COMPONENTE MOTOR Y CUESTIONARIO FUNCIONAL DE LA UHDRS

La EH es un trastorno neurodegenerativo de transmisión genética autosómica dominante, que se caracteriza por presentar problemas neuropsiquiátricos, cognitivos y motores de aparición en la adultez temprana y por tener una lenta progresión (Estevez-Fraga, Scahill, Durr, Leavitt, Roos, Langbehn, Rees, Gregory, Tabrizi, 2021; Estevez-Fraga, Scahill, Rees, Tabrizi, Gregory S, 2020). Se produce por la expansión patológica de tripletas CAG en el gen de la hunting tina, que codifica una variante tóxica de la proteína tipo poliglutamina (Estevez-Fraga, Scahill, Durr, Leavitt, Roos, Langbehn, Rees, Gregory, Tabrizi, 20211; Bates, Dorsey, Gusella, 2015; Rodríguez, Abreu, Damàsio, 2017). Aunque el seguimiento de la enfermedad, orientado a la estructuración de ensayos clínicos controlados, implicaría una precisión en los cambios de las diferentes características de la enfermedad en periodos de tiempo relativamente cortos, las escalas cuantitativas usadas hasta 1995 tenían baja confiabilidad, deficiente validez y pobre sensibilidad al cambio (Estevez-Fraga,

Scahill, Durr, Leavitt, Roos, Langbehn, Rees, Gregory, Tabrizi, 20211; Mestre, Bachoud, Marinus, 2018).

La Escala Unificada y Estandarizada para la Enfermedad de Huntington [Sigla: UHDRS, del inglés Unified Huntington's Disease Rating Scale] es una prueba que incluye un cuestionario estandarizado acerca de las capacidades funcionales del paciente y una serie de tareas de evaluación motora de los principales dominios afectados en la enfermedad (7, 8). Más recientemente se ha propuesto la escala compuesta de la UHDRS (cUHDRS), que incluiría en la evaluación los componentes cognitivos, un componente comportamental y una escala de independencia, para la estimación de la progresión y de la severidad. La evaluación de la función cognitiva incluye tres tareas neuropsicológicas clásicas: la prueba de dígito-símbolo, la tarea de interferencia de Stroop y la prueba de fluidez verbal (FAS fonológico y semántico) (Estevez-Fraga, Scahill, Durr, Leavitt, Roos, Langbehn, Rees, Gregory, Tabrizi, 20211; Estevez-Fraga, Scahill, Rees, Tabrizi, Gregory S, 2020; Mestre, Bachoud, Marinus, 2018; pp.9,10).

COMPROMISO MOTOR EN LA EMFERMEDAD DE HUNTINGTON

Tradicionalmente se ha postulado que el tipo de compromiso motor, la edad de su aparición y la velocidad de su progresión, estarían relacionados con la cantidad de repeticiones de las tripletas CAG en el cromosoma 4 (11-13). Los miembros de las familias con 26 repeticiones CAG o menos (26Q) se consideran no-portadores de la mutación. Los individuos con 40 repeticiones (40Q) o más se consideran portadores de la mutación. Los individuos con 40 a 50 repeticiones desarrollarán los síntomas motores en la adultez media (36 a 40 años), lo que se asume como una penetrancia reducida; mientras que los sujetos con más de 60 repeticiones

tendrán una edad de inicio juvenil (15 a 20 años). De la misma manera, se supone que los portadores de una expansión CAG › 60Q tendrán un compromiso cognitivo, comportamental y funcional mayor y de más rápida evolución, llegando a un estado severo de compromiso antes de los 30 años. Los portadores de expansiones entre 27 y 36 repeticiones (28Q a 36Q) en gran porcentaje pueden no desarrollar los trastornos motores típicos de la enfermedad, dada la penetrancia incompleta de este tipo de variante (13, 14).

