



TEMA 11 -2019:

Disfunción ejecutiva en la Enfermedad de Huntington en fase preclínica versus fase clínica

Recibido: 18/01/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Milena Radulovich Muñoz

² Mariana González Sosto

³ José Manuel Monge Ortiz

¹ Médico Residente de Psiquiatría, Universidad de Costa Rica, milenaradulovich@gmail.com

² Licenciada en Medicina y Cirugía, Universidad de Ciencias Médicas, marigonzalez91@gmail.com

³ Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica, mongeortiz@gmail.com

Resumen

La Enfermedad de Huntington ha sido estudiada mayoritariamente por su sintomatología motora, pero las afecciones cognitivas y psiquiátricas aparecen años antes del debut motor. Los síntomas neuropsiquiátricos representan una carga importante para los pacientes y sus familias por la pérdida de independencia de quienes los padecen. El objetivo de este trabajo es realizar una investigación de los síntomas cognitivos en específico que les dificulta llevar a cabo por sí solos las actividades diarias básicas, las referentes al sistema ejecutivo. Al identificar las afecciones principales de los pacientes desde etapas tempranas se puede diseñar un abordaje terapéutico más eficiente. La revisión se realizó con estudios de los últimos seis años, que fuesen estudios empíricos y que incluyeran pacientes con la enfermedad agrupados según su evolución. Dentro de los estudios utilizados se aplicaron diferentes métodos de evaluación del sistema ejecutivo. Se valoran tanto síntomas psiquiátricos como cognitivos dentro de la función ejecutiva y cómo evolucionan en el curso de la enfermedad. Los resultados señalan a una importante disfunción ejecutiva desde etapas iniciales de la enfermedad, en particular un riesgo aumentado de apatía desde muy temprano en el padecimiento.

Palabras clave

Fase temprana; función ejecutiva; enfermedad de Huntington; pre clínico

Abstract

Huntington's disease has been studied largely by its motor symptomatology, but cognitive and psychiatric affections appear to years before the motor debut. Neuropsychiatric symptoms represent an important load for patients and their families for the loss of independence of those who suffer them. The objective of this work is to carry out a research of the specific cognitive symptoms that differ them to carry out only the basic daily activities, the references to the executive system. By identifying the main affections of patients from early stages, a more efficient therapeutic approach can be designed. The review was carried out with studies of the last six years, that were empirical studies and that included patients with the grouped disease according to its evolution. Within the studies used, different methods of evaluation of the executive system applied. Both psychiatric and cognitive symptoms are valued within the executive function and how they evolve in the course of disease. The results point out to an important executive dysfunction from initial stages of the disease, in particular an increased risk of apathy since very early in the situation.

Key words

Early stage; executive function; Huntington's disease; pre clinical.

Introducción

El consenso actual respecto al diagnóstico de la Enfermedad de Huntington (E.H), se basa en el inicio de la sintomatología motora como establecimiento del diagnóstico. Sin embargo, se sabe que la sintomatología de carácter no motor, como lo es el deterioro cognitivo y los síntomas psiquiátricos, pueden preceder los síntomas motores, y por ende, el diagnóstico, por cuestión de muchos años se ha establecido que hasta 10 años antes del inicio motor⁽¹⁻²⁾.

El motivo de indagar en estudios que evalúen la sintomatología cognitiva en los periodos tanto previos como posteriores al debut de clínica motora radica en que perfilar la evolución de los pacientes ayuda a planificar un abordaje más integral de la enfermedad.

Las alteraciones cognitivas usuales de la E.H interfieren con la capacidad de la persona de desarrollarse individualmente. Por este motivo, esta sintomatología presenta una carga importante para los familiares, ya sea en conjunto con las alteraciones motoras o por sí solo.

A pesar de que existe individualidad en la presentación de síntomas en cada paciente, indagar sobre la historia natural de síntomas disejecutivos en personas con E.H es el primer paso para ayudar a mejorar la calidad de vida de estas personas.

