprobar la carga que tienen los pacientes con EH (49).

- En el EuroQol, se observaron puntuaciones decrecientes en relación con la progresión de la enfermedad, viéndose peores niveles de ansiedad y depresión en las puntuaciones de los pacientes en estadios tempranos e intermedios (49).
- En la SF-6D, también se vieron cómo los valores se veían disminuidos a medida que la enfermedad avanzaba (49).
- En el caso de la Huntington Quality of Life Instrument, un cuestionario que permite medir la carga humanística y clínica en pacientes con EH, a través de 11 ítems y 3 dominios (función motora, psicológica y social); por tercera vez consecutiva, las puntuaciones observadas en este cuestionario eran peores en relación con la progresión de la enfermedad (49).

De esta forma se comprobó que síntomas de la EH tienen un gran efecto sobre la funcionalidad de los pacientes, alterando su capacidad para llevar a cabo tareas diarias normales y mostrando que en general se muestran peores puntuaciones respecto a la CVRS, que se ve empeorada según avanza la enfermedad (49). Y como se ha dicho anteriormente, así como la ansiedad y depresión se ve más en estadios más temprano-intermedios; en estadios avanzados, la movilidad, autocuidado y las tareas diarias, son aspectos que se ven más afectados (49).

En otro estudio donde se utilizó el SF-36 como cuestionario de medida para la CVRS en pacientes con EH, se vio como la depresión y la funcionalidad son factores importantes asociados con la CVRS (52). Otro factor que se puede asociar a bajos niveles de CVRS es la apatía.

En un estudio reciente, se comprobó dentro de la muestra de participantes con EH que la apatía se veía incrementada en estadios avanzados de la enfermedad. Observándose una asociación entre el aumento de la apatía y el decaimiento de la capacidad funcional y comportamiento de estas personas (50).

3.2 DISFAGIA.

La disfagia en la EH se debe principalmente a la pérdida de la capacidad de controlar los músculos de la deglución debido a la degeneración de las neuronas implicadas en este proceso. Esto puede llevar a un aumento del riesgo de aspiración y neumonía (25), así como a una disminución del aporte calórico y nutricional, lo que puede contribuir a una pérdida de peso y a un deterioro general del estado de salud del paciente (54).

Para poder explicar las alteraciones que se producen durante la deglución en la EH, es necesario conocer las diferentes etapas que se ven involucradas durante la misma:

- Fase de preparación oral: formación del bolo a través de la trituración de las ingestas y la participación de la saliva (55). En esta fase, pueden presentarse problemas con la masticación debido a la debilidad muscular y a la falta de coordinación en los movimientos de la mandíbula y la lengua.
- Fase oral: migración del bolo alimenticio hacia la orofaringe (55).

- Fase faríngea: transporte del bolo alimenticio por el istmo de las fauces, entrando en contacto con faringe y epiglotis, produciéndose el reflujo de la deglución que dará lugar al paso del bolo al esófago. (55). En esta fase, pueden presentarse problemas con el reflejo de la deglución debido a la debilidad muscular.
- Fase esofágica: se producen contracciones musculares que harán que el bolo alimenticio llegue al estómago a través del esófago (55).

Las alteraciones deglutorias que se observan en estos pacientes se concentran en la fase de preparación oral (56), fase oral y fase faríngea (54,56).

En el caso de la preparación oral; problemas con la estabilidad postural, masticación inadecuada probablemente relacionado con control inadecuado de movimientos linguales así como la protrusión de la misma e hiperextensión de cabeza, pueden observarse como alteraciones en estos pacientes (56).

Para la fase oral se puede dar de nuevo incoordinación de la lengua para la transferencia del bolo alimenticio hacia la orofaringe, por consiguiente, los tiempos en la deglución pueden verse afectados, por ejemplo produciéndose latencias en la deglución (54).

Y en la fase faríngea se caracteriza un cierre incompleto de la vía aérea debido a un menor descenso de la epiglotis durante la deglución (54), produciéndose aspiración, atragantamiento y tos (56).

Estos problemas deglutorios han llegado a ocasionar hasta el 86% de muertes por neumonía por aspiración en personas afectadas por la EH. También, han dado lugar a problemas en el estado nutricional de estas personas produciendo desnutrición (54).

En un estudio observacional-transversal, llevado a cabo en los Países Bajos, cuyo objetivo fue el medir la prevalencia de disfagia entre la muestra de 158 participantes del estudio, dividiéndolos en 2 grupos: independientes y dependientes; entre sus resultados, se comprobó que el 90.5% de los pacientes presentaban al menos uno o más síntomas relacionados con la disfagia. Además el 51.9% de los mismos presentó miedo a asfixiarse (57).

El grupo de pacientes dependientes tenían más grado de problemas a la hora de tragar ya que tenían más necesidad de asistencia a la hora de las ingestas así como de cambios en la consistencia de las comidas (57).