Las alteraciones motoras típicas relacionadas con la EH, son las piramidales como la corea con alteraciones en la coordinación motora, con progresión a la bradiquinesia, la distonía, las de los movimientos sacádicos y de seguimiento de los ojos, con rigidez, disartria, trastornos de la postura y dificultades graduales en la marcha. Estas alteraciones motoras aparecen en edades diversas, desde la adolescencia (15 años) hasta la adultez media (45 años), dependiendo del largo de la expansión de las tripletas CAG, con una anticipación en la edad de aparición en los portadores de expansiones ›60Q (13-15). Todos estos signos neurológicos pueden ser cuantificados mediante un examen neurológico cuantitativo (ENC), usando como herramienta el componente motor de la UHDRS, en la cual se puntúa el movimiento de seguimiento de los ojos, el inicio y la velocidad de los movimientos sacádicos, la articulación del habla, la capacidad para mantener protruida la lengua, la coordinación motora, el tono, la presencia de movimientos coreicos o distonía, la marcha y la postura (Estevez-Fraga, Scahill, Rees, Tabrizi, Gregory S, 2020).

COMPROMISO DE LA FUNCIONALIDAD EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

En general, la aparición del compromiso motor determina un deterioro progresivo de las capacidades funcionales de los

pacientes con la mutación anómala de la EH. Aunque hay alteraciones funcionales atribuibles a trastornos neuropsiquiátricos, cognitivos y comportamentales, que pueden aparecer más temprano en algunos casos. Los compromisos motores y cognitivos de la EH pueden tener impacto en la capacidad del paciente para desarrollar sus actividades laborales, posteriormente se puede comprometer la capacidad para el manejo independiente de las finanzas, las habilidades para orientarse en sus desplazamientos, que incluye la pérdida de la independencia en la conducción de automóviles o el uso del transporte público, con compromiso posterior en las actividades instrumentales en el hogar y finalmente con alteración de la autonomía en las actividades básicas de la vida, pérdida en la capacidad de desplazamiento independiente, con reducción final a una silla de ruedas, que implicaría el acompañamiento permanente de un cuidador (13-15). La progresión en este componente funcional puede ser evaluado de manera cuantitativa con el cuestionario de actividades y de independencia en las habilidades laborales, sociales, familiares y personales del paciente de la UHDRS (1, 5-9, 13-15), incluyendo su correlación con la longitud de la expansión de las tripletas CAG (13-15).

COMPONENTE MOTOR DE LA UHDRS

La cuantificación del componente motor de la UHDRS establece la medición cuantitativa de 15 dimensiones motoras, con una puntuación discreta de 0 (respuesta motora normal) a 4 (alteración motora severa) (Estevez-Fraga, Scahill, Durr, Leavitt, Roos, Langbehn, Rees, Gregory, Tabrizi, 20211; 6-7).

Evaluación movimiento ocular

Este primer componente evalúa 3 dimensiones diferentes: seguimiento visual, inicio de la sacada y velocidad de la sacada.

Seguimiento Visual

Se evalúa mediante el uso de un lapicero o cualquier otro objeto opaco que el examinador desplaza frente al paciente a una distancia de 50 centímetros a lo largo de todo el campo visual horizontal, a una velocidad lenta, de unos 10º por segundo, de derecha a izquierda y viceversa en 3 ensayos. Se instruye al paciente para que haga el seguimiento con los ojos sin mover la cabeza. De igual forma se hace la evaluación del desplazamiento vertical arriba abajo y viceversa. Se puntúa la mejor ejecución del paciente. 0: desplazamiento normal y completo en forma suave; 1: desplazamiento en saltos espasmódicos; 2: seguimiento interrumpido por parpadeos con rango completo; 3: seguimiento incompleto; 4: no realiza el seguimiento.

Inicio de la sacudida ocular (sacada)

Se instruye al paciente para que mire rápidamente hacia el lugar donde escuche el sonido de un chasquido de los dedos del examinador o el click de algún dispositivo (por ejemplo, el click del botón de sacar y guardar la punta de un lapicero). Se hace de manera alterna a la derecha y a la izquierda durante 3 ensayos. Se instruye al paciente para que solo mueva los ojos, sin mover la cabeza. Luego se evalúa el movimiento hacia arriba y hacia abajo en 3 ensayos. Se puntúa la mejor ejecución del paciente. 0: desplazamiento normal sin mover la cabeza; 1: aumento de la latencia; 2: parpadeo o movimientos de la cabeza al inicio, que son controlables; 3: movimiento de la cabeza no controlable; 4: no tiene movimiento ocular.

