

Abordaje Enfermedad de Huntington

Estrategia en Enfermedades
Neurodegenerativas del
Sistema Nacional de Salud

Abordaje Enfermedad de Huntington

Estrategia en Enfermedades
Neurodegenerativas del
Sistema Nacional de Salud



© MINISTERIO DE SANIDAD
Secretaría General Técnica
Centro de Publicaciones
Paseo del Prado, 18-20
(28014 Madrid)

NIPO en línea: 133-26-090-9

Catálogo General de Publicaciones Oficiales
<https://cpage.mpr.gob.es/>

Abordaje Enfermedad de Huntington

Estrategia en Enfermedades
Neurodegenerativas del
Sistema Nacional de Salud



GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD

Comité Institucional del Proyecto

Andalucía: Eva Cuartero Rodríguez y María del Rocío Vélez Morales
Aragón: Leticia Sancho Lozano
Asturias: Miguel Ángel Llanea González
Balears: Eusebi Castaño Riera y Ana María Espino Ibáñez
Canarias: Nuria Bañón Morón
Cantabria: Luis Miguel Ruiz Ceballos y Pascual Jesús Sánchez
Castilla-La Mancha: María Carmen Encinas Barrios
Castilla y León: Laura Callejo González, María Ángeles de Álvaro Prieto y María Cristina Gutiérrez Lora
Cataluña: Cristina Lasmarias
Comunidad Valenciana: Asunción Perales Marín
Extremadura: Concepción de Vera Guillén y Mercedes Cortés Mancha
Galicia: Alicia Piñeiro Redondo
Madrid: Pilar Sánchez-Pobre Bejarano
Murcia: José Eustaquio Meca Lallana, Ana Morales Ortiz e Irene Marín Marín
Navarra: Lourdes Dorronsoro Dorronsoro y Nancy Nelly Gonzalo Herrera
País Vasco: Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarrantz
La Rioja: María Eugenia Marzo Sola
INGESA (Ceuta y Melilla): María Antonia Blanco Galán

Coordinación Científica

Raquel Sánchez-Valle Díaz
Isabel Campo Blanco
Rocío García-Ramos García
Antoni Plana Blanco

Comité Técnico

Sociedades Científicas

AEPCP: Asociación Psicología Clínica y Psicopatología: Miguel Anxo García Álvarez

AETSyS: Asociación Española de Trabajo Social y Salud: Rosario Luis-Yagüe López

AEBI: Asociación Española de Bioética y Ética Médica: Purificación de Castro Lorenzo

AEEN: Asociación Española de Enfermería en Neurociencias: Elena Fariñas Portalo

AEF: Asociación Española de Fisioterapeutas: Rafael Rodríguez Lozano

AEFSM: Asociación Española de Fisioterapeutas en Salud Mental: Daniel Catalán Matamoros

AELFA: Asociación Española de Logopedia, Foniatría y Audiología: Ramón López Higes-Sánchez

AEN: Asociación Española de Neuropsiquiatría: Tomás Palomo Álvarez

AEU: Asociación Española de Urología: Manuel Esteban Fuertes

APETO: Asociación Profesional Española de Terapeutas Ocupacionales: Ana Isabel Sánchez Albarrán

CIBER-BBN: Juan Domingo Gispert López

CIBERNED: Miguel Medina

Consorcio de Neuropsicología Clínica: Joaquín Ibáñez Alfonso

FAECAP: Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y de Atención Primaria: Eloisa Calduch Catrofe

FANPSE: Federación de Asociaciones Españolas de Neuropsicología: Maite Garolera Freixa

SEDENE: Sociedad Española de Enfermería Neurológica: Fidel López Espuela

SEFAC: Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria: Ana Molinero Crespo

SEGG: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología: Enrique Arriola Manchola

SEMEG: Sociedad Española de Medicina Geriátrica: Jesús M^a López Arrieta

SEMFyC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria: Araceli Garrido Barral

SEMG: Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia: Jesús Alonso Fernández

SEN: Sociedad Española de Neurología – Sección Neuropsicología: Pablo Duque San Juan

SEN: Sociedad Española de Neurología: Raquel Sánchez-Valle

SENR: Sociedad Española de Neurorehabilitación: Manuel Murie Fernández

SENOR: Sociedad Española de Neurorradiología: Ana Ramos González
 SENPE: Sociedad Española de Nutrición clínica y metabolismo: Rosa Burgos Peláez
 SEO: Sociedad Española de Oftalmología: Francisco J. Muñoz Negrete
 SEP: Sociedad Española de Psiquiatría: Jorge Pla Vidal
 SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: Carlos García Collado
 AEC: Asociación de Enfermería Comunitaria: María Isabel Mármol López
 SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria: Pablo Baz Rodríguez
 SEI: Sociedad Española de Inmunología: Miguel Fernández Arquerro
 SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica: Javier Sayas Catalán
 Colegio Oficial de Psicólogos: Raúl Espert Tortajada; Alicia Salvador Fernández-Montejo

Asociaciones de Pacientes y Familias

Asociación de Corea de Huntington Española: Ruth Blanco Peralta

Ministerio de Sanidad

- Subdirección General de Calidad Asistencial. Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud.
 - o Coordinación Técnica
 - Carolina García González, Facundo Alberti Vargas y Eva Domínguez Moreno. Coordinación Técnica de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas.
 - Nuria Prieto Santos. Subdirectora Adjunta de Calidad Asistencial.
 - María del Rosario Fernández García. Subdirectora General de Calidad Asistencial.
 - o Francisca Morán Cadenas. Técnico superior. Personal externo TRAGSATEC
- Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud.
 - o Pedro Gullón Tosio

- Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Equipo redactor del Informe

Rocío García-Ramos. Neurología.
Servicio Neurología Hospital Clínico San Carlos.

Victoria González Martínez. Neurología.
Servicio de Neurología Hospital Universitario Vall d'Hebron.

José Luis López-Sendón Moreno. Neurología.
Servicio de Neurología Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Índice

1. Prólogo	13
2. Introducción	15
3. Metodología	17
4. Aspectos generales	19
4.1 Definición	19
4.2 Situación de la EH en España	19
4.3 Clínica	26
4.4 Diagnóstico	31
4.5 Diagnóstico diferencial	36
4.6 Tratamiento	36
4.7 Situación de la Atención en España	42
4.8 Impacto económico de la EH	47
5. Abordaje de la Enfermedad de Huntington	49
5.1 Criterios de atención	49
5.2 Criterios estratégicos y de gestión	53
5.3 Criterios de procesos de soporte	54
6. Abreviaturas y acrónimos	57
7. Bibliografía	59

1. Prólogo

La Enfermedad de Huntington representa uno de los mayores desafíos para los sistemas sanitarios modernos. No solo por su complejidad clínica o por la ausencia de un tratamiento curativo, sino por el profundo impacto que ejerce sobre las personas afectadas, sus familias y su entorno social. Enfrentar esta realidad requiere algo más que conocimiento científico: exige un compromiso sostenido con los valores que mejor definen a nuestro sistema sanitario público: equidad, calidad asistencial y acompañamiento integral a lo largo de toda la trayectoria vital.

Este documento, elaborado con el rigor y la dedicación de profesionales, sociedades científicas, asociaciones de pacientes y representantes institucionales, se inscribe en ese compromiso. Su objetivo es ofrecer una respuesta organizada, actualizada y realista a las necesidades que plantea la Enfermedad de Huntington, situando a la persona en el centro de la atención y promoviendo que ninguna familia deba afrontar este camino en soledad o con recursos insuficientes.

La Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud estableció un marco común para avanzar en la atención a estas patologías. Hoy damos un paso más, actualizando el conocimiento disponible e incorporando la experiencia acumulada por los equipos clínicos, por los servicios sociales y, especialmente, por las familias que conviven cada día con esta enfermedad. Su voz y su mirada son determinantes para identificar carencias, orientar prioridades y construir un modelo más sensible, más coherente y humano.

El texto que se presenta reúne criterios de atención, líneas estratégicas y recomendaciones que pretenden servir de guía para todas las comunidades autónomas. Su finalidad es clara: garantizar una atención multidisciplinar, accesible y coordinada; reforzar la capacitación de los equipos profesionales; impulsar la investigación; y asegurar que cada persona pueda ejercer sus derechos, tomar decisiones informadas y recibir el apoyo que necesita en cada etapa de la enfermedad.

Quiero expresar mi agradecimiento a quienes han participado en la elaboración de este documento. Su trabajo demuestra lo que es posible lograr cuando el conocimiento técnico, el compromiso profesional y la sensibilidad social se ponen al servicio del bien común.

Confío en que este Abordaje de la Enfermedad de Huntington contribuya a mejorar la vida de quienes conviven con ella y a reforzar, una vez más, la solidez y la vocación humanista de nuestro Sistema Nacional de Salud.

Mónica García Gómez
Ministra de Sanidad

2. Introducción

La Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud (SNS) (1) tiene por función establecer, de forma consensuada, compromisos apropiados y objetivos viables y medibles a desarrollar por parte de todas aquellas instituciones con competencias en prestar una asistencia de calidad.

El documento de Abordaje de Enfermedad de Huntington se constituye como una herramienta basada en la evidencia científica y el consenso de todos los agentes implicados. Pretende establecer criterios y rutas de abordaje para dar respuesta a las necesidades concretas de estos/as pacientes y elevar así la calidad y la seguridad asistencial, con una mayor eficiencia por parte del sistema desde la gestión y la coordinación de los recursos a través de los procesos integrados de atención.

El documento, en absoluta concordancia con la Estrategia, muestra decisiones a desarrollar para que se cumplan sus objetivos, estableciendo los niveles de coordinación necesarios para el beneficio de estos/as pacientes y sus familiares. Aborda la enfermedad en su conjunto, tratando los puntos relevantes en la cadena de acontecimientos desde la etapa de estar en riesgo, el primer momento de diagnóstico precoz, el proceso de atención clínica, los cuidados paliativos en la enfermedad avanzada, así como la consideración de los derechos de la persona y la atención de la familia, convirtiendo a la persona con Enfermedad de Huntington en el centro de la atención.

Tomando como referencia los datos recogidos en la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas aprobada el 13 de abril 2016, se evidencia la necesidad de elaborar un documento que aborde los aspectos específicos de la Enfermedad de Huntington (EH) y refleje la amplitud de esta enfermedad, así como la situación actual que afrontan los/as pacientes con EH y sus familiares. Este documento de análisis incorpora la información reciente de las bases de datos publicadas por diversas instituciones activas en el ámbito de la EH, y se acerca a la realidad y la situación médica y científica de una enfermedad que ha visto cómo el avance terapéutico y las opciones de

tratamiento están aportando una situación diferente para los/as pacientes, que se vislumbraba lejana cuando se aprobó la estrategia paraguas en el año 2016.

El abordaje para la atención a las personas con EH (pcEH) debe ser una herramienta que permita la mejora de la calidad de vida en el transcurso de su enfermedad y redunde en el beneficio de las pcEH y sus familias.