Otro aspecto de este estudio es el alto nivel de miedo a la asfixia encontrado en los cuidadores informales, sobre todo del grupo dependiente de pacientes con EH. Esto se puede deber a falta de conocimientos así como las medidas de seguridad a llevar a cabo para evitarlo y el estado de nutrición de su allegado afectado (57).

A la hora de evaluar la disfagia en el EH, existe una escala de 11 ítems, entre los que se evalúan factores que pueden verse en las distintas fases de la deglución: como la tos, asfixia, estornudos e hipersalivación. Esta escala, puede ser utilizada para valorar las alteraciones deglutorias tanto en pacientes con manifestaciones tempranas como en etapas avanzadas de la enfermedad (58).

Intervenciones para poder minimizar riesgos de asfixia durante la deglución:

- Estrategias compensatorias-> como el entrenamiento para desarrollar nuevos hábitos alimentarios, tales como, aprender a introducir alimentos sólidos a la zona molar de la dentadura para que se produzca el trituramiento de los mismos, y el bolo alimenticio no tenga trozos del alimento grandes que puedan dar lugar a dificultades deglutorias (54).
- Posturas deglutorias-> utilización de la técnica Chin Tuck (54,59). La maniobra Chin Tuck favorece la disminución de la distancia anteroposterior de la orofaringe y la entrada a la laringe. Esta distancia está representada por la medida que existe entre la epiglotis y el cartílago aritenoides; viéndose también descendida durante la técnica de Chin Tuck, permitiendo un mayor cierre de la entrada de la laringe, y produciéndose así la protección de las vías aéreas. De esta forma se puede hacer más segura la ingesta de comidas (60).
- Modificaciones de las dietas-> a través de cambios dirigidos a la consistencia de los alimentos para su facilitación a la hora de deglutirlos. Ya que creando mayor viscosidad de los alimentos, en caso de que éste se introduzca dentro de la cavidad laríngea, habrá menos probabilidades de que descienda hacia la vía aérea inferior (54). Además, cambios en la temperatura de alimentos y el aumento de su acidez puede beneficiar el inicio del transporte del bolo alimenticio a la orofaringe, además de disminuir movimientos involuntarios relacionados con la musculatura orofaríngea (54).

3.3 TERAPIA FISICA EN EL ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.

La terapia física (TF) puede definirse como una de las intervenciones que se realiza en el marco de una rehabilitación neuropsicomotora del paciente (61). Su principal objetivo es aumentar la calidad de vida de estas personas a través del mantenimiento de su funcionalidad, para poder llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria dentro de sus posibilidades, fomentando así la independencia de estos pacientes (61,62).

Así como el tratamiento de la EH debería estar enfocado hacia un entorno multidisciplinar, los ejercicios de rehabilitación en estos pacientes también deberían incluir, además de ejercicios de terapia física: ejercicios respiratorios, rehabilitación cognitiva y terapia de lenguaje (61). Si a su vez, esta rehabilitación multidisciplinar se comienza a llevar a cabo en estadios tempranos de la enfermedad, podrían darse reducción del deterioro motor y postural y algunas mejorías a nivel neuropsicológico (61), lo que indicaría un aumento de la calidad de vida de estos pacientes.

No obstante, enfocándonos en la TF, ésta asienta las bases de sus ejercicios en los cinco siguientes conceptos: fuerza muscular, resistencia muscular, capacidad aeróbica, flexibilidad y composición corporal (61,63).

En las enfermedades neurodegenerativas, como es en este caso, la EH, existen de forma general tres fases de la enfermedad: inicial, media y final. Si se habla de las medidas fisioterapéuticas a realizar en cada una de ellas, tenemos las preventivas, restaurativas y compensatorias, respectivamente (61).

Siguiendo las recomendaciones de la guía clínica de fisioterapia en la EH, nos encontramos los siguientes consejos a seguir en cada etapa:

- Etapa temprana o inicial: atrasar la aparición de las manifestaciones de la enfermedad a través de ejercicios aeróbicos como caminar, nadar y montar en bicicleta; ejercicios de resistencia y de fuerza. Entrenamiento en el equilibrio para que mantengan una correcta higiene postural. También se realizan ejercicios de

coordinación (64). Todo ello con el objetivo de mantener independiente al paciente así como de reducir el empeoramiento de su marcha.

- Etapa media: mismos ejercicios de la edad temprana, añadiendo ejercicios de respiración para que no se vea perjudicada la función respiratoria. Ayuda en la alineación de cada postura. Educación en las técnicas para mantener la vía aérea limpia (64).
- Etapa tardía: si el paciente todavía tiene rango de movimiento, motivar para levantarlo con ayuda. En caso de estar encamado, realizar en cama ejercicios así como cambios posturales para evitar la formación de úlceras por presión (64).

Con el objetivo de mejorar la movilidad, los principales ejercicios recomendados en la EH son los de tipo aeróbico, como se ha mencionado anteriormente, junto con entramiento de fuerza; además de ejercicios de la marcha para mejorar la velocidad de caminata y la longitud del paso (63).

