

ESTUDIO DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STEINERT

**BEATRIZ PARDIÑAS BARÓN
TRABAJO FIN DE MÁSTER EN NEUROPSICOLOGÍA
UNIVERSITAT OBERTA DE CATALUNYA
ENERO 2018**

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	5
Hipótesis	8
Objetivos	9
Material y métodos	10
• Diseño del estudio.....	10
• Criterios de inclusión y exclusión.....	10
• Metodología	10
- Protocolo	10
- Variables a estudio	11
- Instrumentos de evaluación	12
- Análisis estadístico	15
Resultados	17
• Estudio descriptivo	17
- Datos sociodemográficos, antecedentes médicos y datos relacionados con la enfermedad	17
- Grado de afectación muscular	19
- Cognición	20
- Estado emocional	26
- Calidad de vida	26
• Estudio analítico.....	28
- Según el número de repeticiones del triplete CTG.....	28
- Según el grado de afectación muscular evaluado mediante la escala MIRS	31
- Según el fenotipo de la enfermedad	36
Discusión	40
Conclusiones	44

Bibliografía.....	46
Anexos.....	50
• Anexo 1: Consentimiento informado.....	50
• Anexo 2: Cuestionario	51

RESUMEN

RESUMEN:

El presente estudio surge con la finalidad de desarrollar un programa de rehabilitación integral en el Hospital San Jorge de Huesca dirigido a pacientes con Enfermedad de Steinert o distrofia miotónica tipo 1 (DM-1).

Objetivo: Describir las alteraciones neuropsicológicas que presentan los pacientes con DM-1 y determinar los factores que provocan mayor repercusión en el deterioro de su calidad de vida.

Pacientes y métodos: Se seleccionó una muestra de 11 pacientes con diagnóstico de DM-1 confirmada genéticamente en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital San Jorge (Huesca). Se excluyeron aquellos pacientes con DM-1 congénita o que presentaron otras condiciones que pudieran provocar deterioro cognitivo. Se evaluó el grado de afectación muscular según la Muscular Impairment Rate Scale (MIRS), la presencia de alteraciones cognitivas y emocionales mediante una batería neuropsicológica específicamente diseñada para el estudio y la calidad de vida a través del cuestionario INQoL.

Resultados: El 72,7% de los pacientes presentaron algún déficit cognitivo siendo el más frecuente la alteración en funciones ejecutivas, seguido de la atención y memoria. Respecto a la cognición social, no se detectó alteración en capacidad de empatía, aunque sí un menor reconocimiento de las emociones negativas respecto a las positivas. El 63,6% de los pacientes presentó afectación del estado emocional.

Conclusiones: El déficit cognitivo más frecuente es la disfunción ejecutiva por afectación prefrontal dorso-lateral. Las alteraciones cognitivas junto con la elevada prevalencia de ansiedad y depresión y la sintomatología muscular determinan un deterioro en la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Distrofia miotónica tipo 1. Enfermedad de Steinert. Cognición. Estado emocional. Calidad de vida. Función ejecutiva.

ABSTRACT:

This study appears with the aim of developing a full rehabilitation program in San Jorge Hospital in Huesca addressed to patients affected by Steinert's Disease also known as myotonic dystrophy type 1 (DM-1).

Objective: To describe which are the neuropsychological impairments in DM-1 patients and to determine the factors of major impact in their quality of life.

Patients and methods: A sample of 11 patients diagnosed with genetically confirmed DM-1 currently monitored in San Jorge Hospital in Huesca was selected. Some patients affected by congenital DM-1 or other conditions which could cause cognitive deficit were excluded. Aspects evaluated were: degree of muscular affectation according to Muscular Impairment Rate Scale (MIRS), presence of cognitive and emotional impairments using a neuropsychological test battery specifically designed for the study and the quality of life through the INQoL test.

Results: Cognitive deficits have been observed in 72.7% of the patients, with the executive function impairment being the most frequent, followed by the attention and memory ones. Regarding social cognition, no impairments were detected in empathy, nonetheless a lesser recognisance of negative emotions over the positive ones was showed. 63.6% of the patients showed alterations of emotional state.

Conclusions: The most frequent cognitive deficit was executive dysfunction caused by affectation of the dorso-lateral prefrontal lobe. Cognitive alterations among the high prevalence of anxiety and depression and the muscular symptoms contribute to the worsening of the quality of life of this patients.

Keywords: Myotonic dystrophy type 1. Steinert's disease. Cognition. Emotional state. Quality of life. Executive function.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Steinert, o distrofia miotónica tipo 1 (DM-1), es la distrofia muscular hereditaria más frecuente en adultos, con una prevalencia estimada de 1/8000.⁽¹⁾

Se trata de una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, asociada a la repetición anormalmente elevada del triplete CTG del 3'UTR del cromosoma 19q13.3 en el locus genómico de la cinasa denominada DMPK.⁽²⁾

En función de la edad de inicio, se han descrito cinco fenotipos de la enfermedad:⁽³⁾

- DM-1 congénita: frecuentemente se manifiesta antes del nacimiento con polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Tras el parto, las principales características clínicas son debilidad generalizada, hipotonía e insuficiencia respiratoria, la cual provoca una alta mortalidad.
Los niños que sobreviven presentan mejoría progresiva de la función motora siendo casi todos capaces de caminar, si bien, existe en todos ellos un retraso del desarrollo psicomotor y problemas del aprendizaje que hacen necesaria una escolarización especial. Al llegar a la edad adulta, podrán desarrollar una miopatía progresiva y los otros síntomas típicos de la DM-1 clásica, así como, complicaciones cardio-respiratorias hacia la tercera y cuarta décadas de la vida.
- DM-1 de inicio en la infancia (1-10 años): cursa con trastornos cognitivos y dificultades en el aprendizaje, desarrollando el resto de los síntomas típicos de la DM-1 clásica en la edad adulta. En estos pacientes es frecuente la aparición precoz de alteraciones en la conducción cardíaca.
- DM-1 de inicio juvenil (11-20 años): cursa con bajo rendimiento escolar y dificultades en las relaciones sociales, desarrollando el resto de síntomas típicos de la DM-1 clásica en la edad adulta.
- DM-1 de inicio en edad adulta o forma clásica (20-40 años): cursa con debilidad muscular a nivel distal que provoca torpeza en manos y pies péndulos, debilidad facial y ptosis palpebral. Es característica la presencia de miotonía, la cual no sólo se desencadena a la percusión muscular y al coger cosas con las manos, sino que puede afectar a la musculatura bulbar, lengua y músculos faciales provocando problemas para hablar, masticar y tragar. Frecuentemente existen alteraciones cardíacas en forma de arritmias y bloqueos de conducción que contribuyen significativamente en la morbi-mortalidad de dicha enfermedad, así como, miocardiopatía dilatada descrita en algunas familias.

Además de la afectación muscular, los pacientes desarrollan cataratas a edades tempranas, calvicie, problemas respiratorios con apneas del sueño y somnolencia diurna, afectación del sistema nervioso central (SNC), alteraciones gastrointestinales como síndrome de colon irritable y litiasis biliar, y alteraciones endocrinas como disminución de testosterona y atrofia testicular, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo.

- DM-1 de inicio tardío o asintomática (>40 años): en esta forma es rara la aparición de debilidad y somnolencia diurna. Frecuentemente el único hallazgo en la DM-1 de inicio tardío es la presencia de cataratas.⁽¹⁾

El número de repeticiones del triplete CTG medido en sangre se correlaciona con la gravedad clínica y la edad de inicio de la enfermedad. Así pues, los sujetos sanos tienen entre 5 y 37 repeticiones. Entre 38 y 50 repeticiones se considera premutación y entre 51 y 100 repeticiones protomutación. Por debajo de 100 repeticiones, los pacientes suelen encontrarse asintomáticos o presentar manifestaciones leves, si bien, sus hijos podrán desarrollar formas más graves de la enfermedad por la expansión de tripletes. Más de 1000 repeticiones condiciona la forma congénita de la enfermedad.⁽¹⁾

Según la bibliografía, entre el 24 y 75% de pacientes con DM-1 clásica presentan déficits cognitivos⁽⁴⁾, habiéndose descrito alteraciones en capacidad visuoespacial y visuoconstructiva, función ejecutiva, razonamiento abstracto, atención, memoria verbal y no verbal a corto y largo plazo, lenguaje y cognición social, así como, a nivel emocional y conductual.⁽²⁾

Aunque es frecuente encontrar un menor rendimiento en los tests de inteligencia, y son múltiples los estudios que describen alteraciones propias de un síndrome disejecutivo con afectación predominante de funciones ejecutivas, memoria episódica y capacidad visuoespacial y visuoconstructiva⁽³⁾, no se ha conseguido establecer un perfil neuropsicológico específico de la enfermedad.⁽⁵⁾

Como demuestra el trabajo de Rakocevic et al⁽⁶⁾, existe un compromiso en la calidad de vida de los pacientes con DM-1 que viene condicionado tanto por la presencia de fatiga, la cual es el principal determinante de incapacidad laboral, como por la presencia de alteraciones cognitivas y emocionales.

Respecto a las alteraciones cognitivas, la disfunción ejecutiva y de la habilidad visuoespacial repercutirán en actividades comunes de la vida diaria como pueden ser la capacidad para orientarse en el espacio, interpretar mapas, conducir vehículos o el desarrollo de trabajos que requieran planificación o tareas de construcción.⁽⁶⁾ Por otro

lado, la dificultad de algunos pacientes para reconocer emociones e interpretar el estado mental de los otros provocará un deterioro en sus relaciones sociales.⁽³⁾

En cuanto a las alteraciones emocionales, las patologías más frecuentes son ansiedad y depresión, cuya detección es importante dado su potencial tratamiento farmacológico.

Con la finalidad de desarrollar programas específicos de rehabilitación cognitiva en el Hospital San Jorge (Huesca) orientados a mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM-1, se propone la realización de un estudio descriptivo del perfil neuropsicológico de los pacientes atendidos en dicho centro que permita determinar si existen perfiles cognitivos específicos en función de los distintos fenotipos de la enfermedad, así como, qué factores presentan mayor repercusión en el deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.

HIPÓTESIS

Existe suficiente evidencia sobre la presencia de alteraciones cognitivas en múltiples dominios en los pacientes con Enfermedad de Steinert. Aunque no se ha conseguido describir un perfil neuropsicológico específico, cada vez son más los estudios que contemplan la posibilidad de que existan patrones de deterioro cognitivo específicos en función de la edad de inicio de la enfermedad.

Así mismo, la presencia de otras manifestaciones clínicas propias de la Enfermedad de Steinert, como la insuficiencia respiratoria, pueden repercutir en el rendimiento cognitivo de los pacientes. También la existencia de fatiga, torpeza motora y alteraciones emocionales pueden interferir en los resultados de los estudios neuropsicológicos de los pacientes.

La adecuada descripción de las características de los pacientes, teniendo en cuenta las comorbilidades, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución, grado de afectación y número de expansión de tripletes, junto con las alteraciones neuropsicológicas halladas en cada uno de ellos, permitirá determinar si existen patrones cognitivos definidos en función del fenotipo en la Enfermedad de Steinert, pudiendo así, optimizar el manejo de estos pacientes y desarrollar programas de rehabilitación cognitiva que permitan mejorar su calidad de vida.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Describir el perfil neuropsicológico de los pacientes con DM-1 valorados en el Hospital San Jorge (Huesca).

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Determinar si existe relación entre el número de repeticiones del triplete CTG y la presencia de alteraciones cognitivas.

Determinar si existe relación entre la gravedad de la clínica muscular y el desarrollo de deterioro cognitivo.

Determinar si existe relación entre la edad de inicio de la enfermedad y la presencia de alteraciones cognitivas.

Determinar qué factores influyen en la calidad de vida.

Desarrollar un programa de rehabilitación dirigido a pacientes con DM-1.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo transversal de series de casos. Descripción del perfil neuropsicológico de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Steinert en seguimiento en la Consulta Específica de Enfermedades Neuromusculares del Hospital San Jorge de Huesca.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de Enfermedad de Steinert confirmada genéticamente en los que se conoce el número de repeticiones del triplete CTG.
- Edad >18 años
- Todos los sujetos debieron otorgar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio

Criterios de exclusión:

- Forma congénita de la enfermedad.
- Historia previa de traumatismo craneoencefálico, ictus, neoplasias del SNC, infecciones del SNC o cualquier otra causa que condicione daño cerebral adquirido.
- Historia previa de enfermedad psiquiátrica grave según criterios de la DMS-IV.
- Diagnóstico establecido de insuficiencia respiratoria o de apneas del sueño.
- Antecedente de consumo de tóxicos o consumo actual.
- Sujetos que no otorgaron su consentimiento informado por escrito.