Asociar el estado de la enfermedad en que se encuentra el paciente respecto a la sintomatología cognitiva que presenta, y cómo esta última se va modificando, establece una guía a la hora de la rehabilitación.

Se pretende buscar si la sintomatología cognitiva se deteriora de manera lineal en sus distintas categorías. Esta identificación daría una pauta a seguir para el enfoque de la rehabilitación cognitiva, cuando sea posible, según la evolución de enfermedad que tenga el paciente.

Materiales y métodos

Materiales

La revisión sistemática se realizó con 5 artículos científicos de los últimos 6 años. Todos los artículos fueron estudios empíricos.

Procedimiento

La investigación se realizó con el buscador psycinfo. Se utilizaron las siguientes palabras clave: "huntington's disease", "executive function", "pre clinical" y "early stage".

Las palabras clave debían estar presentes en el título, el resumen o las palabras claves del propio artículo.

La combinación de estas palabras se realizó a través de una búsqueda Booleana utilizando siempre "Huntington's disease" como su (subject) con el "operador and" y combinándolo por separado con "executive function", luego "pre clinical" y luego "early stage".

El conjunto de estas tres búsquedas dio como resultado 264 artículos, que se guardaron en la plataforma zotero. Posteriormente se indagó si había artículos repetidos, y se encontraron 8 artículos repetidos.

Al eliminar los artículos repetidos, quedaron un total de 256 artículos. Se realizó la lectura de los resúmenes de cada artículo para definir si cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- A) Estudios empíricos.
- B) Fecha de publicación con un máximo antigüedad de 6 años, hasta lo publicado el día de la búsqueda.
- C) Escrito en inglés o castellano.
- D) Estudios en seres humanos.
- E) Presencia de dos grupos comparativos con E.H, uno de ellos en fase pre-clínica y el otro grupo con el diagnóstico motor establecido.
- F) Evaluación de características cognitivas relacionadas con la función ejecutiva en tanto grupo pre-clínico como en etapa clínica.

Se excluyeron los artículos que no cumplieran con alguno de los criterios de inclusión.

Al hacer una separación de los artículos que cumplían con los criterios de inclusión de aquellos que no cumplían con alguno, hubo 5 artículos que estudiaban algún aspecto de las funciones ejecutivas comparativamente en pacientes de distintos estadios de la enfermedad.

Se realizó la lectura de los 5 artículos, prestando especial atención a la forma en que los subgrupos estudiados habían sido categorizados, tanto a las herramientas utilizadas como los valores de corte que ponía a cada participante en un grupo.

También se analizaron las variables sociodemográficas de los grupos que conformaron cada estudio. Se buscó en cada estudio cuál fue específicamente el aspecto cognitivo a estudiar y a la tarea a través de la cual se haría la investigación.

Por último, se indagó sobre los resultados obtenidos en los diferentes estudios para obtener una visión más global de la función ejecutiva a partir a la heterogeneidad de los estudios, que utilizando distintas medidas evaluaron un mismo sistema funcional cerebral. La información recopilada a partir de los estudios se puede observar en la tabla 1.

Resultados

Como se observa en la tabla 1, los participantes de los distintos estudios presentan edades medias que varían desde los 34.8 hasta los 51 años.

Participaron tanto hombres como mujeres en distintas proporciones según el estudio, en algunos hubo mayor proporción de algún sexo respecto a otro. El nivel educativo se midió en según los años de educación en todos los artículos, excepto por el estudio de Domínguez y colaboradores donde se evaluó con el coeficiente intelectual de los participantes ⁽⁴⁾.

La división de los participantes dentro de cada estudio se realizó utilizando distintos parámetros que los separó en grupos de pacientes con manifestación motora de la enfermedad y aquellos que aún no han debutado con síntomas motores.