A través de tres estudios enfocados en la utilización de este tipo de terapia en la EH, en dos de ellos, se mostraban en sus resultados, menor deterioro de la estabilidad postural y motora (65); y aumento de la velocidad del paso y fuerza (65,66). En el tercer estudio, no se observaba una mejoría clara, pero tampoco un empeoramiento de las características físicas de los participantes de dicho estudio. Más bien, se producía una estabilización de ese déficit físico de la enfermedad (62).

Sin embargo todos ellos recalcan en la importancia de seguir investigando en los resultados de estas terapias, así como evitar utilizar muestras de participantes pequeñas, ya que no suelen proporcionar resultados estadísticamente significativos.

Beneficios de la TF:

Los beneficios percibidos dentro de las características físicas, se encuentran, aumento del estado de alerta (66), equilibrio y marcha (63,66), mejor coordinación y fuerza muscular (63).

Otro de los beneficios vistos, es una reducción de síntomas depresivos, que podría deberse al trabajo de forma indirecta de la salud mental, a través del progreso de la capacidad funcional del paciente (61).

Dentro de los beneficios percibidos tanto por pacientes como por cuidadores se encuentran de nuevo, mejoras en movilidad (paso, equilibrio, control motor), además de una influencia positiva en el área neuropsicológica del paciente, a través de la reducción de apatía o mejoras en las relaciones sociales (67).

En las perspectivas del paciente y cuidadores sobre la TF, algunos factores que propician la realización de este tipo de actividades pueden ser: disponer de un horario personalizado de entrenamiento individual, terapia física en grupo que podría aumentar la motivación de los pacientes, y carteles para mejorar la adherencia (63).

Sin embargo, las alteraciones cognitivas, un mal equilibrio y una falta de motivación, son barreras que van a dar lugar a una baja participación en esta clase de terapia (63).

La terapia física y la prevención de caídas.

En el desarrollo de la enfermedad, debido a la alteración principal de la marcha que se da debido a los movimientos involuntarios característicos de la enfermedad, estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir caídas y heridas. Convirtiéndose en este caso, el manejo de las caídas y de la progresión de la disminución de la movilidad, en un objetivo clave para estos pacientes (68).

A través del desarrollo de una buena flexibilidad, marcha, estabilidad y equilibrio, conseguidos gracias a la TF, se puede llegar a una correcta postura que disminuirá en parte el riesgo de sufrir caídas (61,64).

En un estudio llevado a cabo con 24 pacientes afectados por la EH, 5 de los mismos manifestaron no haber sufrido una caída en los 12 últimos meses previos a la realización del estudio. Aquellas personas que se habían caído dos o más veces en ese período de tiempo presentaban peor equilibrio, menor velocidad en el paso y menor capacidad funcional; según el análisis de datos aportados por las escalas utilizadas en este estudio, que fueron la UHDRS, la escala del equilibrio de Berg y la Test de Up & Go (69). A su vez, estas dos últimas escalas mostraron la probabilidad de caídas debido a los resultados obtenidos en estos pacientes. Por lo que se podría considerar la utilización de dichas escalas para personas con la EH (69). Otro dato importante a tener en cuenta de este estudio es que las personas que sufrieron dos o más caídas en los últimos doce meses eran menos independientes y menos activos (69).

3.4 OTRAS INTERVENCIONES.

La pérdida de la funcionalidad a la hora de realizar las ABVD, en la EH, es una de las características más incapacitantes para estos pacientes, algunas de las que llevará a una reducción significativa de la calidad de vida de estas personas afectadas.

Por lo tanto uno de los objetivos principales es retrasar la dependencia que se va a dar en esta enfermedad.

Es de importancia, anticipar el impacto de la enfermedad, en la esfera funcional valorando la capacidad del paciente para llevar a cabo las ABVD a través de la evaluación de diferentes escalas (70), principalmente: la escala Barthel y la escala de Lawton and Brody. La primera mide la capacidad de realización de las ABVD, mientras que la segunda mide si la persona es capaz de realizar las actividades instrumentales de la vida diaria (70).

De esta forma se podrán realizar actividades individualizadas y enfocadas en los aspectos más alterados que se observan en cada paciente.

Ante las alteraciones motoras que se van a producir, y la afectación de la capacidad funcional del paciente, algunas de las recomendaciones que se dan son las siguientes.

Modificaciones en el hogar para aumentar la seguridad:

Para evitar daños o caídas accidentales de la persona en su domicilio, algunas de las medidas que se pueden desempeñar son: limpieza del hogar para liberar pasillos y retirar muebles que puedan obstaculizar el paso de la persona (70,71); y desechar alfombras o colocar alfombras antideslizantes para evitar tropiezos (70,71). También se puede proteger las esquinas de determinados muebles así como mesas o mesillas para reducir daños.