Velocidad de la sacudida ocular (sacada)

Se realizan 3 ensayos adicionales similares a los anteriores. Esta vez se observa la rapidez del desplazamiento de los ojos y el rango

del desplazamiento. Se evalúa la mejor ejecución del paciente. 0: desplazamiento normal y rápido; 1: lentificación leve; 2: lentificación moderada; 3: lentificación severa con rango completo; 4: rango incompleto en el movimiento.

Habla y articulación (disartria)

Se le solicita al paciente que repita en voz alta la frase: "Hoy ha sido un día fatigante". Luego se le pide que cuente rápidamente del 1 al 10. 0: frase y conteo normal; 1: frase y conteo difícil o lento, pero se entiende y no necesita repetir; 2: frase y conteo difícil o lento y requiere repetir para que se entienda; 3: frase o conteo incomprensible; 4: no puede producir la frase ni el conteo.

Persistencia motora (Protrusión de la lengua)

Se le solicita al paciente que saque completamente la lengua y la mantenga afuera con la boca abierta, sin apretarla entre los labios ni entre los dientes, hasta cuando el examinador le diga que la guarde. Se cuentan 10 segundos con un cronómetro digital. 0: mantiene la lengua afuera y la boca abierta durante 10 segundos; 1: mantiene la lengua afuera más de 5 segundos, pero menos de 10; 2: mantiene la lengua afuera menos de 5 segundos; 3: saca la lengua solo hasta el borde de los labios o de los dientes; 4: no puede sacar la lengua.

Toque de los dedos (*finger tapping*)

Se instruye al paciente, y se le demuestra, para que toque de forma rápida el dedo pulgar con el dedo índice, abriendo la pinza lo más que se pueda y cerrando rápidamente, la mayor cantidad de veces que pueda. Se mide con un cronómetro y se cuentan el número de

veces que abra y cierre la pinza, primero con la mano dominante y después con la no dominante. 0: hace al menos 15 pinzas en 5 segundos; 1: hace entre 11 y 14 pinzas; 2: hace entre 7 y 10 pinzas; 3: hace entre 3 y 6 pinzas; 4: hace menos de 2 pinzas.

Pronación y supinación de las manos

Se le pide al paciente, y se le demuestra, para que realice movimientos de pronación y supinación rápida de la mano dominante sobre la palma de la no dominante y viceversa. Se cronometran 5 segundos con cada mano. 0: normal; 1: levemente lentificado o irregular; 2: levemente lentificado e irregular; 3: gravemente lentificado e irregular; 4: no puede hacer los movimientos.

Organización motora (Prueba de Luria)

El examinador le demuestra al paciente la secuencia de movimientos que se requiere que realice con la mano de preferencia. Primero cerrar el puño y colocarlo sobre el muslo con la palma hacia abajo, luego abrir la mano y con los dedos juntos colocar el borde externo de la mano sobre el muslo y finalmente colocar la palma de la mano sobre el muslo. No se debe dar instrucción verbal. Se le pide al paciente que repita la secuencia mostrada hasta que haga 3 secuencias correctas. Se inicia la prueba, usando un cronómetro, para contabilizar 10 segundos. Si el paciente fracasa se debe dar instrucción verbal, diciendo: "Primero coloque el puño, después el borde con la mano extendida y finalmente la palma. Es decir, puño, borde, palma; puño, borde palma. Empecemos". Se vuelve a activar el cronómetro y se cuentan el número de secuencias completas que logre el paciente. 0: $\geq$ 4 secuencias; 1: $\leq$ 4 secuencias sin instrucción verbal; 2: $\geq$ 4 secuencias con instrucción o autoapoyo verbales; 3: $\leq$ 4 secuencias con instrucción verbal; 4: no puede hacer los movimientos.

