

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: TRATAMIENTO

Por EMILIA GATTO*

RESUMEN

La última década introdujo un notable avance en el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad de Huntington a través de la genética. Sin embargo su abordaje terapéutico aún representa un verdadero desafío. Los tratamientos neuroprotectores han demostrado ser seguros pero de escasa efectividad, los trasplantes y la cirugía lesional o por estimulación profunda se encuentran en etapa experimental. Sólo las terapias convencionales con neurolépticos típicos y más recientemente algunos atípicos, continúan siendo capaces de controlar los síntomas coreicos. En cuanto a los trastornos psiquiátricos la identificación de los mismos permitió una mejor tipificación y tratamiento. No obstante ello, la existencia de modelos experimentales capaces de reproducir los hallazgos de la enfermedad de Huntington abren una amplia posibilidad a nuevas terapias, incluyendo la terapia génica.

ABSTRACT

The last decade introduced a notable advance in the etiopathogenic mechanism of Huntington's disease; however, its therapy is still a challenge. Neuroprotective therapies have been shown to be safe but not efficacious. Moreover, human and experimental grafts and brain deep surgery and stimulation remain in the domain of experimental procedure. Only typical and atypical neuroleptic drugs continue to ameliorate the chorea. Identification of the psychiatric symptoms in HD permitted an improvement in pharmacological approaches. Nevertheless, experimental models open the way to new therapeutic strategies, including gene therapy.

PALABRAS-CLAVE : Corea, enfermedad de Huntington, tratamiento.

KEY WORDS : Chorea, Huntington's disease, treatment.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON BASADAS EN SU FISIOPATOGENIA

Desde hace más de 20 años, mecanismos excitotóxicos han sido implicados en el daño selectivo de neuronas estriatales en la

enfermedad de Huntington (EH). Estas neuronas serían extremadamente susceptibles a la exposición a neurotransmisores excitatorios como el glutamato. El glutamato liberado, entre otras; por las vías cortico-estriatales favorecería la pérdida selectiva de neuronas medianas espinales del caudado y

* Programa de Parkinson y Movimientos Anormales. Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires, Argentina. Teléfono: 54 11 4 785 3097. E-mail: emiliagatto@fibertel.com.ar

del putamen y un déficit frontal, a través de la activación de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA)¹. En este orden, la inyección de agonistas glutamatérgicos como el ácido kainico o la inyección estriatal de ácido quinoleico permiten reproducir los cambios histológicos y neuroquímicos de la EH.

Por su parte la administración de inhibidores selectivos del Complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, como el ácido 3-nitro-propiónico (3-NP) o el malonato reproducen en roedores y primates alteraciones neuropatológicas similares a las observadas en la EH². El 3-NP es un inhibidor irreversible de la succinato-dehidrogenasa (Complejo II y III) y un potente modulador de apoptosis neuronal independiente de la apertura de los poros de transición mitocondrial. Por lo tanto, esta disfunción energética en la EH, podría constituir uno de los pasos iniciales de la cascada de eventos capaces de inducir apoptosis celular (muerte celular programada).

Otras hipótesis fisiopatogénicas se vinculan con propiedades de la *huntingtina* como las de interactuar con numerosas proteínas, favorecer la agregación proteica y participar en los procesos de ubiquitinación necesarios para la degradación posterior en los proteosomas. Específicamente, la *huntingtina* intranuclear aumenta la expresión de *caspasa-1* la que a su vez activa a la *caspasa-3* y promueve apoptosis neuronal^{3,4}.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EXPERIMENTALES

Hipótesis excitotóxica: en este grupo se incluyen las drogas bloqueantes NMDA,

antioxidantes e inhibidoras de las caspasas (Tabla 1).

- a. *Riluzole* es un agente antagonista glutamatérgico que actúa sobre canales de sodio limitando la liberación de glutamato. El riluzole mostró en modelos animales de EH reducir el tamaño de la lesión estriatal y mejorar los movimientos coreicos.

Ensayos preliminares *in vivo* con 50 mg/dos veces por día, durante 6 semanas mostraron intra-tratamiento una mejoría de los síntomas coreicos, con reducción de 35% en la escala de corea empleada. Estos pacientes presentaron buena tolerancia al fármaco con escaso número de efectos adversos, principalmente diarrea. Sin embargo la reducción por espectroscopia de las relaciones lactato/creatina y lactato/*N*-acetil-aspartato (como marcador de defecto energético metabólico) fue modesta y exclusivamente en el estriado⁵.

Estudios más recientes con dosis de 200 mg/día de riluzole confirmaron la mejoría de los movimientos coreicos respecto del grupo control; objetivándose elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)⁶.