Otra modificación que se podría realizar sería la introducción de barandas en ducha (71), o cambiar la bañera por un plato de ducha, en caso de que se tenga un soporte económico adecuado para ello.

Bajar el colchón al suelo o utilizar barandillas en la cama, también es otra medida para evitar caídas durante el sueño (71). Otro aspecto importante es acolchar dichas barandas con un material esponjoso para evitar daños en caso de golpearse con ellas (71).

Estas adaptaciones en el lugar de vivienda, en función de las necesidades de la persona, van a permitirle desempeñarse, en la medida de lo posible, en las actividades cotidianas de la vida diaria (70).

Medidas para adaptar la motricidad fina del paciente y promover su capacidad funcional:

Las intervenciones irán encaminadas a la reeducación en las actividades del cuidado personal para que cada paciente pueda desempeñarlas de forma autónoma dentro de sus capacidades (70,72). Algunas ayudas que se podrían realizar, para facilitarse su desempeño en estas actividades, serían: utilizar paños para envolver mangos de cubiertos, cepillos de dientes, cepillos de pelo; u otros objetos para que sea más fácil de agarrar (70).

Cambiar las prendas de vestir del paciente, fomentando el uso de prendas de vestir elásticas tales como pantalones elásticos y jerséis, pueden serle de ayuda a la persona para poder vestirse de forma autónoma (70). El uso de botones y cremalleras podría limitarse en caso de que no puedan ser manipulados por estos pacientes (70).

En resumen, los cuidados de enfermería podrían clasificarse como la garantía de la autonomía del paciente (dentro de sus capacidades), para manejar las situaciones de la vida en base a los cambios en sus capacidades funcionales, ayudándole, o realizando educación (71). Además es muy importante reconocer que estamos tratando a una persona que tiene derecho a tomar decisiones de la forma que quiera, garantizándole su dignidad, y su capacidad de decisión en los cambios que se van a producir en su vida, debido a las alteraciones de la enfermedad (71).

Por tanto, es necesario informar tanto al paciente como a su allegados, de las fenómenos que van a suceder durante la progresión de la enfermedad, para que puedan anticiparse y se pueda hablar con ellos de las intervenciones que se van a ir realización conforme se desarrolle la enfermedad (71).

Finalmente, el acompañamiento es una de las actividades más importantes a realizar, sobre todo hacia el tramo final de la vida de este paciente. En esta última etapa, el paciente tendrá dificultades para comunicarse y para tomar decisiones por sí mismo, debido a la neurodegeneración de la enfermedad. Por ende, seguir las últimas voluntades de esta persona, a través de un documento de voluntades previas, que se puede relacionar con un testamento de vida (71), garantiza seguir los últimos deseos en vida para que la persona afectada por la EH, muera de una forma digna, siguiendo hasta el último momento sus últimos deseos.

4. CONCLUSIONES.

- La prevalencia mundial de la EH se encuentra en 2.7 casos por cada 10.000 personas, caracterizándola así como una enfermedad rara. Si se dirige la atención a España, los datos recogidos entre 2010 y 2018 hablan de 23.489 personas afectadas por la EH en la península ibérica. Las cifras de prevalencia de la enfermedad en distintas comunidades autónomas del país rondan alrededor de 0,1 hasta 0,4 casos por cada 10.000 personas. Aunque, tal y como se recoge en el Informe ReeR de 2021, es necesario crear una metodología específica para recoger estos datos epidemiológicos de forma homogénea.
- La EH es una enfermedad neurodegenerativa y hereditaria con un patrón de herencia dominante autosómica del 50%. Está causada por un aumento del triplete CAG debido a una alteración del gen *IT-15*, dando lugar a manifestaciones motoras, tipo movimientos involuntarios; manifestaciones psiquiátricas y cognitivas. Esta enfermedad también se ha relacionado con una deficiencia en las concentraciones de tiamina, debido a una alteración de un determinado gen que codifica para un transportador de esta proteína. Miembros del CSIC y CIBERNED, han encontrado que los tratamientos de tiamina asociadas a biotina, producen un incremento de la absorción de la tiamina, en modelos murinos. Tras este hallazgo, sería necesario, realizar este mismo estudio en humanos para comprobar su relevancia y uso terapéutico.
- La calidad de vida de las personas que se ven envueltas en el desarrollo de esta enfermedad se ve decrecida. Los cuidadores, están expuestos a una carga de trabajo considerable, que les impedirá poder realizar vida normal al tener que encargarse de llevar a cabo las tareas cotidianas del paciente afectado por la EH. A su vez, otras alteraciones de tipo neuropsiquiátrico o comportamental del paciente pueden afectar la calidad de vida del cuidador formal o informal. En el caso de las personas que sufren la enfermedad, a través de métodos evaluatorios de la CVRS, siendo estos SF-36 y EuroQol, puede verse cómo algunas esferas de la salud de la persona se ven afectadas por la clínica de la EH. Síntomas relacionados con la ansiedad y depresión alteran puntuaciones de la CVRS. Así como la pérdida de la funcionalidad que desarrollan, que da lugar a un gran efecto negativo sobre su CVRS.
- Las alteraciones motoras se relacionan con el desarrollo de disfagia dentro del contexto de la enfermedad. Disfunciones a nivel de la musculatura encargada de la deglución, darán lugar a problemas, sobre todo, en la fase de preparación oral y faríngea. Algunas de las intervenciones que se pueden realizar para minimizar el riesgo de asfixia es cambiar texturas de los alimentos, modificar posturas a la hora de las ingestas o llevar a la práctica medidas compensatorias como reentrenamiento.
- Algunas de las intervenciones que se pueden hacer en esta enfermedad, es la realización de diferentes tipos de ejercicios físicos en base a la fase de evolución de la enfermedad. La adaptación de estos ejercicios a las características del paciente, se relacionan con mejoras en equilibrio, coordinación y marcha; minimizando en parte la aparición de caídas.
- La pérdida de la capacidad funcional es una de las principales alteraciones que afectan la CVRS de estas personas, por ello, medidas que beneficien la realización de las ABVD por sí mismos, adaptándolas a sus características; fomentará su autonomía. Por último, las intervenciones para mejorar su motricidad fina se relacionan con una facilitación a la hora de realizar estas tareas cotidianas en su día a día.