Tono muscular en miembros superiores (rigidez)

Se instruye al paciente para que permanezca sentado y con ambos miembros superiores relajados y apoyados en el muslo. Se le levanta una de las extremidades y se le mueve el codo pasivamente en flexión y extensión, mientras se hace un movimiento circular pasivo en la muñeca. Se evalúa el tono proximal y distal. Si no se observa ninguna resistencia, se hace la maniobra de activación, diciendo al paciente que flexione y extienda de forma activa a una velocidad de un ciclo por segundo el codo contralateral. Se vuelve a evaluar pasivamente el tono del codo y la muñeca de la extremidad que permanece quieta. Se hace la misma evaluación en el otro miembro superior. 0: Tono normal, rigidez ausente; 1: rigidez solo a la activación contralateral; 2: moderada, detectable sin activación; 3: severa, rango completo del movimiento; 4: rigidez grave con rango limitado.

Bradiquinesia corporal

Se debe evaluar a lo largo de todo el examen. Se observa la velocidad motora en las pruebas de pronación supinación de las manos, en la tarea de Luria, en la prueba de toque los dedos, durante la marcha, en el momento de sentarse y levantarse de una silla o de la camilla. 0: normal; 1: lentitud leve; 2: claramente lento; 3: moderadamente lento; 4: severa lentitud, demora en cada movimiento.

Distonía

Se evalúa mediante la observación durante todo el examen y en todas las tareas. Se caracteriza por una postura o torsión anormal de las extremidades o del tronco. Se debe evaluar la distonía en

cada segmento de forma independiente y en cada extremidad. Se puntúa la peor ejecución en cada segmento observado: tronco, MSD, MSI, MID, MII. 0: no se observa distonía (ausente); 1: leve intermitente; 2: leve frecuente o moderada intermitente; 3: moderada frecuente; 4: severa, persistente, prolongada.

Corea

Se evalúa mediante observación detallada en todo el examen y en todas las tareas. Son movimientos involuntarios bruscos repetitivos. Se evalúa en cada segmento por separado: cara (cejas, ojos y frente), buco-lingual-mandibular, tronco, miembros superiores y miembros inferiores. Se puntúa la peor observación en cada segmento. 0: no se observa corea (ausente); 1: leve intermitente; 2: leve frecuente o moderada intermitente; 3: moderada frecuente; 4: severa, persistente, prolongada.

Marcha

Se le pide al paciente caminar a lo largo de una banda blanca de unos 10 metros de largo y unos 10 cm. de ancho, dibujada en el suelo, ida y regreso en 3 ensayos. Se debe hacer en medias o completamente descalzado. Se evalúa la mecánica de cada paso, la apertura de la base de sustentación, la posición de los pies y de los dedos. 0: normal, base de sustentación estrecha; 1: lenta o base de sustentación amplia; 2: camina con dificultad y base de sustentación amplia; 3: camina solo con ayuda; 4: no es capaz de caminar.

Marcha en tándem

Se le pide al paciente que camine sobre la línea dibujada en el suelo, tocando con el talón del pie que va adelante la punta del

pie que queda detrás, sin salirse de la línea. Se observa la tarea durante 10 pasos. 0: normal en los 10 pasos; 1: de 1 a 3 desviaciones corregidas en los 10 pasos; 2: › 3 desviaciones en los 10 pasos; 3: no puede completar los 10 pasos; 4: no se sostiene en pie al colocar los pies en tándem.

Prueba de retropulsión

Se le pide al paciente que coloque sus pies separados unos 50 cm. Que mantenga el cuerpo relajado y se le instruye acerca de que se le dará un tirón hacia atrás en los hombros. Que debe tratar de mantener el equilibrio, sin dejarse caer hacia atrás. El examinador debe colocarse detrás del paciente, con un pie hacia adelante y cerca de una pared para poder sostener al paciente si este tiende a caerse. Se evalúa en 3 ensayos. 0: normal, mantiene la postura; 1: da un paso atrás y se recupera espontáneamente; 2: da más de un paso hacia atrás y debe ser sostenido por el examinador; 3: tiende a caerse hacia atrás antes de darle el tirón; 4: no se sostiene en pie.

La puntuación total es la sumatoria de todos los puntos en todas las pruebas. Lo normal en personas sin problemas motores es que la puntuación sea cero (0).