METODOLOGÍA:

- **PROTOCOLO:**

De todos los pacientes en seguimiento en la Consulta Específica de Enfermedades Neuromusculares del Hospital San Jorge de Huesca, se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Steinert que cumplieran los criterios de inclusión. Esta selección fue realizada por el facultativo responsable de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares, quien informó a los pacientes sobre los objetivos y procedimientos del estudio y, tras obtener el consentimiento para participar (Anexo 1), fueron citados en Consultas Externas de Neurología en horario de tarde.

A todos los sujetos del estudio se les realizó un cuestionario que recogía los siguientes datos: fecha de nacimiento, sexo, grado de escolarización (estudios primarios, secundarios/formación profesional de grado medio, formación profesional de grado superior, universitarios), profesión, situación laboral (activo, no activo/desempleo, incapacidad laboral), hábito tabáquico (no fumador, fumador activo, exfumador), factores de riesgo vascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia), otras comorbilidades (hipotiroidismo), tratamiento farmacológico habitual, edad de inicio de la enfermedad y número de repeticiones del triplete CTG reflejado en estudio genético. Tras ello, se exploró físicamente a los pacientes con la finalidad de valorar la severidad de la afectación muscular mediante la escala de calificación de deterioro muscular (Muscular Impairment Rating Scale -MIRS-). Finalmente, se llevó a cabo la evaluación neuropsicológica mediante un protocolo de exploración diseñado por nosotros, con una duración aproximada de 1 hora y media.

- **VARIABLES A ESTUDIO:**

Se determinaron los siguientes parámetros:

- Datos sociodemográficos, antecedentes médicos y datos relacionados con la enfermedad.
- Grado de afectación muscular
- Cognición: inteligencia general, atención y función ejecutiva simple, velocidad de procesamiento, memoria verbal y visual, lenguaje, fluidez verbal, capacidad visuoespacial/visuoconstructiva, función ejecutiva compleja y cognición social.
- Estado afectivo: ansiedad y depresión
- Calidad de vida

• **INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN:**

Datos sociodemográficos, antecedentes médicos y datos relacionados con la enfermedad: se recogieron a través de un cuestionario. (Anexo 2)

Grado de afectación muscular: se evaluó mediante la escala MIRS, la cual es útil para determinar el estadio de la enfermedad en pacientes con DM-1 e identificar grupos homogéneos de pacientes en ensayos clínicos.⁽⁷⁾

Se llevó a cabo la exploración física de los pacientes determinando los balances musculares a nivel proximal y distal de las extremidades y se valoró la presencia de ptosis palpebral, debilidad mandibular, facial y cervical, atrofia de la musculatura temporal y voz nasal.

En función de ello, según la escala MIRS se definen cinco grados de afectación:⁽⁷⁾

Grado	Descripción
1	Sin afectación muscular
2	Mínimos signos: miotonía, debilidad temporal y mandibular, debilidad facial, debilidad en musculatura flexora del cuello, ptosis, voz nasal, ausencia de debilidad distal excepto debilidad aislada en flexores de los dedos.
3	Debilidad distal: ausencia de debilidad proximal excepto debilidad aislada en extensión del codo.
4	Debilidad proximal leve o moderada.
5	Debilidad proximal severa (Balance $\leq 2/5$)

Cognición: su evaluó de la siguiente manera:

- Inteligencia general: Test de Matrices Progresivas de Raven (RSPM).⁽⁸⁾
- Atención y función ejecutiva simple:
 - Atención:
 - Subtest dígitos directos de la Escala de Inteligencia de Weschler para adultos-IV (WAIS-IV).⁽⁹⁾
 - Trail Making Test A (TMT-A).⁽¹⁰⁾
 - Memoria de trabajo: Subtest letras y números del WAIS-IV.⁽⁹⁾
- Velocidad de procesamiento: Symbol Digit Modalities Test versión oral. (SDMT).⁽¹¹⁾
- Memoria verbal: Recuerdo diferido del Test Auditivo Verbal de Rey (RAVLT).⁽¹²⁾

- Memoria visual: Reproducción de memoria de la Figura Compleja de Rey Osterrieth (RCFT).⁽¹³⁾
- Lenguaje: Test de denominación de Boston (BNT).⁽¹⁴⁾
- Fluencia verbal:
 - Fluencia semántica de la Controlled Oral Word Association Test (COWAT).⁽¹⁵⁾
 - Fluencia fonética de la COWAT.⁽¹⁵⁾
- Capacidad visuoespacial/visuoconstructiva:
 - Copia de la Figura Compleja de Rey Osterrieth.⁽¹³⁾
 - Subtest de cubos del WAIS-IV.⁽⁹⁾
- Función ejecutiva compleja:
 - Capacidad de abstracción: Porcentaje de respuestas de nivel conceptual del Test de las tarjetas de Wisconsin (WCST).⁽¹⁶⁾
 - Capacidad de planificación: Tipo de construcción de la Copia de la Figura Compleja de Rey.⁽¹³⁾
 - Flexibilidad mental: Trail Making Test B (TMT-B).⁽¹⁰⁾
 - Capacidad de inhibición: Test de STROOP Palabra-Color.⁽¹⁷⁾
- Cognición social:
 - Teoría de la mente/Empatía: Hinting task adaptada al español versión reducida (historias 2, 3, 6, 7 y 9).⁽¹⁸⁾
 - Procesamiento de emociones: Prueba de Evaluación del Reconocimiento de las Emociones (PERE).⁽¹⁹⁾

Las puntuaciones del TMT A y B, SDMT y subtests de dígitos directos, letras y números y cubos del WAIS-IV, se consideraron alteradas cuando la puntuación escalar (Pe) fue < 6.

En cuanto a las puntuaciones en RAVLT, RCFT, BNT, COWAT y WCST se consideraron alteradas cuando se encontraron más de 1 desviación estándar por debajo de la media poblacional según la edad y nivel educativo.

Las puntuaciones en el test de Stroop se consideraron alteradas cuando se encontraron más de 1 desviación típica por debajo de la media poblacional según la edad.

En cuanto a la evaluación del Hinting task, cada historia se evaluó con 2 puntos si la respuesta inicial dada por el sujeto era correcta, 1 punto si la respuesta era correcta tras la segunda insinuación y 0 puntos si tras la segunda insinuación la respuesta no era correcta. Dado que no existen publicados datos normativos, se realizó un análisis

cualitativo. No obstante, puntuaciones totales menores de 7 suelen ser sugestivas de alteración.⁽¹⁸⁾

En la Prueba de Evaluación del Reconocimiento de las Emociones, se analizó el porcentaje de reconocimiento de cada emoción básica (alegría, tristeza, enfado, sorpresa, miedo y asco) y de situación neutra mostradas a través de 56 fotografías. Con ello, se llevó a cabo una evaluación cualitativa con el fin de conocer si existía un menor rendimiento en el reconocimiento de alguna emoción determinada en los pacientes con Enfermedad de Steinert o si presentaban alteraciones generalizadas en el reconocimiento de las emociones. Al incluir el test fotografías neutras, permite discernir si existe un déficit en la percepción de las emociones o si se trata de un déficit más general que afecta al reconocimiento de rasgos faciales.⁽¹⁹⁾

Se establecieron cinco dominios (atención, memoria, lenguaje, habilidad visuoespacial/visuoconstructiva y función ejecutiva) cuya alteración se definió mediante los siguientes criterios:

- Atención: obtención de Pe igual a 6 en el subtest de dígitos (WAIS-IV) y en el TMT-A, o Pe <6 en al menos uno de los tests.
- Memoria: obtención de puntuaciones en RAVLT y RCFT por debajo de una desviación estándar respecto a la media, u obtención de una puntuación por debajo de 2 desviaciones estándar respecto a la media en uno de los dos tests.
- Lenguaje: obtención de puntuaciones en el BNT y en la fluencia verbal semántica por debajo de una desviación estándar respecto a la media poblacional, o puntuación en uno de los tests por debajo de 2 desviaciones estándar respecto a la media.
- Habilidad visuoespacial/visuoconstructiva: Pe 6 en el subtest de cubos (WAIS-IV) y puntuación obtenida en la copia de la Figura Compleja de Rey entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional, o bien, Pe <6 en el subtest de cubos, o puntuación en la copia de la Figura Compleja de Rey por debajo de 2 desviaciones respecto la media poblacional.
- Función ejecutiva: cumplimiento de uno de los siguientes puntos:
 - Al menos dos de las siguientes condiciones: Pe 6 en TMT-B, Pe 6 en subtests letras y números (WAIS-IV), construcción tipo III en la copia de la figura compleja de Rey, puntuación en WCST por debajo de 1 desviación estándar respecto la media, puntuación en Stroop palabra-color por debajo de 1 desviación típica respecto la media o puntuación en fluencia verbal fonética (COWAT) por debajo de 1 desviación estándar respecto la media.

- Pe <6 en TMT-B, o Pe <6 en subtest letras y números (WAIS-IV), o construcción tipo IV en la copia de la Figura Compleja de Rey, o puntuación en WCST por debajo de 2 desviaciones estándar respecto la media, o puntuación en Stroop palabra-color por debajo de 2 desviaciones típicas respecto la media o puntuación en fluencia verbal fonética (COWAT) por debajo de 2 desviaciones estándar respecto la media.

La velocidad de procesamiento se evaluó mediante la versión oral del SDMT, con la finalidad de evitar que interfiriera en su ejecución la torpeza motora distal presente en algunos pacientes. Se consideró alterada cuando la Pe fue menor de 6.

La cognición social se evaluó de forma cualitativa mediante el Hinting Task para el estudio de Teoría de la Mente y capacidad de empatía y el PERE para la valoración del procesamiento emocional.

Estado afectivo: evaluado mediante los siguientes cuestionarios:

- Ansiedad: Escala de Ansiedad de Hamilton.⁽²⁰⁾ Se establecieron los siguientes puntos de corte:
 - 0-5: no ansiedad
 - 6-14: ansiedad leve
 - ≥15: ansiedad moderada/grave
- Depresión: Escala de Depresión de Halmilton.⁽²¹⁾ Se establecieron como puntos de corte:
 - 0-7: no depresión
 - 8-13: depresión leve
 - 14-18: depresión moderada
 - 19-22: depresión severa
 - ≥23: depresión muy severa

Calidad de vida: se evaluó mediante el Cuestionario Individual sobre la Calidad de Vida Neuromuscular (INQoL) versión 1.2.⁽²²⁾

• **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

El software que se utilizó para el análisis de los datos fue el PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).

El análisis estadístico se dividió en dos partes: estudio descriptivo y estudio inferencial. En el estudio descriptivo, las variables se describieron utilizando frecuencias, porcentajes, mínimos, máximos, medianas, medias y gráficos.

Para el estudio inferencial, se llevó a cabo un análisis bivariante realizando una serie de cruces de diferentes variables para ver si existía algún tipo de relación entre las alteraciones neuropsicológicas halladas y diversos aspectos de la enfermedad (fenotipo, número de repeticiones del triplete CTG y severidad de la clínica muscular), con la finalidad de poder establecer patrones de deterioro cognitivo específicos en función de los mismos.

Los diferentes cruces fueron:

- Inteligencia general, velocidad de procesamiento de la información, dominios cognitivos, capacidad de empatía, procesamiento emocional, ansiedad y depresión & número de repeticiones del triplete CTG.
- Inteligencia general, velocidad de procesamiento de la información, dominios cognitivos, capacidad de empatía, procesamiento emocional, ansiedad y depresión & valor de la escala MIRS.
- Inteligencia general, velocidad de procesamiento de la información, dominios cognitivos, capacidad de empatía, procesamiento emocional, ansiedad y depresión & fenotipo de la enfermedad.

Para las variables que toman valores cuantitativos se aplicaron las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis dependiendo del número de categorías de la variable en estudio. En aquellos casos donde el test de Kruskal-Wallis fue significativo, se realizaron las comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuáles de ellos eran significativamente diferentes entre sí.