5. BIBLIOGRAFIA.

1. Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas Y, Rojas Rodríguez Y, et al. Actualización en enfermedad de Huntington. CCH Correo cient Holguín [Internet]. 2013 [citado 16 dic 2022];17:546–57. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000500003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Walker FO. Huntington's disease. Lancet [Internet]. 2007 [citado 16 dic 2022]; 369: 218-28. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1)
3. Adams et al. Principios de la Neurología. Décima edición. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2016. 1648p.
4. Cubo E. La enfermedad de Huntington. Un recorrido a través de la historia. Neurosciences and History [Internet]. 2016 [citado 16 dic 2022];4(4):160-163. Disponible en: <https://nah.sen.es/es/numeros/numeros-anteriores-v2/114-revistas/vol4/numero-4/340-la-enfermedad-de-huntington-un-recorrido-a-traves-de-la-historia>
5. Huntington G. On chorea. J Neuropsychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2003 Feb [citado 15 dic 2022]; 15 (1): 109-112. Disponible en: <http://doi.org/10.1176/jnp.15.1.109>
6. Giménez-Roldán S. Historia de la enfermedad de Huntington en España: primeras observaciones. Neurosciences and History [Internet]. 2013 [citado 16 dic 2022]; 1(2): 71-79. Disponible en: <https://nah.sen.es/es/98-revistas/vol1/numero-2/148-historia-de-la-enfermedad-de-huntington-en-espan-a-primeras-observaciones>
7. Centro de Referencia Estatal Enfermedades Raras [Intenet]. Burgos: CREER; 2022. Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos: Las ER; [citado 19 dic 2022]. [1 pantalla]. Disponible en: <https://creenfermedadesraras.imserso.es/enfermedades-raras-medicamentos-huerfanos/er>
8. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo; y al Comité de las Regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa. Comisión de las Comunidades Europeas, Unión Europea: Bruselas; 2008. 11p. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
9. Rath A, Yamakazi M, Lagorce D, et al. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras. 2022 enero; Número 1: 96p. Disponible en: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por orden alfabetico.pdf>
10. Registro estatal de enfermedades Raras. Informe Reer 2021 Situación de las Enfermedades Raras en 2010-2018. Ministerio de Sanidad; 2021. 39p. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_reer_educado_2021.pdf
11. Cáffaro Rovira M, Salom Castell MM. PREVALENCIA Y MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON A PARTIR DEL REGISTRO POBLACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS DE LAS ISLAS BALEARES DURANTE EL PERÍODO 2010-2013. Revista Española de Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 20 dic 2022]; 91: 1-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17049838012>
12. Ramos Arroyo MA, Trujillo-Tiebas MJ, Milá M, Grupo AEGH/CIBERER. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington. Med Clin (Barc)

[Internet]. 2012 [citado 15 enero 2023];138(13):584–8. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.03.001>

13. Rodas Sepúlveda CD, Sierra García N. Enfermedad de Huntington: estado del arte [Tesis de Grado en Internet]. Colombia: Universidad Tecnológica de Pereira; 2014 [citada 21 dic 2022]. 53 p. Disponible en: <https://repositorio.utp.edu.co/items/979c7468-9fac-460f-80a7-a7fc934aff1c>

14. Macdonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell [Internet]. 1993 [citado 21 dic 2022];72(6):971–83. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-e](http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-e)

15. Tasset I, Sánchez F, Túnez I. Bases moleculares de la enfermedad de Huntington: papel del estrés oxidativo. Rev Nuerol. 2009;49(8):424-9.