Aparte del estudio anterior, el de Martínez-Horta y otros, separaron los pacientes según la escala UHDRS, utilizando el valor de 5 en la categoría motora para agrupar los pacientes en clínicos o preclínicos ⁽⁴⁻⁵⁾.

Unschuld *et al.* utilizó la escala QNE que también se enfoca en la presencia de sintomatología motora ⁽⁶⁾. Otro estudio utilizó los criterios de ROOS para agrupar a los pacientes ⁽⁷⁾, y, por último, Mörk y otros autores utilizaron los estadios clínicos de SHOULSON ⁽²⁾.

Todos los estudios utilizaron pacientes y controles que estuviesen libres de enfermedades neurológicas aparte de la enfermedad de Huntington, enfermedades psiquiátricas y traumatismos craneoencefálicos.

Solo dos estudios mencionaron el uso de psicofármacos por parte de los participantes, en los cuales se reporta como 32 de 52 pacientes en uno, y 53% en otro ⁽²⁻⁵⁾. Todos los estudios evalúan la función ejecutiva en distintas categorías y a través de distintas pruebas.

En dos estudios se utilizó la prueba de la Torre de London, uno de ellos asociado a pruebas de neuro-imagen. En uno de los estudios que utilizó la tol no se encontraron diferencias significativas entre controles y sujetos preclínicos en cuanto a la cantidad de aciertos en los tres niveles de dificultad [$f(1,91)=0.68$, $p=0.41$ para fácil, $f(1,91)=1.60$, $p=0.21$ para moderado y $f(1,91)=0.45$, $p=0.50$ para difícil] ⁽⁶⁾.

Sin embargo, cuando se comparan los controles con los pacientes en etapa clínica de E.H, se encontraron diferencias significativas en los tres niveles de dificultad, con los siguientes valores: $f(1,62)=4.67$, $p=0.04$ en fácil, $f(1,62)=7.30$, $p=0.01$ para moderado y $f(1,62)=19.68$, $p<0.01$ en la mayor dificultad.

Es decir, la alteración de funciones ejecutivas requeridas para completar la tarea de la Torre de London (la tol) no se ven significativamente alterados en la etapa pre-clínica, pero si para cuando llegan a presentar simultáneamente sintomatología motora.

En este estudio no se encontraron diferencias significativas respecto al tiempo de reacción en los tres niveles de dificultad al comparar los controles con los pacientes pre-clínicos ($f(1,91)=0.47$, $p=0.50$ en fácil, $f(1,91)=3.72$, $p=0.06$ en moderado y $f(1,91)=0.87$, $p=0.35$ para la mayor dificultad).

En el caso de los controles comparados con los pacientes clínicos tampoco se encontraron dificultades en cuanto al tiempo de respuesta [$f(1,62)=0.01$, $p=0.93$ en fácil, $f(1,62)=0.02$, $p=0.89$ en moderado y $f(1,62)=2.63$, $p=0.11$ en la mayor dificultad].

El otro estudio que utilizó la tol como medida de evaluación, encontró una diferencia significativa en la cantidad desaciertos al comparar los pacientes con E.H temprana contra que presentaban enfermedad tardía, [tukey; $p=0.04$], [tukey; $p=0.02$], [tukey; $p=0.03$], [tukey; $p<0.001$] en las tareas con 3, 4, 5 y 6 movimientos de dificultad respectivamente.

Al comparar los E.H temprana y controles, los controles tuvieron mayor cantidad de aciertos, con una diferencia significativa únicamente en los problemas que tenían 4 movimientos de dificultad [tukey; $p=0.05$] y 6 movimientos de dificultad [tukey; $p=0.03$].