Para las variables que toman valores cualitativos se aplicó la Prueba exacta de Fisher. El nivel de confianza escogido para los tests fue del 95%.

RESULTADOS

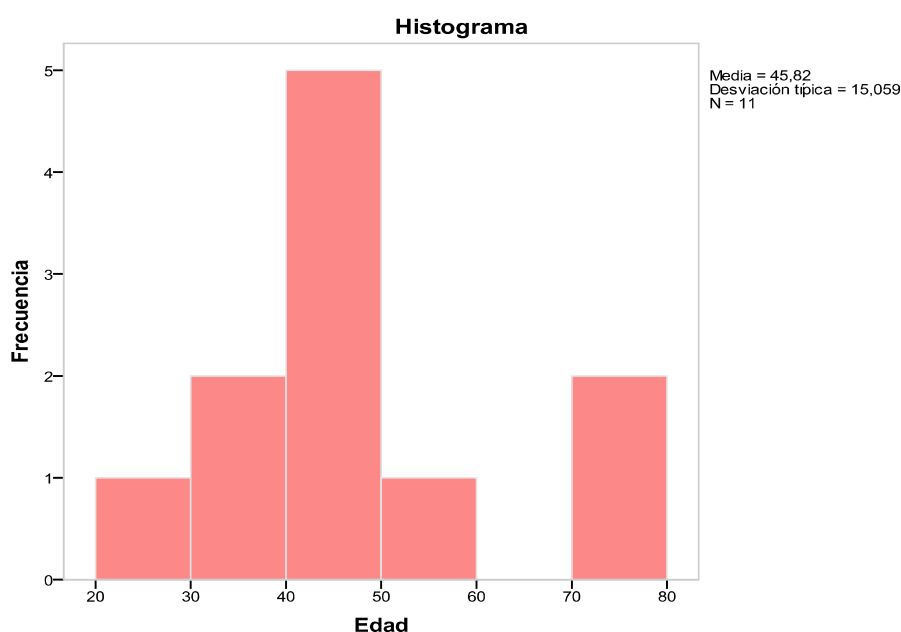
De los 23 pacientes con Enfermedad de Steinert en seguimiento en CCEE de Neurología (Unidad de Enfermedades Neuromusculares) del hospital San Jorge de Huesca, 16 cumplen los criterios de inclusión y 11 han aceptado participar en el estudio.

ESTUDIO DESCRIPTIVO:

- **DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS, ANTECEDENTES MÉDICOS Y DATOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD:**

Se estudian un total de 11 pacientes, 5 hombres y 6 mujeres, con edades comprendidas entre los 22 y 74 años.

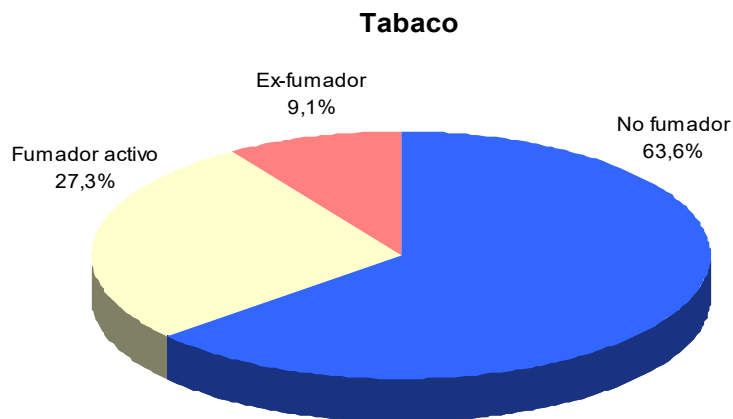
	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>
Edad	11	22	74	41,00 (14)	45,82 (15,06)



En cuanto a la situación ocupacional, 2 son jubilados (18,2%), 1 se encuentra en situación de desempleo (9,1%), 6 son activos laboralmente (54,5%) y 2 presentan una incapacidad laboral permanente a causa de la enfermedad (18,2%).

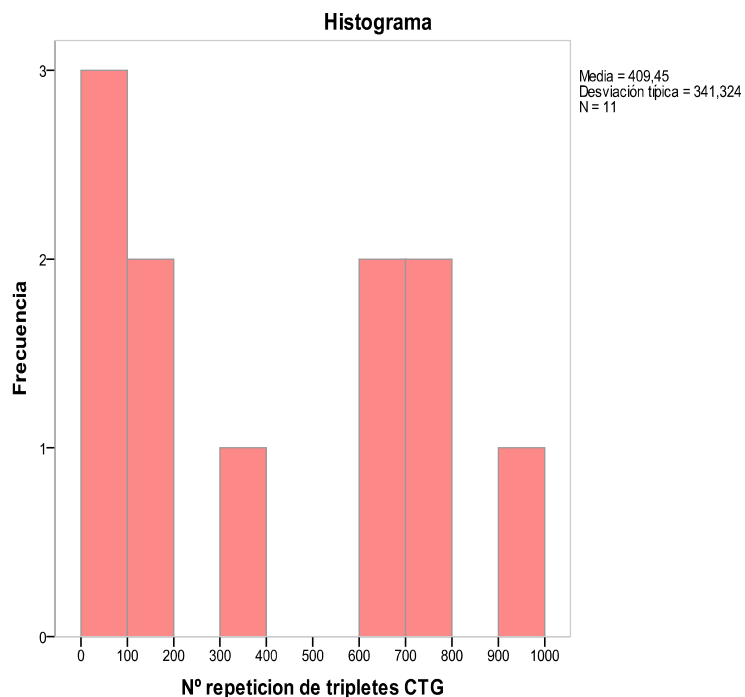


En la evaluación del hábito tabáquico se detectan 3 fumadores activos (27,3%), 7 no fumadores (63,6%) y 1 ex-fumador (9,1%).



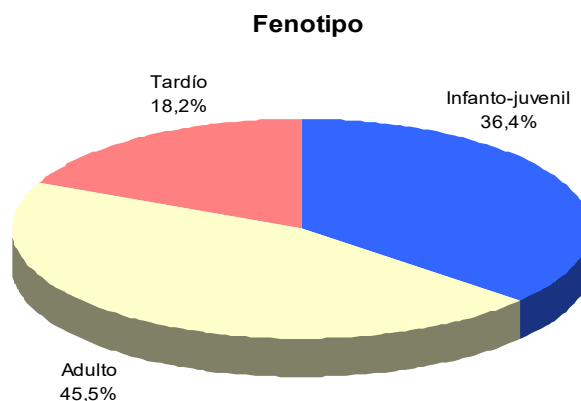
En cuanto a otras comorbilidades, un paciente presenta HTA y otro HTA y dislipemia, siendo ambos los dos pacientes de mayor edad que participan en el estudio. Ningún paciente del estudio presenta alteraciones endocrinológicas relacionadas con la Enfermedad de Steinert (hipotiroidismo o diabetes mellitus).

El número de repeticiones del triplete CTG en los pacientes estudiados oscila entre 52 y 958 repeticiones.



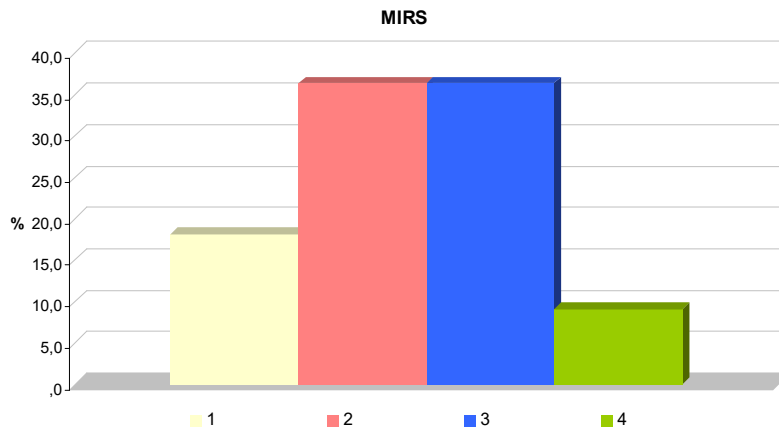
	Nº Repeticiones	
	Frecuencia	%
≤100	3	27,3
>100-<500	3	27,3
≥500	5	45,5
Total	11	100,0

Respecto al fenotipo de la enfermedad, 4 pacientes presentan una forma de inicio infanto-juvenil (36,4%), 5 pacientes una forma clásica o de presentación en el adulto (45,5%) y 2 pacientes una forma de inicio tardío (18,2%).



- **GRADO DE AFECTACIÓN MUSCULAR:**

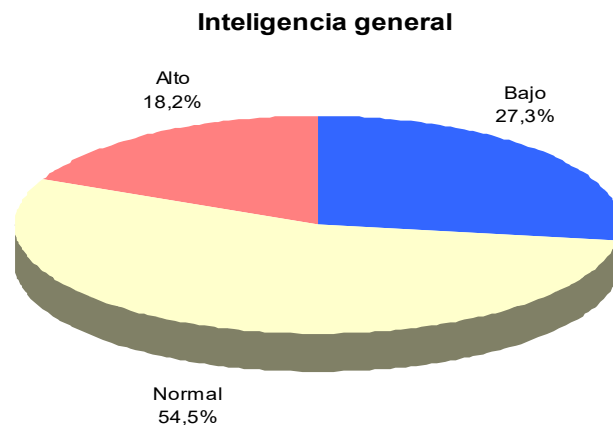
En cuanto al grado de afectación muscular, evaluado mediante la escala MIRS, 2 pacientes presentan un grado 1 (18,2%), 4 pacientes un grado 2 (36,4%), 4 pacientes un grado 3 (36,4%) y 1 paciente un grado 4 (9,1%).



- **COGNICIÓN:**

Inteligencia general:

Estimada mediante el Test de las Matrices Progresivas de Raven, en 3 pacientes se detecta una inteligencia en rango bajo (27,3%), en 6 pacientes en rango normal (54,5%), y en 2 pacientes en rango alto (18,2%).

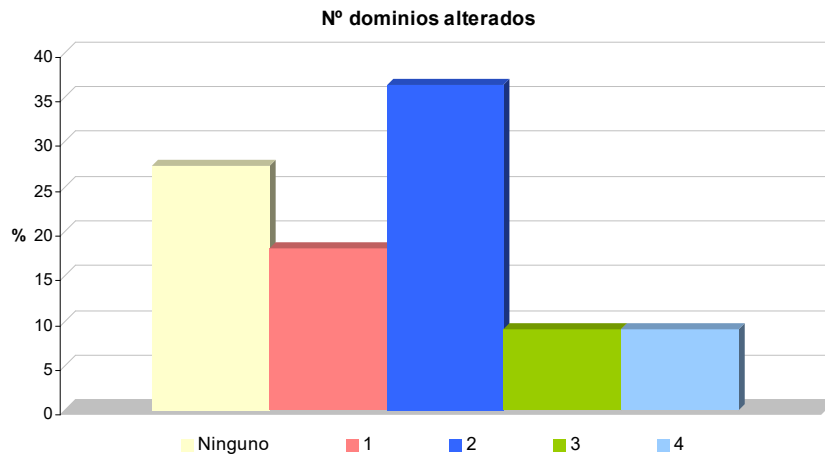


Velocidad de procesamiento de la información:

Sólo un paciente presenta alteración en la velocidad de procesamiento de la información, correspondiéndose la forma de presentación de la enfermedad de Steinert en dicho paciente con un fenotipo infanto-juvenil.