16. Picó del Pino, S. Estudio de la Enfermedad de Huntington como una deficiencia de Tiamina asociada a SLC19A3 y sus implicaciones terapéuticas [Tesis doctoral en Internet]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2022 [citado 25 dic 2022]. 103 p. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/704186>

17. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. Eur J Neurol [Internet]. 2018 [citado 23 dic 2022];25(1):24–34. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/ene.13413>

18. Angoa Pérez M, Rivas-Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia?. Arch Neurocién (Mex). 2007;12(1): 45-54.

19. Fernandes Leite J. La enfermedad de Huntington: una visión biomolecular. Rev Nuerol. 2001; 32(8): 762-767.

20. Rosales-Reynoso MA, Barros-Núñez P. Diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington. Gac Med Mex. 2008; 144(3): 271-273.

21. Martínez-Lazcano JC, Boll-Woehrlen MC, Hernández-Melesio MA, et al. Radicales libres y estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. Mensaje Bioquímico. 2010; 34: 43-58.

22. Gatto EM, Parisi V, Etcheverry JL, et al. Juvenile Huntington disease in Argentina. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2016 [citado 23 dic 2022];74(1):50–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150192>

23. Meza Escobar LE, Orozco JL, Takeuchi Y, Ariza Y, Pachajoa H. Retraso en el diagnóstico de un cuadro grave de enfermedad de Huntington juvenil: caso clínico. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2014 [citado 24 dic 2022];112(1):e23-6. Disponible en: <http://doi.org/10.5546/aap.2014.e23>

24. Paz-Rodríguez F, Chávez-Oliveros M, Bernal-Pérez A, et al. Ejecución neuropsicológica y carga de enfermedad en sujetos en riesgo de desarrollar enfermedad de Huntington. Neurol (Engl Ed) [Internet]. 2021 [citado 26 dic 2022]; Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.04.015>

25. Nopoulos PC. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum. Dialogues in Clinical Neuroscience [Internet]. 2016 [citado 25 dic 2022]; 18(1):91-98. Disponible en: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/pnopoulos>

26. Rebec GV, Kocejka DM, Bunner KD. Measuring movement in health and disease. Brain Res Bull [Internet]. 2022 [citado 27 dic 2022];181:167–74. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.01.021>

27. Perez-González V, De-la-Cruz-Estrada E, Cervantes-Arriaga A, Rodriguez-Violante M. Frecuencia De Casos Juveniles Con Enfermedad De Huntington En Población Mexicana. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2019 Abr [citado 29 dic 2022] ; 28(1): 26-31. Disponible en:

http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000100026&lng=es.

28. Fernandez Hawrylak M, Grau Rubio C. La enfermedad de Huntington juvenil en la escuela. En: Cotrina García MJ, García García M, coordinadores. IX Congreso Internacional XXIX Jornadas de Universidades y educación especial. Prácticas en Educación Inclusiva: diálogos entre Escuela, Ciudadanía y Universidad; 2012; Cádiz. Departamento de Didáctica de la Universidad de Cádiz. p. 122-130.
29. Anderson KE, van Duijn E, Craufurd D, et al. Clinical management of neuropsychiatric symptoms of Huntington disease: Expert-based consensus guidelines on agitation, anxiety, apathy, psychosis and sleep disorders. *J Huntingtons Dis* [Internet]. 2018 [citado 29 dic 2022];7(3):355–66. Disponible en: <http://doi.org/10.3233/JHD-180293>
30. Arroyave P, Riveros M. Enfermedad de Huntington. *Univ Médica* [Internet]. 2006 [citado el 30 dic 2022];47(2):121–30. Disponible en: <https://doaj.org/article/Od1ba71bf4c04aefb9f45e04af0f99e6>
31. Orjuela-Rojas JM, Barrios Vincos GA, Martínez Gallego MA. Neuropsiquiatría de los trastornos del movimiento. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2017 [citado 30 dic 2022];46 (Suppl 1):59–68. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.010>
32. Picó S, Parras A, Santos-Galindo M, et al. CPEB alteration and aberrant transcriptome-polyadenylation lead to a treatable SLC19A3 deficiency in Huntington’s disease. *Sci Transl Med* [Internet]. 2021 [citado 1 ene 2023];13(613):eabe7104. Disponible en: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe7104>
33. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2018 [citado 4 ene 2023];10(4):a033118. Disponible en: <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
34. Mas E, Poza J, Ciriza J, Zaragoza P, Osta R, Rodellar C. Fundamento de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). *AquaT (Zaragoza)* [Internet]. 2001 [citado 5 enero 2023];0(15). Disponible en: <http://www.revistaaquatic.com/ojs/index.php/aquatic/article/view/139>
35. Muñoz-Nuñez M, Giron J, Molina L. Enfermedades hereditarias y técnicas de detección preimplantacionales. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*. 2005 sept-oct; 22(5): 343-359.
36. Rasmussen A, Alonso E. El diagnóstico predictivo genético y sus implicaciones. *Salud Ment (Mex)* [Internet]. 2002 Feb [citado 7 enero 2023];25(1):9–13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=17584>
37. Siesling S, van Vugt JP, Zwinderman KA, Kiebertz K, Roos RA. Unified Huntington’s disease rating scale: a follow up. *Mov Disord* [Internet]. 1998 [citado 7 enero 2023];13(6):915–9. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mds.870130609>
38. Huntington Study Group. Unified Huntington’s Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* [Internet]. 1996 [citado 8 enero 2023];11(2):136–42. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mds.870110204>
39. Vallejo Zambrano CR, Steinzappir Navia MA, Ávila Meza SA, Azua Zambrano MC, Zambrano Vásquez KB, Chumo Rivero ME. Síndrome de Huntington: revisión bibliográfica y actualización. *RECIMUNDO* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2023];4(4):392–8. Disponible en: [http://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(4\).octubre.2020.392-398](http://doi.org/10.26820/recimundo/4.(4).octubre.2020.392-398)
40. Kim A, Lalonde K, Truesdell A, et al. New avenues for the treatment of Huntington’s disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 10 enero 2023];22(16):8363. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijms22168363>