- b. *Coenzima Q10*. En función del defecto de la actividad del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial se postuló el empleo de Coenzima Q-10 como un transportador de electrones del Complejo II al III en terapia coadyuvante con remacemida (inhibidor no competitivo de los canales NMDA)⁷. La hipótesis planteada sugería que ambas drogas en forma independiente o combinada podrían retrasar la progresión de síntomas en la EH. En este sentido,

estudios preliminares de resonancia por espectroscopia demostraron una reducción significativa del lactato como expresión de compromiso energético mitocondrial luego de la administración de 360 mg/día de Coenzima Q-10. Los resultados de la terapia con coenzima Q-10 y remacemida mostraron que ambas drogas fueron seguras siendo mayor el número de efectos adversos por remacemida. No fue posible objetivar cambios significativos en la velocidad de progresión de la enfermedad y reducción de la severidad de la corea. La CoQ10 mostró una tendencia a enlentecer los síntomas, en tanto que la remacemida sólo tendió a reducir la severidad de los movimientos coreicos⁷.

c. *Memantina*. Este bloqueador NMDA, así como el MK 801, demostraron en eventos agudos como trauma o isquemia cerebral poseer un efecto neuroprotector mediado por una acción bloqueadora glutamatérgica. No obstante ello, en enfermedades neurodegenerativas como la EH y la enfermedad de Parkinson los estudios disponibles hasta la fecha fracasan en demostrar un aumento de la supervivencia o una reducción en la velocidad de progresión de la enfermedad. Esta controversia podría relacionarse con el hecho que en condiciones progresivas se produciría una estimulación crónica de baja intensidad de los receptores NMDA permitiendo el ingreso de calcio intracelular que protegería a la célula del daño neuronal mediado por caspasas; en estas circunstancias el bloqueo de receptores NMDA favorecería la vía de las caspasas. Por lo tanto sólo se puede mencionar un beneficio sintomático de los antagonistas glutamatérgicos que se hallaría mediado por la acción del

glutamato sobre la transmisión motora en los ganglios de la base y sustancia nigra⁸.

- d. *Minociclina*, es un derivado de la tetraciclina con efecto antiinflamatorio, inhibidor de la enzima convertidora de la interleukina IL-1beta, inhibidor de caspasas y de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) que ha sido ensayado como agente neuroprotector capaz de revertir las lesiones estriales en modelos experimentales de enfermedad de Huntington⁹.
- e. *Antioxidantes*. Las terapias antioxidantes aparecerían como una alternativa válida, sin embargo altas dosis de vitamina E (3000 UI) no demostraron cambios en la función neurológica o neuropsicológica, sin embargo cuando se analizaron los grupos por estadio de enfermedad, aquellos con estadios denominados “tempranos” evidenciaron cambios significativos en la escala cuantificada de examen neurológico respecto de los que se encontraban en etapas más avanzadas¹⁰.
- f. *Creatina*. Su administración promueve un aumento de los niveles cerebrales de fosfocreatina y estabiliza la permeabilidad de los poros de transición de la membrana mitocondrial. Estudios experimentales mostraron que la adición de creatina a la dieta de ratones transgénicos R6/2 (modelo de HD) redujo la atrofia cerebral, la formación de inclusiones intranucleares, atenuó la reducción de N-acetilaspártato en el estriado y retrazó el desarrollo de hiperglucemias, avalando de este modo el efecto terapéutico de la creatina¹¹. Sin embargo las evidencias clínicas sobre su acción continúan siendo limitadas¹².

- g. *Otros inhibidores o bloqueantes del glutamato.* El baclofen, agonista GABAérgico capaz de retrasar e inhibir la liberación de glutamato y aspartato principalmente a nivel de la vía corticoestriatal, fue empleado en EH durante 30 meses a razón de 60mg/día evidenciando un discreto empeoramiento de los síntomas¹³.

La lamotrigina, antiepiléptico, bloqueador glutamatérgico no demostró eficacia en estudios a largo plazo (5 años)¹⁴.

ABORDAJE ACTUAL DE LA EH

La enfermedad de Huntington se caracteriza por una tríada sintomática constituida por: a) Síntomas motores (Corea principalmente, pudiendo además coexistir distonía y en formas juveniles parkinsonismo), b) Síntomas psiquiátricos y c) Alteraciones cognitivas.

A estos síntomas deben sumársele alteraciones de la marcha, disfagia, pérdida de peso, alteraciones dentarias como elementos que influirán en el manejo y calidad de vida de estos pacientes.

La ausencia de un tratamiento específico para enfermedades neurodegenerativas como la EH plantea, por el momento, el tratamiento de los síntomas más incapacitantes. Por ejemplo: la agresión, depresión e irritabilidad responderán favorablemente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; en tanto que en ocasiones la carbamazepina y el ácido valproico podrán ser útiles en el tratamiento de la irritabilidad e inestabilidad emocional.

Estrategias de tratamiento de la corea:

- a. Bloqueo de los receptores D2 localizados en el estriado que proyectan al globo pálido Neurolépticos típicos y atípicos (haloperidol, flufenazina, olanzapina, risperidona, clozapina, quetiapina etc.). Asimismo la reserpina y la tetrabenazina.
- b. Terapia de reemplazo y /o restaurativa: aumentar la transmisión Gabaérgica, disminuir la transmisión colinérgica.
- c. Terapia Neuroprotectora.