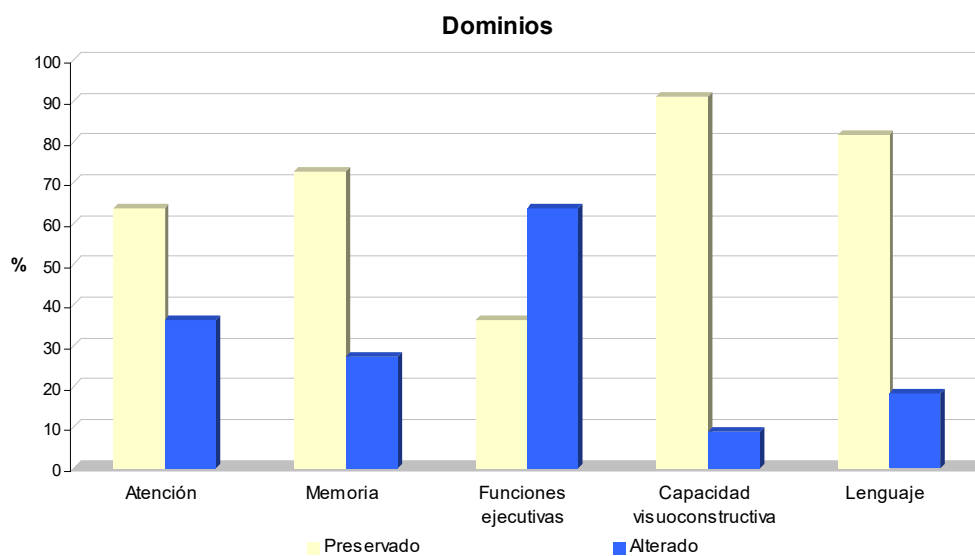
Descripción por dominios cognitivos:

En conjunto, 3 pacientes no presentan alteración en ningún dominio (27,3%), 2 pacientes presentan un dominio alterado (18,2%), 4 pacientes dos dominios alterados (36,4%), 1 paciente tres dominios alterados (9,1%) y 1 paciente cuatro dominios alterados (9,1%).



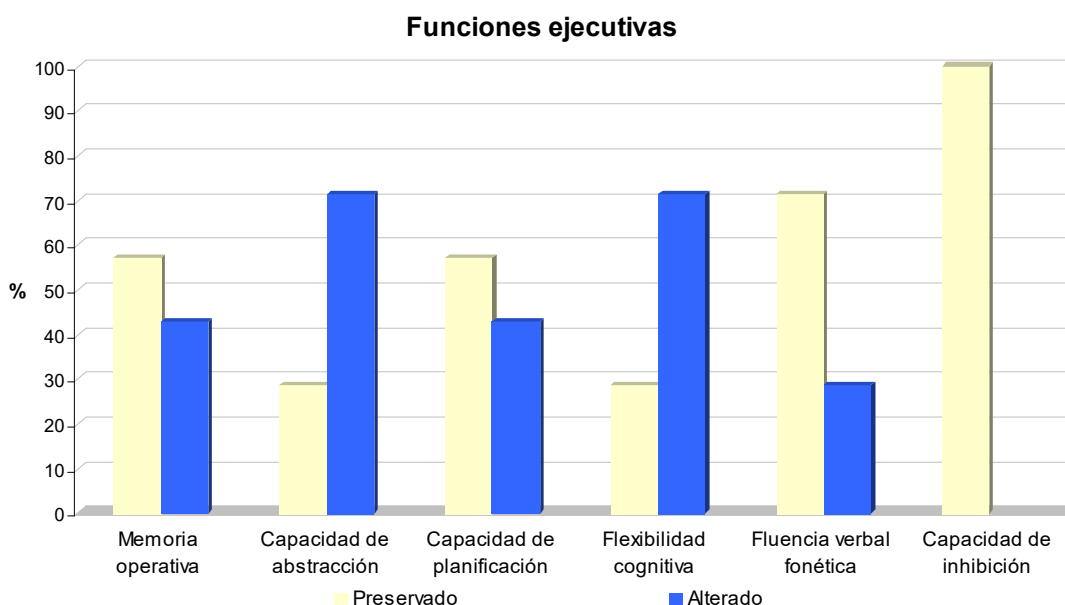
En función de cada dominio se obtienen los resultados que se muestran en la siguiente tabla:

Dominios			
		<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Atención	Preservado	7	63,6
	Alterado	4	36,4
Memoria	Preservado	8	72,7
	Alterado	3	27,3
Funciones ejecutivas	Preservado	4	36,4
	Alterado	7	63,6
Capacidad visuoespacial/visuoconstructiva	Preservado	10	90,9
	Alterado	1	9,1
Lenguaje	Preservado	9	81,8
	Alterado	2	18,2



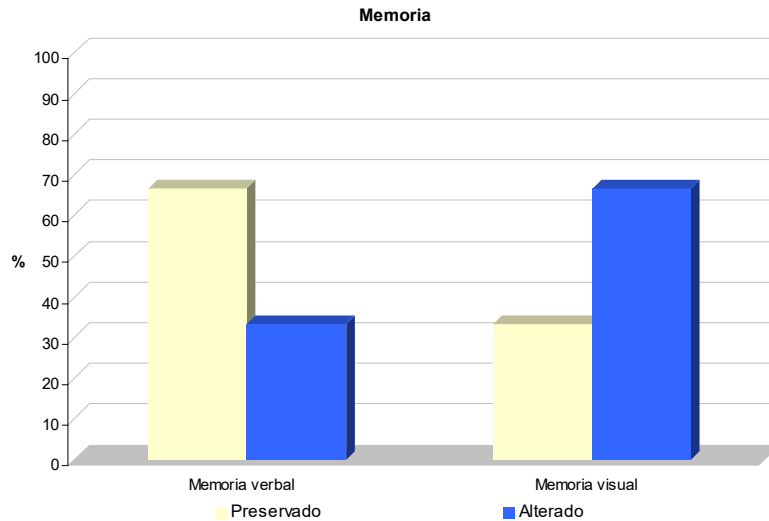
Como se puede apreciar, el dominio que con mayor frecuencia se encuentra alterado es la función ejecutiva (63,6%), seguido de la atención (36,4%) y la memoria (27,3%). En cuanto a las funciones ejecutivas, se objetiva alteración predominante en capacidad de abstracción (71,4%) y flexibilidad cognitiva (71,4%), y en menor proporción en memoria operativa (42,9%) y capacidad de planificación (42,9%). Dos pacientes (28,6%) presentan también baja fluencia verbal fonética. En ningún paciente se aprecia alteración en la capacidad de inhibición.

Funciones ejecutivas			
		Frecuencia	%
Memoria operativa	Preservado	4	57,1
	Alterado	3	42,9
Capacidad de abstracción	Preservado	2	28,6
	Alterado	5	71,4
Capacidad de planificación	Preservado	4	57,1
	Alterado	3	42,9
Flexibilidad cognitiva	Preservado	2	28,6
	Alterado	5	71,4
Fluencia verbal fonética	Preservado	5	71,4
	Alterado	2	28,6
Capacidad de inhibición	Preservado	7	100,0
	Alterado	-	-



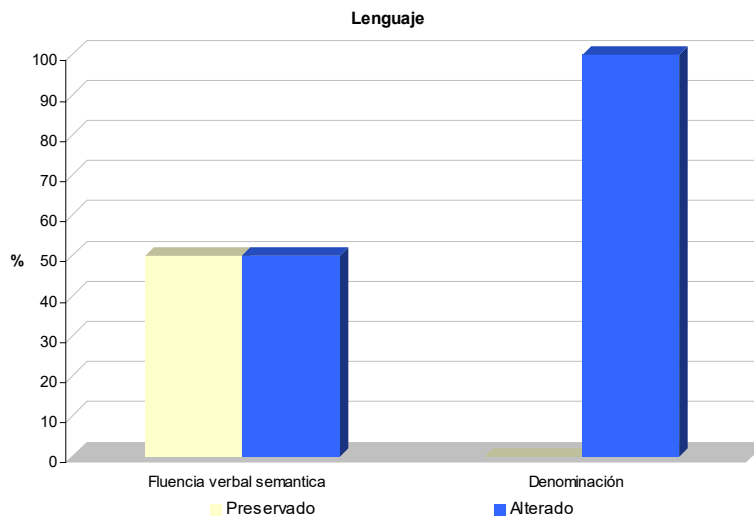
De los 3 pacientes que presentan alteración en memoria, 2 presentan alteración en memoria visual (66,7%) y 1 en memoria verbal (33,3%).

Memoria			
		Frecuencia	%
Memoria verbal	Preservado	2	66,7
	Alterado	1	33,3
Memoria visual	Preservado	1	33,3
	Alterado	2	66,7



De los 2 pacientes que presentan alteración en lenguaje, ambos presentan puntuaciones alteradas en denominación y uno de ellos también en fluencia verbal semántica.

Lenguaje			
		Frecuencia	%
Fluencia verbal semántica	Preservado	1	50,0
	Alterado	1	50,0
Denominación	Preservado	-	-
	Alterado	2	100,0



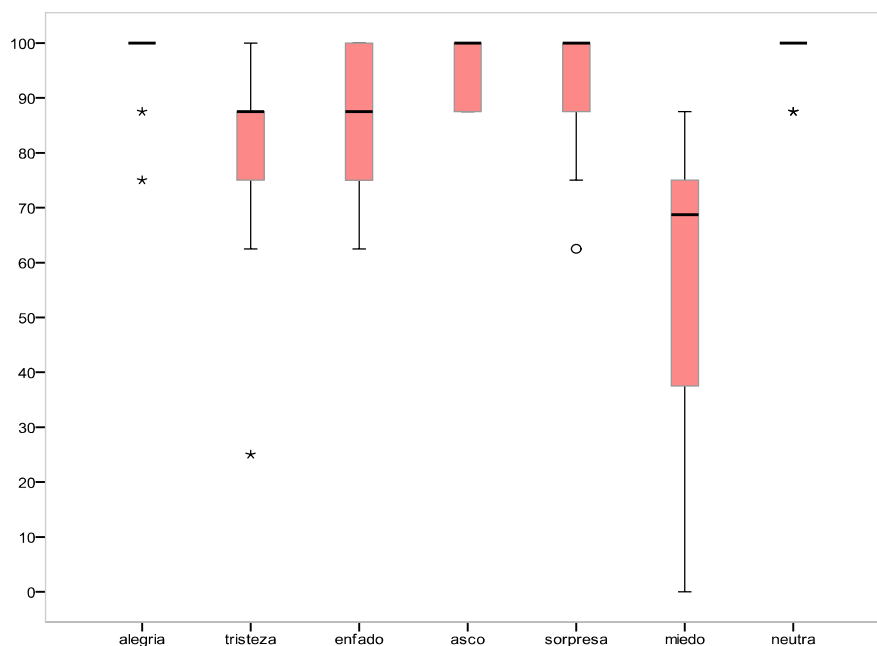
Cognición social:

Ningún paciente presenta alteración en la capacidad de empatía, evaluada mediante la versión abreviada del Hinting task adaptada al español.

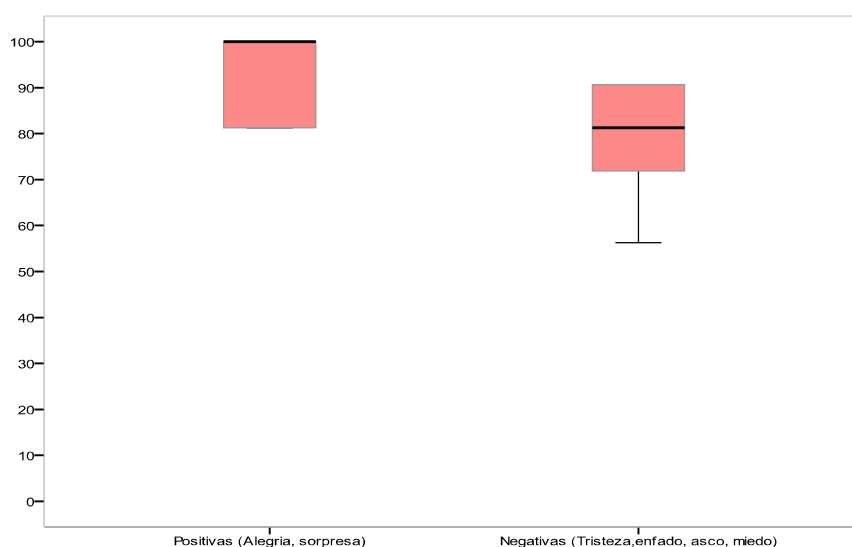
En la prueba de Evaluación del Reconocimiento de las Emociones, uno de los pacientes presenta tan sólo un 28,5% de acierto en la categoría “neutra” por lo que, ante la sospecha de que dicho paciente presente un déficit en el reconocimiento de rasgos faciales, se ha extraído para realizar el análisis con la finalidad de no sesgar los resultados en procesamiento emocional.