41. Videnovic A. Treatment of huntington disease. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2013 [citado 11 enero 2023];15(4):424–38. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11940-013-0219-8>
42. Martín-Carrasco M. Tetrabenazina en los trastornos del movimiento [Internet]. *Psicogeriatría, SEPG*. 2010 [citado 11 enero 2023]; 2(1): 3-14. Disponible en: https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0201/0201_0003_0014.pdf
43. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* [Internet]. 2006 [citado 11 enero 2023];66(3):366–72. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000198586.85250.13>
44. Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington’s disease-update on treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017 [citado 12 enero 2023];17(4):33. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0739-9>
45. Fernández M, Grau C, Trigo P. Impacto de la enfermedad de Huntington en la familia. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2012 Ago [citado 14 enero 2023]; 35(2): 295-307. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272012000200011&lng=es
<https://doi.org/10.4321/S1137-66272012000200011>
46. Modrzejewska-Zielonka E, Ren M, Młodak A, Marcinkowski JT, Zielonka D. Huntington’s disease progression and caregiver burden. *Eur Neurol* [Internet]. 2022 [citado 14 enero 2023];85(5):398–403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483333/>
47. Verdugo MA, Schalock RL, Arias B, Gómez LE, Jordán de Urrés B. Capítulo 19 Calidad de Vida. Verdugo MA, Schalock RL, editors. *Discapacidad e inclusión* [Internet]. Salamanca: Amarú; 2013 [citado 15 enero 2023]. 511p. 443- 61. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/283211086_Calidad_de_Vida
48. Youssov K, Audureau E, Vandendriessche H, et al. The burden of Huntington’s disease: A prospective longitudinal study of patient/caregiver pairs. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2022 Ago [citado 15 enero 2023]; 103:77–84. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.08.023>
49. Rodriguez Santana I, Frank S, Doherty M, et al. Humanistic burden of Huntington disease: Evidence from the Huntington disease burden of illness study. *Neurol Clin Pract* [Internet]. 2022 dic [citado 16 enero 2023];12(6):e172–80. Disponible en: <http://cp.neurology.org/content/12/6/e172.abstract>
50. Fritz NE, Boileau NR, Stout JC, et al. Relationships among apathy, health-related quality of life, and function in Huntington’s disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 16 enero 2023];30(3):194–201. Disponible en: <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17080173>
51. Lizán Tudela L. La calidad de vida relacionada con la salud. *Aten Primaria* [Internet]. 2009 [citado 16 enero 2023] ;41(7):411–6. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.10.019>
52. Ho AK, Gilbert AS, Mason SL, Goodman AO, Barker RA. Health-related quality of life in Huntington’s disease: Which factors matter most?. *Mov Disord* [Internet]. 2009 [citado 17 enero 2023];24(4):574–8. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mds.22412>
53. Mestre TA, Carlozzi NE, Ho AK, et al. Quality of life in Huntington’s disease: Critique and recommendations for measures assessing patient health-related quality of life and caregiver quality of life. *Mov Disord* [Internet]. 2018 [citado 17 enero 2023];33(5):742–9. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mds.27317>