Bloqueo de receptores dopaminérgicos:

La corea constituye en la mayoría de los pacientes el trastorno motor más característico de esta entidad (Tabla 2) y la define, sin embargo estudios recientes revelan que muchos de los pacientes con EH permanecen a menudo indiferentes al trastorno del movimiento. Otros movimientos anormales que se asocian a la EH incluyen: distonías, mioclonías, temblor, inquietud motora y rigidez. Clásicamente se menciona la eficacia de los neurolépticos típicos en el tratamiento de la corea. Sin embargo estos fármacos no resultan inocuos pudiendo inducir disquinesia tardía, acatisia, distonía aguda, parkinsonismo y distonía tardía con sedación y depresión como síntomas adicionales. En la actualidad el empleo de neurolépticos aparece restringido respecto del pasado y en numerosos centros especializados en EH el tratamiento de los movimientos anormales se limita a aquellos pacientes funcional o psiquiátricamente incapacitados por los mismos¹⁵.

En ocasiones estrategias no farmacológicas pueden ser de gran utilidad en mejorar la calidad de vida de los pacientes con EH, incluyendo fisioterapia, ortesis, etc.

Si bien no existe un neuroléptico más eficaz que otro, la elección deberá realizarse en función de reducir el riesgo de reacciones agudas (disonía, rigidez) y sedación así como de disquinesia tardía. Por lo tanto, en aquellos casos en los que se decida iniciar una terapia anticoreica se seleccionarán aquellos fármacos con menor potencia y en bajas dosis con incrementos graduales debiendo reevaluarse su empleo periódicamente.

Específicamente en la corea, los neurolépticos típicos: haloperidol, fenotiazinas y butirofenonas clásicamente se han empleado en el manejo de este síntoma. Los neurolépticos típicos como el haloperidol claramente disminuyen los movimientos coreicos, sin embargo tratamientos crónicos o en altas dosis afectan la función motora fina, función cognitiva y la deglución, pudiendo inducir además diskinesias tardías.

Otros fármacos con acción similar incluyen a la reserpina (depletor de dopamina) y la tetrabenazina que actúa como depletora de dopamina y bloqueante dopaminérgico a nivel nigroestriatal¹⁷. La tetrabenazina ha sido indicada en diversas hiperkinesias, las dosis efectivas en pacientes con EH se encontraron comprendidas entre 37.5-250 mg/día. Los efectos adversos incluyeron: inestabilidad, parkinsonismo, depresión e insomnio. El 82.8% de los pacientes con EH tratados mostró un beneficio significativo¹⁸.

Los neurolépticos atípicos denominados así por: a) débil efecto bloqueante D2 a nivel nigroestriatal con una mayor selectividad sobre la vía mesolímbica, b) baja incidencia de aumento de la secreción de prolactina, y c) alta afinidad por los

receptores serotoninérgicos tipo 2, se postulan como potencialmente eficaces con una baja incidencia de síndromes extrapiramidales tardíos¹⁹.

La clozapina es un neuroléptico atípico con propiedades farmacológicas que incluyen bloqueo D4 con baja afinidad por los receptores D1 y D2, potente efecto antagonista α -2 adrenérgico, bloqueante serotoninérgico 5HT-2 y 3 y parcial efecto antimuscarínico M1.

Este neuroléptico atípico fue ensayado en diversos estudios, sin embargo sólo uno de ellos fue doble ciego alcanzándose una dosis máxima tolerada de 125mg/día. En la mayoría de los casos se observó una reducción de los movimientos coreicos, siendo los efectos adversos más frecuentes la sedación, fatiga, inestabilidad y síntomas anticolinérgicos. Adicionalmente, se sugiere un beneficio potencial de la clozapina en los síntomas psicóticos de la EH^{20,21}.

La quetiapina, un derivado benzotiazepínico con una mayor afinidad por los receptores 5-HT2 que por los receptores D2, sólo ha sido ensayado en forma anecdótica.

La risperidona posee un potente efecto bloqueador D2 en comparación con otros neurolépticos de esta familia. La dosis sugerida fue de 6 mg/día, observándose una reducción de los movimientos coreicos. No obstante se han descrito síntomas extrapiramidales tardíos secundarios este fármaco^{22,23}.

El uso de olanzapina durante 6 meses a razón de 5 mg/día demostró una reducción significativa de los síntomas psiquiátricos vinculados a depresión, ansiedad, irritabilidad y obsesión²⁴. En cuanto a los síntomas

coreicos, los mismos mostraron una mejoría que sin embargo no alcanzó un rango estadísticamente significativo²⁵.

Otros bloqueantes dopaminérgicos incluyen a la flunarizina un potente agente bloqueante cálcico y dopaminérgico capaz de inducir parkinsonismo y disquinesia tardía fue ensayada en un escaso número de pacientes observándose una reducción de los síntomas coreicos en el corto plazo²⁶.

En las formas juveniles se presentan síntomas predominantes de rigidez y bradicinesia demostrándose en este subgrupo la eficacia de los agonistas dopaminérgicos. Dosis de hasta 600mg/día de l-dopa fueron capaces de reducir el tiempo de reacción en sin modificar el nivel de bradicinesia y sin producir variaciones en la escala de unificada de Huntington²⁷. En 7% de los casos tratados con l-dopa se produjo exacerbación de la corea. Los agonistas dopaminérgicos como pramipexole evidenciaron una mejoría motora y de la escala de depresión²⁸.