TABLA 1

Estudio	Población estudiada	Variables Socio-demográficas	Criterio de Agrupación Pre y Postclínico	Prueba Cognitiva Utilizada	Resultados
Unshuld et al., 2013	41 Paciente Preclínicos	Edad media • Preclínicos: 40.2 • Clínicos: 51 • Controles: 39.8	QNE y GenBS	Torre de London Adaptada para fMRI	Sujetos prodrómicos y controles tuvieron desempeño similar. Peor desempeño en pacientes clínicos.
	12 Pacientes Clínicos	Proporción Hombres:Mujeres • Preclínicos: 15:26 • Clínicos: 6:6 • Controles: 29:23			
	52 Controles	Escolaridad (años) • Preclínicos: 14.9 • Clínicos: 15.2 • Controles: 16.4			
Dominguez D et al., 2017	35 Preclínicos	Edad media • Preclínicos: 41.7 • Clínicos: 50.4 • Controles: 42.4	UHDRS menor o igual a 5 como Preclínico y mayor como Clínico.	SRS con fMRI y MRI + FrSBe y SCOPI	SRS: Personas con clínica tuvieron menor asertividad y les tomó más tiempo completar la prueba. Presentaron peor resultado en FrSBE y SCOPI.
	18 Clínicos	CI • Preclínicos y Clínicos: 116.9 • Controles: 117.8			
	29 Controles				
Mork et al., 2016	23 Pacientes en Etapa Temprana	Edad media • Temprana: 45.48 • Tardía: 49.21 • Controles: 49.06	Shoulson's Clinical Stages	Torre de London	Entre menor discapacidad por la enfermedad, mayor puntaje en la ToL. Tiempo de respuesta aumentó conforme aumentó la dificultad para controles y preclínico y se mantuvo en EH Clínica.
	29 Pacientes en Etapa Tardía	Proporción Hombres:Mujeres • Temprana: 15:8 • Tardía: 17:21 • Controles: 19:15			
	34 Controles	Escolaridad (años) • Temprana: 12 • Tardía: 12.24 • Controles: 12.44			

Fuente: elaboración personal

Respecto al tiempo de reacción solo hubo una diferencia significativa entre los controles y los E.H temprana en la tarea de 3 movimientos de dificultad [tukey; $p=0.02$].

Por último, otra tarea utilizada para la evaluación de la función ejecutiva fue la tarea Shiftin Response Set Task (SRS). En esta tarea, se presentó un par de letras distintas y números a la izquierda y al lado derecho de una cruz. Durante la condición BASELINE, los participantes tuvieron que responder presionando un botón de izquierda o derecha según la posición de la letra.

Durante la condición ALTERNATIVE, las respuestas alternaron entre las pruebas, lo que obligó a los participantes a indicar la ubicación de los estímulos de las letras y luego los estímulos numéricos en cada ensayo consecutivo.

Dentro de cada una de las dos pruebas, los participantes completaron cuatro bloques BASELINE y cuatro ALTERNATIVE secuencialmente (es decir, baseline-alternative-baseline-alternative...). Luego se calculó el porcentaje promedio de precisión en la identificación del objetivo y el tiempo de respuesta ⁽⁴⁾.

Con la realización de esta tarea, los sujetos con E.H clínica mostraron significativamente menor cantidad de aciertos que los controles ($p=0.05$) y que además las tareas les tomó más tiempo de realizar ($p<0.001$) y fueron el único grupo para quienes el tiempo de respuesta aumentó con el tiempo ($p<0.001$) ⁽⁴⁾.

Maurage et al. examinaron las tres redes de atención con la hipótesis de que la red atencional que se altera en la E.H es la red de control ejecutivo. En este caso, la asertividad de los grupos mostró una diferencia de grupo $f(1,35)=10.28$, $p=0.002$ en la que los pacientes clínicos tuvieron menos aciertos que los pacientes preclínicos ⁽⁷⁾.

En cuanto a la comparación de la asertividad entre los pacientes preclínicos y los controles, no se encontró una diferencia de grupo $f(1,34)=1.27$, $p=0.268$. Los tiempos de reacción en los pacientes con E.H clínica fueron mayores que los de los pacientes preclínicos ($f(1,35)=17.82$, $p<0.001$).