3. Metodología

Este documento sobre el Abordaje de Enfermedad de Huntington (EH) se enmarca y es una continuación de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del SNS, elaborada en 2016. Para la elaboración de esta se creó una estructura formada por dos comités, uno Técnico, formado por representantes de sociedades científicas y asociaciones de pacientes y familiares; y otro Institucional formado por representantes de las Consejerías con competencias en sanidad y en servicios sociales de las Comunidades Autónomas (CC. AA.), y distintos departamentos del Ministerio de Sanidad. La dirección del proyecto recayó en la Subdirección General de Calidad Asistencial dependiente de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud. Desde el principio, y así consta en el documento de la Estrategia, se consideró necesario que, tras la aprobación, comenzara una segunda fase en la que las líneas, objetivos y recomendaciones se concretaran de una forma más operativa, en las distintas patologías que se agrupaban bajo el epígrafe de “enfermedades neurodegenerativas”. A tal fin, y tras elaborarse los Abordajes de Esclerosis Lateral Amiotrófica (2017) (2), Alzheimer (2021) (3) Parkinson (2021) (4) y Esclerosis Múltiple (2025) (5) se creó un Grupo de Trabajo, con la misión de señalar aquellos aspectos particulares de la EH que no habían quedado recogidos en la estrategia general. Con el resultado de este trabajo y las aportaciones de los demás miembros de los comités se obtuvo el material con el que se ha desarrollado este documento.

Por ello exponemos aquí aquellos elementos básicos para dar la respuesta sanitaria y social que los/as pacientes y sus familiares requieren y los hemos agrupado en tres categorías:

- **Criterios de atención:** pautas que deben recibir todos los/as pacientes y las personas que los cuidan.
- **Criterios estratégicos y de gestión:** acciones fundamentales que deben llevar a cabo las CC. AA. para garantizar los criterios de atención.
- **Criterios de soporte:** otras actuaciones imprescindibles para llevar a cabo una correcta atención.

4. Aspectos generales

4.1 Definición

La enfermedad de Huntington (EH) es una patología neurodegenerativa hereditaria autosómica dominante asociada a la presencia de una expansión de tripletes CAG en el exón 1 del gen de la Huntingtina (HTT) en el cromosoma 4. Esta expansión de tripletes resulta en la producción de una proteína huntingtina mutada con una cadena anormalmente larga de glutaminas (poliQ), lo cual conduce a la formación de agregados proteicos intracelulares. Estos agregados alteran diversas funciones celulares, incluyendo la transcripción génica, el transporte axonal, y la función mitocondrial, provocando disfunción y muerte neuronal progresiva, especialmente en el cuerpo estriado y la corteza cerebral. La función de la HTT no se conoce bien, pero parece que podría estar implicada en procesos de transporte de proteínas, transporte de vesículas y en fenómenos de autofagia selectiva. La pérdida celular es más importante en la región del cuerpo estriado, siendo las neuronas espinosas medianas las más vulnerables en la EH. A pesar de ello, el proceso neurodegenerativo que acontece en la EH afecta también de manera temprana a extensos territorios corticales y a la sustancia blanca subcortical. La enfermedad habitualmente se expresa en la media edad adulta con síntomas motores (corea, distonía, bradicinesia, tics, pérdida de equilibrio, acatisia, posturas forzadas, disfagia, alteraciones oculomotoras, caídas), psiquiátricos (depresión, apatía, irritabilidad, cambios de humor, trastornos del sueño, obsesiones, manías, agresividad, perseveración, ideaciones suicidas) y cognitivos (rigidez mental, problemas de memoria, dificultad para planificar, pérdida de capacidad de raciocinio, lentitud en procesamiento) progresivos. Por el momento, no existe ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad, existiendo solo tratamientos para los síntomas motores y psiquiátricos. (6) (7) (8).

4.2 Situación de la EH en España

En un metaanálisis de 20 estudios sobre EH, publicados entre 1985 y 2010, se estimó una incidencia de 0,38 por 100.000 personas/año y una prevalencia de

2,71 por cada 100.000 personas (9). Desde 2010, se han realizado muchos estudios epidemiológicos sobre la EH. Los últimos datos de estimaciones globales de incidencia y prevalencia de la EH utilizando datos publicados hasta febrero de 2022 en Medline y Embase, muestran que la incidencia agrupada fue de 0,48 casos por 100.000 personas-año. El análisis de subgrupos por continente demostró una incidencia significativamente mayor en Europa y América del Norte que en Asia. La prevalencia agrupada fue de 4,88 por cada 100.000 habitantes. Los análisis por continente demostraron que la prevalencia de la EH era significativamente mayor en Europa y América del Norte que en África. El pequeño aumento en la prevalencia (más que la incidencia) podría estar relacionado con la mayor disponibilidad de pruebas moleculares, diagnóstico más temprano, mayor esperanza de vida y mutaciones de novo, así como fenómenos de anticipación (10). La prevalencia estimada de la EH en España es de 5 personas por cada 100.000 habitantes, por lo que unas 2.400 personas la padecerían en nuestro país y más de 10.000 afrontarían el riesgo de haber heredado la mutación de la EH al tener un familiar directo afecto (11).

Morbi-mortalidad

Atendiendo al conjunto de síntomas que la caracterizan, la EH impone un gran impacto para las personas afectadas y sus familias. La inexorable evolución de dichos síntomas, debido a su naturaleza predecible afecta invariablemente a aspectos de la vida que incluyen el bienestar físico y psicológico, el trabajo, las relaciones sociales y la independencia económica y física. El grado en el que cada una de estas esferas se ve afectadas varía a lo largo de la enfermedad. Todo ello justifica la necesidad de una atención integral por su complejidad (alteraciones conductuales, cognitivas, motoras, funcionales), ya que es una enfermedad que impacta de forma muy directa al entorno familiar del paciente.

Las personas con EH tienen una esperanza de vida estimada de 15 a 20 años tras el debut de los síntomas motores (12). El deterioro progresivo del control motor voluntario, las alteraciones cognitivas y la pérdida de capacidad funcional invariablemente requieren que, en determinadas etapas de la enfermedad, las personas afectadas dependan de sus cuidadores/as diariamente (13).

Los registros de enfermedades raras (RER) son herramientas epidemiológicas basadas en métodos observacionales. Utilizan la recogida sistemática de datos sobre el comienzo y desarrollo de la enfermedad, con el objetivo de conocer sus principales características epidemiológicas y de este modo favorecer la investigación etiológica y clínica, así como estudiar sus principales indicadores epidemiológicos. Al mismo tiempo, los RER contribuyen a la planificación de los recursos que los servicios de salud y sociales deben proveer para la atención de familias y pacientes.

El 24 de diciembre de 2015 se publicó en el BOE el Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR). Este registro se coordina desde de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud, del Ministerio de Sanidad. El ReeR está formado por los registros autonómicos (RAER), encargados de transmitir los datos al primero. Los objetivos de este informe son:

1. Proporcionar información epidemiológica sobre las enfermedades raras en España.
2. Facilitar la información necesaria para orientar la planificación y gestión sanitaria y la evaluación de las actividades preventivas y asistenciales en el ámbito de las enfermedades raras.
3. Proveer los indicadores básicos sobre enfermedades raras que permitan la comparación entre las comunidades autónomas y con otros países.

Los datos procedentes del ReeR (14) permiten ofrecer a los profesionales del sistema de salud, investigadores y al colectivo de pacientes y familiares un mayor nivel de conocimiento acerca del número y distribución geográfica de las personas afectadas por EH en España. La identificación y validación de los casos por parte de las CC. AA., así como el envío a la fuente de datos del REER es un proceso laborioso llevado a cabo por las CC. AA.

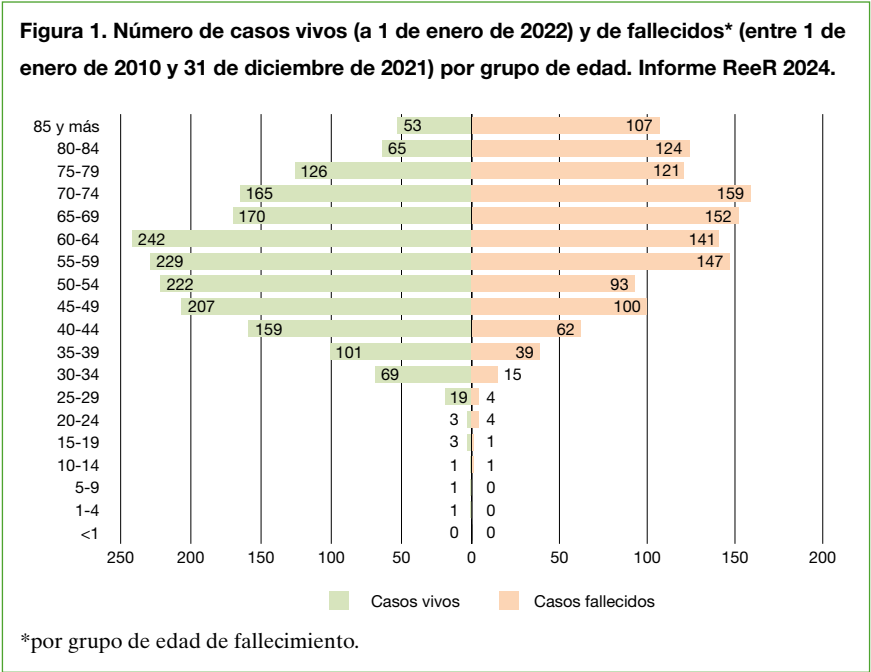
En el *Informe ReeR 2024* (15) se recoge la situación de las enfermedades raras en España, incluidos los datos de la EH que se exponen a continuación (Codificación de la EH como 333.4 (CIE-9-MC) y G10 (CIE-10-ES)).

En la *Tabla 1*, se observa que el número de casos vivos de EH registrados a 1 de enero de 2022 asciende a 1.836, con una proporción ligeramente superior de mujeres (56%) respecto a los hombres (44%).

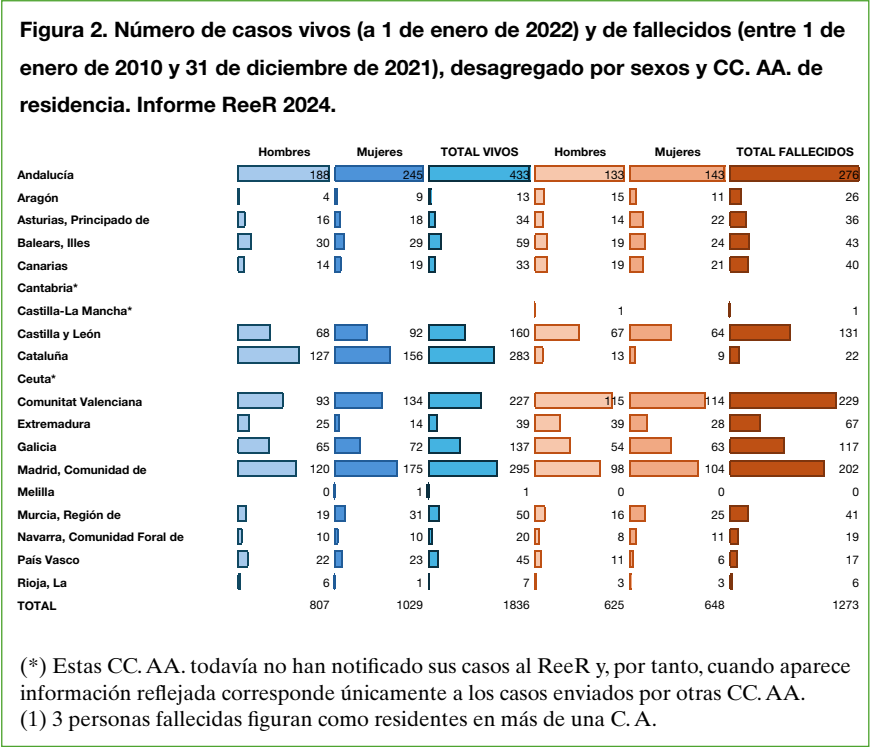
Del total de 1.270 fallecidos a causa de EH entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021, el 51 % eran mujeres y el 49% hombres.

Tabla 1. Número de casos vivos (a 1 de enero de 2022) y de casos fallecidos (entre 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2021) por sexo. Informe ReeR 2024.			
	Hombres	Mujeres	Total
Vivos	807	1.029	1.836
Fallecidos	623	647	1270

En la *Figura 1*, se observa que del total de casos vivos (1.836), el 48% se concentra en los grupos de edad de 45 a 64 años. En cuanto al número de fallecidos, el grupo etario de 70-74 años concentra el máximo de casos (n=159, 13%), y casi la mitad de los fallecimientos (47%) se produjo en pacientes con edades comprendidas entre 55 y 74 años.



En la *Figura 2*, se muestra el desglose de personas diagnosticadas a 1 de enero de 2022 y fallecidas entre 1 enero de 2010 y 31 diciembre de 2021, desagregado por sexo y Comunidad Autónoma de residencia.



Las CC. AA. con mayor número de personas afectadas por la enfermedad de Huntington son Andalucía (433 casos), seguidos por Madrid (295) y Cataluña (283), lo que representa el 55% del total de casos vivos con EH.

En cuanto al total de fallecidos (625 hombres y 648 mujeres), Andalucía (276 casos), Comunidad Valenciana (229) y Madrid (202) representan el 55,5% del total de casos fallecidos con EH.

Prevalencia puntual de EH

Los datos de prevalencias puntuales de EH por 10.000 habitantes se han calculado por CC. AA. de residencia de los/as pacientes. Se han tenido en

cuenta los valores de prevalencia correspondientes a las 15 CC. AA. y Ciudad Autónoma declarantes, incluidas aquellas que declaran “0” casos (excluyendo del cálculo los casos residentes en CC. AA. que aún no han notificado casos al ReeR, por no disponer de la información completa).

La prevalencia se ha calculado a partir del número absoluto de casos registrados vivos a 31 de diciembre del año analizado y se han utilizado como denominadores las estimaciones de datos de población a 1 de enero del año siguiente del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Según los casos reportados por las comunidades declarantes en 2022, Castilla y León presenta el máximo de prevalencia, con 0,674 casos por 10.000 habitantes, seguido de Andalucía y Galicia, con 0,509. Aragón es la región con la prevalencia más baja, 0,098 y Melilla se sitúa en penúltimo lugar con 0,118.

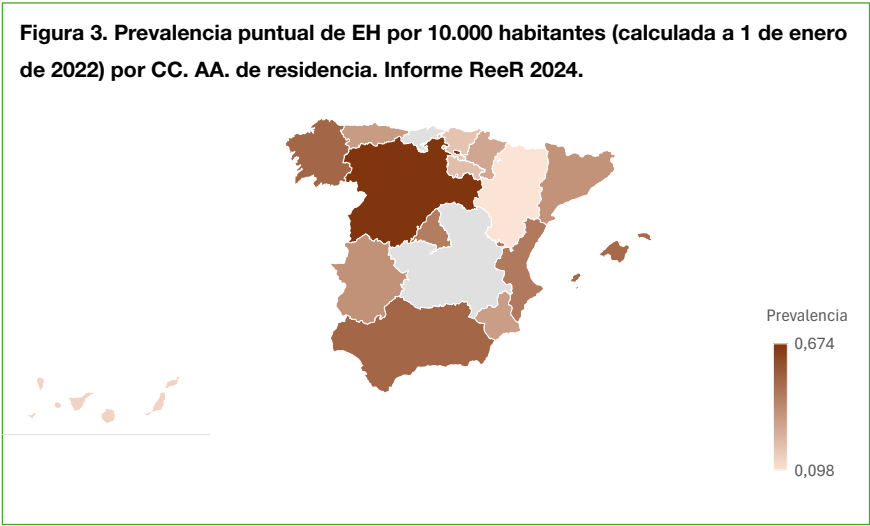
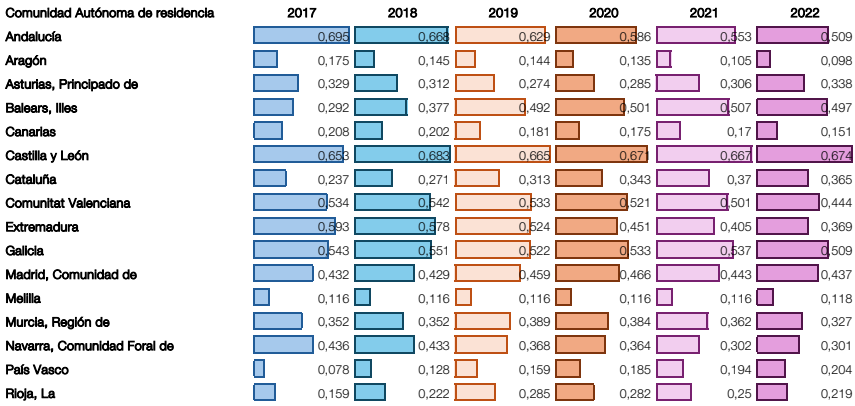


Figura 4. Prevalencia puntual de EH por 10.000 habitantes (calculada a 1 de enero de cada año) por CC. AA. de residencia. Serie temporal 2017-2022. Informe ReeR 2024.



Según datos facilitados por la Asociación Española de Corea de Huntington (16), el número de afectados superaría las 4.000 personas en España. No se dispone de datos de morbilidad hospitalaria, dependencia o gasto sanitario en estos/as pacientes.

Tomando como referencia los datos publicados en los Informe ReeR 2021, 2022, 2023 y 2024 para los períodos de estudio 2010-18, 2010-19, 2010-20 y 2010-21, respectivamente, se puede estimar la variación anual de casos vivos y fallecidos.

El número de personas diagnosticadas a 31 de diciembre de 2018 ascendía a 1514 personas (672 hombres y 842 mujeres), aumentando progresivamente hasta 1599 un año después (a 1 de enero de 2020), hasta 1810 casos a 1 de enero de 2021, y hasta 1836 casos a 1 de enero de 2022, lo que representa un aumento anual de casos de 5,6%, 13,2% y 1,4% respectivamente.

El número de fallecidos entre el 1 enero de 2010 y 31 de diciembre de 2018 fue de 607 personas, 298 hombres y 309 mujeres. Un año después, a 31 de diciembre de 2019, el total de fallecidos reportados ascendía a 799, lo que supone un incremento anual de 31,6%. A finales de 2020 el número de fallecidos ascendió a 1008 personas, lo que supone un incremento de 26,2% entre 2019

y 2020, y en 2021 el número de fallecidos ascendió a 1270 personas, lo que supone un incremento del 26% entre 2020 y 2021.

En cuanto a datos de mortalidad, según los resultados del estudio realizado en 2007 por la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REpIER) (17), durante el período 1981-2004 fallecieron 866 personas (452 hombre y 414 mujeres), lo que supone un aumento de la mortalidad atribuida a la EH en España de un 4% anual.

4.3 Clínica

El inicio de la enfermedad es altamente variable, pudiendo manifestarse desde el primer año de vida hasta edades avanzadas. La edad media de inicio es entre los 30 y los 50 años (18). El número de repeticiones CAG determina en un 70% la edad de inicio, pero otros factores genéticos y ambientales suponen el 30% restante. A mayor número de repeticiones los/as pacientes tienen un inicio más precoz y una expresividad clínica más grave. La expresión fenotípica es muy característica e incluye síntomas motores, síntomas cognitivos y psiquiátricos (8).

El curso de la vida de una persona con uno de sus progenitores con enfermedad de Huntington puede dividirse en: etapa de riesgo, EH prodrómica y EH clínicamente manifiesta.

4.3.1 Etapa de riesgo

La etapa de riesgo se caracteriza por la incertidumbre que vive el individuo, al desconocer si ha heredado de su progenitor(a) la mutación. Vivir con el riesgo de padecer la EH es una experiencia difícil que causa angustia psicológica, ya que implica enfrentar la posibilidad de que la enfermedad provoque problemas de salud en el futuro (19). Esta etapa se caracteriza por la gran carga emocional y psicológica que implica estar en riesgo y, frecuentemente, se desarrolla teniendo que cuidar a la pCEH afectada en el núcleo familiar. En esta etapa, tanto individuos que luego resultan tener la mutación genética como aquellos que no la tienen, sufren de ideaciones suicidas (20).

Es importante que en esta etapa el individuo tenga acceso a profesionales especializados en la EH, para recibir un buen consejo genético, de planificación familiar y apoyo psicológico. La etapa de riesgo llega a su fin cuando el individuo decide hacerse la prueba genética. En caso de que el resultado sea positivo, estar rodeado de profesionales especializados, asegura un abordaje correcto y reduce el riesgo de que una vez diagnosticada, la pcEH se sienta perdida y tenga la carga adicional de transitar por el sistema sanitario para localizar a los profesionales de referencia. En caso de que el resultado sea negativo, la persona también se beneficia de estar rodeado por profesionales especializados. En esta etapa, algunas personas refieren experimentar una importante carga psicológica asociada a la percepción de tener que alcanzar logros excepcionales en sus vidas. Asimismo, pueden aparecer sentimientos de culpa en relación con familiares afectados por la enfermedad o con aquellos que no se han sometido a la prueba predictiva, pudiendo asociarse a síntomas de tristeza o depresión clínica.

4.3.2 EH Prodrómica

La EH prodrómica hace referencia a los sutiles cambios cognitivos, motores o conductuales que pueden observarse en individuos portadores de la mutación, varios años antes de que se manifiesten los síntomas clínicos evidentes. De hecho, hasta 15 años antes del debut de los síntomas clínicos, se ha documentado que estos/as pacientes obtienen resultados inferiores en pruebas cognitivas en comparación con la población general (21). Igualmente, la alteración de las sacadas oculares, el tapping y la protrusión lingual son también síntomas precoces. Además, en estas fases iniciales se ha observado un aumento de la apatía, la depresión y el riesgo de suicidio. El principal signo precoz descrito en neuroimagen es la atrofia en los núcleos del caudado. La detección temprana de estos síntomas es fundamental no solo para profundizar en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y los factores que influyen en la edad de inicio, sino también para diagnosticar precozmente a las pcEH. Esto permitirá, en el futuro, la aplicación oportuna de tratamientos cuando estos estén disponibles.

4.3.3 EH clínicamente manifiesta

Existen dos variantes de la EH: la variante de inicio en edad adulta y la variante juvenil (EHJ).

4.3.3.1 Variante de inicio en la edad adulta

La EH de inicio en la edad adulta es la variante más común de la EH. Es una enfermedad neurodegenerativa que asocia síntomas motores, neuropsiquiátricos y cognitivos. En la evolución natural de la enfermedad hay una primera fase asintomática que llega a su fin, entre los 30 y 50 años de edad, cuando aparecen los primeros síntomas cognitivos que pueden ser sutiles y con frecuencia estar asociados a problemas psiquiátricos. De forma progresiva se instauran luego los síntomas motores y empeoran los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos.

4.3.3.1.1 Síntomas motores

Al principio predomina el síndrome coreico y cuando la enfermedad avanza surge la bradicinesia, las posturas distónicas y la rigidez extrapiramidal. En las fases más avanzadas, los/as pacientes presentan mayor inestabilidad, con pérdida de la marcha y desarrollan un deterioro cognitivo de perfil frontal (22).

El síndrome coreico, la manifestación motora más característica de la enfermedad, consiste en movimientos involuntarios, arrítmicos, breves, no estereotipados, que van de una parte del cuerpo a otra. La edad de aparición de estos síntomas es variable, siendo más precoz cuanto mayor sea el número de la expansión de tripletes CAG (23). La intensidad de la corea se agrava de forma progresiva pudiendo ser movimientos sutiles de los dedos en fases precoces, que evolucionan hacia movimientos de las cuatro extremidades, el tronco, la región cervical, los músculos de la parte superior de la cara (contracciones del músculo frontalis) o de la región orolingual.

Los/as pacientes suelen presentar una anosognosia de estos movimientos coreicos. En fases más avanzadas de la enfermedad la intensidad de la corea disminuye.

La bradicinesia puede aparecer en fases precoces de la enfermedad simultáneamente con la corea, pero es un signo que se va agravando y que caracteriza fases más avanzadas (24).

Las posturas distónicas son signos típicos de fases más avanzadas de la enfermedad. La distribución típica es una afectación más severa de la parte distal de las extremidades superiores, pero puede haber una afectación también en miembros inferiores o en el tronco. En las formas juveniles de EH, las posturas distónicas pueden ser el signo dominante, en asociación a la bradicinesia y en ausencia de síndrome coreico.

En algunos se observan tics motores (que son a veces difíciles de distinguir de la corea), y también tics fónicos. Otro signo de la enfermedad es la aparición progresiva de un trastorno en los movimientos sacádicos, tanto en el plano vertical como horizontal (25). En fases más tardías, los/as pacientes no son capaces de inhibir los movimientos cefálicos para dirigir la mirada, porque no pueden iniciar los movimientos sacádicos.

A medida que la enfermedad avanza, los/as pacientes presentan una inestabilidad de la marcha y caídas, que puede ser una consecuencia de la existencia de movimientos coreicos o de posturas distónicas en los miembros inferiores o en el tronco, pero que en otras ocasiones es secundaria a una ataxia (23). La coexistencia de un trastorno de los movimientos oculares sacádicos contribuye a la inestabilidad. En fases avanzadas de la enfermedad, los/as pacientes no son capaces de hacer la marcha en tándem, presentan un aumento de la base de sustentación durante la marcha y una alteración de los reflejos posturales. En fases tardías de la enfermedad los/as pacientes sufren incapacidad para la marcha, llegando a depender de sillas de ruedas y finalmente a permanecer encamados. (8)

4.3.3.1.2 Síntomas neuropsiquiátricos

A pesar de que los trastornos del movimiento son las manifestaciones clínicas más evidentes de la enfermedad, las alteraciones neuropsiquiátricas son las que tienen más impacto en la calidad de vida de los/as pacientes con EH. La depresión, la irritabilidad, la apatía y los síntomas obsesivo-compulsivos son frecuentes en la EH (26). La apatía es un síntoma común en la

EH, que está presente ya en la fase previa a la aparición de manifestaciones motoras y progresa de forma lineal en frecuencia e intensidad con la evolución del proceso neurodegenerativo hasta las fases avanzadas (27). Además, las pcEH suelen presentar cambios de humor, desinhibición, trastornos del sueño, agresividad y el comportamiento perseverativo. Los/as pacientes pueden tener ideaciones suicidas, incluso desde fases iniciales de la enfermedad. La tensión emocional, los síntomas neuropsiquiátricos y la ausencia de cura contribuyen a aumentar las tendencias suicidas en los/as pacientes con EH. Los periodos críticos para el riesgo de suicidio coinciden con las primeras fases sintomáticas de la enfermedad o la fase sucesiva, con la pérdida de independencia que repercute en el funcionamiento diario (28) (29) (30). Se estima que la prevalencia de tentativas de suicidio es de un 5-10% (23). Los síntomas psicóticos tienen una prevalencia baja (26) (27), siendo infrecuente que presenten alucinaciones (23). La irritabilidad/agresividad (13%) también es muy frecuente. En casos severos, pueden tener también delirios y alucinaciones (31).

4.3.3.1.3 Síntomas cognitivos

Los síntomas cognitivos son típicamente trastornos ejecutivos de atención, visuoespaciales y apraxia. El trastorno cognitivo aparece desde incluso antes del diagnóstico de la enfermedad y va progresando a lo largo del curso de la enfermedad. Las manifestaciones cognitivas de la enfermedad se caracterizan por una inatención y un síndrome disejecutivo (frontal) que puede incluir una disminución de la flexibilidad mental, la aparición de ideas fijas, la perseveración, problemas de planificación y organización, dificultad para priorizar y tomar decisiones, pérdida de la capacidad de resolución de problemas, dificultades en el lenguaje y la comunicación, reconocimiento de las emociones, intolerancia a la frustración asociada a una irritabilidad o una pérdida de control de inhibición. Presentan también una lentitud en la velocidad de procesamiento de la información y una alteración en el proceso de recuperación de la memoria.

4.3.3.1.4 Otros síntomas y/o complicaciones

La pérdida de peso es una de las manifestaciones sistémicas de la EH (32). Su progresión se ha asociado a una agravación de las manifestaciones motoras y

cognitivo conductuales de la enfermedad. Desde el punto de vista respiratorio, pueden surgir alteraciones en la vía aérea superior antes de que la enfermedad de Huntington se manifieste claramente. Además, durante los estadios leves de la enfermedad, puede observarse una disminución en la capacidad de toser (33). Por otra parte, las personas pueden sufrir úlceras como consecuencia de la inmovilidad y desnutrición importante secundaria a la disfagia que puede aparecer en fases finales.

4.3.3.2 Variante juvenil

Las formas de inicio juvenil de la enfermedad se caracterizan por una presentación bradicinética, sin corea, que se ha denominado el síndrome de Westphal.

Suele aparecer antes de los 21 años. Se caracteriza por una presentación diferente a las formas adultas, con predominio de un síndrome rígido-acinético y distonía. Además, con frecuencia suelen tener crisis epilépticas (30-50% de los casos). Se acompaña de deterioro cognitivo rápidamente progresivo y síntomas psiquiátricos graves.

En las formas juveniles (de inicio antes de los 21 años), puede haber más de 60 expansiones CAG. En esta forma juvenil, en un 70-90% de los casos la transmisión es de origen paterno (34) (35).

4.4 Diagnóstico

Test genético y sus implicaciones

La detección de la mutación que causa la EH se hace realizando un estudio genético de expansiones CAG en el gen de la Huntingtina (HTT) en el cromosoma 4. La realización del estudio genético puede tener tanto un fin diagnóstico, cuando hay síntomas, como predictivo, cuando se trata de personas en riesgo que aún no presentan ningún síntoma.

En cuanto a la interpretación de los resultados, los alelos con ≤ 26 repeticiones son normales; entre 27 y 35 repeticiones se consideran intermedios;

entre 36-39 repeticiones hay una penetrancia incompleta; ≥ 40 repeticiones es patológico con penetrancia completa, confirmando el diagnóstico genético de EH; ≥ 60 repeticiones, en el 50% de los casos, indica el desarrollo de la variante juvenil y ≥ 80 repeticiones la variante infantil (35).

Las características genéticas de la enfermedad, concretamente al tratarse de una enfermedad por expansión de tripletes, dan lugar a lo que se conoce como fenómeno de anticipación genética. Es decir, el número de repeticiones CAG puede aumentar de una generación a otra, lo que puede dar lugar a la aparición de casos en familias sin antecedentes conocidos o a formas más agresivas de la enfermedad (36). Esto explica por qué, a pesar de que los alelos intermedios no son patológicos, pueden expandirse hasta alcanzar un rango patológico. También puede dar lugar a la transmisión de la variante juvenil, particularmente en caso de transmisión paterna, debido a la inestabilidad de la espermatogénesis.

Por lo tanto, la enfermedad de Huntington se define por la presencia de una expansión de CAG en el exón 1 del gen HTT con 40 o más repeticiones de CAG, o con 36 o más repeticiones de CAG acompañada de un biomarcador o síndrome clínico específico de la enfermedad (37).

El número de tripletes CAG determina hasta en un 70% la variación de la edad de inicio de la enfermedad. Se han identificado otros factores modificadores genéticos y ambientales (34) (38).

La enfermedad tiene un debut más precoz cuanto mayor es el número de expansiones que presente.

Biomarcadores en neuroimagen

La Resonancia magnética (RM) se caracteriza por la presencia de una atrofia cortico-subcortical que predomina en la cabeza del núcleo caudado. El único biomarcador de imagen reconocido es la atrofia estriatal que precede varios años a la aparición de manifestaciones clínicas según los estudios observacionales de historia natural de la enfermedad (PREDICT o TRACK-HD). Durante la fase previa a las manifestaciones clínicas los/as pacientes desarrollan también

una atrofia cortical y de la sustancia blanca. La pérdida de volumen del estriado y el grado de atrofia cortical se correlacionan con el tamaño de las expansiones de tripletes CAG (39). El volumen del caudado y del putamen (de forma individual o combinada) han demostrado ser biomarcadores válidos y sensibles para diferenciar los diferentes grupos CAP (CAG-Age Product score) de la enfermedad, permitiendo monitorizar la progresión de la enfermedad (40).

Escalas de Evaluación

En la EH, la progresión clínica de la sintomatología se establece con las escalas para evaluar el estado motor global y la capacidad funcional de la Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), que son respectivamente: Total Motor Score (TMS) y Total Functional Capacity Score (TFC).

El grupo de trabajo en Neuropsicología de la Red Europea de la Enfermedad de Huntington (EHDN) (27) recomienda el uso del test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) como cribado para evaluar la alteración de las funciones cognitivas.

La prueba UHDRS Cognitive Assessment se puede utilizar también para el seguimiento longitudinal. Es recomendable utilizar medidas de las capacidades funcionales, además de cuestionarios específicos para evaluar las manifestaciones psiquiátricas (trastorno del humor/ansiedad, apatía, trastornos del sueño, además de ideación y conducta suicida (Columbia Suicide Severity Rating Scale C-SSRS)).

Clasificación Biológica de la EH

El Consorcio científico regulatorio sobre la Enfermedad de Huntington (HD Regulatory Science Consortium: HD-RSC) ha impulsado a través de la colaboración de 37 organizaciones un sistema de estadios de la enfermedad que se ha denominado 'Sistema de estadiaje integrado de la EH' (Huntington's Disease Integrated Staging System: HD-ISS) (38). Este sistema integra los fenotipos clínicos con la información obtenida a partir de biomarcadores y de los conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos a nivel biológico de

la enfermedad. De esta manera, proporciona un marco que permite clasificar el estado de cada individuo en las diferentes etapas de la enfermedad. La utilización de un estadiaje con datos comparables facilitará la realización de protocolos de investigación y ensayos clínicos homogeneizados.

Se definen varias etapas:

- **Estadio 0:** personas portadoras asintomáticos de ≥ 40 triplete CAG en el gen HTT.
- **Estadio 1:** personas portadoras de la EH, y evidencia de patogénesis en biomarcadores (volumen caudado y/o putamen).
- **Estadio 2:** pacientes con signos y/o síntomas detectables en el examen clínico (TMS o SDMT (Symbol Digit Modalities Test)).
- **Estadio 3:** pacientes con EH sintomática asociada a un cambio funcional (Según escala Capacidad Funcional Total (TFC) o Independence Scale).

Esta clasificación utiliza umbrales de repeticiones CAG independientes basadas en evaluaciones que permiten clasificar a los sujetos de forma no ambigua en las fases 0-3. La clasificación refleja el curso de toda la enfermedad incluyendo la etapa que va desde el nacimiento del individuo hasta la aparición de los primeros síntomas y sigue la historia natural de la enfermedad. Este sistema permite homogeneizar la manera de evaluar la progresión de la enfermedad, además de identificar y validar variables pronósticas.

Consejo Genético y opciones reproductivas

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante, lo que implica que cada descendiente de una persona afectada tiene un 50% de probabilidad de heredar la mutación patogénica en el gen HTT. El asesoramiento debe incluir una explicación clara de este riesgo según el número de repeticiones que porte la persona afecta y de las implicaciones para la descendencia.

Es muy importante ofrecer asesoramiento genético a las familias. En familias donde hay antecedentes, menos de un 20% de las personas en riesgo se realizan el test predictivo (41). Muchas de ellas lo deciden cuando quieren planear su vida reproductiva. Aunque la ley establece que las personas mayores de 18 años pueden someterse al test, debido a las implicaciones psicológicas y emocionales que conlleva someterse al test genético y recibir el resultado, este proceso debe hacerse bajo un estricto protocolo y con un experimentado equipo multidisciplinar que se asegure que el individuo comprende las consecuencias y el significado de someterse al test genético.

La sociedad GeneReviews recomienda que el asesoramiento genético y la discusión sobre opciones reproductivas se realicen idealmente antes del embarazo, permitiendo una decisión informada.

Las opciones reproductivas incluyen:

- Concepción natural, con o sin diagnóstico prenatal (DPN) mediante pruebas moleculares, considerando la posibilidad de interrupción del embarazo si el feto es portador.
- Fertilización in vitro con diagnóstico genético preimplantacional (PGT-M), que permite seleccionar embriones libres de la mutación antes de la implantación. Esta estrategia es eficaz y costo-efectiva para evitar la transmisión de la EH, y reduce la necesidad de interrupciones de embarazo.
- Uso de gametos donados o adopción, para eliminar el riesgo genético.
- Decisión de no tener hijos biológicos.

El proceso de asesoramiento debe abordar los aspectos psicológicos y éticos, incluyendo el impacto emocional, la confidencialidad, el derecho a la autonomía reproductiva y la importancia de un apoyo psicológico continuado. La toma de decisiones es compleja y puede requerir múltiples sesiones de asesoramiento, especialmente tras experiencias previas con DPN o PGT-M.

Se recomienda documentar la información proporcionada, asegurar la comprensión de los riesgos y alternativas, y ofrecer seguimiento multidisciplinario durante todo el proceso reproductivo.

4.5 Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de un síndrome coreico de inicio en la edad adulta es preciso considerar inicialmente si se trata de una patología adquirida o genética. Entre las patologías adquiridas que pueden asociarse a una corea están:

- la exposición a ciertos fármacos o tóxicos (como el alcohol)
- patologías metabólicas
- patologías hematológicas o autoinmunes
- síndromes paraneoplásicos o causas infecciosas

En caso de existir una historia familiar o, en su defecto, cuando el estudio de RM y de causas adquiridas no haya permitido identificar la etiología, es necesario hacer un estudio genético. Si el estudio genético de EH es negativo, se pueden estudiar otras causas genéticas con un fenotipo similar (23).

4.6 Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con EH en la actualidad es sintomático, tanto farmacológico como no farmacológico, ya que por el momento no se dispone de un tratamiento que permita modificar el curso de la enfermedad.

Tratamiento farmacológico síntomas motores

Los medicamentos inhibidores reversibles del transportador de monoaminas VMAT2 (Tetrabenazina, la Deutetabenazina y la Valbenazina) han demostrado eficacia para tratar la corea (el único aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) es la Tetrabenazina). Estos medicamentos disminuyen el almacenamiento de monoaminas (principalmente dopamina, pero también la serotonina y la noradrenalina) en las vesículas sinápticas,

favoreciendo su degradación en el citosol y teniendo esto por consecuencia una reducción de la liberación de dopamina al espacio intersináptico (42).

La guía internacional para el tratamiento de la EH, considera que la Tetrabenazina es el medicamento de primera elección para la corea (grado de evidencia A), salvo para los/as pacientes que tienen una depresión mal controlada y/o ideación suicida (24). Este tratamiento ha sido asociado a efectos adversos secundarios a la depleción de dopamina y serotonina, en particular, la posibilidad de agravación de la bradicinesia y la rigidez y también el riesgo de depresión, por lo que requiere una vigilancia clínica cercana. Los posibles efectos adversos extrapiramidales (rigidez, bradicinesia) de la Tetrabenazina y los neurolépticos explican que no se haya demostrado una eficacia en el tratamiento del trastorno motor global (medido por la escala UHDRS-TMS). El único medicamento que ha probado eficacia mejorando también la distonía y el estado motor global es la Deutetabenazina (42).

Los neurolépticos (o antipsicóticos) también reducen la corea al bloquear los receptores de dopamina D2, pero pueden tener como efecto adverso la aparición o la agravación de una rigidez, de la bradicinesia y las posturas distónicas.

La toxina botulínica puede ser un tratamiento eficaz para las posturas distónicas, y también para el bruxismo. Las sesiones de fisioterapia son complementarias para prevenir la aparición de estas contracturas (16). Ningún medicamento ha demostrado una eficacia para mejorar la marcha y el equilibrio, ni para modificar la capacidad funcional total de los/as pacientes (44).

La levodopa puede ser útil particularmente en pacientes con un fenotipo acineto rígido, particularmente en formas juveniles de EH. La dosis de levodopa necesaria es siempre inferior a las dosis que se aplican en la enfermedad de Parkinson (43).

Tratamiento farmacológico síntomas neuropsiquiátricos

En las pcEH que tienen síntomas psiquiátricos descompensados (en el contexto de una depresión), se pueden proponer neurolépticos de segunda generación (Olanzapina, Aripiprazol, Risperidona) (43). Los neurolépticos (o

antipsicóticos) reducen la corea porque bloquean los receptores de dopamina D2, pero pueden tener como efecto adverso la aparición o la agravación de una rigidez, de la bradicinesia y las posturas distónicas.

Se recomienda la introducción de un tratamiento antidepresivo en caso de la aparición de un síndrome depresivo: entre los medicamentos aprobados están los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) (Citalopram, Sertralina), o los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (44). Si el paciente tiene un trastorno del sueño asociado, se puede introducir un tratamiento con Mianserina o Mirtazapina (18). En caso de que se sospeche que el síndrome depresivo sea un efecto adverso del tratamiento con Tetrabenazina, es necesario reducir la dosis progresivamente. Se ha utilizado también en casos de depresión severa refractaria a los medicamentos orales la terapia electroconvulsiva (grado de evidencia C) (44).

Los ISRS son también el tratamiento de elección en caso de irritabilidad. Para aquellos pacientes que tienen un comportamiento agresivo es necesario introducir un tratamiento neuroléptico y antidepresivos sedantes (44). Por otro lado, cuando el problema conductual está dominado por la apatía, el tratamiento implica reducir la dosis de los neurolépticos, no hay ningún medicamento que haya demostrado un efecto en este síntoma, pero los/as pacientes se pueden beneficiar de una estimulación cognitiva personalizada, de establecer rutinas y un programa de actividades estructurado (44). En caso de sintomatología obsesivo-compulsiva, se pueden proponer ISRS, Clomipramina o en último lugar Olanzapina o Risperidona (44).

En los/as pacientes que tienen síntomas psicóticos descompensados, se pueden proponer neurolépticos de segunda generación (Olanzapina, Aripiprazol, Risperidona) (42).

Tratamiento farmacológico síntomas cognitivos

No hay ningún medicamento que haya mostrado un impacto de fármacos en el deterioro cognitivo de pacientes con EH (42). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina utilizados en otras demencias no han mostrado tampoco eficacia (42) (44).

Terapias no farmacológicas

En cuanto a las terapias no farmacológicas, es crucial el abordaje por un equipo transdisciplinario compuesto por especialistas en:

- Fisioterapia: tanto activa como pasiva, para mejorar el funcionamiento motor, la velocidad de la marcha y el equilibrio (45), y también evitar las retracciones tendinosas, la aparición de deformidades ortopédicas como consecuencia de la rigidez y las posturas distónicas.
- Logopedia: la incorporación de técnicas y estrategias de logopedia contribuye al manejo de la disfagia y la disartria (dificultades del habla causadas por debilidad muscular) asociadas a la EH (43) (44).
- Nutrición: la evaluación y el seguimiento por un nutricionista a lo largo de la evolución de la enfermedad ayuda a que el paciente tenga un aporte nutricional adecuado en todas las etapas (44). En fases avanzadas de la enfermedad, si la agravación de la disfagia tiene un impacto en el estado nutricional del paciente y en su calidad de vida, se puede plantear de forma individualizada la posibilidad de poner una gastrostomía percutánea endoscópica (PEG). Se recomienda que se anticipe la decisión de colocar o no una PEG, de forma que el paciente pueda expresar su voluntad antes de que la enfermedad esté en fases muy avanzadas con dificultad para tomar decisiones y expresarse. Es importante que la pcEH y los familiares comprendan que la PEG puede solucionar ciertas dificultades con la alimentación, pero también conlleva sus propios riesgos y no soluciona todos los problemas que surgen por la disfagia en esta etapa, como pueden ser las neumonías por aspiración.
- Psicoterapia: la psicoterapia es importante en todas las etapas de la EH, desde la etapa de estar en riesgo hasta la etapa final. Es de vital importancia en el proceso de acompañamiento para las personas en riesgo que están deliberando la decisión de someterse al test y/o están en un proceso de reproducción asistida. En la etapa sintomática, ayuda a abordar los deterioros cognitivos, conductuales y emocionales característicos de esta enfermedad neurodegenerativa.

A través de técnicas como la estimulación cognitiva, la psicoeducación y la rehabilitación neuropsicológica individualizada, se busca preservar las funciones cognitivas el mayor tiempo posible, mejorar la calidad de vida y fomentar la autonomía del paciente. Además, este enfoque contribuye a la reducción del estrés familiar y a una mejor adaptación psicosocial. La evidencia científica respalda el beneficio de estas intervenciones en fases tempranas y moderadas de la enfermedad, destacando su papel en un abordaje multidisciplinario integral (46).

- Terapia ocupacional: el objetivo principal de incorporar un/a terapeuta ocupacional es mantener las habilidades y capacidades que permiten al individuo llevar a cabo las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (AVD) de forma independiente por el mayor tiempo posible. Para ello, la terapia ocupacional evalúa las dificultades y el nivel de dependencia que puede tener la pcEH llevando a cabo las AVD. A partir de esta evaluación se planifican actividades y ejercicios utilizando un enfoque rehabilitador, compensatorio o de adaptación al entorno para permitir al individuo gestionar sus déficits de habilidades debido a la naturaleza degenerativa de la enfermedad. Los terapeutas ocupacionales también trabajan estrechamente con los familiares para enseñarles a promover la función en la persona afectada por la EH. (47)
- Cuidados orales: las pcEH enfrentan y sufren problemas de salud oral importantes, incluyendo disfagia, xerostomía, un alto riesgo de caries y pérdida de piezas dentales. Esto se debe a que los movimientos coreicos dificultan el llevar a cabo la rutina de higiene normal. Es importante que un profesional evalúe e intervenga para proporcionar los cuidados adecuados, teniendo en cuenta los movimientos y, además, las dificultades que imponen síntomas como la disfagia y las posturas forzadas. Los estudios ilustran la necesidad de una atención personalizada que haga hincapié en la planificación del tratamiento a largo plazo y en enfoques preventivos que sean clínicamente relevantes. Además, es importante tener en cuenta que en muchas ocasiones se debe administrar a las pcEH anestesia general para poder llevar a cabo los procedimientos (48).

Terapias en investigación

En los últimos años ha habido numerosos estudios de investigación que han intentado identificar nuevas terapias en el contexto de esta enfermedad.

1. Neuromodulación

En los últimos años se han publicado varios estudios observacionales de pacientes afectos de EH que han sido tratados con estimulación cerebral profunda (49). En la mayor parte de casos, la diana donde se han implantado los electrodos ha sido el globo pálido interno, pero hay algunos casos de pacientes implantados en el globo pálido externo. En todos estos estudios se ha observado una disminución de la intensidad del síndrome coreico. El efecto es menos claro, e incluso puede haber una agravación, en otros síntomas como la bradicinesia, la distonía y los síntomas axiales. Aunque es una terapia paliativa no farmacológica potencial, todavía continua en proceso de desarrollo e investigación.

2. Trasplantes de células madre

Otra línea de investigación que viene desarrollándose desde los años 90 es la realización de trasplantes de células con la finalidad de restaurar el tejido atrófico. La descripción de los resultados y las técnicas son heterogéneas (50) (51).

3. Estrategias que utilizan como diana terapéutica el ARN o el ADN

En los últimos años ha habido varios estudios de investigación enfocados a reducir la producción de la proteína Huntingtina mutada. Se desconoce los efectos a largo plazo de este tipo de estrategia. Se piensa en base a investigaciones en animales y en algunos casos de humanos con deleciones en este gen, que se puede tolerar hasta una reducción del 50% de esta proteína (52). No obstante, hasta el momento ninguno ha mostrado eficacia clínica (53).

Se están utilizando otras moléculas que modulan tanto la traducción desde el ADN como sobre el mecanismo de producción de esta proteína que todavía están en fases de investigación (38) y no han mostrado resultados clínicamente evidentes.

4. Estrategias que utilizan las Nuevas Tecnologías

Los avances en la investigación terapéutica en la EH están condicionados por la identificación de biomarcadores de evolución (biológicos, de imagen o digitales) que sean más sensibles en las fases más precoces de la enfermedad, antes de que el proceso neurodegenerativo esté demasiado evolucionado para poder modificar el curso de la enfermedad. Las escalas clínicas validadas actualmente (TMS (Total Motor Score), la TFC (Total Function Capacity), o la c-UHDRS (UHDRS combinada)) no son sensibles en las fases 1 y 2 de la enfermedad (52). La validación de estos biomarcadores será un paso fundamental para poder proponer estas terapias a personas portadoras de la mutación en estadio 0 (previo a las manifestaciones clínicas). Es posible que la utilización de herramientas de IA (inteligencia artificial) y TICS (Tecnología de la Información y la Comunicación) pueda facilitar la obtención de estos datos (53).

4.7 Situación de la Atención en España

La atención a la persona con EH es compleja y requiere una planificación e intervención integradora y transdisciplinar, siendo clave la asistencia sociosanitaria, dado que muchos/as pacientes requieren institucionalización a edades tempranas, así como la atención a los familiares/cuidadores. Las intervenciones no farmacológicas, son fundamentales en el cuidado integral de los/as pacientes y deben incorporarse tan pronto como sea posible, al igual que adaptarse a los nuevos síntomas y las necesidades asociadas a cada etapa de la enfermedad. La incorporación temprana del equipo transdisciplinario suele tener beneficios tanto para la persona con EH como sus familiares, al influir en factores como la confianza con el profesional, la adherencia al tratamiento y el acceso a recursos adecuados.

Debido a la idiosincrasia de esta enfermedad, la red familiar suele verse gravemente afectada. Mientras la enfermedad del paciente progresa, puede darse la situación de que varios miembros de la misma unidad familiar pueden estar en situación de riesgo y/o tener EH, lo que suele ser un estresor psicológico en sí mismo. Además, tienen una gran carga de cuidados y afectación en las esferas emocionales, sociales y económicas, producto de

convivir con la EH. Como resultado de esto, la dinámica clásica generacional de cuidados y la estructura familiar se pierde. Es por lo que se ha de prestar especial atención a la familia de manera global, especialmente en los casos donde hay menores involucrados.

Debe garantizarse la atención a las pcEH en el sistema y ámbito más adecuado, y por los profesionales que mejor puedan dar respuesta a sus necesidades, fomentando una atención integral, transdisciplinar y garantizando la continuidad asistencial. Esto requiere en gran medida el apoyo de dos pilares fundamentales: los servicios sanitarios y los servicios sociales (54).

Atención sanitaria

Para alcanzar los objetivos del tratamiento de la EH, tales como reducir la carga de los síntomas y maximizar la calidad de vida de estos/as pacientes, son necesarios muchos profesionales de la salud.

El equipo de atención irá variando según las necesidades de la persona y el curso de la enfermedad. El abordaje paliativo en las fases avanzadas de la enfermedad es muy importante para el paciente y la familia y, aunque coordinado por el equipo de referencia (neurología, equipo de atención primaria, etc.), tiene que integrar también al equipo de cuidados paliativos (55).

El equipo que debe integrar los cuidados que requiere la EH debería de constar de (54):

Neurología	Neuropsicología	Terapia ocupacional
Atención primaria	Genética	Medicina reproductiva
Enfermera experta	Trabajo social	Logopedia
Psiquiatría	Fisioterapia	Cuidados paliativos
Psicología	Medicina de rehabilitación	Nutrición
Odontología	Otorrinolaringología	Digestivo

En general, en las CC. AA. en las que hay CSUR y/u hospitales que tienen unidades de expertos en la EH, la asistencia médica especializada, de recursos y servicios suele ser accesible a la mayoría de las familias con

EH. No obstante, la frecuencia de acceso y la disponibilidad de estos varía entre CC. AA. en estas y otras áreas de atención, como por ejemplo el apoyo psicológico y el acceso a las terapias no farmacológicas en el contexto de la rehabilitación.

Las pcEH avanzada presentan una discapacidad severa y una gran comorbilidad. En esta situación, se debe facilitar el acceso a los Cuidados Paliativos, con el objetivo de aliviar el sufrimiento físico y psicológico, proporcionando confort y bienestar tanto al enfermo como a sus familiares/cuidadores. Esta atención se enmarca en la Estrategia de Cuidados Paliativos del SNS (56).

Atención en Centros y Servicios de Unidades de Referencia (CSUR)

Actualmente la atención de la enfermedad de Huntington está encuadrada dentro del marco de los Centros y Servicios de Unidades de Referencia (CSUR) del sistema nacional de salud de enfermedades raras que cursan con trastornos del movimiento (57). La designación de CSUR tiene como objetivos mejorar la equidad en el acceso a los servicios de alto nivel de especialización, concentrar la experiencia de alto nivel de especialización y mejorar la atención de las patologías y procedimientos de baja prevalencia. La relación actual de los centros que cuentan con CSUR de enfermedades raras que cursan con trastornos del movimiento es:

- Hospital U. Virgen del Rocío Andalucía. (Fecha resolución: 23-01-2015). Atiende a niños y adultos.
- Hospital U. y Politécnico La Fe C. Valenciana (Fecha de resolución: 23-01-2015). Atiende solo adultos.
- Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de Sant Joan de Déu Cataluña. (Fecha de resolución 23-01-2015). Atiende a niños y adultos.
- Hospital U. Ramón y Cajal Madrid (Fecha de resolución: 23-01-2015). Atiende solo adultos.

- Hospital U. Clínico San Carlos Madrid. (Fecha de resolución 23-01-2015). Atiende solo adultos.
- Hospital General U. Gregorio Marañón Madrid, (Fecha de resolución 23-01-2015). Atiende a niños y adultos.
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Cataluña (Fecha de resolución 26-02-2024). Atiende solo adultos.
- Hospital Universitario Vall d'Hebron Cataluña (Fecha de resolución 26-02-2024). Atiende a niños y adultos.

Además, mediante la web del grupo europeo de la enfermedad de Huntington (<https://ehdn.org/es/>), el cual es un grupo independiente sin ánimo de lucro dedicado a la mejora de la atención de las personas con EH, es posible encontrar los centros españoles dentro de esa red.

Atención social

En lo que respecta a la asistencia sociosanitaria, la frecuencia de acceso y la disponibilidad de los recursos sociales varía entre las comunidades autónomas, siendo en muchos casos las asociaciones de pacientes locales, quienes intentan prestar estos servicios a las pcEH y sus familias, dentro de sus recursos limitados.

Además, la asistencia a las fases finales de la enfermedad y el apoyo mediante recursos sociales y de atención residencial especializada se identifican como áreas prioritarias para el fortalecimiento de la respuesta institucional.

El informe publicado en 2023 que evalúa la Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud (58) señala las carencias en la asistencia y la coordinación sociosanitaria con respecto a las pcEH. Los indicadores relacionados con los recursos asistenciales y sociales muestran, en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas, áreas de mejora relevantes, con la excepción del ámbito de la atención genética. (58).

También, en el informe antes mencionado, entre las recomendaciones referidas a la Línea estratégica 2 de “Atención Sanitaria y Social a las END”, se cita en el objetivo específico 3.11, diseñar por parte de las CC. AA. un mapa de recursos de unidades de referencia a nivel autonómico.

Durante el año 2022 los datos reportados indican que el número global de CC. AA. con mapa de recursos implantado es de 10 (55,6%). Si bien estamos en el camino acertado, hay que seguir impulsando la coordinación sociosanitaria y la confluencia de mapas sanitarios y de servicios sociales.

Un trabajo que evaluó la capacidad de acceso a atención sanitaria y recursos sociales por parte de las familias con afectados por enfermedad de Huntington determinó que los servicios que más notaban su carencia eran el apoyo psicológico y social (74,19% y 70,97%), siendo la principal causa de la carencia la no existencia de dicho recurso (59). Además, se determinó que en las fases finales de la enfermedad la mayoría de las pcEH eran atendidas en casa (62,7%) o en residencias no especializadas para gente con edad avanzada públicas o privadas, no estando disponible en el caso de España el recurso de residencias especializadas.

La atención social debe ser un pilar importante en la atención a las personas con EH. El acceso a recursos dirigidos tanto al mantenimiento funcional, retrasando la aparición de situaciones de dependencia, así como al soporte del entorno familiar y a la inclusión social, deben formar parte del espectro de servicios de atención a estas personas. Es recomendable que existan criterios de derivación, admisión y alta para cada recurso asistencial de los servicios sociales. La asistencia sociosanitaria es clave en esta enfermedad, pues, aparte de lo ya mencionado, hay que tener en cuenta que a edades tempranas estos/as pacientes pueden requerir institucionalización, no existiendo centros residenciales con preparación específica para esta población.

Planificación anticipada y atención centrada en la persona

La EH provoca una pérdida de la capacidad funcional del individuo, una disminución progresiva de su autonomía personal por lo que pasa a depender

de los cuidados de otra persona, habitualmente un familiar. El proceso de planificación compartida de la atención debería ser un elemento fundamental en la atención de las personas y sus familias para así establecer un plan conjunto que permita tomar decisiones sanitarias y sociales coherentes con sus deseos. Debe informarse y promoverse la realización del Documento de Instrucciones Previas o Voluntades Anticipadas debiendo quedar registrado en la historia clínica de cada persona y actualizarse con cierta periodicidad.

4.8 Impacto económico de la EH

Las personas con EH y sus cuidadores/as soportan una carga económica sustancial que aumenta a medida que progresa la enfermedad. Diversos estudios han analizado los costes asociados a la misma. Los resultados muestran que las tres categorías de costos (costos médicos directos, costos no médicos directos e indirectos) aumentan a medida que la enfermedad progresa, con costos indirectos significativos asociados con la atención informal y grandes pérdidas de productividad tanto para las pcEH como para sus cuidadores (60). Los costos médicos directos anuales aumentaron con la gravedad de la EH, impulsados en gran medida por los costos de hospitalización y atención residencial. Los costos indirectos impusieron la mayor carga económica a las personas con EH y sus cuidadores/as, que oscilaron entre el 66% y el 84% de los costos totales en todos los niveles de gravedad, impulsados principalmente por la pérdida de productividad laboral y, a su vez, los costos de las necesidades de atención no-profesional.

5. Abordaje de la Enfermedad de Huntington

5.1 Criterios de atención

Diagnóstico precoz

- Programas de asesoramiento y análisis genético de acuerdo con la evidencia disponible para las familias con personas con EH.
- Diagnóstico precoz y asesoramiento genético para personas con sospecha de EH.

Proceso de Atención

- Las personas con EH dispondrán, desde el inicio, de un Plan Individualizado de Atención, que incluya:
 - Diagnóstico, valoraciones y terapéutica médica.
 - Asesoramiento genético y de opciones reproductivas.
 - Valoraciones y cuidados de enfermería.
 - Valoración y cuidados de fisioterapia.
 - Valoración y cuidados de Salud Mental.
 - Valoración del riesgo social y elaboración de un itinerario social adecuado con la tramitación rápida de las prestaciones y recursos que requiera.
 - Plan individual de rehabilitación, incluyendo funcional y cognitiva.
 - Identificación de los profesionales de referencia: siendo necesarios al menos los relativos a neurología, enfermería, incluyendo en estos a la enfermera/o gestor/a de casos, psicología clínica y atención primaria.
 - Identificación de la persona cuidadora principal.
 - Planificación compartida de la atención y/o Instrucciones Previas/decisiones anticipadas.

- En el Plan de Atención Individualizada se realizará un especial seguimiento de:
 - Prevención de situaciones de riesgo vital para el paciente (tratamiento de la disfagia, prevención de escaras, de infecciones, evaluación de riesgo de suicidio, etc.).
 - Detección de síntomas psiquiátricos/conductuales graves.
 - Elección adecuada y optimizada del tratamiento que aborde los tres ejes de la enfermedad: cognitivo, psiquiátrico y motor.
 - Detección y valoración de la situación nutricional de la población con EH. Control de peso y situaciones que influyen en la correcta alimentación de los/as pacientes (disfagia, situación social, incapacidad para alimentarse por los problemas motores, etc.).
 - Comorbilidades, detección y seguimiento. A lo largo del proceso, por ejemplo, debido a la disfunción autonómica es posible que las personas con EH desarrollen enfermedades cardiovasculares, además de procesos infecciosos (respiratorios, cutáneos, etc.), comorbilidades endocrino-metabólicas, posibilidad de iatrogenia, entre otros, requiriendo un enfoque multidisciplinar.
 - Valoración de la efectividad y los efectos secundarios o problemas de tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos, así como la prevención de complicaciones derivadas de los mismos.
 - Deseo gestacional y asesoramiento genético e información de las opciones reproductivas.
 - Valoración de situaciones especiales que inviertan la relación riesgo-beneficio de los tratamientos (edad avanzada, deseo gestacional, discapacidad, fragilidad, etc.).
 - Recomendaciones sobre autocuidados y promoción de estilos de vida saludable (actividad física, evitar el tabaquismo, evitar la obesidad, etc.).
 - Especial valoración de la movilidad en el conjunto de pacientes y adaptaciones necesarias a su situación física y cognitiva.
 - Monitorización de la capacidad de desempeño de sus actividades laborales y sociales.
 - Valoración de la situación familiar o de cuidadores/as con el fin de evaluar el afrontamiento en curso, y también el efecto de la enfermedad y de sus necesidades evolutivas en el desarrollo de los integrantes del grupo familiar y del mismo grupo como tal.

- Las personas con EH recibirán una valoración completa y multidisciplinar de la situación de discapacidad y dependencia de cara a la asignación y derivación a los distintos recursos sociales, con reevaluaciones periódicas en función de la evolución de la enfermedad.

Cuidados Paliativos

- Las personas con EH en fase avanzada o al final de la vida, recibirán atención de cuidados paliativos en su zona básica y área de salud, a nivel domiciliario y/o hospitalario y con los equipos de soporte específicos que precisen de acuerdo con sus necesidades y en el momento apropiado, en coordinación con los equipos de atención primaria/hospitalaria, adaptado a las distintas situaciones y delimitaciones territoriales. Esta atención se enmarca en la Estrategia Nacional de Cuidados Paliativos y en los planes autonómicos en cuidados paliativos.

Derechos y Autonomía del paciente

- Las personas con EH recibirán la información y asesoramiento adecuados para que puedan ejercer sus derechos según contempla la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (61) y los objetivos contenidos en la Línea Estratégica 5 de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas.
- Se proporcionará a la persona con EH información y orientación acerca de los aspectos legales y jurídicos que pudieran ser de su interés, incluyendo pensiones y prestaciones sociales, procedimientos para la solicitud de grado de discapacidad, procesos de incapacitación legal u otras medidas de apoyo a la capacidad jurídica, así como los recursos administrativos disponibles.
- Se dará especial relevancia a la realización de las Instrucciones Previas y a otras decisiones legales y jurídicas, remarcando la importancia

de la identificación de la figura representante. Deberá registrarse en la historia clínica la existencia de tal documento en el caso de que lo hubiera, tal y como se recoge en el Real Decreto 415/2022, de 31 de mayo que modifica el Real Decreto 124/2007 (62).

- Se explorará adecuadamente el sufrimiento, las preferencias y voluntad del paciente respecto al acceso a la prestación de ayuda médica para morir, dando información sobre la citada prestación, derecho a la eutanasia, regulada por la Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia (63).
- Todas las personas enfermas o sanas que participen en los ensayos clínicos sobre EH estarán amparadas por la legislación vigente y en particular por el Real Decreto 1090/2015 (64) por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos.

Atención a la familia

- Realizar, desde el inicio, una valoración integral de la familia del paciente, acorde con los objetivos especificados en la línea estratégica 3 (Apoyo a las personas cuidadoras) de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas. Desde la perspectiva biopsicosocial de atención a las personas con EH, se debe abordar la atención a la familia considerando las interacciones entre el paciente, la persona cuidadora principal, la familia, la red social y el entorno físico.
- Asesoramiento genético familiar. Se informará sobre los riesgos en la descendencia y la necesidad de estudio al resto de familiares, teniendo en cuenta el protocolo y las recomendaciones de buena práctica clínica; asegurando que la persona en riesgo está lista para someterse al proceso de la prueba genética, tiene plena comprensión de lo que el resultado puede implicar y está preparada emocionalmente para recibir dicho resultado (65).

- Realizar seguimiento sobre el efecto que causa en la familia y/o cuidadores/as la evolución de la enfermedad, prestándole la atención que fuese necesaria por Psicología Clínica.

5.2 Criterios estratégicos y de gestión

Planes Integrales

- Las CC. AA. elaborarán planes integrales de atención a las Enfermedades Neurodegenerativas que incluyan la atención sanitaria y social a la EH para la implantación de los objetivos contenidos en la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del SNS.

Procesos Integrados de Atención y Vías Clínicas

- Las CC. AA. implantarán procesos integrados de atención y/o vías clínicas (VC), basados en la evidencia, para la coordinación efectiva y ágil de los recursos disponibles en AP, hospitalaria, recursos sociales y de dependencia, y los servicios de rehabilitación en todos sus aspectos. Se impulsará el papel de la enfermería gestora de casos (u otras figuras similares reconocidas en la C. A.) como figura coordinadora de todo el proceso asegurando la continuidad asistencial.
- Se incluirá la normalización y simplificación de los trámites y la facilitación de los visados para la obtención de los medicamentos, productos farmacéuticos, prestaciones sanitarias y procedimientos, entre AP, Farmacia y Neurología.

Mapa de Recursos

- Las CC. AA. diseñarán un mapa de recursos sanitarios y sociales de atención y cuidado a la EH en todos los niveles asistenciales (AP y hospitalaria) y sociales, incluyendo su cartera de servicios.

- Se dispondrá de recursos que proporcionen gestión de casos en atención a las necesidades sociosanitarias de las personas con EH y sus familiares.
- Ese mapa de recursos estará accesible y disponible en la página web de los servicios de salud y sociales de las CC. AA. y en folletos u otros dispositivos y todos aquellos medios que faciliten esta información al ciudadano.

Participación

- Las CC. AA. desarrollarán los objetivos contenidos en la Línea Estratégica 6 de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas, especialmente en el fomento y participación de las asociaciones de familiares y pacientes de EH.
- Realizar intervenciones, con los medios de comunicación, para aumentar el nivel de conocimiento y consciencia asociado a esta enfermedad.

Seguridad de las personas con EH

- Se proporcionará a los/as pacientes y familiares información veraz y rigurosa para poder diferenciar prácticas cuya eficacia para tratar o curar enfermedades haya sido contrastada científicamente, frente a otras que no han demostrado esta eficacia.

5.3 Criterios de procesos de soporte

Capacitación de otros profesionales

- Los/as profesionales de AP y otras especialidades recibirán sensibilización y formación en el abordaje de esta enfermedad, dentro del Plan de Sensibilización y Formación en Enfermedades Neurodegenerativas.

Fomento de la investigación

- La Administración General del Estado y las CC. AA. fomentarán la creación de redes de investigación sobre EH con el objetivo de compartir el conocimiento disponible y favorecer la investigación epidemiológica, etiológica, clínica, traslacional, sociosanitaria, de servicios, así como los ensayos clínicos.

Sistemas de información

- Potenciar el uso de las TIC para el desarrollo de una historia clínica compartida entre los distintos niveles asistenciales sanitarios y sociales.

6. Abreviaturas y acrónimos

AH	Atención Hospitalaria
AP	Atención Primaria
Ache	Asociación Española Corea de Huntington
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad (acrónimo inglés DALY)
BDCAP	Base de Datos Clínicos de Atención Primaria
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor, factor neurotrófico derivado del cerebro
CC. AA.	Comunidades Autónomas (y Ciudades Autónomas)
CIE-9	Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión
CIE10	Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª Revisión
CSUR	Centros, Servicios y Unidades de Referencia
DALY	Disability Adjusted Life Years (acrónimo español AVAD)
EDSS	Expanded Disability Status Scale, Escala Expandida del Estado de Discapacidad
EAP	Equipo de Atención Primaria
EH	Enfermedad de Huntington
HTT	Huntingtina

IMERSO	Instituto de Mayores y Servicios Sociales
INE	Instituto Nacional de Estadística
INGESA	Instituto Nacional de Gestión Sanitaria
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
mHTT	Huntingtina mutante
pcEH	Personas con Enfermedad de Huntington
NMDA	Receptores de N-metil D-aspartato
PIA	Programas Integrales de Atención
RER	Registro de Enfermedades Raras
RAER	Registro autonómicos de Enfermedades Raras
ReeR	Registro Estatal de Enfermedades Raras
SEN	Sociedad Española de Neurología
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nacional de Salud

Bibliografía

1. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [En línea]. 2016. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf.
2. Abordaje de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar Social [En línea]. 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje_de_la_Esclerosis_Lateral_Amiotrofica_2017.pdf.
3. Abordaje del Alzheimer y otras demencias. Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. [En línea]. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje_del_Alzheimer_y_otras_demencias_Accesible.pdf.
4. Abordaje del Parkinson y parkinsonismos. Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. [En línea]. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/ABORDAJE_PARKINSON_Accesible.pdf.
5. Abordaje de esclerosis múltiple. Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. [En línea]. 2025. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje_de_la_Esclerosis_Multiple.pdf.
6. Tabrizi S, Langbehn D, Leavitt B, Roos R, Durr A, Craufurd D, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*. Septiembre de 2009; 8(9): 791-801.
7. Nopoulos P, Aylward E, Ross C, al. e. Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiol Dis*. 2010; 40(3): 544-554.
8. Walker F. Huntigton's disease. *Lancet*. 2007; 369(9557): 218-228.

9. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2022; 37(12): 2327-2335.
10. Strong M, Quarrell O. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease. *Mov Disord.* 2023; 38(8): 1570-1572.
11. Vicente E, Ruiz de Sabando A, García F, Gastón I, Ardanaz E, Ramos-Arroyo M. Validation of diagnostic codes and epidemiologic trends of Huntington disease: a population-based study in Navarre, Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 77.
12. Nance M, Paulsen J, Rosenblatt A, Wheelock V. A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease 3rd ed: Huntington's Disease Society of America; 2011.
13. Evaluación de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Informe de Resultados. Ministerio de Sanidad. [En línea]. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Informe_resultados._ACCESIBLE.pdf.
14. Instituto de Salud Carlos III. Registro de Pacientes de Enfermedades Raras. [En línea]. Disponible en: <https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>.
15. Informe ReeR 2024. Situación de las Enfermedades Raras en España. Ministerio de Sanidad. [En línea]; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergencias-Sanitarias/vigilancia/ReeR/docs/InformeEpidemiologicoAnual_2024_ACCESIBLE.pdf
16. Asociación Española de Corea de Huntington. E-huntington. [En línea]. Disponible en: <https://www.e-huntington.es/>.
17. REpIER: Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras. [En línea]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/institutions/expert-networks/255890?name=>.
18. Anil M, Mason S, Barker R. The clinical features and progression of late-onset versus younger-onset in an adult cohort of Huntington's disease patients. *Journal of Huntington's Disease.* 2020; 9(3): 275-282.

19. Cooper H, Simpson J, Dale M, Eccles F. Maintaining psychological well-being when living at risk of Huntington's disease: an interpretative phenomenological analysis. *Journal of Genetic Counseling*. 2025; 34(2): e1965.
20. Larsson M, Luszcz M, Bui T, Wahlin T. Depression and suicidal ideation after predictive testing for Huntington's disease: a two-year follow-up study. *Journal of Genetic Counseling*. 2006; 15(5): 361-374.
21. Paulsen J, Langbehn D, Stout J, et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 79(8): 874-880.
22. Reilmann R, Leavitt B, Ross C. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord*. 2014; 29(11): 1335-1341.
23. Stoker T, Mason S, Greenland J, Holden S, Santini H, Barker R. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022; 22(1): 32-41.
24. García Ruiz P, Hernández J, Cantarero S, Bartolomé M, Sánchez Bernardos V, García de Yébenes J. Bradykinesia in Huntington's disease. A prospective, follow-up study. *J Neurol*. 2022; 249(4): 437-440.
25. Kassavetis P, Kaski D, Anderson T, Hallett M. Eye Movement Disorders in Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2022; 9(3): 284-295.
26. Van Duijn E, Craufurd D, Hubers A, Giltay E, Bonelli R, Rickards H, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(12): 1411-1418.
27. Martínez-Horta S, Pérez-Pérez J, van Duijn E, Fernández-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Park Relat Disord*. 2016; 25(2016): 58-64.
28. Duff K, Paulsen J, Beglinger L, Langbehn D, Wang C, Stout J, et al. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010; 22(2): 196-207.

29. Herzog-Krzywoszanska R, Krzywoszanski L. Sleep disorders in Huntington's disease. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;(10): 221.
30. Grimaldi A, Veneziani I, Culicetto L, Quartarone A, Lo Buono V. Risk factors and interventions for suicide in Huntington's disease. A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(12): 3437.
31. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007; 9(2): 191-197.
32. Mehanna R, Jankovic J. Systemic Symptoms in Huntington's Disease: A Comprehensive Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2024; 11(5): 453-464.
33. Jones U, Busse M, Enright S, Rosser A. Respiratory decline is integral to disease progression in Huntington's disease. *Eur Respir J*. Agosto de 2016; 48(2): 585-588.
34. Sun Y, Zhang Y, Wu Z. Huntington's Disease: Relationship Between Phenotype and Genotype. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(1): 342-348.
35. Bakels H, Roos R, van Roon-Mom W, de Bot S. Juvenile-onset Huntington disease pathophysiology and neurodevelopment: a review. *Movement Disorders*. Enero de 2022; 37(1): 16-24.
36. Leavitt B, Tabrizi S. Huntington's disease gene hunters: an expanding tale. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2022; 9(3): 330-332.
37. Tabrizi S, Schobel S, Gantman E, Mansbach A, Borowsky B, Konstantinova P, et al. A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. *Lancet Neurol*. 2022; 21(7): 632-644.
38. Rajagopal S, Donaldson J, Flower M, Hensman Moss D, Tabrizi S. Genetic modifiers of repeat expansion disorders. *Emerg Top Life Sci*. 2023; 7(3): 325-337.
39. Fazio P, Paucar M, Svenningsson P, Varrone A. Novel Imaging Biomarkers for Huntington's Disease and Other Hereditary Chorea. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18(12): 85.

40. Abeyasinghe P, Long J, Razi A, Pustina D, Paulsen J, Tabrizi S, et al. Tracking Huntington's Disease Progression Using Motor, Functional, Cognitive, and Imaging Markers. *Mov Disord.* 2021; 36(10): 2282-2292.
41. Morrison P, Harding-Lester S, Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin Genet.* 2011; 80(3): 281-286.
42. Ferreira J, Rodrigues F, Duarte G, Mestre T, Bachoud-Levi A, Bentivoglio A, et al. An MDS Evidence-Based Review on Treatments for Huntington's Disease. *Mov Disord.* 2022; 37(1): 25-35.
43. Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Welter P, Brocardo P, Rosenstock T. New avenues for the treatment of Huntington's disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16): 1-50.
44. Bachoud-Lévi A, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease. *Front Neurol.* 2019; 10(JUL): 1-18.
45. Fritz N, Rao A, Kegelmeyer D, Kloos A, Busse M, Hartel L, et al. Physical Therapy and Exercise Interventions in Huntington's Disease: A Mixed Methods Systematic Review. *J Huntington's Dis.* 2017; 6(3): 217-236.
46. Considine C, Rossetti M, Anderson K, et al. Huntington study group's neuropsychology working group position on best practice recommendations for the clinical neuropsychological evaluation of patients with Huntington disease. *Clin Neuropsychol.* Mayo de 2024; 38(4): 984-1006.
47. Cook C, Page K, Wagstaf A, Simpson S, Rae D. Development of guidelines for occupational therapy in Huntington's disease. *Neurodegen. Dis. Manage.* 2012; 2(1): 79-87.
48. Duble H, Ouanounou A. Huntington's disease and dentistry: A review of its etiology, clinical presentation, symptomatic pharmacotherapy, and dental management. *Spec Care Dentist.* 2025; 45(3): e70024.
49. Bonomo R, Elia A, Bonomo G, Romito L, Mariotti C, Devigili G, et al. Deep brain stimulation in Huntington's disease: a literature review. *Neurol Sci.* 2021; 42(11): 4447-4457.
50. Conner L, Srinageshwar B, Bakke J, Dunbar G, J R. Advances in stem cell and other therapies for Huntington ' s disease : An update. *Brain Res Bull.* 2023; 199(May): 110673.

51. Bachoud-Lévi A, on behalf the Multicentric Intracerebral Grafting in Huntington's Disease G. Human Fetal Cell Therapy in Huntington's Disease: A Randomized, Multicenter, Phase II Trial. *Mov Disord.* 2020; 35(8): 1323-1335.
52. Tabrizi S, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom W, Flower M, Scahill R, Wild E, et al. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *Lancet Neurol.* 2022; 21(7): 645-658.
53. Sampaio C. Huntington disease. Update on ongoing therapeutic developments and a look toward the future. *Park Relat Disord.* Febrero de 2024; 122: 106049.
54. Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Welter P, Brocardo P, Rosenstock T, et al. New avenues for the treatment of Huntington's disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16): 1-50.
55. Álvarez Saúco M, García-Ramos R, Ramírez L, I, Carrillo García F, Fernández Bueno J, et al. Palliative care management in patients with Parkinson's disease and other movement disorders in Spain. National survey of neurologists. *Neurologia (Engl Ed).* 2024; 39(5): 417-425.
56. Informe de evaluación de la Estrategia de Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. [En línea]. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/cuidadosPaliativos/docs/Informe_estrategia_paliativos_Accesible.pdf.
57. Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR). Ministerio de Sanidad. Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. [En línea]. 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/CSUR_designados_PTPP_nov24.pdf.
58. Evaluación de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Informe de resultados. Ministerio de Sanidad. [En línea]. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Informe_resultados_ACCESIBLE.pdf.
59. Julio F, Arnesen A, Azañedo C. Access to health care and social support services for families impacted by Huntington's disease in Europe: where are we now? In CHDI's 18th Annual HD Therapeutics Conference. 24-27 de abril; 2023; Dubrovnik.

60. Rodríguez-Santana I, Mestre T, Squitieri F, et al. Economic burden of Huntington disease in Europe and the USA: Results from the Huntington's Disease Burden of Illness study. *Eur J Neurol*. 2023; 30(4): 1109-1117.
61. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>.
62. Real Decreto 124/2007, de 2 de febrero, por el que se regula el Registro nacional de instrucciones previas y el correspondiente fichero automatizado de datos de carácter personal. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2007/02/02/124/con>.
63. Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia. Sec. 1. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2021/03/24/3/con>.
64. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090/con>.
65. Ramos Arroyo M, Trujillo-Tiebas M, Milá M. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington. *Medicina Clínica*. 2012; 138(13): 584-588.
66. Considine C, Rossetti M, Del Bene V, Anderson K, Anderson S, Celka A, et al. Huntington Study Group's Neuropsychology Working Group: Implementing Non-Motor Diagnostic Criteria. *Mov Disord Clin Pract*. 2023; 10(12): 1714-1724.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria, compleja y de baja prevalencia, que produce una afectación progresiva de las capacidades motoras, cognitivas, conductuales y funcionales de quienes la padecen, con un importante impacto en sus familias y entorno cercano. Sus características específicas plantean necesidades asistenciales, sociales y de apoyo que requieren una respuesta coordinada e integral.

Este documento, elaborado en el marco de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud, ofrece una revisión actualizada de la situación de la enfermedad de Huntington y establece criterios compartidos para orientar su abordaje sanitario y social. Basado en la evidencia científica y en el consenso de profesionales, administraciones, sociedades científicas y asociaciones de pacientes, pretende contribuir a mejorar la calidad de la atención, la continuidad asistencial y la equidad en el acceso a los recursos.

Con la persona y su familia en el centro, esta publicación constituye una herramienta para avanzar hacia una atención más coordinada, de mayor calidad y adaptada a las necesidades que surgen a lo largo de todo el proceso de la enfermedad.