Tras valorar el porcentaje de acierto en el reconocimiento de cada emoción, se objetiva que las emociones que peor reconocen los pacientes son el miedo, la tristeza y el enfado, apreciando en general mejor reconociendo de las emociones positivas que de las negativas.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>
Alegría	10	75,0	100,0	100,00 (3,1)	96,25 (8,44)
Tristeza	10	25,0	100,0	87,50 (15,6)	77,50 (21,08)
Enfado	10	62,5	100,0	87,50 (25,0)	87,50 (13,18)
Asco	10	87,5	100,0	100,00 (12,5)	96,25 (6,04)
Sorpresa	10	62,5	100,0	100,00 (15,6)	91,25 (13,24)
Miedo	10	0,0	87,5	68,75 (40,6)	55,00 (28,38)
Neutra	10	87,5	100,0	100,00 (3,1)	97,50 (5,27)

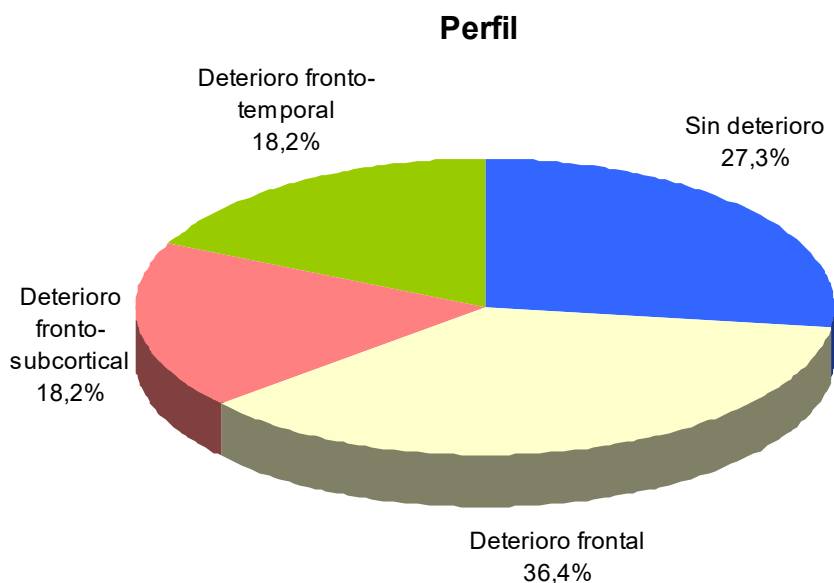


	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>
Positivas (alegría, sorpresa)	10	81,3	100,0	100,00 (18,75)	93,75 (8,84)
Negativas (tristeza, enfado, asco, miedo)	10	56,3	90,6	81,25 (21,88)	79,06 (12,68)



En función de los resultados del estudio neuropsicológico se detectan 4 pacientes cuyas alteraciones son compatibles con un deterioro cognitivo de tipo frontal (36,4%), 2 pacientes con un perfil de deterioro de tipo fronto-subcortical (18,2) y 2 pacientes con un perfil de deterioro de tipo fronto-temporal (18,2%). En 3 pacientes no se aprecian alteraciones cognitivas (27,3%).

	Perfil	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sin deterioro	3	27,3
Deterioro frontal	4	36,4
Deterioro fronto-subcortical	2	18,2
Deterioro fronto-temporal	2	18,2
Total	11	100,0

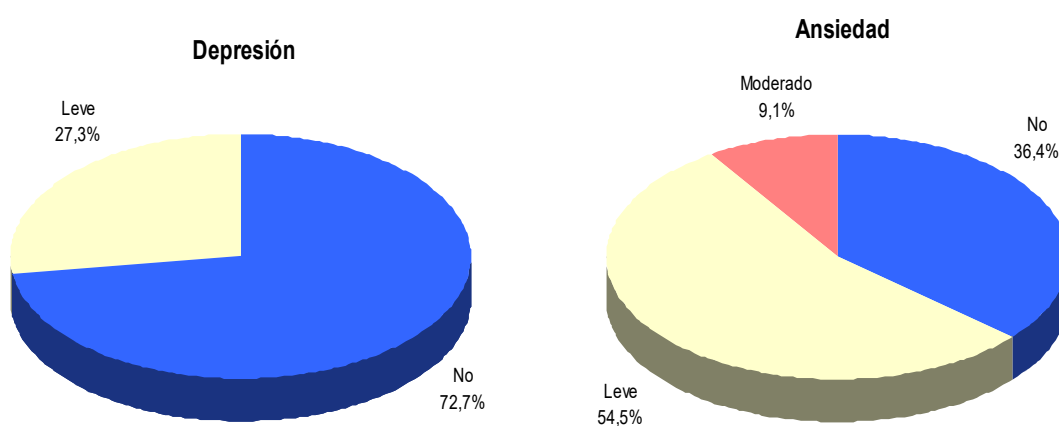


- **ESTADO EMOCIONAL:**

Tan sólo 4 pacientes (36,4%) no presentan alteración del estado emocional.

En 3 pacientes (27,3%) se detecta sintomatología depresiva en grado leve, en 6 (54,5%) sintomatología ansiosa en grado leve y en 1 (9,1%) ansiedad en grado moderado.

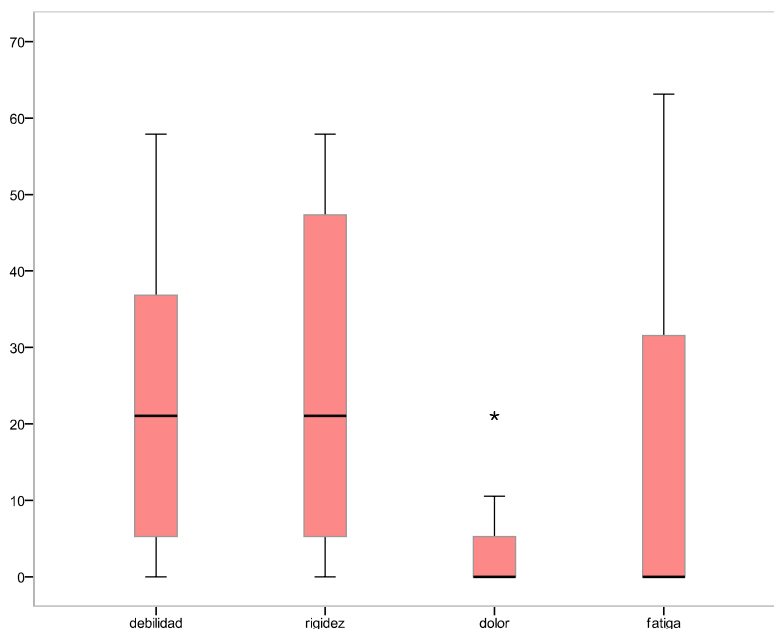
Tres pacientes (27,3%) asocian sintomatología ansiosa y depresiva.



- **CALIDAD DE VIDA:**

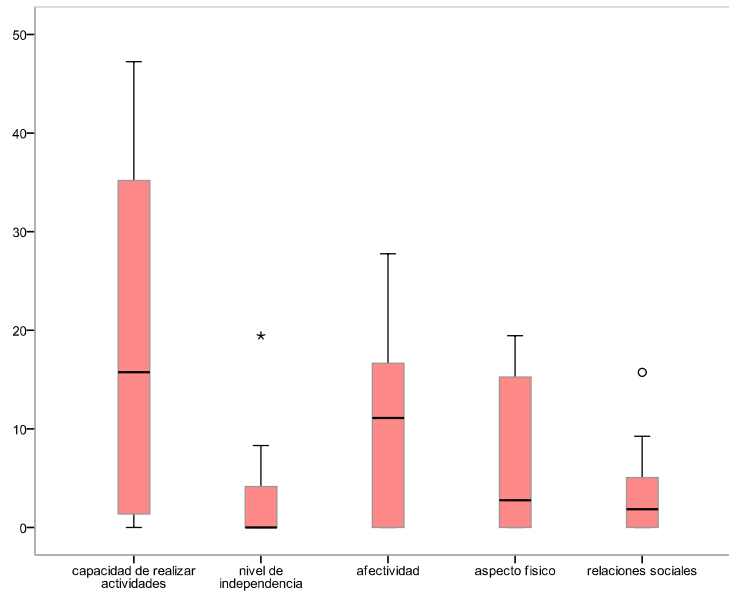
Según el perfil aportado por el cuestionario INQoL, los síntomas que más intervienen el deterioro de la calidad de vida son la debilidad y la rigidez.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>
Debilidad	11	0	57,89	21,05 (36,84)	22,96 (19,30)
Rigidez	11	0	57,89	21,05 (52,63)	26,31 (23,77)
Dolor	11	0	21,05	0,00 (10,52)	4,78 (8,63)
Fatiga	11	0	63,15	0,00 (31,57)	17,22 (22,21)



En todos los dominios de la vida explorados se aprecia deterioro a causa de la enfermedad muscular, si bien, la mayor repercusión de la enfermedad se da en la capacidad para la realización de actividades seguido de la afectividad/estado emocional.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>
Capacidad de realizar actividades	11	0	47,22	15,74 (40,74)	20,15 (18,62)
Nivel de independencia	11	0	19,44	0,00 (5,55)	3,53 (5,97)
Afectividad	11	0	27,77	11,10 (19,44)	9,85 (10,71)
Aspecto físico	11	0	19,44	2,77 (16,66)	8,08 (8,46)
Relaciones sociales	11	0	15,74	1,85 (6,48)	3,79 (4,99)



ESTUDIO ANALÍTICO:

- **SEGÚN EL NÚMERO DE REPETICIONES DEL TRIPLETE CTG:**

Inteligencia general:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Inteligencia general</i>	Nº Repeticiones						Total	
	<100		≥100-<500		≥500			
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Bajo	1	33,3	-	-	2	40,0	3	27,3
Normal	2	66,7	2	66,7	2	40,0	6	54,5
Alto	-	-	1	33,3	1	20,0	2	18,2
Total	3	100,0	3	100,0	5	100,0	11	100,0

Velocidad de procesamiento:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Velocidad de procesamiento</i>	Nº Repeticiones						Total	
	<100		≥100-<500		≥500			
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Preservado	3	100,0	3	100,0	4	80,0	10	90,9
Alterado	-	-	-	-	1	20,0	1	9,1
Total	3	100,0	3	100,0	5	100,0	11	100,0

Dominios cognitivos:

No se demuestran diferencias estadísticamente significativas en el número de dominios cognitivos alterados en función del número de tripletes CTG, $p=0,266$.

Nº dominios alterados	Nº Repeticiones									Sig. Kruskal-Wallis
	<100			≥100-<500			≥500			
	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	
	3	2,0 (-)	1,3 (1,2)	3	1,0 (-)	0,7 (0,6)	5	2,0 (2,5)	2,2 (1,5)	0,266

No se puede valorar si existen diferencias estadísticamente significativas en los distintos dominios cognitivos estudiados en función del número de repeticiones del triplete CTG por escasez de datos en alguna categoría.

		Nº Repeticiones							
		<100		≥100-<500		≥500		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Atención	Preserv.	1	33,3	3	100,0	3	60,0	7	63,6
	Alterado	2	66,7	-	-	2	40,0	4	36,4
Memoria	Preserv.	2	66,7	3	100,0	3	60,0	8	72,7
	Alterado	1	33,3	-	-	2	40,0	3	27,3
Funciones ejecutivas	Preserv.	2	66,7	1	33,3	1	20,0	4	36,4
	Alterado	1	33,3	2	66,7	4	80,0	7	63,6
Capacidad visuoespacial/visuoconstructiva	Preserv.	3	100,0	3	100,0	4	80,0	10	90,9
	Alterado	-	-	-	-	1	20,0	1	9,1
Lenguaje	Preserv.	3	100,0	3	100,0	3	60,0	9	81,8
	Alterado	-	-	-	-	2	40,0	2	18,2

Empatía:

No se puede realizar la prueba ya que sólo hay datos en una categoría.

Empatía		Nº Repeticiones							
		<100		≥100-<500		≥500		Total	
		n	%	N	%	n	%	n	%
Preservado		3	100,0	3	100,0	5	100,0	11	100,0
Alterado		-	-	-	-	-	-	-	-
Total		3	100,0	3	100,0	5	100,0	11	100,0

Procesamiento emocional:

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en procesamiento emocional en función del número de repeticiones del triplete CTG, p-valor >0,05.