Respecto a los aspectos neuropsiquiátricos, estos fueron evaluados en el estudio de Martínez-Horta a través de la entrevista "PBA-S" que se administra al paciente en conjunto con el principal cuidador ⁽⁵⁾.

Este estudio dividió los pacientes preclínicos en dos subgrupos según los años calculados para el debut de sintomatología motora que se calcula con el modelo probabilístico de langbehn ⁽⁸⁾.

En este estudio se comparó la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en los grupos prehd-a (aquellos que se encontrasen a más de 10.8 años del inicio del debut motor), prehd-b (menos de 10.8 años antes del debut motor), pacientes con E.H clínica y controles.

Los síntomas que mostraron diferencias significativas fueron la irritabilidad $f(3,229)=5.1$ $p=0.001$, apatía $f(3,229)=31.2$, $p=0.000$ y disfunción ejecutiva $f(3,229)$, $p=0.001$.

El aspecto sintomatológico más destacable del estudio es la apatía que mostró un odds-ratio en la E.H clínica de 83.7 y en prehd-b de 88.

Por el contrario, la depresión no mostró diferencias significativas [$f(3,229)=0.7$, $p=0.549$] al comparar todos los grupos. Cabe destacar las características del grupo control, que fue conformado por personas con riesgo para la E.H, sin ser portadores de la enfermedad junto con personas que fuesen los principales cuidadores o pareja de los pacientes con E.H clínica, quienes tampoco eran portadores de la enfermedad.

Domínguez *et al.* ⁽⁴⁾ también aplicó escalas neuro psiquiátricas en su estudio. En este caso se utilizaron dos, por un lado, la Frontal Systems Behaviour Scale (FrSBe) que valora los síntomas de disfunción fronto-estriada, y la scopi para obsesiones, compulsiones e impulsos patológicos.

En la FrSBe se encontraron diferencias significativas al comparar los controles con los pacientes con E.H sintomática, tanto en el puntaje total ($p=0.01$), como en la categoría de desinhibición ($p=0.02$) y especialmente en la categoría que evaluó la disfunción ejecutiva ($p<0.001$).

Esta sintomatología mostro además correlación topográfica, dado a que se encontró tanto en el grupo sintomático como pre-clínico una disminución de actividad mediada por BOLD la corteza dorsolateral prefrontal derecha ($r=-0.32$, $p=0.05$) y en el putamen ($r=-0.38$, $p=0.02$), que correlacionó significativamente con los resultados de función ejecutiva en el FrSBe.

Discusión

Al utilizar distintas medidas de la función ejecutiva, se puede visualizar de manera más heterogénea el estado de estas funciones en los pacientes con E.H conforme se avanza la historia natural de la enfermedad.

Como se muestra en los resultados, las diferencias más significativas se encuentran al hacer comparaciones entre controles y personas con estadios más avanzados de la E.H. sin embargo, las comparaciones que se realizan entre controles y

Aquellos con inicios de la Enfermedad de Huntington y las comparaciones entre dos grupos con E.H en distintos estadios, son los que más interesan a la hora de responder la interrogante que motiva esta revisión sistemática.

Este tipo de comparaciones ayudan a caracterizar la evolución del deterioro cognitivo respecto al motor. Tanto en la tarea de La Tol como la SRS, se observó que la función ejecutiva efectivamente se deteriora conforme avanza la enfermedad, y que es más significativo conforme aumenta la dificultad de la tarea.

En cuanto al tiempo de reacción solo se reportó una diferencia significativa entre los controles y los pacientes con E.H pre-clínica, en los dos estudios que utilizaron La Tol, pero sí se vio aumentado en la realización de la tarea SRS.

Una razón por la cual se puede mantener el tiempo de respuesta es porque a pesar de que los pacientes tienen mayor dificultad para resolver la tarea, se comienzan a desarrollar comportamientos de tipo impulsivos conforme avanza la enfermedad, y por tanto emiten una respuesta antes de haber resuelto por completo la pregunta ⁽²⁾.