Terapia de reemplazo o restaurativa:

En estadios tempranos de la EH se postula un defecto GABAérgico en la vía indirecta que proyecta desde el estriado al pálido externo (GABA-encefalina) y finalmente esta vía inhibitoria GABAérgica proyecta al núcleo subtalámico de Luys (Glutamato) que luego por vía excitatoria glutamatérgica actúa sobre el pálido interno que constituye su vía eferente final a través del tálamo. Las drogas agonistas GABAérgicas ensayadas en la EH comprenden a: muscimol, lamotrigina. Sin embargo las terapias destinadas a incrementar los niveles de transmisión GABAérgica no demostraron ser efectivas²⁹.

Un desbalance colinérgico/dopaminérgico con defecto de acetilcolina ha sido sugerido

como uno de los mecanismos fisiopatogénicos de la corea, en relación con una reducción de la acetilcolino-transferasa y de los receptores muscarínicos en el caudado y putamen de los pacientes con EH. Al igual que con los GABA-agonistas tampoco se obtuvieron respuestas significativamente beneficiosas³⁰.

Las alteraciones de la marcha son significativas en la EH, los trastornos más frecuentes son: afectación de la marcha en tandem (62%) y aumento de base de sustentación en 56% de los casos. Otras alteraciones incluyen inestabilidad, lateropulsión, pérdida de movimientos asociados, dificultad en la rotación, alteraciones en la velocidad de la marcha. La alteración de la marcha sería independiente de la corea ya que en numerosas ocasiones se objetiva beneficio de la corea con neurolépticos sin mostrar cambios en la marcha. En estos casos los neurolépticos asociados a terapia física en forma integrada produciría un notable beneficio³¹.

La *disfagia* es una severa complicación de la EH, que a menudo es desconocida por el paciente o su familia. Dado que los pacientes con corea requieren alto aporte calórico (aproximadamente 4000 a 6000 calorías/día) a fin de reducir la pérdida de masa corporal, es imprescindible contar con una cuidada alimentación, evitando aspiraciones³². En la corea de Huntington todas las fases de la deglución pueden afectarse, siendo preferencialmente marcado en las etapas 3 y 4. La presencia de movimientos coreicos es capaz de producir hiperquinesias durante la alimentación, taquifagia, movimientos coreicos linguales, inhibición del inicio de la deglución e incoordinación respiratoria durante la misma. En las formas juveniles donde predomina la rigidez la deglución resulta ineficiente o ineficaz. La evaluación mediante

técnicas de videofluoroscopia es el primer paso necesario para el diagnóstico, estableciendo las etapas afectadas. El manejo de la disfagia debe ser multidisciplinario incluyendo: al paciente, su cuidador, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, dietistas, trabajadores sociales, médicos y dentistas.

Pautas auxiliares para mejorar la alimentación³³:

- 1) Evitar distracciones, fraccionar el número de comidas.
- 2) Posición sentada a 90°, en los casos que fuera necesario, utilizar sillas o sillones con apoya brazos, sostén cefálico, cinturones para mantener la posición estable sentado.
- 3) Alto contenido calórico y proteico de los alimentos con consistencia de papilla, semiblanda.
- 4) Fármacos con efecto anticolinérgico pueden producir sequedad bucal y dificultad de la deglución. En ocasiones resulta útil iniciar con líquidos.
- 5) La tos debe ser ejercitada y estimulada.
- 6) Terapia ocupacional por ejemplo utensilios adaptados, platos antideslizantes, etc.
- 7) Reeduación de la deglución.
- 8) Adicionar colaciones suplementarias a fin de mantener los niveles nutricionales.
- 9) Mantener la higiene bucal luego de cada comida.
- 10) Maniobra de Heimlich, ante la sospecha de aspiración.

La disfagia suele ser un síntoma frecuente, en ocasiones puede promover el ahogamiento.

Para prevenir esta complicación se puede proceder a realizar la *maniobra de Heimlich*³⁴.

La indicación de sonda nasogástrica es una decisión individual y deberá considerarse previa al desarrollo de una situación crítica. Las siguientes constituyen indicaciones para la colocación de sonda nasogástrica³⁵: pérdida de 10% del peso en menos de 1 mes, hidratación inadecuada, aspiraciones reiteradas y deglución incompetente.

En relación a la disfunción esfinteriana urinaria, la carbamazepina mostró ser eficaz en el control de la incontinencia o urgencia miccional de los individuos con EH³⁶.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Los trastornos psiquiátricos constituyen uno de los síntomas cardinales de la enfermedad y en ocasiones son la manifestación preponderante pudiendo inicialmente favorecer errores diagnósticos. Los mismos incluyen: depresión mayor, trastornos bipolares, apatía, irritabilidad, trastornos obsesivo compulsivo, ansiedad, raramente esquizofrenia y trastornos afectivos.

Estas anormalidades pueden preceder hasta 5 años la aparición de síntomas motores.