Procesamiento emocional	Nº Repeticiones									Sig. Kruskal-Wallis
	<100			≥100-<500			≥500			
	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	
Positivas	2	81,3 (-)	81,3 (0,0)	3	100,0 (-)	93,8 (10,8)	5	100,0 (3,1)	98,8 (2,8)	0,113
Negativas	2	70,3 (-)	70,3 (15,5)	3	90,6 (-)	89,6 (1,8)	5	81,3 (21,9)	76,3 (13,0)	0,117

Al analizar las diferentes emociones por separado, se objetivan diferencias estadísticamente significativas en función del número de repeticiones del triplete CTG en el reconocimiento de la categoría “alegría”, p-valor=0,0022 ($\leq 0,05$). Tras realizar el test de comparaciones múltiples, se concluye que los grupos entre los que las diferencias son significativas son “ ≤ 100 repeticiones” con “ $>100-<500$ repeticiones” y “ ≥ 500 repeticiones”. Con p-valor de 0,029 se objetiva que el grupo de “ ≤ 100 repeticiones” toma valores más bajos que el grupo de “ $>100-<500$ ”, y con p-valor de 0,015 se objetiva que el grupo de “ ≤ 100 repeticiones” toma valores más bajos que el grupo de “ ≥ 500 repeticiones”.

Procesamiento emocional	Nº Repeticiones									Sig. Kruskal-Wallis
	<100			≥100-<500			≥500			
	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	
Alegría	2	81,3 (-)	81,3 (8,8)	3	100,0 (-)	100,0 (0,0)	5	100,0 (-)	100,0 (0,0)	0,022
Tristeza	2	50,0 (-)	50,0 (35,4)	3	87,5 (-)	91,7 (7,2)	5	87,5 (18,8)	80,0 (11,2)	0,083
Enfado	2	81,3 (-)	81,3 (8,8)	3	100,0 (-)	95,8 (7,2)	5	87,5 (31,3)	85,0 (16,3)	0,400
Asco	2	100,0 (-)	100,0 (0,0)	3	100,0 (-)	95,8 (7,2)	5	100,0 (12,5)	95,0 (6,8)	0,750
Sorpresa	2	81,3 (-)	81,3 (8,8)	3	100,0 (-)	87,5 (21,7)	5	100,0 (6,3)	97,5 (5,6)	0,159
Miedo	2	50,0 (-)	50,0 (35,4)	3	75,0 (-)	75,0 (12,5)	5	37,5 (56,3)	45,0 (31,4)	0,410
Neutra	2	93,8 (-)	93,8 (8,8)	3	100,0 (-)	100,0 (0,0)	5	100,0 (6,3)	97,5 (5,6)	0,667

Ansiedad:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Ansiedad</i>	N° Repeticiones							
	<100		≥100-<500		≥500		Total	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	1	33,3	1	33,3	2	40,0	4	36,4
Leve	1	33,3	2	66,7	3	60,0	6	54,5
Moderado	1	33,3	-	-	-	-	1	9,1
Total	3	100,0	3	100,0	5	100,0	11	100,0

Depresión:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Depresión</i>	N° Repeticiones							
	<100		≥100-<500		≥500		Total	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	2	66,7	2	66,7	4	80,0	8	72,7
Leve	1	33,3	1	33,3	1	20,0	3	27,3
Total	3	100,0	3	100,0	5	100,0	11	100,0

- **SEGÚN EL GRADO DE AFECTACIÓN MUSCULAR EVALUADO MEDIANTE LA ESCALA MIRS:**

Inteligencia general:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Inteligencia general</i>	MIRS									
	1		2		3		4		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Bajo	1	50,0	1	25,0	1	25,0	-	-	3	27,3
Normal	1	50,0	2	50,0	3	75,0	-	-	6	54,5
Alto	-	-	1	25,0	-	-	1	100,0	2	18,2
Total	2	100,0	4	100,0	4	100,0	1	100,0	11	100,0

<i>Inteligencia general</i>	MIRS					
	1-2		3-4		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Bajo	2	33,3	1	20,0	3	27,3
Normal	3	50,0	3	60,0	6	54,5
Alto	1	16,7	1	20,0	2	18,2
Total	6	100,0	5	100,0	11	100,0

Velocidad de procesamiento:

Velocidad de procesamiento	MIRS									
	1		2		3		4		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Preservado	2	100,0	3	75,0	4	100,0	1	100,0	10	90,9
Alterado	-	-	1	25,0	-	-	-	-	1	9,1
Total	2	100,0	4	100,0	4	100,0	1	100,0	11	100,0

Tras agrupar los valores de la escala MIRS en afectación leve (MIRS 1 y 2) y grave (MIRS 3 y 4) por no haber datos suficientes para poder realizar el análisis según las 4 categorías de afectación, no se detecta asociación entre la velocidad de procesamiento de la información y el grado de afectación en la escala MIRS, p-valor=1.

Velocidad de procesamiento	MIRS						Significación Fisher
	1-2		3-4		Total		
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	
Preservado	5	83,3	5	100,0	10	90,9	1,000
Alterado	1	16,7	-	-	1	9,1	
Total	6	100,0	5	100,0	11	100,0	

Dominios cognitivos:

Nº dominios alterados	MIRS										
	1			2			3			4	
	<i>N</i>	Mediana (RIC)	Media (DT)	<i>N</i>	Mediana (RIC)	Media (DT)	<i>N</i>	Mediana (RIC)	Media (DT)	<i>N</i>	Valor
2	2	1,0 (-)	1,0 (1,4)	4	1,5 (3,6)	1,8 (1,7)	4	2,0 (1,5)	2,0 (0,8)	1	0

Tampoco existen diferencias significativas en el número de dominios alterados en función del grado de afectación muscular, p-valor=0,831.

Nº dominios alterados	MIRS						Significación U Mann-Whitney
	1-2			3-4			
	<i>N</i>	Mediana (RIC)	Media (DT)	<i>N</i>	Mediana (RIC)	Media (DT)	
6	6	1,5 (2,5)	1,5 (1,5)	5	2,0 (2,0)	1,6 (1,1)	0,831

No se puede realizar el análisis para evaluar si existen diferencias en los distintos dominios alterados según el grado de afectación muscular ante la falta de datos en algunas categorías.

		MIRS									
		1		2		3		4		Total	
		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Atención	Preserv.	1	50,0	2	50,0	3	75,0	1	100,0	7	63,6
	Alterado	1	50,0	2	50,0	1	25,0	-	-	4	36,4
Memoria	Preserv.	1	50,0	4	100,0	2	50,0	1	100,0	8	72,7
	Alterado	1	50,0	-	-	2	50,0	-	-	3	27,3
Funciones ejecutivas	Preserv.	2	100,0	1	25,0	-	-	1	100,0	4	36,4
	Alterado	-	-	3	75,0	4	100,0	-	-	7	63,6
Capacidad visuoespacial/visuoconstructiva	Preserv.	2	100,0	3	75,0	4	100,0	1	100,0	10	90,9
	Alterado	-	-	1	25,0	-	-	-	-	1	9,1
Lenguaje	Preserv.	2	100,0	3	75,0	3	75,0	1	100,0	9	81,8
	Alterado	-	-	1	25,0	1	25,0	-	-	2	18,2

Tras agrupar los datos, tampoco se objetiva asociación.

		MIRS						Significación Fisher
		1-2		3-4		Total		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Atención	Preserv.	3	50,0	4	80,0	7	63,6	0,545
	Alterado	3	50,0	1	20,0	4	36,4	
Memoria	Preserv.	5	83,3	3	60,0	8	72,7	0,545
	Alterado	1	16,7	2	40,0	3	27,3	
Funciones ejecutivas	Preserv.	3	50,0	1	20,0	4	36,4	0,545
	Alterado	3	50,0	4	80,0	7	63,6	
Capacidad visuoespacial/visuoconstructiva	Preserv.	5	83,3	5	100,0	10	90,9	1,000
	Alterado	1	16,7	-	-	1	9,1	
Lenguaje	Preserv.	5	83,3	4	80,0	9	81,8	1,000
	Alterado	1	16,7	1	20,0	2	18,2	

Empatía:

No se puede realizar la prueba ya que sólo hay datos en una categoría.

<i>Empatía</i>		MIRS									
		1		2		3		4		Total	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Preservado	2	100,0	4	100,0	4	100,0	1	100,0	11	100,0	
Alterado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total	2	100,0	4	100,0	4	100,0	1	100,0	11	100,0	

<i>Empatía</i>	MIRS					
	1-2		3-4		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Preservado	6	100,0	5	100,0	11	100,0
Alterado	-	-	-	-	-	-
Total	6	100,0	5	100,0	11	100,0

Procesamiento emocional:

Al analizar si existe asociación entre el procesamiento de las emociones agrupadas en positivas y negativas y el grado de afectación muscular, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas, p-valor= 0,167 y 0,389.

	MIRS									
	1		2			3			4	
	<i>N</i>	<i>Valor</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	<i>N</i>	<i>Valor</i>
Positivas	1	81,3	4	90,6 (18,8)	90,6 (10,8)	4	100,0 (4,7)	98,4 (3,1)	1	100,0
Negativas	1	59,4	4	89,1 (7,8)	87,5 (4,4)	4	76,6 (28,1)	75,0 (14,7)	1	81,3

<i>Procesamiento emocional</i>	MIRS							Significación U Mann-Whitney
	1-2			3-4				
	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>		
Positivas	5	81,3 (18,8)	88,8 (10,3)	5	100,0 (3,1)	98,8 (2,8)	0,167	
Negativas	5	87,5 (20,3)	81,9 (13,1)	5	81,3 (21,9)	76,3 (13,0)	0,389	

Tampoco se aprecia asociación estadística al analizar las diferentes emociones por separado, p-valores >0,05.

	MIRS									
	1		2			3			4	
	<i>N</i>	<i>Valor</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	<i>N</i>	<i>Valor</i>
Alegria	1	75,0	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	4	100,0 (-)	100,0 (0,0)	1	100,0
Tristeza	1	25,0	4	87,5 (9,4)	84,4 (6,3)	4	81,3 (31,3)	81,3 (16,1)	1	87,5
Enfado	1	87,5	4	93,8 (21,9)	90,6 (12,0)	4	93,8 (31,3)	87,5 (17,7)	1	75,0
Asco	1	100,0	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	1	87,5
Sorpresa	1	87,5	4	87,5 (34,4)	84,4 (18,8)	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	1	100,0
Miedo	1	25,0	4	75,0 (9,4)	78,1 (6,3)	4	37,5 (46,9)	34,4 (25,8)	1	75,0
Neutra	1	87,5	4	100,0 (-)	100,0 (0,0)	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	1	100,0

Procesamiento emocional	MIRS						Significación U Mann-Whitney
	1-2			3-4			
	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	N	Mediana (RIC)	Media (DT)	
Alegría	5	100,0 (18,8)	92,5 (11,2)	5	100,0 (-)	100,0 (0,0)	0,444
Tristeza	5	87,5 (37,5)	72,5 (27,1)	5	87,5 (25,0)	82,5 (14,3)	0,722
Enfado	5	87,5 (18,8)	90,0 (10,5)	5	87,5 (31,3)	85,0 (16,3)	0,794
Asco	5	100,0 (6,3)	97,5 (5,6)	5	100,0 (12,5)	95,0 (6,8)	1,000
Sorpresa	5	87,5 (31,3)	85,0 (16,3)	5	100,0 (6,3)	97,5 (5,6)	0,286
Miedo	5	75,0 (31,3)	67,5 (24,4)	5	37,5 (50,0)	42,5 (28,8)	0,143
Neutra	5	100,0 (6,3)	97,5 (5,6)	5	100,0 (6,3)	97,5 (5,6)	1,000

Ansiedad:

No se puede analizar por escasez de datos en algunas categorías.

Ansiedad	MIRS									
	1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No	1	50,0	1	25,0	1	25,0	1	100,0	4	36,4
Leve	1	50,0	2	50,0	3	75,0	-	-	6	54,5
Moderado	-	-	1	25,0	-	-	-	-	1	9,1
Total	2	100,0	4	100,0	4	100,0	1	100,0	11	100,0

Ansiedad	MIRS					
	1-2		3-4		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	2	33,3	2	40,0	4	36,4
Leve	3	50,0	3	60,0	6	54,5
Moderado	1	16,7	-	-	1	9,1
Total	6	100,0	5	100,0	11	100,0

Depresión:

Depresión	MIRS									
	1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No	2	100,0	1	25,0	4	100,0	1	100,0	8	72,7
Leve	-	-	3	75,0	-	-	-	-	3	27,3
Total	2	100,0	4	100,0	4	100,0	1	100,0	11	100,0

No se aprecia asociación entre la gravedad de la afectación muscular y la presencia de depresión, p-valor =0,182.