Este resultado no se observa en la tarea SRS, y en eso radica el valor de realizar distintas tareas que evalúen el mismo sistema funcional, puesto que por las diferencias de características de las tareas se pueden encontrar resultados que señalen a características que de otra manera podrían pasarse por alto.

Asimismo, los estudios que aplicaron escalas neuropsiquiátricas, demostraron también una evolución de la disfunción ejecutiva evaluada a partir de entrevistas psiquiátricas.

Esto aporta más evidencia de que la función ejecutiva se deteriora desde el inicio de la enfermedad, para empeorar al asociar síntomas motores y que al realizarse a través de entrevistas que toman en cuenta aspectos de la vida diaria, puedan tener una validez más ecológica que las tareas antes mencionadas.

Por último, el estudio de las redes de atención, al enfocar su hipótesis en una alteración puntual de la red de control ejecutivo, ha logrado medir a su vez la función ejecutiva desde una perspectiva que quizás se pueda llamar más indirecta pero que a su vez, establece los alcances de la afectación ejecutiva en cuanto a las alteraciones presentadas.

Conclusiones

Las funciones ejecutivas se ven afectadas desde etapas tempranas de la E.H, en menor o mayor medida según la perspectiva de la cual se analicen.

El haber utilizado distintos métodos de estudio de este sistema funcional aporta una visión para el abordaje clínico de los pacientes que se deterioran en esta área.

Lograr puntualizar que en las tareas de atención es la red ejecutiva y no la atención como un sistema funcional completo que se afecta, ayuda a enfocar la rehabilitación y apoyo a los pacientes con E.H en el área específica en que se irán deteriorando, en lugar de que se disipen esfuerzos de apoyo cognitivo que sean más inespecíficos.

Lo mismo aplica para la sintomatología neuropsiquiátrica, en donde se logra puntualizar las categorías que se llegan a alterar mayormente en los pacientes y para poder ofrecer alternativas que correspondan realmente a las necesidades.

Finalmente, saber que el deterioro de estas funciones se presenta de manera lineal indica que, una vez encontrada alguna alteración, es posible atenderla de manera precoz, dado que se conoce la dirección en la que se dirige el deterioro.

Bibliografía

1. Testa C M Jankovic J. *Huntington disease: A quarter century of progress since the gene discovery*. Journal of the Neurological Sciences, 2018, 396; 52-68.
2. Mörkl S Müller N J Blesl C Wilkinson L Tmava A Wurm W Painold A. *Problem solving, impulse control and planning in patients with early- and late-stage Huntington's disease*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2016, 266(7); 663-671.
3. Walker F O. *Huntington's disease*. *The Lancet*, 2007, 369(9557); 218-228.
4. Domínguez D Poudel G Stout J C Gray M Chua P Borowsky B Georgiou-Karistianis N. *Longitudinal changes in the fronto-striatal network are associated with executive dysfunction and behavioral dysregulation in Huntington's disease: 30 months IMAGE-HD data*. CORTEX. 2017; 92: 139-149.
5. Martínez-Horta S Perez-Perez J van Duijn E Fernandez-Bobadilla R Carceller M Pagonabarraga J Kulisevsky J *Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease*. Parkinsonism & Related Disorders, 2016, 25; 58-64.
6. Unschuld P G Liu X Shanahan M Margolis L Bassett S S Brandt J Ross C A. *Prefrontal executive function associated coupling relates to Huntington's disease stage*. CORTEX, 2013, 49(10); 2661-2673.
7. Maurage P Heeren A Lahaye M Jeanjean A Guettat L Verellen-Dumoulin C Constant E. *Attentional impairments in Huntington's disease: A specific deficit for the executive conflict*. Neuropsychology, 2017, 31(4); 424-436.
8. Langbehn D R. *Criteria for success in safety and tolerability trials*. The Lancet Neurology, 2015; 14(1), 24-25.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.