En más de 30% de los casos se identifica depresión mayor con riesgo de suicidio (40%), el que finalmente es acometido en 6% de los casos. Siendo más frecuente durante las etapas tempranas de la enfermedad, identificándose como factores de riesgo la presencia de impulsividad y ausencia de descendencia³⁷.

El tratamiento de la depresión es empírico ante la ausencia de marcadores significativos de defecto GABAérgico o serotoninérgico en este subgrupo poblacional (Tabla 3).

Al igual que en el síndrome de Gilles de la Tourette los inhibidores de la recaptación de serotonina constituyen drogas de suma utilidad en el tratamiento de los cuadros obsesivo compulsivo, pudiendo emplearse además aquellos con mayor poder sedativo en los pacientes que presenten trastornos del sueño. En casos de intolerancia a los SSRI se podrán emplear antidepresivos tricíclicos como la nortriptilina o la desipramina, cuya capacidad anticolinérgica resulta inferior a la amitriptilina³⁸.

Los estados de agitación pueden responder a las benzodiazepinas como el clonazepam. En tanto que los episodios de manía son de menor frecuencia que los estados de hipomanía y en general resultan autolimitados en el tiempo.

Si bien el litio es uno de los fármacos indicados para los cuadros maníacos su empleo en corea de Huntington aparece limitado ya que requiere hidratación abundante.

La carbamazepina, el ácido valproico, la lamotrigina y recientemente el topiramato se mencionan como alternativas para el control de los episodios de manía³⁹.

La irritabilidad es el desorden psiquiátrico más frecuente en la EH, caracterizado por reacción verbal o conductual desmedida, conductas explosivas, agitación y violencia.

Estas conductas pueden revestir una violencia particular describiéndose en pacientes con EH una prevalencia significativamente elevada de crímenes respecto de grupos controles⁴⁰.

Los tratamientos en las formas menos severas pueden inicialmente ser no farmacológicos (reestructuración de

responsabilidades, reconocer los factores precipitantes etc.). El tratamiento farmacológico de la irritabilidad incluye a los SSRI (fluoxetina, sertralina) en primera instancia, siendo la clomipramina y la bupiriona estrategias útiles de segunda elección.

La pérdida de iniciativa, indiferencia y negativismo pueden ocurrir, no refiriéndose ningún fármaco como medicación útil.

Dada una pérdida cercana al 85% de la glutámico ácido decarboxilasa, enzima encargada de la síntesis de GABA, aparece como obvio la presencia de ansiedad en los pacientes con EH. Los ansiolíticos como benzodiazepinas, bupiriona y agonistas GABAérgicos resultan de utilidad⁴¹.

Los neurolepticos típicos y atípicos han sido referidos en el manejo de este cuadro en la corea de Huntington (Haloperidol hasta 35 mg/día; clozapina 200 mg/día)⁴².

ALTERACIONES COGNITIVAS.

La demencia es parte de la tríada diagnóstica de la EH, ella envuelve a la memoria explícita e implícita, la función ejecutiva y las tareas visomotoras. La nominación y las funciones semánticas se encuentran afectadas, revelando un compromiso cortical y subcortical, asociados a un enlentecimiento del proceso mental. Basados en una pérdida significativa de acetilcolina y de la actividad de la acetilcolina-transferasa en el estriado y núcleo acumbens e hipocampo en los pacientes con EH se realizaron algunos ensayos con rivastigmina⁴³. En estudios abiertos la rivastigmina fue bien tolerada, mostrando una mejoría en el área cognitiva con un posible efecto favorable sobre la conducta en los individuos con EH.

CIRUGÍA

En los últimos años un significativo avance se produjo en la cirugía funcional cerebral en diversos movimientos involuntarios. La experiencia en EH es limitada principalmente por el desconocimiento de una diana adecuada. A nivel experimental se ha postulado que la estimulación profunda de la pars compacta de la sustancia nigra podría reducir los síntomas coreicos⁴⁴. Recientemente se ha comunicado la realización de palidotomía bilateral en un paciente con EH y distonía, los resultados sólo fueron modestos⁴⁵.

FUTURO

En la EH la expansión de poliglutamina produce una proteína mutada *huntingtina* con una alta tendencia a agregarse intranuclear e intracitoplásmicamente. Sin embargo esta agregación *per se* no aparece como disparador de la muerte celular en la EH. La *huntingtina* como otras proteínas que contiene poliglutaminas pueden directamente interactuar con factores de transcripción. En particular la *huntingtina* interactúa directamente con P53 y CREB-binding protein (CBP) esta interacción reprime la transcripción. La CBP es incorporada dentro de las inclusiones nucleares formadas por las proteínas que contienen poliglutaminas. La CBP es un importante coactivador transcripcional que dirige la respuesta nuclear a una variedad de cascada de señales celulares y es componente crítico de la respuesta neuronal a las neurotrofinas. De este modo la *huntingtina* mutada y aglutinada “secuestra” una molécula clave en el sistema de supervivencia de la célula que resulta en una respuesta disminuida a los factores tróficos esenciales para la supervivencia neuronal. El crear una versión falsa de CBP que impida que la

verdadera CBP sea secuestrada por la *huntingtina* anómala, permitió rescatar neuronas en cultivos, abriendo una nueva línea de investigación⁴⁶.

