

Actualización en el tratamiento molecular y farmacológico de la sintomatología motora en la enfermedad de Huntington

Update on molecular and pharmacological treatment of motor symptomatology in Huntington's disease

DEWDNEY, ALEXANDRA¹; MONSALVE, ESTHER¹; BRACHO, ROSANNA²

¹Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

²Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Autor de correspondencia
stefaniadewdney@gmail.com

Fecha de recepción

11/03/2024

Fecha de aceptación

22/04/2024

Fecha de publicación

25/05/2024

Autores

Dewdney, Alexandra
Estudiante de la Carrera de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela
Correo-e: stefaniadewdney@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2306-9812

Monsalve, Esther
Médico Cirujano, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela
Correo-e: abzhy2@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6230-3021

Bracho, Rosanna
Especialista en Neurocirugía. Departamento de Neurocirugía. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela
Correo-e: rosannaneurocirugia@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6526-5179

Citación:

Dewdney, A., Monsalve, E. y Bracho, R. (2024). Actualización en el tratamiento molecular y farmacológico de la sintomatología motora en la enfermedad de Huntington. *GICOS*, 9(2), 183-200
DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2024.09.02.13>



RESUMEN

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo con un patrón de herencia autosómico dominante, de expresividad variable, caracterizado principalmente por alteraciones motoras, movimientos involuntarios de tipo coreico, alteraciones cognitivas, y del comportamiento, para lo cual no existe en la actualidad, un tratamiento curativo o que impida la evolución de la misma, el uso de fármacos, y la terapia molecular, está dirigido a la disminución de los síntomas, aunque no de manera definitiva. El uso de la tetrabenazina ha demostrado mayor eficacia a la hora del manejo de la sintomatología motora en los pacientes con enfermedad de Huntington. Sin embargo, en la actualidad, los abordajes genéticos directos prometen ser el avance de la terapéutica en el control multisintomático de esta enfermedad. Se presenta una revisión narrativa de la enfermedad de Huntington, incluyendo datos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, de diagnóstico y principales opciones terapéuticas moleculares y farmacológicas, para el manejo principalmente de la sintomatología motora, basado en recopilación de estudios y actualizaciones sobre el tema.

Palabras clave: Corea de Huntington, enfermedades neurodegenerativas, terapia genética, cuidados paliativos.

ABSTRACT

Huntington's disease is a neurodegenerative disorder with an autosomal dominant inheritance pattern, of variable expressiveness, characterized mainly by motor disorders, involuntary movements of the choreic type, cognitive and behavioral disorders, for which there is currently no treatment curative or that prevents its evolution, the use of drugs, and molecular therapy, aims to reduce symptoms, although not definitively. A general and systematic review of Huntington's disease is presented, including epidemiological, clinical, pathophysiological, diagnostic data and the main molecular and pharmacological therapeutic options, for the management mainly of motor symptoms, based on a compilation of studies and updates on the subject. The use of tetrabenazine has shown greater efficacy in the management of motor symptoms in these patients. However, at present, direct genetic approaches promise to be the advancement of therapy in the multisymptomatic control of this disease.

Key words: Huntington Disease, neurodegenerative diseases, genetic therapy, palliative care.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante con patrón de transmisión de herencia mendeliana, descrito inicialmente en 1872 por George Huntington al observar junto a su padre y abuelo, la aparición de síntomas similares en tres generaciones de una sola familia. Epidemiológicamente se describe una incidencia de 1-4 casos por millón de habitantes, una prevalencia de 5-10 casos por cada 100.000 habitantes a nivel global y de 0,5-4 por cada 100.000 habitantes en algunos países latinoamericanos incluyendo Venezuela, cuyo foco principal es el estado Zulia (Ramos, 2023; Peña et al., 2004; Agostinho et al., 2013; Castilhos, 2016; Perez-González et al., 2019; Kay et al., 2017; McColgan y Tabrizi, 2018). Se manifiesta sin preferencia de género, entre los 30 y 45 años (aunque pudiera presentarse a partir de los dos años) teniendo un curso de 10 a 20 años desde el diagnóstico hasta un desenlace fatal mayormente (Peña et al., 2004; Agostinho et al., 2013; Myers 2004; Krobitcha et al, 2010).

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas suelen ser de naturaleza motora, presentando característicamente movimientos involuntarios irregulares, generalizados y de amplitud variable denominados “Corea”. Se han descrito algunos otros síntomas motores menos típicos como distonía, rigidez, acatisia, mioclonías, trastornos en la deglución, marcha y el equilibrio, bruxismo, e incluso pérdida de capacidades motoras globales (Bachoud-Lévi et al., 2019; McColgan y Tabrizi, 2018; Ramos, 2023). Entre las alteraciones del comportamiento se describen: apatía, retraimiento y tendencia al mutismo, conservándose intacta la capacidad emocional. El declive cognitivo progresivo abarca fundamentalmente trastornos de la memoria reciente y alteración de la concentración condicionando síntomas psiquiátricos, siendo el más común la depresión. Los casos más severos se presentan en aquellos pacientes cuya manifestación clínica tuviera inicio a edades tempranas (Ramos, 2023; Burnipa et al., 2020; Sharma et al., 2014; Peña et al., 2004; Agostinho et al., 2013).

Fisiopatología

El origen fisiopatológico de la EH es de naturaleza genética, determinándose como causa la presencia de una mutación de expansión del triplete Citosina-Adenina-Guanina (CAG) en la región codificante del primer exón del gen Huntingtina (HTT), localizado en el brazo corto del cromosoma 4p16.3 (Varshini, 2024). Este fenómeno poliglutaminizante modifica la expresión de una proteína relacionada con la función nerviosa: la huntingtina. En condiciones fisiológicas sanas el individuo puede tener entre 15 y 26 repeticiones de este triplete, pero en la EH pueden evidenciarse de 35 a 60 repeticiones. La cantidad de repeticiones del triplete permite clasificar la enfermedad en los siguientes rangos: menos de 35 CAG es una condición normal, más de 40 CAGs producen enfermedades típicas y 36-39 CAG son indeterminados ya que la penetrancia se reduce y no se manifiesta clínicamente (Dickey & La Spada, 2017; Termsarasab, 2019). La expansión del triplete CAG genera principalmente procesos biomoleculares como: disfunción mitocondrial, desregulación transcripcional y participación de la proteína HTT mutante (HTTm) en los procesos de daño del ADN: reparación y condensación de cromosomas (Lokhande et al., 2016), daño oxidativo del ADN en enfermedades de aparición

tardía, y aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el envejecimiento humano (Maiuri et al., 2019).

Anatómicamente, la EH afecta estructuralmente los ganglios basales: el núcleo caudado presenta atrofia en relación directa al grado de evolución de la enfermedad, alterando la población de neuronas espinosas intermedias inhibitoras en el cuerpo estriado (CE) disminuyendo las concentraciones de los neurotransmisores ácido gamma-aminobutírico (GABA), enzima sintética descarboxilada del ácido glutámico (AG), acetilcolina, sustancia P y encefalinas. Esto produce inactivación funcional del Núcleo subtalámico (NST), y disminuye la actividad del Globo Pálido interno y Sustancia negra/pars reticulada (GPi/SNpr). El proceso degenerativo se inicia en la en la subpoblación GABA-encefalina de neuronas del CE, afectando la inhibición del circuito indirecto y causando discinesia. La inhibición excesiva del NST por el Globo Pálido externo (GPe) disminuye la inhibición talámica, lo que aumenta la actividad talamocortical y la aparición de movimientos involuntarios y aleatorios. Durante el proceso neurodegenerativo la afectación del circuito directo (subpoblación GABA-sustancia P) explica la disminución de la corea y la aparición paradójica progresiva de acinesia (Fathi et al., 2022).