54. Camargo-Mendoza M, Castillo-Triana N, Fandiño Cardona JM, Mateus-Moreno A, Moreno-Martínez M. Características del habla, el lenguaje y la deglución en la enfermedad de Huntington. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* [Internet]. 2017 [citado 18 enero 2023];65(2):343–8. Disponible en: <http://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.57449>
55. Chuhuaicura P, Álvarez G, Lezcano MF, Arias A, Días FJ, Fuentes R. Patrones de Deglución y Metodología de Evaluación. Una Revisión de la Literatura. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2018 Dic [citado 18 enero 2023] ; 12(4): 388-394. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2018000400388&lng=es
<http://doi.org/10.4067/S0718-381X2018000400388>
56. Heemskerk A-W, Roos RAC. Dysphagia in Huntington’s disease: a review. *Dysphagia* [Internet]. 2011 [citado 18 enero 2023];26 :62–6. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00455-010-9302-4>
57. Kalkers K, Schols JMGA, van Zwet EW, Roos RAC. Dysphagia, fear of choking and preventive measures in patients with Huntington’s disease: The perspectives of patients and caregivers in long-term care. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2022 [citado 18 enero 2023] ;26(4):332–8. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12603-022-1743-6>
58. Heemskerk A-W, Verbist BM, Marinus J, Heijnen B, Sjögren EV, Roos RAC. The Huntington’s Disease Dysphagia Scale. *Mov Disord* [Internet]. 2014 [citado 19 enero 2023] ;29(10):1312–6. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mds.25922>
59. Nance MA. Therapy in Huntington’s disease: where are we? *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2012 [citado 19 enero 2023];12(4):359–66. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11910-012-0277-4>
60. Leigh J-H, Oh B-M, Seo HG, et al. Influence of the chin-down and chin-tuck maneuver on the swallowing kinematics of healthy adults. *Dysphagia* [Internet]. 2015 [citado 19 enero 2023];30(1):89–98. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00455-014-9580-3>
61. Suárez Rojas JD, Vásquez Cerdas M. Beneficios de la terapia física en la enfermedad de Huntington. *Neuroeje*. 2015 jun; 28(1): 24-36.
62. Frese S, Petersen JA, Ligon-Auer M, et al. Exercise effects in Huntington disease. *J Neurol* [Internet]. 2017 [citado 20 enero 2023];264(1):32–9. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00415-016-8310-1>
63. Quinn L, Kegelmeier D, Kloos A, Rao AK, Busse M, Fritz NE. Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease. *Neurology* [Internet]. 2020 Feb [citado 20 enero 2023];94(5):217-228. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/94/5/217>
64. Quinn L, Busse M, European Huntington’s Disease Network Physiotherapy Working Group. Physiotherapy clinical guidelines for Huntington’s disease. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2012 [citado 21 enero 2023];2(1):21–31. Disponible en: <http://doi.org/10.2217/nmt.11.86>
65. Thompson JA, Cruickshank TM, Penailillo LE, Lee JW, Newton RU, Barker RA. The effects of multidisciplinary rehabilitation in patients with early-to-middle-stage Huntington’s disease: a pilot study. *Euro J of Neurol* [Internet]. 2013 [citado 21 enero 2023]; 20(9): 1325-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ene.12053>
66. Bohlen S, Ekwall C, Hellström K, Vesterlin H, Björnefur M, Wiklund L, et al. Physical therapy in Huntington’s disease--toward objective assessments? *Eur J Neurol* [Internet]. 2013 [citado 21 enero 2023] ;20(2):389–93. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03760.x>
67. Zinzi P, Salmaso D, Frontali M, Jacopini G. Patients’ and caregivers’ perspectives: assessing an intensive rehabilitation programme and outcomes in Huntington’s disease. *J Public Health*

[Internet]. 2009 [citado 21 enero 2023];17 :331–8. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10389-009-0252-y>

68. Busse ME, Khalil H, Quinn L, Rosser AE. Physical therapy intervention for people with Huntington disease. *Phys Ther* [Internet]. 2008 Jul [citado 22 enero 2023];88 (7): 820–831. Disponible: <https://doi.org/10.2522/ptj.20070346>

69. Busse ME, Wiles CM, Rosser AE. Mobility and falls in people with Huntington’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 [citado 22 enero 2023];80(1):88–90. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/jnnp.2008.147793>

70. Hernández Lozano D, Fernández Hawrylak M, Grau Rubio C. El papel de la terapia ocupacional en la enfermedad de Huntington. *Siglo Cero* [Internet]. 2014 [citado 23 enero 2023]; 45(3): 77-95. Disponible en: <https://sid-inico.usal.es/wp-content/uploads/2018/11/El-papel-de-la-terapia-ocupacional-en-la-enfermedad-de-Huntington.pdf>

71. Espinoza-Suárez NR, Palacios-García J, Morante-Osores MR. Cuidados paliativos en la enfermedad de Huntington: perspectivas desde la atención primaria de salud. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2016 [citado 23 enero 2023];79(4):230-8. Disponible en: <http://doi.org/10.20453/rnp.v79i4.2977>

72. Bilney B, Morris ME, Perry A. Effectiveness of physiotherapy, occupational therapy, and speech pathology for people with Huntington’s disease: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2003 [citado 24 enero 2023];17(1):12–24. Disponible en: <http://doi.org/10.1177/0888439002250448>