El rol de la apoptosis no ha sido completamente probado en la EH, sin embargo los modelos de ratones transgénicos que sobreexpresan la *huntingtina* mutada evidenciaron una extensa apoptosis en las neuronas del estriado⁴⁷.

Con el objeto de impedir la progresión de pérdida neuronal y a fin de reducir o revertir la velocidad de pérdida celular los factores neuroprotectivos y neurotróficos como el factor neurotrófico ciliar (CNTF) y el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) se encuentran en ensayo en la EH⁴⁸. Ensayos preliminares mostraron que el factor CNTF previene el defecto conductual y la degeneración estriatal en modelos animales de EH⁴⁸.

La interleukina-6 (IL-6) y una molécula quimérica producto de la fusión de la IL-6 y de su receptor soluble (IL-6/IL-6R) mostraron ejercer una acción neurotrófica. La administración de IL-6/IL-6R y la IL-6 previa a la inyección estriatal de ácido quinoleico (modelo experimental de EH) demostró un efecto neuroprotector, principalmente sobre las neuronas colinérgicas y NADPH-d-positivas, sugiriendo una potencial utilidad en el tratamiento de la EH⁴⁹.

En estadios tempranos de la EH se constata una pérdida de la vía eferente GABAérgica de neuronas estriatales. La diana principal en la EH es la recuperación de las neuronas GABAérgicas estriatales eferentes lo que se lograría mediante implantes celulares. Para tal fin se han establecido los criterios de implante para EH (CAPIT-EH)⁵⁰.

Los modelos animales experimentales de EH muestran una lesión esriatal excitotóxica y los implantes fetales demostraron una mejor sobrevida que los implantes dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson, demostrándose su vitalidad y funcionalidad mediante diferentes marcadores.

En la actualidad diversos centros en todo el mundo han comunicado su experiencia en trasplante neuronal fetal en EH, no obstante ello el número de casos continúa siendo escaso. Los implantes pueden ser bilaterales y en ningún caso se objetivaron efectos adversos vinculados a la cirugía o a la terapia inmunosupresora con ciclosporina^{51,52}. En la serie francesa 3 sobre 5 pacientes mostraron una significativa mejoría en la actividad de la vida diaria, así como un claro incremento de los niveles de captación de glucosa en PET (implante en la región post-commissural del putamen). En otras series las mejorías sólo fueron transitorias.

En otro sentido, los xenotransplantes porcinos han sido realizados unilateralmente en sin evidenciar respuesta⁵³.

Más recientemente, los implantes de células pluripotenciales aparecen como muy

atractivos, sin embargo el mayor problema al que se enfrentan es lograr la diferenciación de estas células precursoras en aquellas con el fenotipo requerido⁵⁴. Estas neuronas pluripotenciales han sido aisladas y cultivadas de la pared del sistema ventricular, principalmente de la región subependimaria y endependimaria del margen ventricular adyacente al núcleo caudado, como también del hipocampo.

Recientemente se han creado ratones transgénicos para la mutación EH (R6/1) en los que pudo ser posible la reversión de la expresión del gen anómalo mediante técnica de *antisense*. Para esta técnica se cuenta con un plásmido capaz de codificar una secuencia *antisense* del primer exon del gen de la EH. Este plásmido fue inyectado estereotáxicamente en conjunción con un reagente de transfección en el estriado de los ratones transgénicos⁵⁵.

Otras estrategias evaluaron la utilidad de un anticuerpo específico para el 17 N-terminal de la *huntingtina* adyacente al exon 1. La coexpresión del anticuerpo anti-huntingtina sFv y de la *huntingtina* anormal redujo notablemente el número de agregados⁵⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reddy HP, Williams M, Tagle DA. Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. Trends Neurosci 1999; 22: 248-55.
2. Vis JC, Verbeek MM, de Waal RM, ten Donkelaar HJ, Kremer B. The mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid induces differential expression patterns of apoptosis-related markers in rat striatum. Neuropathol Appl Neurobiol 2001; 27:68-76.
3. Wolozin B, Behl C. Mechanisms of Neurodegenerative Disorders. Part I: protein Aggregates. Arch. Neurol 2000; 57:793-7.
4. Wolozin B, Behl C. Mechanisms of Neurodegenerative Disorders. Part II: Con-