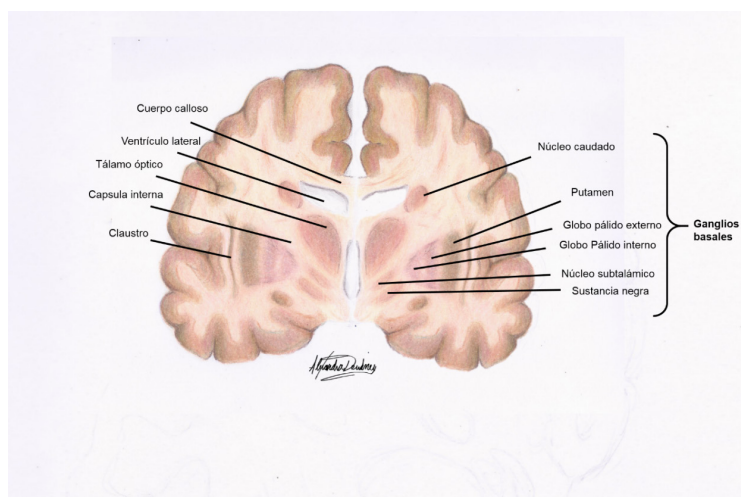


Figura 1. Representación anatómica de los elementos que conforman los ganglios basales en un corte coronal o de Charcot. Fuente: Addams y Victor (2014)

Dadas las características de la HTTm como agregado insoluble y su presentación en conjunto con desequilibrio en la proteína Tau, la EH se plantea como una tautopatía secundaria (Fernández et al., 2014). La proteína Tau tiene una estructura microtubular y cumple funciones de estabilidad axónica regulada mediante fosforilación. Las tautopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades en las que la agregación de proteínas Tau anormales (hiperfosforiladas, truncadas u oligomerizadas) son el principal rasgo neuropatológico (Serra et al., 2021; Gratuze et al., 2016).

También se ha estudiado, el efecto de peroxidación de la membrana lipídica como fuente de lesiones mediadas por radicales libres que dañan directamente las neuronas afectadas con HTTm, una población celular particularmente susceptible. Marcadores clave de este fenómeno se encontraron elevados en los tejidos cerebrales y fluidos corporales de pacientes con enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica (Paul 2022; Di Domenico et al., 2016). Por otra parte, la inhibición de la cadena respiratoria

mitocondrial conduce al aumento de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), seguido de una caída en los niveles de ATP afectando directamente la función metabólica de las neuronas (Jiang et al., 2023).

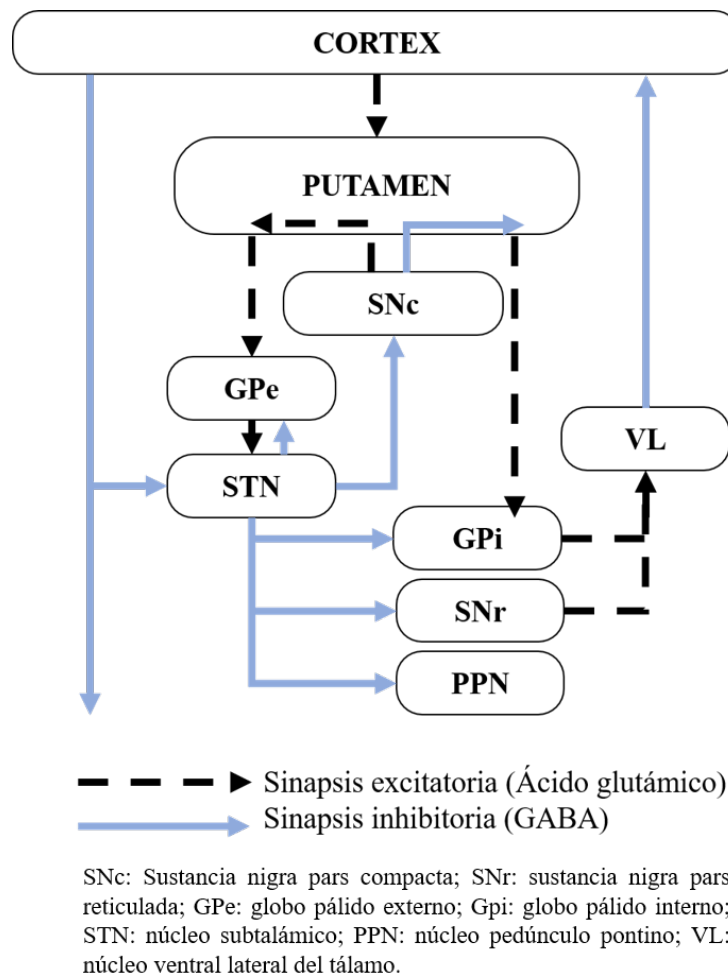


Figura 2. Esquema funcional de los ganglios basales en corea de Huntington

Fuente: Méndez-Herrera (2011).

El estrés oxidativo es uno de los fenómenos estudiados como indicador de importancia en las enfermedades de aparición tardía, como es el caso de la EH. Múltiples anomalías en la bioenergética, dinámica y el control de calidad de las mitocondrias se han asociado con la patogénesis de la EH, y se ha demostrado la interacción existente entre elementos de la red de proteóstasis y la presencia de HTTm (Soares et al., 2019).

En la actualidad, no existe un protocolo definitivo cuya eficiencia esté comprobada sólidamente. Los fármacos utilizados para manejar un paciente con EH son escogidos por el médico tratante en base a criterios clínicos, experiencia profesional, o reportes de casos aislados (Mason et al., 2016; Bachoud-Lévi et al., 2019). Tampoco existe evidencia suficiente que respalde terapia farmacológica específica que prevenga o detenga el avance de la enfermedad (Morsy et al., 2019; Krobitcha et al., 2010; Dauwan et al., 2019). Se plantea entonces la presente revisión, cuyo objetivo es recopilar de forma sistemática información reportada respecto al tratamiento molecular y sintomático actual para el manejo de la EH.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la bibliografía con respecto al tratamiento molecular y sintomático de la EH. Se realizó una búsqueda científica basada en los criterios de valoración y discriminación de información recomendados en la literatura, limitada a un intervalo de tiempo desde el 2018 hasta el 2024, incluyéndose sólo artículos disponibles en texto completo.

Se utilizaron motores de búsqueda y bibliotecas virtuales para sistematizar la combinación de descriptores y operadores: Pubmed, Scielo, BvS, Medline, Sciencedirect. Estos descriptores se extrajeron, de acuerdo a las necesidades de la investigación, del vocabulario estructurado DeCS (Descriptores en ciencias de la salud): “Huntington disease” (Enfermedad de Huntington), “neurotransmitter agents” (agentes neurotransmisores), “product synthesis” (síntesis de productos), “DNA damage” (Daño del ADN), en adición con “Treatment” (Tratamiento). Se combinaron entre sí en los idiomas inglés y español para obtener mayor cantidad de información útil, sus principales resultados fueron: “Huntington disease + neurotransmitter agents” (2018-2023) (51 artículos pubmed); “Huntington disease + product synthesis” (68 artículos), “Huntington disease + DNA damage” (29 artículos). Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión para depurar la información recabada: artículos enfocados en tratamiento de síntomas psicológicos, o manifestaciones psiquiátricas, modelos experimentales en sujetos no humanos no extrapolados hasta la fecha, casos aislados. La cantidad de artículos seleccionados fue de 69, se establecieron categorías en cuanto a tipos de terapia que permitieron delimitar y organizar la presentación de los resultados.