<i>Depresión</i>	MIRS						Significación Fisher
	1-2		3-4		Total		
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	
No	3	50,0	5	100,0	8	72,7	0,182
Leve	3	50,0	-	-	3	27,3	
Total	6	100,0	5	100,0	11	100,0	

- **SEGÚN EL FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD:**

Inteligencia general:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Inteligencia general</i>	Fenotipo							
	Infanto-juvenil		Adulto		Tardío		Total	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Bajo	2	50,0	-	-	1	50,0	3	27,3
Normal	1	25,0	4	80,0	1	50,0	6	54,5
Alto	1	25,0	1	20,0	-	-	2	18,2
Total	4	100,0	5	100,0	2	100,0	11	100,0

Velocidad de procesamiento:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Velocidad de procesamiento</i>	Fenotipo							
	Infanto-juvenil		Adulto		Tardío		Total	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Preservado	3	75,0	5	100,0	2	100,0	10	90,9
Alterado	1	25,0	-	-	-	-	1	9,1
Total	4	100,0	5	100,0	2	100,0	11	100,0

Dominios cognitivos:

No se detectan diferencias significativas en el número de dominios cognitivos alterados en función del fenotipo, p-valor=0,889.

N° dominios alterados	Fenotipo											Sig. Kruskal -Wallis	
	Infanto-juvenil				Adulto				Tardío				
	N	Media -na	Media	D.T.	N	Media -na	Media	D.T.	N	Media -na	Media		D.T.
	4	1,5	1,8	1,7	5	2,0	1,6	1,1	2	1,0	1,0	1,4	0,889

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

		Fenotipo							
		Infanto-juvenil		Adulto		Tardío		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Atención	Preserv.	2	50,0	4	80,0	1	50,0	7	63,6
	Alterado	2	50,0	1	20,0	1	50,0	4	36,4
Memoria	Preserv.	4	100,0	3	60,0	1	50,0	8	72,7
	Alterado	-	-	2	40,0	1	50,0	3	27,3
Funciones ejecutivas	Preserv.	1	25,0	1	20,0	2	100,0	4	36,4
	Alterado	3	75,0	4	80,0	-	-	7	63,6
Capacidad visuoespacial/ visuoconstructiva	Preserv.	3	75,0	5	100,0	2	100,0	10	90,9
	Alterado	1	25,0	-	-	-	-	1	9,1
Lenguaje	Preserv.	3	75,0	4	80,0	2	100,0	9	81,8
	Alterado	1	25,0	1	20,0	-	-	2	18,2

Empatía:

Empatía	Fenotipo							
	Infanto-juvenil		Adulto		Tardío		Total	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Preservado	4	100,0	5	100,0	2	100,0	11	100,0
Alterado	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	4	100,0	5	100,0	2	100,0	11	100,0

Procesamiento emocional:

Al existir sólo un dato en el grupo "tardío", se prescindió de dicho grupo para realizar el análisis.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas en el procesamiento emocional de emociones positivas y negativas en función de la forma de presentación de la enfermedad de Steinert, p-valores >0,05.

<i>Procesamiento emocional</i>	Fenotipo						Significación U Mann-Whitney
	Infanto-juvenil			Adulto			
	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	
Positivas	4	100,0 (4,7)	98,4 (3,1)	5	100,0 (18,8)	92,5 (10,3)	0,683
Negativas	4	85,9 (9,4)	85,9 (5,4)	5	81,3 (25,0)	77,5 (13,9)	0,397

Tampoco se aprecia asociación al analizar las seis emociones básicas en función del fenotipo, p-valor >0,05.

<i>Procesamiento emocional</i>	Fenotipo						Significación U Mann-Whitney
	Infanto-juvenil			Adulto			
	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	<i>N</i>	<i>Mediana (RIC)</i>	<i>Media (DT)</i>	
Alegría	4	100,0 (-)	100,0 (0,0)	5	100,0 (6,3)	97,5 (5,6)	1,000
Tristeza	4	87,5 (9,4)	90,6 (6,3)	5	75,0 (18,8)	77,5 (10,5)	0,119
Enfado	4	100,0 (18,8)	93,8 (12,5)	5	87,5 (25,0)	82,5 (14,3)	0,206
Asco	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	5	100,0 (12,5)	95,0 (6,8)	1,000
Sorpresa	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	5	100,0 (31,3)	87,5 (17,7)	0,563
Miedo	4	68,8 (31,3)	62,5 (17,7)	5	75,0 (62,5)	55,0 (36,0)	1,000
Neutra	4	100,0 (9,4)	96,9 (6,3)	5	100,0 (-)	100,0 (0,0)	0,444

Ansiedad:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Ansiedad</i>	Fenotipo							
	Infanto-juvenil		Adulto		Tardío		Total	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	1	25,0	2	40,0	1	50,0	4	36,4
Leve	3	75,0	2	40,0	1	50,0	6	54,5
Moderado	-	-	1	20,0	-	-	1	9,1
Total	4	100,0	5	100,0	2	100,0	11	100,0

Depresión:

No se puede realizar la prueba por escasez de datos en alguna categoría.

<i>Depresión</i>	Fenotipo							
	Infanto-juvenil		Adulto		Tardío		Total	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	3	75,0	3	60,0	2	100,0	8	72,7
Leve	1	25,0	2	40,0	-	-	3	27,3
Total	4	100,0	5	100,0	2	100,0	11	100,0

DISCUSIÓN

Diversos estudios describen la presencia de alteraciones cognitivas en pacientes con Enfermedad de Steinert, tanto en la forma clásica de la enfermedad como en aquellas de presentación al nacimiento, en la infancia y en la juventud. Como indica el artículo de Guordon et al.⁽³⁾, los pacientes con formas congénitas que sobreviven presentan moderada-severa discapacidad intelectual con bajo cociente intelectual, alteraciones del lenguaje, visuoespaciales/visuoconstructivas y de atención, pudiendo asociar o no hiperactividad u otros trastornos como autismo, problemas comunicativos y ansiedad; los pacientes con formas de inicio de la enfermedad en la infancia-juventud presentan dificultades para el aprendizaje, alteraciones visuoespaciales, disfunción ejecutiva y posible sintomatología psiquiátrica; y en la forma del adulto la principal manifestación cognitiva es un síndrome disejecutivo con afectación de funciones ejecutivas, memoria episódica verbal y no verbal y capacidad visuoconstructiva, existiendo también alteración en las habilidades sociales y trastornos de personalidad.

En nuestro trabajo se estudian un total de 11 pacientes de los cuales 4 presentan un fenotipo infanto-juvenil, 2 un fenotipo tardío y 5 se corresponden con la forma clásica de la enfermedad.

Congruente con lo descrito en la literatura, los dos pacientes con fenotipo tardío presentan menos de 100 repeticiones del triplete CTG (52 y 54 repeticiones) y el grado severidad de la afectación muscular es menor (MIRS 1). Cabe resaltar, que también son los pacientes de mayor edad introducidos en el estudio (71 y 73 años), no presentan deterioro de su calidad de vida a causa de la Enfermedad de Steinert y ambos completaron su actividad laboral sin limitaciones estando en la actualidad jubilados tras cumplir los 65 años.

Excepto estos dos pacientes, que como comorbilidades presentan HTA uno de ellos y el otro HTA y dislipemia, ningún otro paciente del estudio presentó comorbilidades que puedan provocar deterioro cognitivo actuando como factor de confusión a la hora de interpretar la etiología del deterioro detectado.

Respecto al resto de pacientes, el número de repeticiones del triplete CTG es muy variable, oscilando entre 80 y 976 repeticiones. Presentan formas de la enfermedad infanto-juveniles y del adulto, y diversidad en el grado de afectación muscular con puntuaciones en la escala MIRS entre 2 y 4. De ellos, 6 son activos laboralmente, 1 se encuentra en situación de desempleo, y 2 presentan una incapacidad laboral permanente a causa de su afectación muscular.

En cuanto a la evaluación cognitiva, en 8 pacientes de los 11 estudiados se aprecia alguna alteración.

Tres pacientes, dos de ellos con fenotipo infanto-juvenil y otro con fenotipo tardío, presentan una inteligencia general baja respecto a la media poblacional según su edad y nivel educativo.

La velocidad de procesamiento de la información se encuentra preservada en todos los pacientes excepto en uno. Dicho paciente se corresponde con una mujer de 22 años que presenta una forma de inicio de la enfermedad infanto-juvenil, con 976 repeticiones del triplete CTG, y sus puntuaciones en inteligencia general se encuentran también por debajo del rango de la normalidad.

De los pacientes en los que se detectan alteraciones cognitivas, la mayoría presentan 2 dominios alterados. Este resultado es similar al descrito en el estudio de Peric et al.⁽²³⁾ en el que los pacientes con DM-1 presentan afectación en aproximadamente 2-3 dominios, si bien, en dicho estudio el déficit cognitivo más prevalente es la afectación de la capacidad visuoespacial (75-86%) seguido de la función ejecutiva (60-79%), mientras que, en nuestro estudio el dominio más frecuentemente alterado es la función ejecutiva (63,6%), seguido de la atención (36,4%), memoria (27,3%), lenguaje (18,2%) y capacidad visuoespacial (9,1%) en último lugar.

Respecto a las funciones ejecutivas, se objetiva afectación predominante en la capacidad de abstracción (71,4%) y flexibilidad cognitiva (71,4%), además de en la capacidad de planificación (42,9%), memoria operativa (42,9%) y en fluencia verbal fonética (28,6%), sin haber detectado alteración en la capacidad de inhibición en ninguno de nuestros pacientes. Estos hallazgos apoyan la existencia de un defecto a nivel prefrontal dorso-lateral ya objetivado previamente en otros estudios como en el de Sistiaga et al.⁽²⁴⁾ Así mismo, en el estudio llevado a cabo por Sistiaga et al. encontraron asociación estadísticamente significativa entre la presencia de alteraciones en la capacidad de planificación y alteraciones visuoconstructivas, pudiendo justificar el déficit en visuoconstrucción en contexto del síndrome disejecutivo y no por alteración en las habilidades visuoespaciales. No obstante, existen estudios de neuroimagen estructural y funcional en pacientes con DM-1 que demuestran alteraciones en el lóbulo parietal de estos pacientes que podrían explicar también las alteraciones visuoconstructivas.^{(25), (26), (27)}

En relación con la memoria, tres pacientes de nuestro estudio presentan alteración, 2 en memoria visual y el tercero en memoria verbal. Según indica el artículo de Kleberg et al.⁽²⁸⁾, las alteraciones en memoria visual se relacionan con la presencia de dificultades en el reconocimiento de rasgos faciales y en la habilidad de recordar caras

descritas previamente en pacientes con DM-1 por este grupo, lo que provoca ansiedad social y tendencia al aislamiento en los pacientes con esta enfermedad.

De los dos pacientes que presentan afectación en el lenguaje, en ambos se encuentra alterada la denominación y en uno de ellos también la fluencia verbal semántica.

En la evaluación de la cognición social, al contrario de lo que se describe en el estudio de Serra et al.⁽²⁹⁾, en ninguno de nuestros pacientes se ha detectado alteración en la capacidad de empatía, si bien, en procesamiento emocional sí que se aprecia en general un peor reconocimiento de las emociones negativas que de las positivas. Resultados similares obtiene el grupo de Kobayakawa et al.⁽³⁰⁾, quienes objetivan un peor rendimiento en procesamiento emocional en pacientes con DM-1 respecto a sujetos sanos, apreciando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el reconocimiento de algunas emociones negativas como disgusto y enfado, mientras que las diferencias en el reconocimiento de emociones positivas entre los grupos no son estadísticamente significativas. Se postula que la alteración en procesamiento emocional se debe a lesiones que afectan al sistema límbico.⁽³⁰⁾

En resumen, teniendo en cuenta los resultados del estudio neuropsicológico realizado en nuestra muestra, 4 pacientes presentan un perfil de deterioro cognitivo de tipo frontal, 2 de tipo fronto-subcortical y 2 de tipo fronto-temporal, apreciando de forma constante en todos los pacientes que presentan deterioro la afectación a nivel frontal.

Respecto a la evaluación emocional, se detecta una alta prevalencia de alteraciones afectivas en nuestros pacientes (63,6%), siendo la ansiedad más prevalente que la depresión (63,6% vs 27,3%). Tres pacientes (27,3%) asocian sintomatología ansiosa y depresiva.