- trol of cell death. *Arch. Neurol* 2000; 57: 801-5.
5. Rosas HD, Koroshetz W, Jenkins BG, et al. Riluzole therapy in Huntington's disease. *Mov Disord* 1999; 14:326-30.
 6. Marshall JF. Riluzole dosing in Huntington's disease (rid-hd): results of an 8-week double-blind, placebo-controlled, multi-center study by the Huntington study group [resumen]. *Congress of Huntington's disease; 2001; Copenhagen.*
 7. The Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57:397-404.
 8. Ikonomidou C, Stefovskaja V, Turski L. Neuronal death enhanced by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97:12885-90.
 9. Tikka TM, Koistinaho JE. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia. *J Immunol* 2001; 166:7527-33.
 10. Peyser CE, Folstein M, Chase GA, Starkstein S, Brandt J, Cockrell JR, Bylsma F, Coyle JT, McHugh PR, Folstein SE. Trial of d-alpha-tocopherol in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1771-5.
 11. Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante RJ, Jenkins BG, Ferrante KL, Thomas M, Friedlich A, Browne SE, Schilling G, Borchelt DR, Hersch SM, Ross CA, Beal MF. Creatine increase survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2001; 16:479-91.
 12. Tarnopolsky MA, Beal MF. Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurological disorders. *Ann Neurol* 2001; 49:561-74.
 13. Shoulson I, Odoroff C, Oakes D, Behr J, Goldblatt D, Caine E, Kennedy J, Miller C, Bamford K, Rubin A, et al. A controlled clinical trial of baclofen as protective therapy in early Huntington's disease. *Ann Neurol* 1989; 25:252-9.
 14. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C, Mezei M, Hardy MA, Snow B, Martin W, Hayden MR. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999;53:1000-11.
 15. Gutekunst CA, Norflus F, Hersch SM. Recent advances in Huntington's disease. *Curr Opin Neurol* 2000;13:445-50.
 16. Calabrese VP. Reserpine action in Huntington's chorea. *N Engl J Med* 1973; 289:104.
 17. Gimenez-Roldan S, Mateo D. Huntington disease: tetrabenazine compared to haloperidol in the reduction of involuntary movements. *Neurologia* 1989; 4:282-7.
 18. Bonelli RM, Niederwieser G, Kölringer P. Olanzapine, amisulpride, quetiapine, sertindole, and risperidone in Huntington's disease [resumen]. *Congress of Huntington's disease; 2001; Copenhagen.*
 19. Vallette N, Gosselin O, Kahn JP. Efficacy of clozapine in the course of Huntington chorea: a propos of a clinical case. *Encephale* 2001; 27:169-71.
 20. van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, van der Velde EA, Roos RA. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:35-9.
 21. Parsa MA, Szigethy E, Voci JM, Meltzer HY. Risperidone in treatment of choreoathetosis of Huntington's disease. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:134-5.

22. Monreal J A, Staner L. Mania, Parkinson disease and risperidona. Case report. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:349-50.
23. Squitieri F, Cannella M, Piorcellini A, Brusa L, Simonelli M, Ruggieri S. Short-term effects of olanzapine in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14:69-72.
24. Paleacu D, Giladi N, Anca M. Olanzapine treatment in Huntington's disease [resumen]. *Congress of Huntington's disease; 2001; Copenhagen.*
25. Belfiore G, Di Maio L, Napolitano G, Cella S, Filla A, De Michele G, Campanella G. Long-term effect of a single dose of flunarizine in Huntington's disease. *Eur J Neurol* 1998; 5:249-53.
26. Racette BA, Perlmutter JS. Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:577-9.
27. Bonelli RM, Niedervvieser G, Költringer P. Pramipexole in the Westphal variant of Huntington's Disease [resumen]. *Congress of Huntington's disease; 2001; Copenhagen.*
28. Shoulson I, Goldblatt D, Charlton M, Joynt RJ. Huntington's disease: treatment with muscimol, a GABA-mimetic drug. *Ann Neurol* 1978; 4:279-84.
29. Nutt JG. Effect of cholinergic agents in Huntington's disease: a reappraisal. *Neurology* 1983; 33:932-5.
30. Churchyard AJ, Morris ME, Georgiou N, Chiu E, Cooper R, Iansek R. Gait dysfunction in Huntington's disease: parkinsonism and a disorder of timing. Implications for movement rehabilitation. *Adv Neurol* 2001; 87:375-85.
31. Kirkwood SC, Su JL, Conneally P, Foroud T. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol* 2001;58:273-8.
32. Lavers A. Feeding difficulties in patients with Huntington's chorea. *Nurs Times* 1982; 78:920-1.
33. Shampo MA, Kyle RA. Henry Heimlich-Heimlich maneuver. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:474.
34. France JK. Huntington's disease: helping the patient retain function. *Am J Nurs* 1993; 93:62-4.
35. Cochen V, Degos JD, Bachoud-Levi AC. Efficiency of carbamazepine in the treatment of micturitional disturbances in Huntington disease. *Neurology* 2000; 55:1934.
36. Robins Wahlin TB, Backman L, Lundin A, Haegermark A, Winblad B, Anvret M. High suicidal ideation in persons testing for Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:150-61.
37. Cowan WM, Kandel ER. Prospects for Neurology and Psychiatry. *JAMA* 2001; 285:594-600.
38. Mendez MF. Mania in neurologic disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2:440-5.
39. Jensen P, Fenger K, Bolwig T, Sorensen SA. Crime in Huntington's disease: a study of registered offences among patients, relatives and controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:467-71.
40. Gómez E, Barquero S. Cognitive disorders in patients with Huntington's disease. *Rev Neurol* 2001; 32:1067-71.
41. Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000; 41:24-30.
42. Kobal J, Uros R, Sever A, Jansa J, Pirtosek Z. The effect of rivastigmine in patients with

- Huntington's Disease [resumen]. Congress of Huntington's disease; 2001; Copenhagen.
43. Raphael M, et al. Hospital BHB Eggenberg Deep brain stimulation in Huntington's disease: A hypothesis [resumen]. Congress of Huntington's disease; 2001; Copenhagen.
 44. Cubo E, Shannon KM, Penn RD, Kroin JS. Internal globus pallidotomy in dystonia secondary to Huntington's disease. *Mov Disord* 2000; 15:1248-51.
 45. Nucifora FC Jr, Sasaki M, Peters MF, Huang H, Cooper JK, Yamada M, Takahashi H, Tsuji S, Troncoso J, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* 2001; 291:2423-8.
 46. Kanazawa I. How do neurons die in neurodegenerative diseases? *Trends Mol Med* 2001; 7:339-44.
 47. Emerich DF, et al. Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CNTF in a monkey model of Huntington's disease. *Nature* 1997; 386:395-9.
 48. Mittoux V, et al. Restoration of cognitive and motor functions by ciliary neurotrophic factor in a primate model of Huntington's disease. *Hum Gene Ther* 2000; 11:1177-87.
 49. Deglon N, Bensadoun JC, Pereira L, Drano M, Aebischer P. Neuroprotective Effect of Interleukin-6 And 116/Il6r chimera in the quinolinic acid rat model of Huntington's Disease [resumen]. Congress of Huntington's disease; 2001; Copenhagen.
 50. Quinn NP, et al. Core assessment programme for intracerebral transplantation in Huntington's disease (CAPIT-HD). *Mov Disorders* 1996; 11:143-50.
 51. Bachoud-Lévi AC, et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's Disease following neural transplantation. *Lancet* 2000; 356:1975-9.
 52. Fink S, et al. Porcine xenografts in Parkinson's and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant* 2000; 9:273-8.
 53. Armstrong RJE, Svendsen CN. Neural stem cells: from cell biology to cell replacement. *Cell Transplant* 2000; 9:132-45.
 54. Nellesmann C, Abel K, Norremolle A, Lokkegaard T, Naver B, Ropke C, Rygaard J, Sorensen SA, Hasholt L. Inhibition of Huntingtin Synthesis by Antisense Oligodeoxynucleotides. *Mol Cell Neurosci* 2000; 16:313-23.
 55. Lecerf JM, Quan S, Kazantsev A, Amersdorfer P, Housman D, Messer A, Huston J. Human single-chain Fv intrabodies counteract in situ huntingtin aggregation in cellular models of Huntington's disease *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4764-9.

TABLA 1

**TRATAMIENTOS ANTIGLUTAMATÉRGICO-
NEUROPROTECTOR-ANTIOXIDANTES**

Tipo de tratamiento	Droga	Ensayo en humanos	Respuesta
Antiglutamatérgico	Riluzole	+	Reducción de corea (35%) Tendencia a reducir la corea. Sin impacto funcional. Efectos adversos. No produjo cambios. Respuesta sintomática. Exacerba progresión. Idem memantine.
	Remacemida	+	
	Lamotrigina	+	
	Memantine Amantadina	+ +	
Mitocondrial-energético	Coenzima Q ₁₀	+	Segura, tolerancia buena, tendencia a enlentecer la declinación funcional (progresión motora, cognitiva y conductual).
Neuroprotectora	Creatina	+	Buena tolerancia, reducción atrofia.
Experimental	Ethyl-eicosa Pentanoato	-	Mejoría motora, Menor pérdida de peso.
	Dihidrocloroacetato	-	
Inhibidor de capasas	Minociclina	+	Protección neuronal <i>in Vitro</i>

TABLA 2

TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE COREA

Droga	Dosis inicial	Incrementos	Dosis Mantenimiento
Haloperidol	0.5-1 mg / día	0.5 mg por semana	8 mg diarias
Reserpina	0.1 mg	0.1 mg cada 5-7 días	3 mg / día
tetrabenazina	12.5 mg / día	12.5 mg cada 5 días	200 mg / día
Clozapina	12.5 mg / día	12.5 mg cada 3 días	25-150 mg / día
Quetiapina	12.5 mg	12.5 mg cada 5 días	100 mg / día
Olanzapina	2.5 mg	2.5 mg cada 5 días	20 mg / día
Risperidona	0.5 mg	0.5 mg cada 3 días	6 mg / día

TABLA 3

MANEJO DE LA DEPRESIÓN

Droga	Dosis inicio / día	Dosis Máxima	Efectos Colaterales
Fluoxetina	10 mg	60 mg	Insomnio, inquietud motora, cefalea, trastornos gastrointestinales.
Sertralina	25 mg	200 mg	Similares a la anterior.
Paroxetina	10 mg	60 mg	Transtorno gastrointestinales.
Nortriptilina	10 mg	150 mg	Sequedad bucal, visión borrosa, retención urinaria, arritmia cardíaca.