NIVEL DE CONFIANZA DIAGNÓSTICA

0 = normal (no hay ningún signo motor)

1 = anomalías motoras inespecíficas (≤ 50 % de confianza)

2 = anomalías motoras que pudieran corresponder a EH (50 a 89 % de confianza)

3 = anomalías motoras que probablemente corresponda a EH (90 a 98 % de confianza)

4 = signos motores inequívocos de EH (99 % de confianza)

UHDRS: ESCALA FUNCIONAL Y CUESTIONARIO DE INDEPENDENCIA

La escala funcional explora 4 dimensiones mediante interrogatorio al paciente y algún familiar cercano. Se puntúa en una escala discreta de 0: incapacidad total a 3 capacidad completa (normal). Las dimensiones son: Profesional/Laboral; manejo de las finanzas; Tareas domésticas; y Actividades básicas de la vida diaria. Además, se determina el nivel de requerimiento de cuidados, que se califica de 0: cuidador institucional experto permanente; 1: cuidados en casa o centro de enfermos crónicos 2: cuidados generales en la casa. Adicionalmente se aplica un cuestionario de 25 preguntas acerca de la independencia del paciente en el trabajo, en la casa y en las actividades de la vida diaria, que se contesta SI (1) y NO (0). Si las respuestas corresponden a 95 a 100 % positivas se considera que el paciente es independiente. Si las respuestas positivas corresponden a un 5 a 10 % se considera que el paciente es completamente dependiente (6, 7).

PROPIEDADES ESTADÍSTICAS DE LA UHDRS

La versión original de la UHDRS (7) se construyó para evaluar cuantitativamente 4 componentes: el motor, el cognitivo, el comportamental y el funcional/independencia. Esta versión se aplicó a 489 personas afectadas por EH, de las cuales el 46,8 % fueron hombres, 87,1 % de raza blanca, con edad promedio de 49,6 ± 13,1, con edad de inicio de la EH de 41,0 ± 12,7. Duración de la enfermedad 8,9 ±

5,2 años. La puntuación total de la escala motora fue en promedio 4,2 ± 22,0, rango de 5 a 106. La puntuación cruda en la prueba de dígito símbolo fue de 21,0 ± 10,8. El promedio de fluidez verbal fue de 16,3 ± 10,2. En la prueba de Stroop en la tarea de identificar el color el promedio fue de 52,7 ± 21,3, en lectura de las palabras 38,8 ± 16,5, y en la tarea de interferencia palabra/color el promedio fue 21,3 ± 10,9. La puntuación en alteraciones del comportamiento fue 11,9 ± 10,3, con mayor puntuación en la escala de alteraciones del ánimo (6,1 ± 6,3), seguido de alteraciones de la conducta (4,0 ± 4,2). La puntuación de la escala de alteraciones funcionales fue 15,9 ± 7,2 (rango: 0 – 25), mientras que el porcentaje de independencia fue en promedio 72,3 ± 19,9.

La consistencia interna, calculado con el alfa de Cronbach intraclase fue de 0,95 para la escala motora, 0,90 para el componente cognitivo, 0,83 para el componente del comportamiento y 0,95 para el cuestionario funcional/independencia. La concordancia entre examinadores de la escala motora cuantitativa fue calculado con una muestra de 24 pacientes, los cuales fueron examinados de manera independiente por 3 neurólogos entrenados. El índice de concordancia k para la puntuación total de la UHDRS fue de 0,94. El puntaje de concordancia más bajo fue el de la evaluación de la distonía (0,62). Por esta razón se recomienda un entrenamiento previo para la aplicación de la escala motora, que permita lograr índices de concordancia k superiores a 0,85 (Estevez-Fraga, Scahill, Durr, Leavitt, Roos, Langbehn, Rees, Gregory, Tabrizi, 20211; Estevez-Fraga, Scahill, Rees, Tabrizi, Gregory S, 2020; 6, 7)

La escala UHDRS en sus componentes motores y de funcionalidad/independencia tiene unas características estadísticas de alta consistencia y alta confiabilidad, que ha permitido evaluar de manera adecuada la severidad de los trastornos de la EH, tanto

en estudios transversales como longitudinales, con buenas correlaciones con los hallazgos en las neuroimágenes y con los datos cuantitativos de la genotipificación, con una correlación directamente proporcional entre las puntuaciones motoras de la UHDRS y la longitud de la expansión de las tripletas CAG.