RESULTADOS

Los hallazgos permiten clasificar el tratamiento de la EH en tres grupos: tratamiento molecular, cuyo objetivo es intervenir estructural y metabólicamente en procesos moleculares afectados por la enfermedad; tratamiento de síntomas motores, a través de fármacos anticoreicos principalmente y tratamiento de síntomas no motores; a saber, síntomas cognitivos, de conducta, y psiquiátricos, mediado por fármacos antipsicóticos (Bachoud-Lévi et al., 2019; Ramos, 2023).

Terapia molecular

Neurodegeneración por estrés oxidativo

La disfunción mitocondrial es un aspecto común de las enfermedades neurodegenerativas que tiene su origen en la acumulación de HTTm dentro de las mitocondrias, vulnerabilizando poblaciones neuronales específicas (Osuka et al., 2020; Shefa et al., 2018; Tabassum y Jeong, 2019). El uso de antioxidantes sintéticos dirigidos a mitocondrias previene el daño oxidativo en modelos con EH y retrasa la progresión de la enfermedad. Los marcadores metabólicos de energía están alterados, revelando una relación entre el gen HTTm y la disfunción mitocondrial (Ojalvo-Pacheco et al., 2024). La focalización del daño oxidativo del ADN mitocondrial debido a la bioenergética alterada puede ser una estrategia de tratamiento beneficiosa (Jiang et al., 2023; Osuka et al., 2020). El rastreo de subproductos en los distintos niveles de peroxidación lipídica beneficia el retraso del proceso neurodegenerativo (Tabassum y Jeong, 2019; Maiuri et al., 2019).

Intervención en proteóstasis

Los mecanismos de regulación de proteóstasis, los procesos de ubiquitinización y mecanismos que incluyen chaperones moleculares han sido estudiados como blancos terapéuticos con el fin de modular los errores ocurridos durante la síntesis de proteínas (Momtaz et al., 2020). Dado que las mitocondrias poseen su propia maquinaria de proteóstasis, existe la posibilidad de modular estos elementos gracias a su especificidad (Caron et al., 2018) con el propósito de aumentar su actividad y reducir la agregación de HTTm y su toxicidad. Se han desarrollado inhibidores de proteasas mitocondriales defectuosas para aumentar la actividad de las chaperonas (Labbadia et al., 2017), se incluyen mejoradores de la activación de la respuesta al choque térmico y la modulación directa de chaperones específicos (Soares et al., 2019).

La modulación farmacológica del metabolismo eCB protege las neuronas en modelos de EH. Así, los compuestos que actúan sobre el sistema eCB son neuroprotectores potencialmente útiles, en especial el ácido tetrahydrocannabinólico, que activa los receptores PPAR γ con mayor potencia que sus pares descarboxilados (Calvo Serrano et al., 2018; Cristino et al., 2019; Antonazzo et al., 2019). La neuroprotección por saponinas (glucósidos de esteroides) se considera también prometedora para atenuar los efectos de las enfermedades neurodegenerativas y traumas neurales. Sus mecanismos antioxidantes, modulación de neurotransmisores y factores neurotróficos, antiapoptóticos, antiinflamatorios, atenuantes del influjo de Ca²⁺, además de inhibición de la fosforilación tau y regeneración de redes neuronales, resultan en un efecto neuroprotector (Bilbao y Spanagel, 2022).

La HTTm juega un rol importante en el tráfico vesicular, el transporte del nucleoplasma y transcripción de la modulación, por esta razón se plantea probar el rol de proteínas microtubulares dinámicas en múltiples aspectos de enfermedades neurodegenerativas pudiendo ser un tratamiento para las mismas (Soares et al., 2019).

Regulaciones metabólicas

Las enzimas metabólicas que participan en los procesos exergónicos de las células afectadas por EH se ven alteradas por la desregulación de la vía de señalización canónica WNT/ β -catenina, que juega un papel decisivo en los procesos de regulación, diferenciación, proliferación y muerte celular. La desregulación de GSK-3 β , un inhibidor de la WNT, está implicada en la neurodegeneración. La mejora de la señalización a través de la WNT/ β -catenina pudiera provocarse mediante la hiperfosforilación (Wiedau-Pazos et al., 2009).

Los cambios metabólicos en la EH se relacionan con disminución de la relación ATP/ADP en función del aumento de CAG, lo que demuestra que la producción de ATP proviene solo del glicólisis aeróbico (efecto Warburg) (Jodeiri Farshbaf et al., 2017). Esta regulación defectuosa del metabolismo energético podría promover la muerte de células y progresión de la enfermedad (Vallée et al., 2018). Por tanto, la respiración mitocondrial representa un potencial objetivo terapéutico para la EH. Por ejemplo, el azul de metileno como portador alternativo de electrones mitocondriales (mejorando la respiración mitocondrial) puede reducir fenotipos de comportamiento retrasando la progresión de la enfermedad (Yang et al., 2015).

Homeostasis de adenosina

La adenosina endógena es un regulador de la red bioenergética homeostática y ha sido implicada en la plasticidad neuronal. La adenosina a nivel cerebral está estrechamente controlada por múltiples proteínas que regulan su balance con el ATP extracelular a través de receptores P2. Las células gliales participan en el control del tono de la adenosina cerebral produciéndola a través de ectonucleótidos extracelulares. La CD73, que hidroliza la AMP a adenosina, se encuentra predominantemente en el CE y el GP. La homeostasis de adenosina está afectada en la EH, por lo que la CD73 puede ser blanco molecular de regulación terapéutica (Jamwal y Kumar, 2019). Sin embargo, hay que considerar también la activación de la AMPK, comprobada como factor protector en la población neuronal vulnerable al deterioro en la EH (Fathi et al., 2022).

Neuroprotección mediada por cannabinoides

La regulación homeostática de las células es una de las funciones del sistema endocannabinoide (eCB), se extiende a la capacidad apoptótica además de participar en procesos fisiológicos como nocicepción, inflamación, apetito, estrés y emociones (Vallée et al., 2018). Dada la interacción de los receptores de este sistema con neurotransmisores y neuromoduladores (Dopamina, Glutamato, Serotonina, GABA) se ha estudiado el beneficio del cannabis sobre el SNC (Bilbao y Spanagel, 2022). Los receptores CB1 (principal diana molecular de los eCB y compuestos activos del cannabis) son abundantes en las neuronas del CE. Su presencia como factor protector frente a estímulos citotóxicos mediante el eje CB1/BDNF (Jamwal y Kumar, 2019). Defectos tempranos en estos receptores o su pérdida progresiva han sido identificados precediendo la aparición de la corea en pacientes con EH. Aunque es posible que la estimulación temprana de los receptores CB1 pueda amortiguar su deterioro, es poco probable que funcione en etapas sintomáticas posteriores (Bilbao y Spanagel, 2022).

Células Madre

Se han probado modelos con células madre neurales (CMN) y mesenquimales (CMM), ambos producen resultados clínicos similares y por tanto, pueden utilizarse indistintamente. El tratamiento con CMM puede ser eficaz para aliviar y/o detener los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la EH, su administración mejoró significativamente los resultados neurológicos en modelos con EH (Develati et al., 2019). El principal problema de las tecnologías celulares en la EH tiene que ver con la vía de administración, que suele ser intracerebral. Ninguno de los estudios ha utilizado todavía la vía intravenosa sistémica, debido al temor de que las células no penetren la barrera hematoencefálica en cantidades significativas (Bachoud-Lévi et al., 2021). Respecto a esto, se cree que las CMM pueden ser administradas sistémicamente teniendo tropismo hacia los sitios de lesión. La secreción de Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y Factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), pudieran inducirse modificando genéticamente las CMM previo a su infusión intracerebral. Las CMM son capaces de transferir a otras células los RNA de interferencia (siRNA) y silenciar específicamente el mensajero resultante del alelo mutado del gen de la HTT.

Edición y manipulación genómica

Los mecanismos epigenéticos relacionados con la HTTm son blancos para desarrollo de mecanismos de edición genómica: interacción directa con reguladores epigenéticos, interacción indirecta con reguladores metabólicos de las neuronas que provocan daños en el ADN y su persistencia, e interacción directa con proteínas importantes para la condensación de cromosomas en el ADNr (Caron et al., 2018; McColgan y Tabrizi, 2018). En este sentido las nuevas herramientas de edición de genomas adaptadas del sistema microbiano CRISPR-cas son una poderosa arma terapéutica. El silenciamiento exitoso del gen HTTm con CRISPR-cas llevó a la reversión exitosa de los efectos neurotóxicos en el CE de los modelos con EH. A pesar de esto aún deben ser abordadas importantes cuestiones éticas para su extrapolación a estudios en humanos (Mestre, 2018; Babačić et al., 2019).

Terapia dirigida a la sintomatología motora

Estudios basados en Pridopidina y Deutetrabenazina tienen un desempeño beneficioso para los pacientes. Se cree que la Pridopidina tiene efectos saludables en la actividad dopaminérgica, función motora y en la progresión de la enfermedad (Waters et al., 2018).

En 2018, la Tetrabenazina (TBZ) se convirtió en uno de los descubrimientos con mayor efectividad, esta Benzoquinolizina sintetizada en 1956 se absorbe fácilmente del tracto intestinal y actúa principalmente como un inhibidor reversible de alta afinidad de la recaptación de monoamina de las neuronas presinápticas, así como un bloqueador débil de los receptores postinápticos D2 en dosis altas (Schneider et al., 2021). Este fármaco es usado para el tratamiento de la corea en múltiples ensayos clínicos. Además, es el primer fármaco aprobado por la FDA y el segundo aprobado para el tratamiento de la corea asociada a EH. Tiene un tiempo de vida media largo lo que permite reducir las dosis diarias. Presenta un mejor perfil de efectos secundarios pero las consecuencias de su uso son potencialmente psiquiátricas pudiendo desencadenar depresión y suicidio (Bashir et al., 2018; Dean et al., 2018; Claassen et al., 2019).

Sistema dopaminérgico

Se sugiere que el efecto de los antagonistas de la dopamina en el tratamiento de la corea de Huntington se debe al bloqueo de los receptores D2 postsinápticos. Además de efectos positivos en síntomas coreicos, se sabe que los antagonistas de la dopamina causan efectos adversos debido a la obstrucción de receptores D2, que incluyen discinesias, rigidez, deterioro cognitivo, hipotensión y efectos sedantes. Sin embargo, según un grupo internacional de expertos en EH, los fármacos antipsicóticos constituyen una opción de tratamiento de primera elección en la mayoría de los países norteamericanos y europeos, especialmente cuando éstos presentan síntomas como psicosis, depresión o comportamiento agresivo (Serra et al., 2021). En lo referente a síntomas de rigidez y acinesia la levodopa puede proporcionar alivio temporal y parcial acompañado de fisioterapia (Bachoud-Lévi et al., 2019).

Sistema glutamatérgico

La activación de los receptores de glutamato está estrechamente vinculado a la regulación de la muerte neuronal

en la EH (Kilb y Kirischuk, 2022), su función, por lo tanto, pudiera ser citotóxica o protectora dependiendo del contexto de activación. Fármacos que activen selectivamente las vías pro-supervivencia en lugar de activar la señalización que conduce a la muerte de las células neuronales están aún en desarrollo (Sharma et al., 2023).

Hay pruebas de que la Amantadina (antagonista del glutamato), es eficaz al reducir la corea pero sugiere tener un efecto fármaco-dependiente. Parece ser particularmente efectiva en pacientes jóvenes; sin embargo, ha demostrado empeorar conductas irritables y agresivas en pacientes con EH. Se conocen pocos medicamentos dirigidos a este sistema transmisor de las neuronas GABAérgicas en el cuerpo estriado. Sin embargo, el Baclofen, pudiera actuar en los receptores GABA. Las benzodiacepinas, como el Clonazepam y el Diazepam, pudieran tener un efecto positivo en los signos motores, pero esto se ha reportado en pocos casos (Tabassum y Jeong, 2019).

Sistema colinérgico

El primer tratamiento procolinérgico para la EH fue el precursor de Acetilcolina (ACh), la colina, otra estrategia terapéutica es aumentar los niveles de ACh mediante el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEIs). La Rivastigmina mostró un aumento del rendimiento motor, reducción de corea, aumento de la función cognitiva y reducción de la discapacidad funcional en pacientes con EH lo que sugiere beneficios a largo plazo. El Donepezilo y la Galantamina también presentaron efectos beneficiosos en sintomatología motora, cognitiva y psiquiátrica. Los ICAH pudieran activar el sistema colinérgico antiinflamatorio, lo cual reduce la neuroinflamación asociada a patología de la EH. La activación de receptores muscarínicos también demostró ser beneficioso.

Una estrategia terapéutica alternativa fue usar anticolinérgicos para reducir la corea debido a la sedación producida como efecto secundario tal como en el caso de los antagonistas de mAChR, la Escopolamina, la Benztropina y el Glicopirrolato. Por el contrario, el antagonista del mAChR M1, la Olanzapina, mejoró la función motora y psiquiátrica en pacientes con EH. La intervención terapéutica más prometedora es el aumento del Factor de crecimiento nervioso, que restaura la función óptima de las neuronas colinérgicas del CE y mejora la liberación de ACh sin necesidad de añadir artificialmente colina, AChEI o ligandos mAChR/nAChR (Jamwal y Kumar, 2019; Tabassum y Jeong, 2019). A pesar de esto no existe un enfoque más específico.

Recientemente se ha probado la significancia clínica de la administración de Etilenopropanol mostrando una importante mejoría de las funciones motoras (Morsy et al., 2019).

Una revisión anterior conducida por Mason y colaboradores (2016), aporta el siguiente cuadro en el que se resumen los principales efectos adversos del tratamiento farmacológico para síntomas específicos.

Tabla 1. *Fármacos usados actualmente en la práctica clínica para el tratamiento de síntomas motores en la enfermedad de Huntington*

Medicamentos	Sintomatología	Efectividad	Efecto adverso
Tetrabenazina	Motora (Síntomas coreicos)	+++	Leve
Antagonistas de la dopamina	Motora	+	Sedación
Amadantina	Motora	+	Farmacodependencia
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEIs)	Motora y no motora (cognitiva y psiquiátrica)	+	Sedación y función psiquiátrica
Creatina y Coenzima Q10	No motora (cognitiva)	+	Irritabilidad y función psiquiátrica
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o noradrenalina	No motora (psiquiátrica)	+	Náuseas y fatiga

Fuente: Mason y Barker (2016).

La terapia adicional con ejercicio físico en pacientes con trastornos cerebrales crónicos tiene un efecto mediano en la calidad de vida y efecto benéfico en los síntomas depresivos, con una correlación positiva entre dosis respuesta. La evidencia de la eficacia en la cognición es pequeña, pero clínicamente relevante, la terapia de ejercicios complementarios debe considerarse una parte esencial del tratamiento (Dauwan et al., 2019; Yu et al., 2019). En concordancia con esto, la fisioterapia tanto pasiva como activa es recomendada como medida preventiva para mantener el rango de movimiento de las articulaciones, limitar las deformidades posturales y musculoesqueléticas y, prevenir el desarrollo de contracturas (Bachoud-Lévi et al, 2019).

Terapia dirigida a sintomatología no motora

Terapia hacia los síntomas cognitivos y psiquiátricos

Se sabe que los componentes activos no tóxicos encontrados en los recursos naturales pudieran corregir anormalidades bioquímicas, metabólicas y de comportamiento. Los agentes beneficiosos encontrados incluyen la Remacemida, el Riluzol, el ácido a-lipoico, ácidos grasos esenciales, creatina y la coenzima Q10 (Tóth et al., 2021). Éstos últimos producen resultados beneficiosos en la sintomatología cognitiva de la EH, además de otros beneficios que posicionan la Co-enzima Q10 en fase II de ensayo clínico.

Las características psiquiátricas de la EH pueden ser difíciles de diagnosticar de forma precoz. Trastornos como la depresión suelen aparecer aproximadamente 10 años antes de los síntomas motores, haciendo un segundo pico al manifestarse estos últimos (Manzanedo y Ortiz, 2018). Los trastornos cognitivos y psiquiátricos de la EH suelen tratarse con compuestos disponibles para depresión, psicosis y demencia. Es frecuente el uso de Venlafaxina e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) o de Noradrenalina (Bachoud-Lévi et al., 2019). La Fluoxetina y el Citalopram demostraron una mejora significativa en síntomas depresivos.

Los síntomas psicóticos pueden ser manejados usando agentes estándar, siendo las terapias más comunes el Citalopram y la Olanzapina (Caron et al., 2018; McColgan y Tabrizi, 2018; Tabassum y Jeong, 2019).

CONCLUSIONES

Es evidente que la terapia molecular engloba la atención científica en cuanto a avances relacionados con el tratamiento de la EH, pudiéndose categorizar en enfoques relacionados con estrés oxidativo, la intervención en proteostasis (relacionándose directamente con la síntesis y aglomeración de HTTm), regulación del metabolismo neuronal y glial, y en menor proporción estudios respecto a la homeostasis de adenosina, edición y manipulación genética, neuromodulación, y uso de células madre. (Dickey y La Spada, 2018).

El tratamiento de síntomas no motores ha sido poco estudiado, dado que los síntomas más comunes como la depresión se tratan con medicamentos rutinarios para otras patologías. Recientemente la terapia aplicada con sustancias químicas naturales como la coenzima Q10 y la creatinina han demostrado ser opciones de tratamiento prometedoras y específicas.

Finalmente, los hallazgos con mayor relevancia concluyeron que el tratamiento más efectivo para los síntomas motores de la EH es la TBZ y en caso de no obtenerse una respuesta favorable pudiese recurrirse a otras opciones como la Olanzapina. Así mismo, se han encontrado resultados favorables en estudios con Etilenopropanol complementando con terapias alternativas como el ejercicio físico y la terapia de baile para síntomas menos severos.

La mayoría de los resultados obtenidos en la bibliografía estudiada son producto de ensayos clínicos de fase II, hacen falta estudios a fin de comprobar la eficacia de estos tratamientos en seres humanos con EH.

No existe un paciente típico con EH, mejorar la atención al final de la vida es un reto moderno que requiere la formación y dedicación de profesionales de la salud en cuidados paliativos y el desarrollo de políticas específicas pertinentes para la atención óptima de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Agostinho, L. A., dos Santos, S. R., Alvarenga, R. M. & Paiva, C. L. (2013). A systematic review of the intergenerational aspects and the diverse genetic profiles of Huntington's disease. *Genetics and Molecular Research*, 1974-1981. DOI: 10.4238/2013.
- Antonazzo, M., Botta, M., Bengoetxea, H., Ruiz-Ortega, J. Á., y Morera-Herreras, T. (2019). Therapeutic potential of cannabinoids as neuroprotective agents for damaged cells conducting to movement disorders. *International Review of Neurobiology*, 229-257. DOI: 10.1016/bs.irm.2019.06.012
- Ayala-Peña, S. (2013). Role of oxidative DNA damage in mitochondrial dysfunction and Huntington's disease pathogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 102-110. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.017
- Babačić, H., Mehta, A., Merkel, O. y Schoser, B. (2019). CRISPR-cas gene-editing as plausible treatment of neuromuscular and nucleotide-repeat-expansion diseases: A systematic review. *PLoS One*, 1-32. DOI: 10.1371/journal.pone.0212198

- Bamburg, J. R., Bernstein, B. W., Davis, R. C., Flynn, K. C., Goldsbury, C., Jensen, J. R., Maloney, M. T., Marsden, I. T., Minamide, L. S., Pak, C. W., Shaw, A. E., Whiteman, I. & Wiggan, O. (2010). ADF/Cofilin-Actin Rods in Neurodegenerative Diseases. *Current Alzheimer Research.*, 7(3), 241-250. DOI: 10.2174/156720510791050902
- Burgunder, J.M. (2019). International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Frontiers in Neurology*, 1-18. DOI: 10.3389/fneur.2019.00710 <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2019.00710/full>
- Bachoud-Lévi, A. C., Massart, R. y Rosser, A. (2021). Cell therapy in Huntington's disease: Taking stock of past studies to move the field forward. *Stem Cells*, 39(2), 144. <https://doi.org/10.1002/STEM.3300>
- Bashir, H. y Jankovic, J. (2018). Deutetrabenazine for the treatment of Huntington's chorea. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 1-20. DOI: 10.1080/14737175.2018.1500178
- Bilbao, A. y Spanagel, R. (2022). Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-022-02459-1>
- Blázquez, C., Chiarlone, A., Bellocchio, L. Resel, E., Pruunsild, P., García-Rincón, D., Sendtner, M., Timmusk, T., Lutz, B., Galve-Roperh I., & Guzmán, M. (2015). The CB1 cannabinoid receptor signals striatal neuroprotection via a PI3K/Akt/mTORC1/BDNF pathway. *Cell Death and Differentiation*, 1-12. DOI: 10.1038/cdd.2015.11.
- Braun, R. J. & Westermann, B. (2017). With the Help of MOM: Mitochondrial Contributions to Cellular Quality Control. *Trends in Cell Biology*, 27. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.02.007.
- Burnipa, E., Wallacea, E., Gozdzikowska, K., y Huckabeea, M.-L. (2020). A Systematic Review of Rehabilitation for Corticobulbar Symptoms in Adults with Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 1-12. DOI: 10.3233/JHD-190384.
- Caron, N. S., Dorsey, E. R., y Hayden, M. R. (2018). Therapeutic approaches to huntington disease: From the bench to the clinic. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 17, Issue 10, pp. 729–750). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.133>
- Castilhos R.M., A. M. (2016). Genetic aspects of Huntington's disease in Latin America. A systematic review. *Clinical Genetics*, 295-303. DOI: 10.1111/cge.12641
- Castilhos, R. M., Augustin, M. C., Dos Santos, J. A., Pedroso, J. L., Barsottini, O., Saba, R., Jardim, L. B. (2020). Free carnitine and branched chain amino acids are not good biomarkers in Huntington's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 81-87. DOI: 10.1590/0004-282X20190152
- Claassen, D. O., Philbin, M. & Car, B. (2019). Deutetrabenazine for tardive dyskinesia and chorea associated with Huntington's disease: a review of clinical trial data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1-14. DOI: 10.1080/14656566.2019.1674281.
- Coppen, E. M. & Roos, R. A. (2017). Current Pharmacological Approaches to Reduce Chorea in Huntington's Disease. *Drugs*, 77, 29-46. DOI: 10.1007/s40265-016-0670-4.
- Cristino, L., Bisogno, T. & Di Marzo, V. (2019). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 9-29. DOI: 10.1038/s41582-019-0284-z
- D'Souza, G. X. & Waldvogel, H. J. (2016). Targeting the Cholinergic System to Develop a Novel Therapy for Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease* 5, 333–342. DOI: 10.3233/JHD-160200
- Dauwan, M., Begemann, M. J., Slot, M. I., Lee, E. H., Scheltens, P. & Sommer, I. E. (2019). Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neurology*, 1-25. DOI: 10.1007/s00415-019-09493-9
- Dean, M. & Sung, V. W. (2018). Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 313-319. DOI: 10.2147/DDDT.S138828
- Develati, G., Furr, E. & Texeira, A. (2019). Stem cells in animal models of Huntington disease: A systematic review. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 43-50. DOI: 10.1016/j.mcn.2019.01.006. [m/science/article/abs/pii/S1044743118303919?via%3Dihub](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.01.006)
- Di Domenico, F., Tramutola, A. & Butterfield, A. (2016). Role of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in the pathogenesis of alzheimer disease and other selected selected age-related neurodegenerative disorders. *Free radicl biology and medicine*. *ELSEVIER*, 253-261. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.490. [e/article/abs/pii/S0891584916309807?via%3Dihub](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.490)

- Dickey, A. S. & La Spada, A. R. (2018). Therapy development in Huntington disease: From current strategies to emerging opportunities. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 176(4), 842–861. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.38494>
- Ehrlich, D. J. & Walker, R. H. (2017). Functional neuroimaging and chorea: a systematic review. *Journal of Clinical Movement Disorders*, 1-15. DOI: 10.1186/s40734-017-0056-0
- Espinoza-Suárez, N. R., Palacios-García, J. y Morante-Osores, M. (2016). Cuidados paliativos en la enfermedad de Huntington: perspectivas desde la atención primaria de salud. *Revista de Neuropsiquiatría*, 230-238. DOI: 10.20453/rnp.v79i4.2977
- Fathi, M., Vakili, K., Yaghoobpoor, S., Tavasol, A., Jazi, K., Hajibeygi, R., Shool, S., Sodeifian, F., Klegeris, A., McElhinney, A., Tavirani, M. R. & Sayehmiri, F. (2022). Dynamic changes in metabolites of the kynurenine pathway in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease: A systematic Review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.997240/FULL>
- Fernández-Nogales, J., Santos-Galindo, M., Hoozemans, J., Ferrer, I., Annemieke, J., Rozemuller, M., Hernández, F., Avila, J. & Lucas, J. (2014). Huntington's disease is a four-repeat tauopathy with tau nuclear rods. *Nature Medicine*. DOI: 10.1038/nm.3617
- Fernández-Ruiz, J., Romero, J. & Ramos, J. A. (2015). Endocannabinoids and Neurodegenerative Disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others. *Springer International Publishing Switzerland*, 235-253. DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_8
- Frank, S. (2013). Treatment of Huntington's Disease. *Neurotherapeutics*, Jan. 11(1), 153–160. 1-8. DOI: 10.1007/s13311-013-0244-z
- Garret, M., Du, Z., Chazalon, M., Cho, Y. H. & Baufreton, J. (2018). Alteration of GABAergic neurotransmission in Huntington's disease. *CNS Neuroscience y Therapeutics*, 24(4), 292–300. <https://doi.org/10.1111/CNS.12826>
- Gratuze, M., Cisbani, G., Cicchetti, F. & Planel, E. (2016). Is Huntington's disease a tauopathy? *BRAIN a journal of neurology*, 1-12. DOI: 10.1093/brain/aww021
- Green, K. M., Linsalata, A. E., y Todd, P. K. (2016). RAN translation-What makes it run? *Brain research. ELSEVIER*, 1-13. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.04.003.
- Haddad, M. S., Wenceslau, C. V., Pompeia, C. & Kerkis, I. (2016). Cell-based technologies for Huntington Disease. *Dement Neuropsychol*, 287-295. DOI: 10.1590/s1980-5764-2016dn1004006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619267/pdf/dn-10-04-0287.pdf>
- Jamwal, S. & Kumar, P. (2019). Insight Into the Emerging Role of Striatal Neurotransmitters in the Pathophysiology of Parkinson's Disease and Huntington's Disease: A Review. *Current Neuropharmacology*, 17(2), 165. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180302115032>
- Jankovic, J. (2016). Dopamine Depleters in the Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1-37. DOI: 10.1080/14656566.2016.1258063
- Jiang, A., Handley, R. R., Lehnert, K. & Snell, R. G. (2023). From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 13021. <https://doi.org/10.3390/IJMS241613021>
- Jodeiri Farshbaf, M., y Ghaedi, K. (2017). Huntington's Disease and Mitochondria. *Neurotoxicity Research*, 518–529. DOI: 10.1007/s12640-017-9766-1
- Junger, W. G. (2011). Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nature Reviews Immunology*, 201-212. DOI: 10.1038/nri2938
- Kay, C., Tirado-Hurtado, I., Cornejo-Olivas, M., Collins, J. A., Wright, G., Inca-Martinez, M., Veliz-Otani, D., Ketelaar, M. E., Slama, R. A., Ross, C. J., Mazzetti, P. & Hayden, M. R. (2017). The targetable A1 Huntington disease haplotype has distinct Amerindian and European origins in Latin America. *European Journal of Human Genetics*, 25(3), 332. <https://doi.org/10.1038/EJHG.2016.169>
- Kilb, W. & Kirischuk, S. (2022). GABA Release from Astrocytes in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24). <https://doi.org/10.3390/IJMS232415859>
- Kornfeld, O. S., Qvit, N., Haileselassie, B., Shamloo, M., Bernardi, P. & Mochly-Rosen, D. (2018). Interaction of mitochondrial fission factor with dynamin related protein 1 governs physiological mitochondrial function in vivo. *Scientific Reports*, 1-9. DOI: 10.1038/s41598-018-32228-1
- Krobitscha, S. & Kazantseva, A. G. (2010). Huntington's disease: From molecular basis to therapeutic advances. *The International Journal of Biochemistry y Cell Biology*, 20-25. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.10.014

- Labbadia, J., Briellmann, R. M., Neto, M. F., Lin, Y.-F., Haynes, C. M. & Morimoto, R. I. (2017). Mitochondrial Stress Restores the Heat Shock Response and Prevents Proteostasis Collapse during Aging. *Cell Reports*, 21, 1481-1494. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.038
- Lee, C.-f. & Chern, Y. (2014). Adenosine Receptors and Huntington Disease. *International Review of Neurobiology*, 119, 195-232. DOI: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00010-6
- Leuchter, M. K., Donzis, E. J., Ceeda, C., Hunter, A. M., Estrada-Sánchez, A. M., Cook, I. A., Leuchter, A. F. (2017). Quantitative Electroencephalographic Biomarkers in Preclinical and Human Studies of Huntington's Disease: Are They Fit-for-Purpose for Treatment Development? *Frontiers in Neurology*. DOI: 10.3389/fneur.2017.00091
- Li, Y., Hai, S., Zhou, Y. & Dong, B. (2015). Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-53. DOI: 10.1002/14651858.CD009444.pub3
- Lim, K., Mei See, Y. & Lee, J. (2017). A systematic review of the effectiveness of medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 301-312. DOI: 10.9758/cpn.2017.15.4.301
- Liot, G., Valette, J., Pépin, J., Flament, J. & Brouille, E. (2017). Energy defects in Huntington's disease: Why "in vivo" evidence matters. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 4(483), 1084-4095. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.065
- Liu, J. & Wang, L.-n. (2013). Mitochondrial Enhancement for Neudegenerative Movement Disorders: A Systematic Review of Trials Involving Creatine, Coenzyme Q10, Idebenone and Mitoquinone. *CNS Drugs*, 1-6. DOI: 10.1007/s40263-013-0124-4
- Lokhande, S., Patra, B. N. & Ray, A. (2016). A link between chromatin condensation mechanisms and Huntington disease: connecting the dots. *Molecular BioSystems*, 1-15. DOI: 10.1039/C6MB00598E
- Maiuri, T., Suart, C. E., Hung, C. K., Graham, K. J., Barba Bazan, C. A. & Truant, R. (2019). DNA Damage Repair in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics*, 1-9. DOI: 10.1007/s13311-019-00768-7
- Manoharan, S., Guillemin, G. J., Abiramasundari, R. S., Essa, M. M., Akbar, M. & Akbar, M. D. (2016). The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review. *Hindawi Publishing Corporation*, 1-15. DOI: 10.1155/2016/8590578
- Manzanedo, M. y Ortiz, M. (2018). Depresión en la Enfermedad de Huntington. *Rev Enf Salud Men*, 7, 25-29. DOI: 10.33588/rn.7611.2022088
- Mason, S. L. & Barker, R. A. (2016). Advancing pharmacotherapy for treating Huntington's disease: a review of the existing literature. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 41-52. DOI: 10.1517/14656566.2016.1109630
- McColgan, P., y Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European Journal of Neurology*, 25(1), 24-34. <https://doi.org/10.1111/ENE.13413>
- Méndez-Herrera, C. R. (2011). *El núcleo subtalámico en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y su rol como diana quirúrgica*. DOI: 10.4067/S0717-92272011000100008.
- Mestre, T. A. (2018). Recent advances in the therapeutic development for Huntington disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 1-27. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.003
- Momtaz, S., Memariani, Z., El-Senduny, F. F., Sanadgol, N., Golab, F., Katebi, M., Abdolghaffari, A. H., Farzaei, M. H. & Abdollahi, M. (2020). Targeting Ubiquitin-Proteasome Pathway by Natural Products: Novel Therapeutic Strategy for Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 361. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2020.00361>
- Morsy, S., Morsy, S., Fahmy, M., Gomaa, M., Mahmoud, D., Ahmed, H. & Tien, N. (2019). Efficacy of ethyl-EPA as a treatment for Huntington disease: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neuropsychiatrica*, 1-38. DOI: 10.1017/neu.2019.11
- Moulton, C. D., Hopkins, C., y Bevan-Jones, W. (2014). Systematic Review of Pharmacological Treatments for Depressive Symptoms in Huntington's Disease. *Movement disorders*, 1556-1561. DOI: 10.1002/mds.25980 <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.25980>
- Müller, T. (2016). Investigational agents for the management of Huntington's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1-35. DOI: 10.1080/13543784.2017.1270266
- Myers, R. H. (2004). Huntington's Disease Genetics. *The Journal of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 255-262. DOI: 10.1602/neurorx.1.2.255

- Nadal, X., Del Río, C., Casano, S., Palomares, B., Ferreiro-Vera, C., Navarrete, C. & Muñoz, E. (2017). Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPAR γ agonist with neuroprotective activity. *Br J Pharmacol*, 23, 4263-4276. DOI: 10.1111/bph.14019
- Ojalvo-Pacheco, Sokhna, Yakhine-Diop, Fuentes, Paredes-Barquero & Niso-Santano. (2024). Role of TFEB in Huntington's Disease. *Lysosomes and Diseases Associated with Its Dysfunction*, 13(4). DOI: 10.1007/978-3-031-27681-1_46
- Osuka, K., Watanabe, Y., Usuda, N., Nakazawa, A., Fukunaga, K., Miyamoto, E., Takayasu, M., Tokuda, M. & Yoshida, J. (2020). Oxidative Stress Orchestrates MAPK and Nitric-Oxide Synthase Signal. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8750. <https://doi.org/10.3390/IJMS21228750>
- Paul, B. D. (2022). Cysteine metabolism and hydrogen sulfide signaling in Huntington's disease. *Free Radical Biology y Medicine*, 186, 93. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2022.05.005>
- Petersén, Å. & Weydt, P. (2019). The psychopharmacology of Huntington disease. In *Handbook of Clinical Neurology*, 165, 179–189. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00010-1>
- Pidgeon, C. & Rickards, H. (2013). The pathophysiology and pharmacological treatment of Huntington disease. *Behavioural Neurology*, 245-253. DOI: 10.3233/BEN-2012-120267
- Ramos, M. (2023). *Prevalencia de los factores relacionados con la enfermedad de Huntington, una revisión narrativa* [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/19842>
- Ribeiro, F. M., Piers, R. G. & Ferguson, S. S. (2011). Huntington's Disease and Group I Metabotropic Glutamate Receptors. *Mol Neurobiol*, 1-11. DOI: 10.1007/s12035-010-8153-1
- Richard, A. & Frank, S. (2019). Deutetrabenazine in the treatment of Huntington's Disease. Drug evaluation. *Neurodegenerative Disease Management*, 9, 11-8. DOI: 10.2217/nmt-2018-0040
- Rodrigues, F. B., Byrne, L. M. & Wild, E. J. (2018). Biofluid Biomarkers in Huntington's Disease. *Disease, Methods in Molecular Biology*, 329-396. DOI: 10.1007/978-1-4939-7825-0_17
- Ropper AH, Samuels Ma, Klein JP. (2014). *Addams and Victor's Principles of Neurology*. <https://neupsykey.com/chapter-4-abnormalities-of-movement-and-posture-caused-by-disease-of-the-basal-ganglia/>
- Schneider, F., Stamler, D., Bradbury, M., Loupe, P. S., Hellriegel, E., Cox, D. S., Savola, J. M., Gordon, M. F. & Rabinovich-Guilatt, L. (2021). Pharmacokinetics of Deutetrabenazine and Tetrabenazine: Dose Proportionality and Food Effect. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 10(6), 647–659. <https://doi.org/10.1002/CPDD.882>
- Serra, M., Pinna, A., Costa, G., Usiello, A., Pasqualetti, M., Avallone, L., Morelli, M., y Napolitano, F. (2021). Involvement of the Protein Ras Homolog Enriched in the Striatum, Rhes, in Dopaminergic Neurons' Degeneration: Link to Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 22(10), 5326. <https://doi.org/10.3390/IJMS22105326>
- Shan, L., Dauvilliers, Y., y Siegel, J. M. (2015). Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, 1-13. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.99
- Shannon, K. M. (2016). Pridopidine for the treatment of Huntington's Disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(4), 485–492. DOI: 10.1517/13543784.2016.1153627
- Shao, X., Jann, K., Jenny Ma, S., Yan, L., Montagne, A., Ringman, J. M. & Wang, D. J. (2020). Comparison between blood-brain barrier water exchange rate and permeability to gadolinium-based contrast agent in an elderly cohort. *Frontiers in Neuroscience*. DOI: 10.3389/fnins.2020.571480
- Sharma, M. y Deogaonkar, M. (2014). Deep brain stimulation in Huntington's disease: Assessment of potential targets. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(5), 812–817. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.11.008>
- Sharma, P., Sharma, B. S., Raval, H. & Singh, V. (2023). Endocytosis of GABA receptor: Signaling in nervous system. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 196, 125–139. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2022.06.032>
- Shefa, U., Kim, M. S., Jeong, N. Y. & Jung, J. (2018). Antioxidant and Cell-Signaling Functions of Hydrogen Sulfide in the Central Nervous System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2018/1873962>
- Smaili, S. S., Ureshino, R. P., Rodrigues, L., Rocha, K. K., Carvalho, T. J., Oseki, K. T. & Hirata, H. (2011). The Role of Mitochondrial Function in Glutamate-Dependent Metabolism in Neuronal Cells. *Current Pharmaceutical Design*, 17(35), 3865-3877. DOI: 10.2174/138161211798357782
- Soares, T. R., Reis, S. D., Pinho, B. R., Duchen, M. R. & Oliveira, J. M. A. (2019). Targeting the proteostasis network in Huntington's disease. *Ageing Research Reviews*, 49, 92. <https://doi.org/10.1016/J>

ARR.2018.11.006

- Soares, T. R., Reisa, S. D., Pinho, B. R., Duchen, M. R. & Oliveira, J. M. (2019). Targeting the proteostasis network in Huntington's disease. *Ageing research reviews*, 92-103.
- Sun, A., Xu, X., Lin, J., Cui, X. & Xu, R. (2014). Neuroprotection by Saponins. *Wiley Online Library*, 1-14. doi: 10.1016/j.arr.2018.11.006
- Tabassum, R. & Jeong, N. Y. (2019). Potential for therapeutic use of hydrogen sulfide in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases. *International Journal of Medical Sciences*, 16(10), 1386–1396. <https://doi.org/10.7150/IJMS.36516>
- Termsarasab, P. (2019). Chorea. *Continuum Journal, Lifelong Learning in Neurology*, 25(4), 1001–1035. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000763>
- Tierney, T. S., Sankar, T. & Lozano, A. M. (2013). Some Recent Trends and Further Promising Directions in Functional Neurosurgery. Stereotactic in Functional Neurosurgery, *Acta Neurochirurgica Supplement*, 86-92. DOI: 10.1007/978-3-7091-1482-7_14
- Tóth, F., Cseh, E. K. & Vécsei, L. (2021). Natural Molecules and Neuroprotection: Kynurenic Acid, Pantethine and α -Lipoic Acid. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 403. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010403>
- Trushina, E. & McMurray, C. T. (2007). Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction In Neurodegenerative Diseases. *Neuroscience*, 145(4), 1233–1248. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2006.10.056>
- Tyebji, S., Saavedra, A., Canas, P. M., Pliassova, A., Delgado-García, J. M., Alberch, J. & Pérez-Navarro, E. (2015). Hyperactivation of D1 and A2A receptors contributes to cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, 41-57. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.11.004
- Tyebji, S. & Hannan, A. J. (2017). Synaptopathic mechanisms of neurodegeneration and dementia: Insights from Huntington's disease. *Progress in Neurobiology*, 153, 18–45. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2017.03.008>
- Vallée, A., Lecarpentier, Y., Guillevin, R. & Vallée, J. N. (2018). Aerobic glycolysis in amyotrophic lateral sclerosis and Huntington disease. *Reviews in the Neurosciences*, 29(5), 547–555. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO-2017-0075/XML>
- Vallée, A., Lecarpentier, Y., Guillevin, R., y Vallée, J.-N. (2018). Thermodynamics in Neurodegenerative Diseases: Interplay Between Canonical WNT/Beta-Catenin Pathway–PPAR Gamma, Energy Metabolism and Circadian Rhythms. *NeuroMolecular Medicine*, 20(2), 174–204. <https://doi.org/10.1007/S12017-018-8486-X>
- Varshini, M. (2024). Huntington's disease: A comprehensive case report. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences* 17(3), 252-253. DOI: 10.30574/wjbphs.2024.17.3.0139
- Vázquez-Manrique, R. P., Farina, F., Cambon, K., Dolores Sequedo, M., Parker, A. J., Millán, J. M. & Neri, C. (2016). AMPK activation protects from neuronal dysfunction and vulnerability across nematode, cellular and mouse models of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*, 1043-1058. DOI: 10.1093/hmg/ddv513
- Venuto, C. S., McGarry, A., Qing, M. & Kieburz, K. (2012). Pharmacologic Approaches to the Treatment of Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 27(1), 31-42. DOI: 10.1002/mds.23953
- Waters, S., Tedroff, J., Ponten, H., Klammer, D., Sonesson, C. & Waters, N. (2018). Pridopidine: Overview of Pharmacology and Rationale for its Use in Huntington's Disease. *Journal of Huntington's disease*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.3233/JHD-170267>
- Wiedau-Pazos, M., Wong, E., Solomon, E., Alarco, M. & Geschwind, D. H. (2009). Wnt-pathway activation during the early stage of neurodegeneration in FTDP-17 mice. *Neurobiology of Aging*, 30, 14-21. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.015
- Yang, S.-H., Wenjun, L., Sumien, N., Forster, M., Simpkins, J. & Liu, R. (2015). Alternative Mitochondrial Electron Transfer for the Treatment of Neurodegenerative Diseases and Cancers: Methylene Blue Connects the Dots. *Progress in Neurobiology*, 157, 273. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2015.10.005>
- Yang, Y. R., Kang, D.-S., Lee, C., Seok, H., Follo, M. Y., Cocco, L. & Suh, P.-G. (2015). Primary phospholipase C and brain disorders. *Advances in Biological Regulation*. ELSEVIER, 1-6. DOI: 10.1016/j.jbior.2015.11.003
- Yu, M. & Bega, D. (2019). A Review of the Clinical Evidence for Complementary and Alternative Medicine in Huntington's Disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 1-9. doi: 10.7916/tohm.v0.678
- Zanforlin, E., Zagotto, G. & Ribaud, G. (2017). The Medicinal Chemistry of Natural and Semi-Synthetic

Compounds Against Parkinson's and Huntington's Diseases. *ACS Chemical Neuroscience*, 1-20. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00283

Zhao, H., Bo, C., Kang, Y. & Li, H. (2017). What Else Can CD39 Tell Us? *Frontiers in Immunology*, 8, 727. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.00727>

Zhou, X., Li, G., Kaplan, A., Gaschler, M. M., Zhang, X., Hou, Z. & Duan, W. (2018). Small molecule modulator of protein disulfide isomerase attenuates mutant huntingtin toxicity and inhibits endoplasmic reticulum stress in a mouse model of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*, 27(9), 1545. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDY061>