Se ha descrito deterioro de la calidad de vida a causa de la Enfermedad de Steinert.⁽⁶⁾ En nuestros pacientes, constan la debilidad y rigidez como los síntomas más incapacitantes, repercutiendo principalmente en la capacidad para la realización de actividades y a nivel del estado emocional, lo cual es congruente con la elevada prevalencia de ansiedad y depresión en nuestra población.

Al analizar los datos en función del número de repeticiones del triplete CTG, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el número de dominios cognitivos alterados ni al analizar el reconocimiento de emociones positivas y negativas. Únicamente se detectan diferencias estadísticamente significativas al

analizar el reconocimiento de las 6 emociones básicas, en la categoría “alegría”, encontrando que los pacientes con menor número de tripletes reconocen peor esta emoción, paradójicamente al contrario de lo que sería esperable. Consideramos que aunque las diferencias son estadísticamente significativas, no se puede concluir dicha asociación ya que el bajo tamaño muestral, y en concreto el menor número de pacientes en el grupo de “<100 repeticiones” respecto a los otros dos grupos, puede provocar una gran variación de los resultados simplemente con que un sujeto haya presentado un resultado alterado.

En el análisis de los datos en función del grado de afectación muscular según la escala MIRS, no se detectan diferencias significativas entre los distintos grados de afectación en la velocidad de procesamiento de la información, número de dominios cognitivos alterados, procesamiento emocional ni en la prevalencia de depresión.

Al analizar las distintas variables en función del fenotipo de la enfermedad, no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fenotipos en el número total de dominios cognitivos alterados, descripción de dominios cognitivos alterados ni en procesamiento emocional.

Como limitaciones de nuestro estudio cabe señalar el escaso tamaño muestral, por lo que no se pueden extraer conclusiones acerca de la existencia de alteraciones cognitivas específicas o de un patrón de deterioro cognitivo específico en función de las diversas características de la enfermedad (fenotipo, número de tripletes CTG y grado de afectación muscular). Dado que se trata de una enfermedad poco prevalente, no ha sido posible extraer una muestra representativa de la población general reclutando pacientes únicamente de un centro hospitalario, por ello, se pretende ampliar el estudio a todos los hospitales de Aragón con la finalidad de poder extraer datos concluyentes.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con DM-1 pueden presentar alteraciones cognitivas como sintomatología asociada a su enfermedad. En nuestra muestra el 72,7% de los pacientes presentan deterioro cognitivo.
- Aunque típicamente los pacientes con Enfermedad de Steinert clásica presentan una inteligencia general en rango normal, algunos pacientes con fenotipo infantil o juvenil pueden presentar una inteligencia por debajo del rango de la normalidad.
- Los pacientes con alteración cognitiva suelen presentar alrededor de dos dominios afectados.
- Aunque se han descrito alteraciones en todos los dominios cognitivos, el más frecuentemente alterado son las funciones ejecutivas. En nuestra muestra el 63,6% de los pacientes presentan alteración en funciones ejecutivas, principalmente en la capacidad de abstracción, planificación, memoria operativa y flexibilidad mental.
- En cuanto a la disfunción frontal, la alteración de las funciones prefrontales dorso-laterales en los pacientes con Enfermedad de Steinert es una constante en todos los estudios publicados.
- La disfunción ejecutiva repercute en el rendimiento de otros dominios como la memoria y visuopercepción, no obstante, se han descrito mediante estudios de neuroimagen estructural y funcional alteraciones a nivel parietal y temporal que por sí solas podrían justificar la afectación de dichos dominios, además de las alteraciones a nivel frontal, occipital e incluso en el sistema límbico.
- La alteración de la memoria visual se relaciona con un menor reconocimiento de rasgos faciales y dificultad para recordar caras.
- Se han descrito déficits en cognición social en pacientes con DM-1, no obstante, en nuestra muestra ningún paciente presentó alteraciones en empatía aunque sí que apreciamos una posible alteración en procesamiento emocional con menor reconocimiento de las emociones negativas respecto a las positivas en la prueba de PERE.
- Existe una alta prevalencia de trastornos afectivos en los pacientes con Enfermedad de Steinert, siendo los más frecuentes la ansiedad y depresión. En nuestra muestra el 63,6% de los pacientes presenta trastorno emocional, el 36,4% ansiedad y un 27,3% asocian depresión y ansiedad.

- Existe deterioro en la calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Steinert. En nuestra muestra, la debilidad y la rigidez son los síntomas más prevalentes y la principal repercusión de la enfermedad se da en la limitación de la capacidad para realizar actividades y a nivel emocional.
- Las alteraciones cognitivas presentes en los pacientes con DM-1 también intervienen en el deterioro de su calidad de vida. Así pues, las alteraciones en memoria visual se relacionan con dificultades en el reconocimiento facial de las emociones lo cual puede provocar la aparición de ansiedad en los pacientes en situaciones sociales, o la disfunción frontal puede producir una falta de iniciativa o apatía en los pacientes, provocando todo ello tendencia al aislamiento social.
- Debido al escaso tamaño muestral de nuestro estudio no es posible determinar si existe un perfil de deterioro cognitivo específico en los pacientes con DM-1 en función de los distintos aspectos de la enfermedad (número de repeticiones del triplete CTG, gravedad de la afectación muscular y fenotipo), no obstante es una hipótesis que no debe ser descartada por lo que se van a reclutar pacientes de todos los hospitales de Aragón que deseen participar en el estudio para poder extraer conclusiones firmes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852(4): 594-606.
2. Seijas Gómez R, Basterra Jiménez I, Luna Lario P, Tirapu Ustárroz J, Cabada Giadás T, Iridoy Zulet M, Jericó Pascual I, Gargallo Vaamonde A, López Goñi JJ. Estudio descriptivo del perfil neuropsicológico y psicopatológico en pacientes con distrofia miotónica tipo 1. *Rev Neurol*. 2015; 61(12): 529-535.
3. Gourdon G, Meola G. Myotonic Dystrophies: State of the Art of New Therapeutic Developments for the CNS. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 101.
4. Kyoung Yoo W, Ghil Park Y, Chul Choi Y, Mi Kim S. Cortical thickness and white matter integrity are associated with CTG expansion size in myotonic dystrophy type I. *Yonsey Med J*. 2017; 58(4): 807-815.
5. Okkersen K, Buskes M, Groenewoud J, Kessels RPC, Knoop H, van Engelen B, Raaphorst J. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systemic review and meta-analysis. *Cortex*. 2017; 95: 143-155.
6. Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Madzarevic R, Dobricic V, Ralic V, Ilic V, Basta I, Nikolic A, Stefanova E. Significant impact of behavioural and cognitive impairment on quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 126: 76-81.
7. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*. 2001; 56: 336-340.
8. Raven JC, Court JH, Raven JC. Test de Raven - Matrices progresivas. 3º ed. Madrid: Pearson Educación; 2011.
9. Wechsler D. WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos - IV. 1º ed. Madrid: Pearson Educación; 2012.

10. Reitan RM, Wolfson D. TMT. Trail Making Test. Test del trazado de un camino. 1º ed. España: Dwarf Grupo Editorial; 2013.
11. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services; 1982
12. Rey A. L'Examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
13. Rey A. Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. 9º ed. Madrid: TEA ediciones; 2009.
14. Goodglass H, Kaplan E. Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados. 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2005.
15. Benton AL, Hamsher KS, Sivan AB. Multilingual aphasia examination. 3ª ed. Iowa City: AJA Associates; 1995.
16. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. WCST. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. 3ª ed. Madrid: TEA Ediciones; 2009.
17. Golden CJ. Stroop. Test de colores y palabras. 4ª ed. Madrid: TEA Ediciones; 2005.
18. Gil D, Fernández Modamio M, Bengochea R, Arrieta M. Adaptación al español de la prueba de teoría de la mente Hinting Task. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2012; 5(2): 79-88.
19. Gil Sanz D, Fernández Modamio M, Bengochea Seco R, Arrieta Rodríguez M, González Fraile E, Pérez Fuentes G, García Polavieja B, Martín Carrasco M, Gómez de Tojeiro Roce J, Santos Zorrozuía B. PERE: Una nueva herramienta para valorar el reconocimiento de las emociones básicas y su aplicación en la esquizofrenia. Rev Psicopatol Psicol Clin. 2017; 22: 85-93.

20. Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. In *Studies of Anxiety*, Lander, MH. Brit J Psychiatr Spec Pub. 1969; 3: 76-79.
21. Ramos Brieva JC. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. 1986; 14: 324-334.
22. Fagoaga J, Girabent Farrés M, Bagur Calafat C. Traducción y validación de la escala Individualized Neuromuscular Quality of Life para la población española: evaluación de la calidad de vida para personas afectas de enfermedades neuromusculares. *Rev Neurol*. 2017; 64(5): 194-200.
23. Peric S, Rakocevic Stojanovic V, Mandic Stojmenovic G, Ilic V, Kovacevic M, Parojcic A, Pesovic J, Mijajlovic M, Savic Pavicevic D, Meola G. Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurol Sci*. 2017; 38(3): 415-423.
24. Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo MA, Emparanza J, Otaegui D, Poza JJ, Merino JJ, Imaz H, Martí Massó JF, López de Munain A. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1. *Psicol Med*. 2010; 40(3): 487-495.
25. Okkersen K, Monckton DG, Le N, Tuladhar AM, Raaphorst J, van Engelen BGM. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1. A systematic review. *Neurology*. 2017; 89(9): 960-969.
26. Bajrami A, Azman F, Yayla V, Cagirici S, Keskinkilic C, Sozer N. MRI findings and cognitive functions in a small cohort of myotonic dystrophy type 1: Retrospective analyses. *Neuroradiol J*. 2016; 30(1): 23-27.
27. Caso F, Agosta F, Peric S, Rakocevic-Stojanovic V, Copetti M, Kostic VS, Filippi M. Cognitive impairment in Myotonic Dystrophy Type 1 is associated with white matter damage. *PLoS One*. 2014; 9(8): e104697
28. Kleberg JL, Lindberg C, Winblad S. Facial memory deficits in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand*. 2014; 130: 312-318.

29. Serra L, Cercignani M, Bruschini M, Cipolotti L, Mancini M, Silvestri G, Petrucci A, Bucci E, Antonini G, Licchelli L, Spanò B, Giancanelli M, Caltagirone C, Meola G, Bozzali M. "I know that you know that I know": Neural substrates associated with social cognition deficits in DM1 patients. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156901.

30. Kobayakawa M, Tsuruya N, Takeda A, Suzuki A, Kawamura M. Facial emotion recognition and cerebral white matter lesions in myotonic dystrophy type1. *J Neurol Sci*. 2010; 290(1-2): 48-51.

ANEXOS

ANEXO 1:

Proyecto de investigación: “Estudio del perfil neuropsicológico de pacientes con Enfermedad de Steinert”

Investigador principal: Beatriz Pardiñas Barón

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./Dña Con
D.N.I. nº

He sido informado por Dña. Beatriz Pardiñas Barón (Médico Especialista en Neurología), de forma comprensible y detallada, sobre el proyecto de investigación “Estudio del perfil neuropsicológico de pacientes con Enfermedad de Steinert”.

He tenido la oportunidad de realizar preguntas y decido participar de forma libre y voluntaria en dicho estudio, pudiendo abandonarlo libremente sin necesidad de justificación y sin que ello suponga ningún perjuicio para mí.

El tratamiento de mis datos será anónimo y con respeto a mi intimidad, de acuerdo a la ley de protección de datos vigente.

Firmo el presente documento de conformidad para participar en el estudio referido.

En Huesca, ade..... de 2017.

Firma del investigador principal

Firma del participante

ANEXO 2:

CUESTIONARIO

Número de identificación en el estudio:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Grado de escolarización:

- Estudios primarios
- Estudios secundarios/formación profesional de grado medio
- Formación profesional de grado superior
- Estudios universitarios

Profesión:

Situación laboral:

- En activo
- No activo/desempleo
- Incapacidad laboral

Hábito tabáquico:

- Fumador activo
- No fumador
- Exfumador

Factores de riesgo vascular:

- HTA
- Dislipemia
- Diabetes mellitus

Otras comorbilidades:

- Hipotiroidismo
- Otras: (Indicar).....
.....

Tratamiento habitual:.....
.....
.....

Edad de inicio de la enfermedad de Steinert:

Número de repeticiones del triplete CTG: