



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

**Prevalencia de los factores relacionados con la
enfermedad de Huntington, una revisión
narrativa**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología
Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

María Isabel RAMOS NINATAYPE

ASESOR

Miguel Arturo VÁSQUEZ MENDOZA

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ramos M. 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; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Maria Isabel Ramos Ninataye
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72808745
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Miguel Arturo Vásquez Mendoza
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10049097
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-6408-1119
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Walter Edgar Gómez Gonzales
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	19836297
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Eduardo Eulogio Sedano Gelvet
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07112744
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Rosa Bardales Suarez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07946396
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.

Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	<p>Ciudad Universitaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima metropolitana</p> <p>Latitud: -12. 05819215</p> <p>Longitud: -77. .0189181894387</p>
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2022-2023
URL de disciplinas OCDE	<p>Tecnología médica de laboratorio https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#2.06.02 Genética, Herencia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.07</p>



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

"Año de la unidad, la paz y el desarrollo"



Firmado digitalmente por
FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 09.06.2023 11:28:48 -05:00



Firmado digitalmente por SANDOVAL
VEGAS Miguel Herman FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 09.06.2023 11:09:34 -05:00

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dr. Walter Edgar Gómez Gonzales
Miembros: Mg. Eduardo Eulogio Sedano Gelvet
Mg. Rosa Bardales Suarez
Asesor(a): Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 05 de junio del 2023, siendo las 15:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **"PREVALENCIA DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, UNA REVISIÓN NARRATIVA"**, para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Señorita:

MARÍA ISABEL RAMOS NINATAYPE

Habiendo obtenido el calificativo de:

17
(En números)

DIECISIETE
(En letras)

Que corresponde a la mención de: MUY BUENO

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

Dr. Walter Gómez Gonzales
INVESTIGADOR PRINCIPAL
COMITÉ DE ÉTICA - HUNSA - ESQUALID
PROFESOR POSTGRADO

.....
Presidente

Dr. Walter Edgar Gómez Gonzales
D.N.I: 19836297

.....
Miembro

Mg. Rosa Bardales Suarez
D.N.I: 07946396

.....
Miembro

Mg. Eduardo Eulogio Sedano Gelvet
D.N.I: 07112744

.....
Asesor(a) de Tesis

Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza
D.N.I: 10049097



INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD

El Director de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, que suscribe, hace constar que el 09 de abril del 2023, se aplicó el programa informático de similitudes en el software TURNITIN con Identificador de la entrega N°: 2059826408 (UTC 0500) de:

RAMOS NINATAYPE, MARÍA ISABEL

Para la tesis para optar el título profesional de Licenciado(a) en Tecnología Médica, en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, titulada:

“PREVALENCIA DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, UNA REVISIÓN NARRATIVA”

En la configuración del detector se:



Firmado digitalmente por SANDOVAL
VEGAS Miguel Hernan FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 10.04.2023 12:53:24 -05:00



Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas
Director

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada especialmente a Dios, a mi madre Natalia, a mi padre Pio, a mis hermanos Lisset y Marco por acompañarme, darme su apoyo y consejos a todos ellos les dedico la presente tesis ya que me ayudan a superar cada reto en mi vida.

AGRADECIMIENTO

Me llena de alegría y me es grato pertenecer a esta casa de estudios la Universidad Nacional Mayor de San Marcos la cual me educo a nivel profesional, haber conocido a maestros con mucha pasión y entrega por la carrera de Tecnología Médica especialmente el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica y por todas las experiencias vividas que siempre las recordare con una gran satisfacción.

Al Magister Miguel Arturo Vásquez Mendoza por ser un asesor que me motiva y ayuda con su experiencia, por guiarme por este camino y brindarme su apoyo para culminar esta tesis.

Al doctor Mauro Salinas y Walter Gómez que en un inicio me alentaron a seguir con esta investigación.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.13 Planteamiento del problema	2
1.14 Antecedentes	5
1.15 Objetivo	7
1.16 Bases teóricas	8
1.16.1 Base teórica	8
1.16.2 Definición de términos	21
CAPÍTULO II: MÉTODOS	23
2 Diseño metodológico	24
2.1 Diseño de la investigación	24
2.2 Población	24
2.3 Muestra	24
2.4 Criterios de inclusión	24
2.5 Criterios de exclusión	24
2.6 Procedimiento de recolección de datos	25
2.7 Análisis de datos	25
2.8 Consideraciones éticas	25
CAPÍTULO III: RESULTADOS	27
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
4.1 Conclusiones	51
4.2 Recomendaciones	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	57
ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	57

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Factores clínicos	30
Tabla 2: Factores genéticos	37
Tabla 3: Factores epidemiológicos	46
Tabla 4: Otros factores	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Selección de artículos en la base de datos PubMed/Medline	73
Gráfico 2: Selección de artículos en la base de datos LILACS	74
Gráfico 3: Porcentaje de artículos incluidos según la base de datos	75
Gráfico 4: Número de artículos incluidos según el año de publicación	75
Gráfico 5: Número de artículos incluidos según el factor considerado	76

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa autosómico dominante causada principalmente por la expansión anormal del triplete CAG e influenciada por diversos factores que modifican el inicio y progresión de la enfermedad, presentando una triada de síntomas a nivel motor, psiquiátrico y cognitivo. Actualmente la población de origen caucásico presenta una mayor prevalencia sin embargo se ha reportado una alta prevalencia en la población venezolana (Lago de Maracaibo), Colombia (Magdalena) y Perú (Valle de Cañete) se sugiere como uno de los factores predisponentes la presencia de determinados haplotipos. **OBJETIVO:** Determinar los factores genéticos, clínicos y epidemiológicos relacionados con la enfermedad de Huntington mediante una revisión narrativa, esta investigación analiza la literatura publicada a nivel mundial referente a las causas relacionadas o desencadenantes para esta enfermedad y factores predisponentes para que dé comienzo a esta enfermedad. **RESULTADOS:** Se observó la influencia de genes como FAN1, MSH1, MSH3 y TCERG1 entre otros genes como modificadores de la edad de inicio y se encontró que la sintomatología motora más frecuente fue el corea además la presencia de determinados haplotipos predisponen a una mayor prevalencia de la enfermedad como los haplotipos A1 y A2. Todos estos puntos se presentan en esta investigación en la cual se realizó una búsqueda en las diferentes bases de datos publicados a nivel mundial. **CONCLUSIÓN:** Existe una marcada influencia de los factores genéticos, clínicos, epidemiológicos y ambientales que influyen en la edad de inicio, progresión y patogenia de la enfermedad de Huntington.

Palabras clave: “Huntington’s disease”

ABSTRACT

INTRODUCTION: Huntington's disease is an autosomal dominant neurodegenerative disease caused mainly by the abnormal expansion of the CAG triplet and influenced by various factors that modify the onset and progression of the disease, presenting a triad of symptoms at the motor, psychiatric and cognitive levels. Currently, the population of Caucasian origin has a higher prevalence, however, a high prevalence has been reported in the Venezuelan population (Lake Maracaibo), Colombia (Magdalena) and Peru (Valle de Cañete). It is suggested as one of the predisposing factors the presence of certain haplotypes. **OBJECTIVE:** To determine the genetic, clinical and epidemiological factors related to Huntington's disease through a narrative review, this research analyzes the literature published worldwide regarding the related causes or triggers for this disease and predisposing factors for the onset of this disease. **RESULTS:** The influence of genes such as FAN1, MSH1, MSH3 and TCERG1 was observed among other genes as modifiers of the age of onset and it was found that the most frequent motor symptomatology was chorea. In addition, the presence of certain haplotypes predisposes to a higher prevalence of the disease as the A1 and A2 haplotypes. All these points are presented in this research in which a search was carried out in the different databases published worldwide. **CONCLUSION:** There is a marked influence of genetic, clinical, epidemiological and environmental factors that influence the age of onset, progression and pathogenesis of Huntington's disease.

Key words: "Huntington's disease"

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1.13 Planteamiento del problema

La presente investigación es de vital importancia puesto que las personas con enfermedad de Huntington presentan un proceso neurodegenerativo progresivo debido a la pérdida neuronal en especial del cuerpo estriado, resultando con una incapacidad motora, cognitiva y mental provocando finalmente la muerte en unos 15 años aproximadamente(1), afectando la calidad de vida del paciente o familia a nivel psicológico y su entorno social además de representar una carga económica para el estado(2).

Si bien se conoce que el principal determinante es la longitud del triplete CAG en el gen HTT, diversas literaturas hacen énfasis que existen factores genéticos u otros que pueden modificar la edad de inicio y progresión de la enfermedad, un estudio indica que la longitud de repetición del trinucleotido CAG explicaría el 67 % de la variabilidad en la edad de inicio el porcentaje restante estaría influenciado por diversos factores(3), cifras que son variables debido a la población analizada y área geográfica.

La etiología de esta enfermedad aún sigue siendo investigada a nivel mundial, los mecanismos moleculares y celulares todavía son confusos y complejos, el conocimiento de los aspectos genéticos aún es escasa, si bien el objetivo de diversos estudios ha sido conocer los impulsores de la patogenia de la enfermedad y así poder mediar la enfermedad aún se sigue investigando los factores que estarían relacionados con la enfermedad e influyen en la edad de inicio y progresión de esta. Esto convierte a la enfermedad de Huntington en un trastorno neurodegenerativo modelo para estudiar, puesto que también podría contribuir a comprender mejor otras enfermedades neurodegenerativas, que no se pueden diagnosticar años antes de su aparición(4).

Se ha reportado que los países occidentales poseen una mayor prevalencia con 7-10 por cada 100,000 individuos(5), por el contrario países asiáticos orientales y sudafricanos la prevalencia es muy baja de 0,1 -1 por cada 100,000 individuos(6) a pesar de ello estas regiones actualmente llevan estudios de investigación de la enfermedad para conocer

más acerca de la etiología de la enfermedad y la prevalencia de esta, que está de la mano con una buena capacitación del personal y la confianza del paciente.

Se hace referencia que hasta la fecha hay escasez de estudios epidemiológicos y genéticos en Centroamérica(7). En el caso de Perú señalan al Valle de Cañete como el foco principal de la enfermedad, actualmente se sabe que la enfermedad no solo está distribuida en Cañete, región con alta prevalencia a nivel mundial(8).

Realmente los médicos e integrantes del sistema de salud aún carecen de conocimientos para un diagnóstico preciso para la enfermedad de Huntington, en varios casos el diagnóstico de estos pacientes se podría retrasar e incluso el paciente fallezca sin conocer el origen de su mal, por ende es probable que se subestime la prevalencia de la enfermedad de Huntington(9), además los síntomas psiquiátricos y cognitivos son comunes en poblaciones sin la enfermedad de Huntington y probablemente sean inadvertidos ya que el inicio de la sintomatología cognitiva puede ser desestimadas en pacientes de mayor edad(10).

Es de importancia que se puedan realizar pruebas genéticas para identificar las repeticiones de CAG expandidas, conocer la historia natural y la fisiopatología de la enfermedad en el paciente y familiares, porque se puede empezar a estudiarla antes que se manifieste (4). Por ello la necesidad de impulsar estudios para identificar factores modificadores que intervengan antes del diagnóstico clínico que retrasen o aceleren el inicio(1).

Es por ello que se realiza esta investigación para poder esclarecer más el campo de la investigación y manejar mejor el conocimiento de esta enfermedad ya que las personas con este trastorno se les debe ofrecer una atención oportuna pues merecen una mejor calidad de vida.

Formulación del problema

P: Paciente / Problema	I: Intervención	C: Intervención de Comparación	O: Outcome Resultados
Enfermedad de Huntington	Factores que median la progresión de la enfermedad de Huntington	No aplica	Conocimiento actual de los factores clínicos, genéticos y epidemiológicos relacionados con la enfermedad de Huntington

¿Cuáles son los factores más prevalentes relacionados con la enfermedad de Huntington?

1.14 ANTECEDENTES:

Capiluppi E., Romano L. (2019) El objetivo de este estudio fue investigar si existían diferencias clínicas entre pacientes con edad de inicio ≥ 60 años (inicio tardío) versus pacientes con edad de inicio entre 30 y 59 años (inicio común) con el número de expansiones CAG (40-42). Se obtuvo a 17 pacientes (40 CAG) con edad de inicio de 45-73 años, 20 pacientes (41 CAG) con edad de inicio de 42-67 años, 29 pacientes con (42 CAG) con edad de inicio de 39-69 años, ambos grupos presentaron síntomas motores inicialmente, 13 pacientes que no tenían antecedentes familiares y sin embargo manifestaron la enfermedad. No se observó diferencias en las manifestaciones clínicas entre los dos grupos a pesar que se encontraban en el mismo rango de repeticiones. Los autores manifestaron que la causa en la variabilidad de la edad de inicio de la enfermedad con la misma expansión de CAG aún no se ha aclarado. Resalta la necesidad de desarrollar más investigaciones de otros factores (ambientales, familiares) que podrían influir en la aparición de la enfermedad(5).

Goold R., Flower M. (2019) Esta investigación señala que la longitud de repetición del triplete CAG posee una correlación negativa con la edad de inicio, este estudio de seguimiento asocia a FAN1 con una edad de inicio más tardía y una progresión más lenta de la enfermedad, sin embargo la eliminación de FAN1 aumentaría la expansión de repeticiones CAG, señalando que FAN1 ejerce un efecto protector contra el triplete CAG expandido(11).

Teeratorn P., Chutima P. (2014) El estudio se enfocó en el período de enero de 1994 a junio de 2011, se identificaron a uno de los pacientes que no tenía antecedentes de familiares afectados con la enfermedad. Notaron que más del 80 % de los cromosomas enfermos y normales pertenecían a los haplogrupos A y C, y que los haplogrupos A1 y A2 eran poco frecuentes en pacientes tailandeses, además hace mención que la presencia de ciertos haplotipos influye en la prevalencia de una determinada región(12).

Olla I., Santos M. (2020) Esta investigación se realizó en el cerebro de pacientes postmortem con enfermedad de Huntington, resalta el papel del receptor P2X7 quien se

encuentra expresado en neuronas y células gliales, el cuál es modulado por el ATP endógeno que normalmente es liberado cuando hay lesión celular característica que se cumple en la E.H, el ATP endógeno sobrestimula el receptor P2X7 actuando como un poro no selectivo, y así permite la entrada de cationes como el calcio, desencadena consecuencias como el efecto excitotóxico en las terminales nerviosas presinápticas afectando a los astrocitos y microglías provocando una neuroinflamación y promoción de la apoptosis(13).

1.15 OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

- ✓ Determinar mediante una revisión narrativa los factores genéticos, clínicos y epidemiológicos relacionados con la enfermedad de Huntington.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Conocer el estado actual de las características demográficas y epidemiológicas de la enfermedad de Huntington.
- ✓ Definir las principales características clínicas relacionadas con la enfermedad de Huntington.
- ✓ Evidenciar los factores genéticos relacionados a la enfermedad de Huntington

1.16 BASES TEÓRICAS

1.16.1 Base teórica

Historia de la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (E.H) tuvo entre sus primeros investigadores al médico George Huntington, quien en 1872 realizó un relato crítico acerca de la E.H(14), a lo largo de su investigación pudo describir los síntomas asociados a ella, el rango de edad en la que la enfermedad se manifestaba frecuentemente e incluso pudo observar la progresión de la enfermedad y como en la mayoría de casos terminaba esta enfermedad(15). Las personas con E.H habían sido conocidas por generaciones por los habitantes locales de Nueva Inglaterra colonial como "magrums". También llamado corea por la tendencia de los movimientos involuntarios provocado por los cuadros de epilepsia entre otras sintomatologías que se parecen a una danza, la población venezolana lo denominaba como el mal de San Vito (14).

El origen se remonta a mediados del siglo XVII en una familia de Nueva Inglaterra, el primer caso fue el de la señora Phebe Hedges y su madre quienes al inicio eran pacientes de su abuelo Abel Huntington, esta familia proveniente de Inglaterra se asentó a unas millas al noreste de East Hampton en la ciudad de Nueva York, lugar donde empezaron a manifestarse los primeros síntomas(15).

Tiempo después el biólogo y líder de la eugenesia Charles B. Davenport y Muncey en el artículo titulado 'Huntington's Chorea in Relation to Heredity and Eugenesis', contribuyó a normalizar la noción de la esterilización como el método recomendado de prevención para esta enfermedad, el cual fue aceptado, años más tarde otros estudiosos pudieron dilucidar la falta de fiabilidad de su diagnóstico(15).

Etiología

La enfermedad de Huntington es la más frecuente de las enfermedades poliglutamínicas(1), es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de origen hereditario, autosómico y dominante, es un trastorno monogénico que se encuentra entre

las enfermedades más comunes que resultan de una mutación específica, con progresión lenta que causa la muerte en unos 15-20 años después del inicio motor, esta enfermedad tiende a manifestarse con mayor frecuencia entre los 35 a los 50 años(1,5,16,17), aunque se ha reportado casos desde los 2 hasta los 85 años(2).

La enfermedad de Huntington es causada por la repetición anormal del trinucleotido CAG (citosina-adenina-guanina) en el exón 1 del gen huntingtina (HTT o también llamado IT15)(18) en el cromosoma 4 (4p16.3) que codifica una poliglutamina expandida con efectos patogénicos(19).

Principalmente las más afectadas son las neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado y el putamen en la corteza cerebral, debido a la ganancia del trinucleotido CAG, desencadenando la atrofia del cuerpo estriado, de hecho es el principal sello distintivo de los pacientes con E.H provocando una neurodegeneración debido a la pérdida de neuronas en el cuerpo estriado, se pueden encontrar algunas variaciones en el cerebro 10 años o más antes del inicio clínico(1,11).

A medida que incrementa el tamaño de la longitud de la repetición CAG este se vuelve más inestable y proclive a cambios en el rango de longitud CAG, riesgoso en pacientes con valores umbrales ya que estos tienden a aumentar de longitud (20).

Según Guo et al. la proteína huntingtina es una proteína HEAT grande de unos 348 kDa, en gran parte α -helicoidal(1)

La proteína HTT está:

- Relacionada con la vía de transporte de electrones a nivel mitocondrial e implicada en funciones de protección y neurotransmisión.
- Desarrollo del sistema nervioso durante la embriogénesis(17).
- La HTT se expresa en la mayoría de los tejidos(3).

Debido a la ganancia anormal de trinucleótidos CAG que ocurre en este trastorno, el resultado es la codificación de una proteína mutante(Httm), con residuos poliglutamínicos extras, causantes de agregados intranucleares en ciertas neuronas(18).

La proteína mutante tiene consecuencias perjudiciales a largo plazo(16). Un estudio indica que la Httm se puede expresar en todo el cerebro, provocando la degeneración no sola en una sino en otras regiones del sistema nervioso central. Se plantea que los fragmentos huntingtina están predispuestas a agregarse en microagregados, fibrillas y cuerpos de inclusión, que a su vez pueden secuestrar a otras proteínas, ya sea en el núcleo o citoplasma(13), además se le ha asociado con la disfunción mitocondrial(21), defectos en el manejo de Ca^{2+} , alteraciones en la morfología de los orgánulos, movimiento de las neuritas, mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (22), fallas en el tráfico intracelular y las vías de señalización(17).

La lesión celular que se genera es una característica de los trastornos neuroinflamatorios y neurodegenerativos como la E.H, que incluyen lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, epilepsia y dolor neuropático(13).

Otra particularidad que se da en esta enfermedad es el fenómeno de anticipación, señalan que la edad de inicio tiende a disminuir en cada descendencia, entre otros factores debido a que los tripletes CAG son muy poco estables y tienden a aumentar de generación en generación, estas expansiones pueden darse en algunos tejidos somáticos y meióticos. Por ejemplo, los individuos que heredan de sus padres el alelo “premutado” pueden tener expansiones del trinucleotido CAG más largas y tienden a desarrollar los síntomas a una edad más temprana que su progenitor. Se ha analizado acerca de la transmisión de la enfermedad y se reporta que en la mayoría de casos se hereda por vía paterna, una posible causa a ello podría darse durante la meiosis donde el riesgo de expansión es más frecuente en la espermatogénesis (9,18).

Estudios reportan que existe una correlación negativa entre la edad de inicio y la longitud de la repetición del triplete CAG(17), este representaría el inicio de los síntomas motores(23).

Las repeticiones CAG son inestables con tendencia a la expansión durante la transmisión intergeneracional de la línea germinal (inestabilidad gamética) y en los tejidos somáticos a medida que envejecen, pudiendo influir en la patogénesis, ya que podría aumentar con

la edad en los tejidos más afectados por la E.H, se ha observado que en repeticiones más largas ocurre una mayor inestabilidad(24). Un estudio analizó la inestabilidad, formó 23 grupos pares madre-hijo y 23 grupos pares padre- hijo, se demostró un incremento en la longitud de la repetición CAG en este último grupo(9). Sin embargo la literatura también revela en algunos casos la falta de familiaridad para desarrollar esta enfermedad y hace mención de la influencia de otros factores (5).

Características clínicas

La enfermedad se caracteriza por la presentación de una triada de síntomas a nivel motor, cognitivo y psiquiátrico(18). Los síntomas generalmente comienzan en la edad media y progresan durante 10-30 años, hasta la demencia y la muerte prematura(21), los síntomas motores en algunos casos suelen estar anticipados por el deterioro cognitivo y/o psiquiátrico(17). Se precisa que la edad de inicio es la edad en la que aparecen los primeros signos o síntomas motores(9) o el primer síntoma posible(17).

- A nivel motor
Aparecen movimientos involuntarios como: distonía, ataxia, inestabilidad en la marcha, incoordinación, temblores, corea (más característico, “movimientos involuntarios, fluentes e impredecibles, que afectan a los miembros, lengua, boca, o musculatura axial”(14,18,25) que comúnmente marca la edad de inicio, alteración en el equilibrio, disartria, disfagia, disfunción oculomotora(5), movimientos sacádicos lentos(26), síntomas relacionados con la neurodegeneración del cuerpo estriado(1).
- A Nivel cognitivo
Presentan problemas en la concentración, déficit de atención, afecta la fluidez verbal, pérdida de memoria, trastornos perceptivos y espaciales(5,18), se señala que la función cognitiva puede verse afectada por la interacción de factores genéticos y ambientales(27). También se menciona casos donde el deterioro cognitivo está presente antes del inicio de la enfermedad y en defectos de síntomas motores(27).

- A Nivel psiquiátrico
Presentan depresión, tendencia al suicidio, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, delirios paranoides(5), cambios de personalidad, neurosis, obsesión, bulimia, manías, psicosis(14), comportamiento agresivo(10), apatía e irritabilidad(26).
La depresión y la irritabilidad también pueden anticipar a los síntomas motores(10).

En algunos casos también se ha reportado pérdida de peso(28).

También se han reportado casos donde los pacientes presentan infecciones al tracto urinario, neumonía, complicaciones gastrointestinales y dentales(25).

Clasificación de la enfermedad según el número de repeticiones de CAG:

Rangos:

- 6- 26 CAG: Secuencia que se le caracteriza como normal, no se asocia a un fenotipo de E.H(9).
- 27-35 CAG: Alelos intermedios, no se consideran patógenos pero muestran cierta inestabilidad y tendencia a la expansión en la espermatogénesis con riesgo de transmitir la enfermedad a sus descendientes(5,18,29), estos pueden extenderse o acortarse durante la transmisión de la línea germinal (9). Se informa que aproximadamente entre 1-2% de la población general tiene alelos de este tamaño y la probabilidad de que un alelo se amplíe depende de varios factores como el tamaño del alelo, el sexo del progenitor que lo transmite; el riesgo de expansión podría aumentar a un 6-10% cuando la mutación se trasmite por vía paterna(18).
- 36-39 CAG: Penetrancia Leve o también llamado la “zona gris”, donde pueden o no desarrollar los signos y síntomas de la enfermedad(5,18).
- 40 a más CAG : Penetrancia completa(9), desarrollo indiscutible de la enfermedad(5).

- Mayor a 60 CAG: Enfermedad de Huntington de tipo juvenil, se caracteriza por un fenotipo rápidamente progresivo con pronóstico dramático y supervivencia más breve(5).

Clasificación según la edad de inicio o edad de aparición de la enfermedad:

- 0- 29 años: Inicio juvenil, la mayoría de estos casos se observa que son niños, aproximadamente representa el 4-10 % de todos los casos(5), por lo general presentan >55 repeticiones de CAG, generalmente por transmisión paterna, la sintomatología se presenta como variante Westphal(2,29,30).
- 30-49 años: Inicio común (5).
- ≥ 50 años : Inicio tardío(4.4-25%), generalmente se presentan con bajas repeticiones del triplete CAG(2,29), inicialmente es usual los síntomas motores (10), frecuentemente tienen antecedentes familiares negativos(5).

Factores genéticos

Si bien el principal determinante de la E.H es la longitud del triplete CAG, la evidencia respalda el papel de los factores genéticos en la modificación de la patogénesis y progresión de la enfermedad(31), las células pueden verse afectadas por el umbral crítico del número de repeticiones CAG y las variaciones genéticas(32).

Diversa literatura hace mención a ciertos genes que podrían modificar la edad de inicio de la enfermedad como por ejemplo el alelo T del gen E2F2 quien codifica un factor de transcripción que regula el ciclo celular, se sabe que desempeña rol esencial en la quiescencia de los linfocitos y en la diferenciación de terminales neuronales, es un modulador de la edad de inicio (17).

El gen FAN1 ubicado en la región del cromosoma 15q 13.3, es una endo/exonucleasa del ADN, principalmente se expresa en el cerebro, codifica una nucleasa involucrada en la reparación de enlaces cruzados entre cadenas del ADN entre hebras, regula la estabilidad genómica(1,24) es el impulsor del fenotipo psiquiátrico y del desarrollo neurológico, además FAN1 y la reparación de errores de emparejamiento interactúan

mediante un mecanismo y pueden modificar la edad de inicio(18), ejerce un papel protector contra las expansiones de CAG al suprimir la expansión del triplete en células madre pluripotentes de pacientes con la E.H y en neuronas espinosas medianas diferenciadas(11), se desempeña como protector ya que podría favorecer al secuestro de proteínas e inhibir indirectamente la expansión somática(34).

GeM-HD (2019) analizó genes influyentes en la edad de inicio: en el cromosoma 3 (MLH1), cromosoma 15(FAN1), cromosoma 2(PMS1), cromosoma 5(MSH3), y cromosoma 19(LIG1) además señala a FAN1 como la causa de la modificación en la E.H (1).

Se postula la importancia de MLH1, involucrado en la reparación de errores de emparejamiento de ADN, inestabilidad de repetición en CAG y asociado con el síndrome de Lynch(31).

Se estima que MSH3 y MLH1 favorecen las expansiones; se ha mostrado valor en PMS1 quien forma un heterodímero con MLH1 y que no necesariamente participa directamente en la reparación de errores de emparejamiento(34).

Se identificó al gen MSH3 comprometido en la reparación de errores de emparejamiento(MMR),se le ha asociado con la progresión motora de la enfermedad(1,34), se indicó que puede estar relacionado con el inicio tardío y progresión de la enfermedad en determinadas condiciones, además este tendría un papel bivalente en la expansión somática ya que podría tanto disminuir como promover las expansiones(20,23). Se ha identificado variantes del MSH3 asociadas con fenotipos de la enfermedad, sugieren que el alelo repetido MSH3 3a reduce la expansión somática y mejora el fenotipo (27).

La literatura también hacen mención a la interacción de los genes MSH2 y MSH3, serian un factor importante ya que podrían contribuir a la expansión del tramo CAG en células somáticas y germinales de mamíferos, se vio que se expandían en células en división activa además sostiene que pequeños aumentos en la longitud del tramo CAG con el

tiempo pueden conducir a una mayor tasa de expansión, factor de riesgo para ciertas poblaciones con el número de repeticiones en valores umbrales(20).

Se sugiere más investigaciones acerca del gen *CCHHD2* asociado también con la enfermedad de cuerpos de Lewy(32).

Genes de reparación como *GPR161*(1q24) implicado en la formación del tubo neuronal, *PMS2*(7p22) implicada en la reparación de errores de emparejamiento del ADN, *SUMF2*(7p11) gen factor modificador de la sulfatasa y *FAN1* en condiciones de mayor expresión se asociaron a una edad de inicio más tardía, además los genes *MTMR10* y *PMS2* se podrían asociar con la función cognitiva. Estudios sostienen que *FAN1* y *RRM2B* ya intervienen en la fase de prediagnóstico (3).

Se identificó *TCERG1* proteína también llamada *CA150*, quien participa en el ensamblaje de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas en el procesamiento de ARNm se identificó un hexámero QTR variable como modificador de la edad de inicio de la E.H, es posible que esta modificación se dé actuando directa o indirectamente sobre la maquinaria que regulan la expansión somática, sugiere un papel esencial ya que posee funciones en elongación transcripcional y empalme regulando la expresión de muchos genes. Además sugiere que el exceso de *TCERG1* nuclear sería perjudicial(21).

Se sugiere el papel en la función cognitiva del gen *TREM2* en la enfermedad de Huntington(27).

Diversos estudios han investigado la influencia del *APOE* sobre la edad de inicio. El gen *APOE* codifica una proteína involucrada en la regulación del metabolismo de lípidos en el sistema nervioso, modera el abastecimiento de colesterol a las neuronas. Consta de haplotipos como E2, E3 y E4, además de genotipos como E3F3 y E3F4, sin embargo Yan et al. no encontró una asociación de los genotipos *APOE* y la edad de inicio(35).

Epidemiología

La prevalencia a nivel mundial es de 0.4-5.7 por cada 100,000 individuos (8) , en países occidentales lo reportan como 10.6-13.7 por cada 100,000 individuos(19).

Se informa que la prevalencia de la E.H en países asiáticos orientales y africanos es de solo 0,1 -1 por cada 100,000 individuos(12), cifras muy por debajo comparado con poblaciones de ascendencia europea; la incidencia en Taiwán y China es de 0,1/100,000 del cual China se considera como uno de los países con baja prevalencia (25).África negra y Asia oriental tienen baja prevalencia con 0,25–0,7 por cada 100,000 individuos(19).

Se estima que la enfermedad surgió por la unión de fundadores europeos con poblaciones indígenas. Se señala como un foco a nivel mundial al estado de Zulia, que rodea el lago de Maracaibo en Venezuela(19). Magdalena- Colombia esta región se presenta como la segunda más prevalente a nivel mundial(4). En el caso de Perú señalan al Valle de Cañete como foco de la enfermedad, se reportó 35 casos por cada 100 000 habitantes, este sería la localidad con mayor prevalencia a nivel mundial(8), actualmente se conoce que la enfermedad ha sido muy dinámica, abarcando zonas como Lima, regiones al Norte y Sur del país e incluso ha llegado a afectar zonas de la selva(19).

Haplotipos y la enfermedad de Huntington

Diversa literatura refiere que la E.H es más prevalente en países occidentales(5), aquí se postula la presencia de factores que influyen en la alta o baja prevalencia de esta enfermedad, se sabe que los haplotipos muestran diferencias según la región geográfica.

Los haplotipos más frecuentes en los cromosomas que causan la E.H son los haplotipos 01,02,03,04,05,06,07 y 08(36).

La mayoría de los cromosomas son haplogrupos A1, A2 y A3, las variantes de haplogrupos A1 y A2, están asociadas con la E.H y con la alta inestabilidad de repetición del trinucleotido CAG, se sostiene la teoría que la presencia de estos haplotipos son un factor responsable de la mayor prevalencia como en poblaciones de origen caucásico (12), en la población europea generalmente se asocia con la presencia de los haplotipos A1, A2 y A3a(19), los haplotipos A1 y A2 se encuentran en sujetos de América del Norte, América del Sur, Italianos, el sur de Asia y el Medio Oriente, mientras que en pacientes europeos la mutación en el haplotipo C1 es poco frecuente(37)

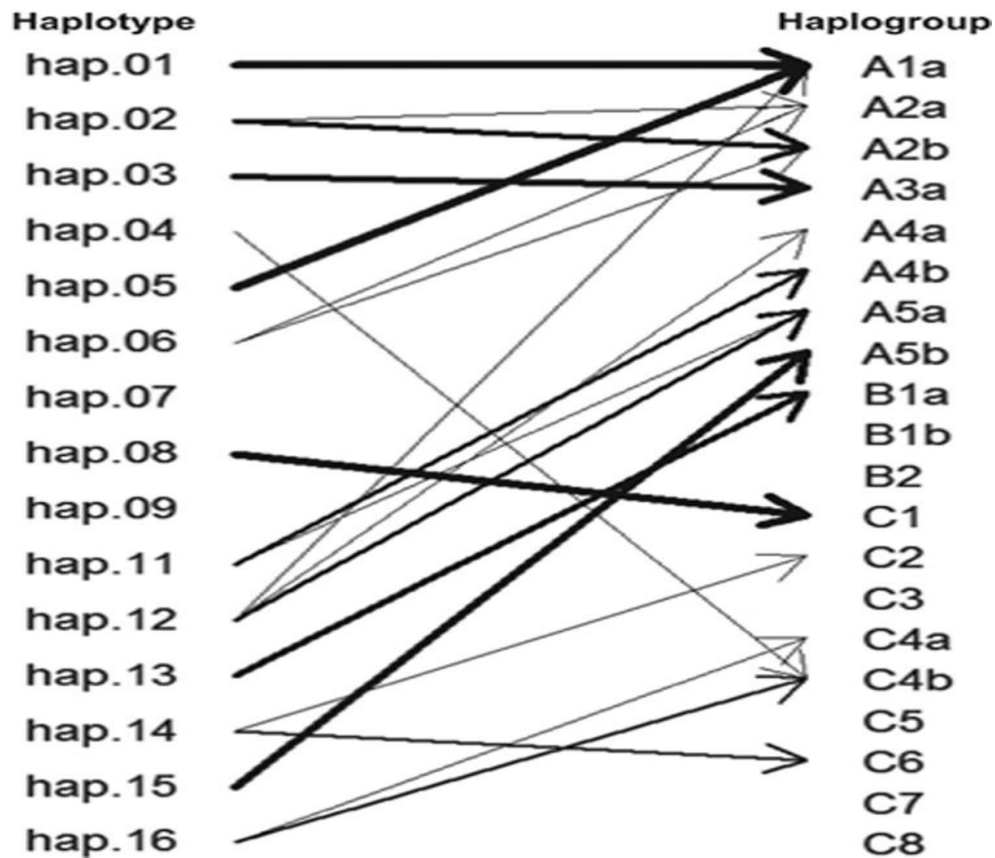
y en poblaciones de África y Asia oriental normalmente no se encuentran los haplotipos A1 y A2(19).

Se señala que aproximadamente el 90% de los cromosomas de la E.H pertenecen a los haplotipos A1, A2 y A3, por consiguiente se propuso una hipótesis que en determinadas regiones geográficas la alta prevalencia está asociada con la presencia de ciertos tipos de haplotipos como el A1 y A2, escenario que no comparten las poblaciones africanas, chinas, japoneses y tailandeses donde los haplogrupos A1 y A2 eran poco frecuentes, más bien se les asocia con los haplogrupos A5 y C, a pacientes chinos y japoneses se les asoció con el haplogrupo C(12).

En el caso de Perú existe una mezcla de ascendencia europea- española, contribuciones africanas y asiáticas, en un estudio realizado en el Perú por Kay et al. donde se buscó conocer el origen de la enfermedad en el Perú y en poblaciones latinoamericanas se encontró un subtipo de haplotipo A1 en pacientes peruanos y de origen latinoamericano que era raro en pacientes europeos caucásicos. Esta investigación permitió demostrar que la variante del haplotipo A1 fue más frecuente en pacientes peruanos y de origen latinoamericano, por el contrario, este haplotipo amerindio A1 era poco frecuente en pacientes europeos caucásicos. También se encontró diferencias en la frecuencia de haplotipos en el Perú y se descubrió que el haplotipo A1 predomina en Lima, la Costa Norte, el Interior Norte y Cañete; el haplotipo A2 y C1 predomina mayormente en la Costa Sur y el Interior Sur(19).

Si bien diversos autores hacen uso de la simbología numérica o alfabética para designar haplotipos, un estudio encontró la presente designación.

Fuente: “Haplotype-based stratification of Huntington’s disease”



“Correspondencia de haplotipos y haplogrupos”(36)

Otros factores

Se ha demostrado genes involucrados en la enfermedad algunos de estos son proteínas que actúan sobre el ADN, particularmente aquellas involucradas en la reparación de errores de apareamiento(19), no obstante se indica que existen otros factores que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad, por ejemplo en los procesos relacionados con ATP y mitocondrias, se ha demostrado como el deterioro mitocondrial contribuye a la patogénesis de la enfermedad(3). Song et al. señaló que la fragmentación mitocondrial se ha asociado con la patogénesis proponiendo que la desregulación mitocondrial y redox contribuyen a la patogénesis de la enfermedad, el estudio sugiere que la desregulación mitocondrial y redox contribuyen a la patogénesis ya que en pacientes sintomáticos con duración más larga de la enfermedad poseen una función mitocondrial más comprometida, además se observó en las defensas antioxidantes una disminución en

las actividades de GPx(peróxido de glutatión) y SOD1(enzima antioxidante) en eritrocitos de pacientes con la enfermedad(22).

Branduff et al. señaló que pese a que la edad de inicio estaba impulsada principalmente por la longitud del triplete CAG, también podía ser modificada por factores ambientales(10).

En un estudio realizado en gemelos homocigotos sugiere que condiciones de vida y hábitos podrían influir en la variación de la edad de inicio(9). Además las actividades intelectuales y los polimorfismos genéticos se han asociado con una función cognitiva mejor preservada, los factores genéticos y el enriquecimiento intelectual interactúan y mejoran sus efectos sobre la estructura cerebral y la cognición(27).

Diagnóstico

Clínicamente se diagnostica por los síntomas motores, actualmente se están estudiando métodos genéticos para identificar factores modificadores de la enfermedad que actúan antes del diagnóstico clínico y así poder retrasar el inicio de la enfermedad. Los pacientes son evaluados mediante la Escala unificada de calificación de la enfermedad de Huntington (UHDRS) que incluye una valoración motora, cognitiva y comportamiento, entre otros(38).

El diagnóstico molecular puede realizarse en pacientes con presentación de síntomas, asintomáticos, pero con antecedentes familiares positivos. El diagnóstico molecular se basa en precisar el tamaño de la longitud de repetición CAG(18).

El tratamiento fundamentalmente se basa en el control sintomático, la droga aprobada por la FDA es la tetrabenazina, sin embargo este puede inducir depresión(10).

Actualmente no existe un tratamiento para aplazar el inicio y progresión, sin embargo, con las investigaciones de modificadores genéticos la patogenia puede variar antes que se manifiesten los síntomas. La patología de la E.H involucra fallas asociados al cerebro, estudios sobre perfiles de expresión génica en células sanguíneas y otros tejidos podrían

ayudar a identificar biomarcadores para la progresión de la enfermedad y proporcionar nuevos métodos para el conocimiento de la patología de la E.H(33).

1.16.2 Definición de términos

Adenina: Es una base nitrogenada perteneciente a las cuatro bases nitrogenadas que se encuentran en el ADN, esta base de adenina interacciona con las bases timina, formando un doble enlace(39).

Cromosoma: Son estructuras ubicadas dentro del núcleo de las células de animales y plantas que contiene información genética(40).

Citosina: : Es una base nitrogenada perteneciente a las cuatro bases nitrogenadas que se encuentran en el ADN, las bases de citosina interacciona con las bases de guanina formando un triple enlace(41).

Enfermedad: Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible” según la OMS(42).

Guanina: Es una base nitrogenada perteneciente a las cuatro bases nitrogenadas que se encuentran en el ADN, esta forma un triple enlace con la citosina(43).

Gen: Unidad funcional, física y básica de la herencia que pueden transmitirse de los progenitores a su descendencia. El cromosoma contiene una única molécula larga de ADN, una parte o segmento de este es el gen. El gen contiene información específica(44) (45).

Haplotipo: Es un conjunto de variaciones o polimorfismos del ADN, también se refiere a una combinación de alelos o a un conjunto de polimorfismos de nucleótidos sencillo que se encuentran en el mismo cromosoma(46).

Nucleótido: Es el elemento básico o fundamental de los ácidos nucleicos. Está conformada por una molécula de azúcar como la ribosa o desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada como la adenina(A), citosina(C), guanina(G), timina(T)(47).

Trastorno mental: “Estos se caracterizan por alteraciones del pensamiento, la percepción, las emociones, la conducta y las relaciones con los demás. Entre ellos se incluyen la depresión, el trastorno afectivo bipolar, la esquizofrenia y

otras psicosis, la demencia, las discapacidades intelectuales y los trastornos del desarrollo, como el autismo”(48).

CAPÍTULO II

MÉTODOS

2. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Diseño de la investigación

La presente investigación es una revisión narrativa que se caracteriza por poseer un perfil minucioso de un tema, generalmente son realizadas por especialistas en un tema, por lo regular no se expone los métodos utilizados. De modo que, son idóneos para poder responder preguntas “elementales” de ciertos temas. Este tipo de preguntas se puede responder mediante libros y enciclopedias cabe destacar que este tipo de investigación presenta riesgo de sesgo por la subjetividad con la que se expone el tema(49).

2.2 Población

La población está conformada por 33 artículos según la búsqueda en las bases de datos PubMed y LILACS publicados dentro de los años 2012-2022.

2.3 Muestra

La muestra está conformada por 33 artículos que cumplen con los criterios propuestos y responden a artículos publicados en idioma inglés y español.

2.4 Criterios de inclusión

- Artículos que cuenten con acceso al texto completo.
- Artículos publicados entre los años 2012-2022.
- Artículos que en el título incorporen la palabra Huntington's disease.

2.5 Criterios de exclusión

- Artículos de tipo autobiográfico, correcciones, revisiones, temática, sistemática y metaanálisis.
- Artículos que evalúen métodos de diagnóstico, escalas de la calificación, marcadores, terapias o tratamientos para la enfermedad de Huntington.

- Artículos que evalúen otras enfermedades.
- Artículos realizados únicamente en animales o plantas.

2.6 Procedimiento de recolección de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos consideradas para este estudio: PubMed y LILACS.

Para la estrategia de búsqueda se utilizaron los siguientes términos o MeSH terms: “Huntington’s disease”. La búsqueda de artículos se realizó haciendo uso de la palabra clave: Huntington’s disease AND features clinics AND prevalence

2.7 Análisis de datos

- Se realizó una búsqueda bibliográfica y análisis de información publicada a nivel mundial en las bases de datos: PubMed y LILACS. Utilizando palabras clave como: “Huntington’s disease” y (Huntington’s disease) AND (features clinical) AND (prevalence).
- Se realizó una evaluación crítica de los artículos y se seleccionó artículos que tengan relación con los objetivos propuestos.
- Los artículos fueron organizados en tablas según el título, año, autor, base de datos, idioma y factores (clínicos, genéticos, epidemiológicos y otros)
- Los artículos seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión se organizaron en tablas según el factor encontrado.
- Para los artículos recolectados se utilizó Zotero como gestor bibliográfico.

2.8 Consideraciones éticas

La presente investigación respecto a las consideraciones éticas necesarias se tuvo en cuenta y respeto los principios de la bioética.

Se respetó la propiedad intelectual de los autores y de los estudios revisados en la presente investigación citándolos con su respectiva bibliografía.

No se trabajó con muestras humanas por ello no fue necesario el uso de un consentimiento informado.

CAPÍTULO III
RESULTADOS

Si bien la expansión de las secuencias repetidas de trinucleótidos (TNR) es la causa de más de 40 enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares (20). La enfermedad de Huntington (E.H) es el trastorno neurológico monogénico más prevalente en países desarrollados(3), la mutación da como resultado una pérdida neuronal progresiva especialmente en el cuerpo estriado(1,23). Las manifestaciones que conducen al diagnóstico clínico principalmente están determinadas por la expansión somática dependiente de la longitud de la repetición CAG en células diana, este proceso también está modificado por genes involucrados en el mantenimiento del ADN(1).

Factores clínicos

La manifestación de la triada de síntomas, en la mayoría de casos los pacientes con E.H presentan al inicio los síntomas motores sin embargo cabe a resaltar en algunos casos este no sería el síntoma inicial.

Peball et al. encontró que comúnmente la razón de ingreso al hospital fue debido al agravamiento de los síntomas motores seguido por los síntomas psiquiátricos, además la mayoría de los pacientes fueron dados de alta con el diagnóstico de demencia asociada con la E.H (25).

McAllister et al. señaló que el 96.8% de su población analizada presentó corea, el segundo síntoma más prevalente fue la depresión con tendencia en las mujeres, la irritabilidad y comportamientos agresivos se presentó mayormente en hombres. Aunque 39.2% presentó depresión antes que los síntomas motores, indicando casos en los cuales el síntoma motor no es el primero(10). Hussain et al. observó que el 81.3% de pacientes presentaron al inicio síntomas motores seguido por los conductuales y el deterioro cognitivo, más del 50% presentó tanto anomalías en su evaluación cognitiva como conductuales, la depresión se presentó en más del 60%, fueron inusuales los casos de suicidio (26). Despotov et al. también pudo corroborar la predominancia del síntoma motor (29). El estudio realizado por Sook et al. en Corea señaló que el 60.3% de su población presentó corea seguido por la sintomatología psiquiátrica(50). Capiluppi et al. evidenció que más del 60% de pacientes con inicio común y más del 70% de pacientes

con inicio tardío presentaron al inicio síntomas motores(5). Yan et al. evidenció que más del 80% presento síntomas motores inicialmente, seguido por los síntomas psiquiátricos 4.9%, en los casos de E.H de tipo juvenil la mayoría también presentaron inicialmente los síntomas motores(35). Lei et al. evidenció al corea (80.6%) como síntoma motor más frecuente, otros síntomas que presentaron fue ataxia, inestabilidad en la marcha, parkinsonismo, etc., aunque hubieron pacientes que presentaron como síntoma inicial al deterioro cognitivo o psiquiátricos, en este tipo de síntoma las mujeres tuvieron mayor afectación(9).

Perez et al. constató en una población con fenotipo juvenil, primero se presentó el síntoma psiquiátrico (53.8%) mayormente con depresión (69.2%), seguido por el síntoma motor(38.4%) predominantemente corea(53.8%)(30).

Anil et al. evaluaron las diferencias en las características clínicas en pacientes de inicio tardío y juvenil, los pacientes con inicio tardío manifestaron una velocidad de progresión más lenta en contraste del fenotipo juvenil, se sugiere que los de inicio tardío pudieron haber heredado algún atributo para hacer frente a la enfermedad, la enfermedad se comportó de manera diferente según la edad de inicio(2).

Tabla 1. Factores clínicos

TÍTULO	AÑO	AUTOR	CONCLUSIÓN
Hospital Admissions of Huntington's Disease Patients in a Huntington's Disease Centre Between 2011 and 2016: A Retrospective Analysis	2022	Peball, M.; Heim, B.; Ellmerer; P.; Frank, F.; Busin, N.; Galfy, M.; Djamshidian, A.; Seppi, K.	En este estudio se evaluó la causa del ingreso hospitalario de pacientes con E.H. Se encontró que el motivo de ingreso más frecuente fue el empeoramiento de los síntomas motores como corea, parkinsonismo, problemas de la marcha, caídas y disfagia, el segundo motivo más frecuente fueron los síntomas psiquiátricos como depresión, tendencias suicidas, comportamiento agresivo, agitación e irritabilidad y comportamiento psicótico. Entre las comorbilidades se encontró infecciones del tracto urinario (39.3%), problemas gastrointestinales (3.7%) La neumonía por aspiración fue inusual en la población de estudio analizada.
Enfermedad de Huntington en población panameña, 2007-2021	2022	Lee, L.; Chen, D.; Amaya, M.; Gracia, F.; Berenguer, M.; Austin, E.	En este estudio encontró de 11 casos 9 (81%) fueron por transmisión paterna. 3 casos presentaron fenotipo juvenil y de 4 fallecidos 1 fue por suicidio y 3 por neumonía por aspiración. El tiempo promedio de supervivencia fue 15 años.
Timing and Impact of Psychiatric, Cognitive, and Motor Abnormalities in Huntington Disease	2021	McAllister, B.; Gusella, J.; Landwehrmeyer, B.; Min, J.; MacDonald, M.; Orth, M.; Rosser, A.; Williams, N.;	La investigación demostró que el síntoma más prevalente fue el corea seguido por la depresión. Se presentaron casos de pacientes con depresión e irritabilidad antes que los síntomas motores Se observó poca relación entre la longitud repetida de CAG con el tipo de inicio (motor, cognitivo, etc.) El estudio determinó que la edad de inicio clínico está impulsada por la longitud del triplete CAG, pero fundamentalmente puede ser

		Holmans, P.; Jones, L.; Massey, T.	modificada por factores ambientales y variantes en otros loci genómicos.
Genetic epidemiological characteristics of a Hungarian subpopulation of patients with Huntington's disease	2021	Despotov, K.; Zádori, D.; Veres, G.; Jakab, K.; Gárdián, G.; Tóth, E.; Zsigmond, T.; Vécsei, L.; Ajtay, A.; Bereczki, D.; Klivényi, P.	<p>En esta investigación a través del análisis de la base de datos médica electrónica del Departamento de Neurología de la Universidad de Szeged-Hungría, encontraron inicialmente al síntoma motor como el síntoma más predominante. De 52 pacientes con antecedentes familiares positivos 27 fueron por herencia paterna.</p> <p>Se demostró la correlación inversa entre la longitud de repetición CAG y la edad de inicio.</p> <p>Se encontró casos de tipo juvenil (3.3%) con antecedentes de padres predominantemente.</p> <p>El 7.8% fueron casos de inicio tardío</p>
Clinical Profile of Genetically Proven Huntington's Disease Patients from Eastern India”	2020	Hussain, Z.; Mukherjee, A.; Ganguly, G.; Joardar, A.; Roy, S.; Sankar, D.; Sinharoy, U.; Biswas, A.; Kumar, S.	<p>Este análisis demostró la correlación inversa entre la longitud de repetición CAG y la edad de inicio, pero no encontró relación de la longitud de repetición CAG con las manifestaciones clínicas (motor, cognitivo o conductual) y la duración de la E.H.</p> <p>El corea (98.7%) fue la manifestación motora más frecuente seguida por la depresión.</p> <p>Mayor porcentaje de casos por transmisión paterna.</p>
The Clinical Features and Progression of Late-Onset Versus Younger-Onset in an Adult Cohort of Huntington's Disease Patients	2020	Anil, M.; Mason, S.; Barker, R.	<p>El análisis comparo características de pacientes de inicio tardío (77.3 años) y juvenil (23.5 años).</p> <p>El grupo de inicio tardío presento un promedio 39.7 CAG con mayor corea, velocidad de progresión motora y clínica más lenta y leve por el contrario el grupo de inicio juvenil presento mayormente distonía, bradicinesia, alteraciones en el</p>

			movimiento ocular y una progresión más rápida de la enfermedad.
Late-onset Huntington's disease with 40–42 CAG expansion	2019	Capiluppi, E.; Romano, L.; Reborá, P.; Nanetti, L.; Castaldo, A.; Gellera, C.; Mariotti, C.; Macerollo, A.; Cislághi, G.	Este estudio investigó diferencias clínicas en 02 grupos de inicio común (30-59 años) y tardío (≥ 60 años) con el mismo rango 40-42 CAG. Concluyeron que no se encontró diferencias clínicas relevantes. Más del 50% de pacientes de ambos grupos presento solo síntomas motores al inicio. Se demostró que la edad de inicio esta inversamente correlacionada con la longitud de repartición CAG. Se confirma la falta de familiaridad en varios casos, por ello resaltó la idea de investigar más sobre las variables genéticas y ambientales que modifiquen la edad de inicio.
Frecuencia De Casos Juveniles Con Enfermedad De Huntington En Población Mexicana	2019	Perez, V.; De la Cruz, E.; Cervantes, A.; Rodríguez, M.	De 198 pacientes con E.H el 6.5% presentó E.H juvenil(8- 21 años) con una media del triplete CAG: 59.9 ± 6.7 CAG. La manifestación clínica inicial fue la sintomatología psiquiátrica (53.8%), seguida por la sintomatología motora (38.4%) y alteraciones cognitivas (7.6%) Más de la mitad de los casos se transmitió por herencia paterna.
Overlap between age-at-onset and disease-progression determinants in Huntington disease	2018	Aziz, A.; Van, J.; Tabrizi, S.; Landwehrmeyer, B.	El estudio se planteó sí los factores que determinan la edad de inicio son los mismos que dirigen la progresión de la enfermedad. Se demostró aproximadamente un 60% de influencia especialmente por la longitud de repetición del triplete en la tasa de progresión motora o cognitiva. Alrededor del 30% de factores que determinan la tasa de progresión motora o cognitiva podrían ser diferentes de los que influyen en la edad de inicio.

			Se evidencio que la pérdida de peso es influenciada por otros factores independientemente de factores que delimitan la edad de inicio.
Current Status of Huntington's Disease in Korea: A Nationwide Survey and National Registry Analysis	2015	Sook, H.; Hyoung, C.; Hyu, P.; Jin, S.; Young, M.; Ma, H.; Hyeok, J.; Kun, S.; Sam, J.; Ho, J.; Sik, M.	En la investigación los pacientes presentaron frecuentemente corea como síntoma inicial seguido por los síntomas psiquiátricos, alteración de la marcha, disartria, deterioro cognitivo, parkinsonismo y síntomas urinarios. Más de la mitad de los pacientes con antecedentes familiares positivos presento transmisión paterna.

Factores genéticos

Con respecto a los factores genéticos se hace mención de la variedad de genes que actúan como modificadores de la edad de inicio y progresión de la E.H. Valcárcel et al. señaló al alelo T rs2742976 del gen E2F2 como modificador de la edad de inicio, niveles de bajos de expresión se asociaron con un retraso de 3 años aproximadamente(17).

El estudio de GeMHD(2015) Identificaron variaciones en los genes de reparación del ADN, identificó candidatos modificadores del inicio e implicados en la patogénesis en el cromosoma 15(FAN1 y MTMR10) y 8(RRM2B y UBR5) y sugiere más estudios de MLH1(33), Chao et al. no encontró señales en los cromosomas 8 y 15 sin embargo, si en el cromosoma 7 de la población venezolana sugiriendo la existencia de factores genéticos modificadores similares o propios de la población que contribuyan con el origen o desarrollo de la enfermedad(51).

Min et al. en su estudio de seguimiento confirma la significancia de modificadores del estudio GeMHD(2015) e identifican la importancia de MLH1, la variante puede alterar el tamaño de la repetición CAG y retrasar el inicio en 0.7 años (31).

Flower et al. evidenció que el aumento de expresión del *MSH3* está asociado con una progresión más rápida de la enfermedad, el alelo 3a se vinculó con una expansión somática disminuida, un comienzo tardío y mejora del fenotipo de la enfermedad(23).

Papoutsis et al. encontró que portar el alelo 3a en el gen MSH3 permitió la preservación de la función cognitiva y una neurodegeneración más tardía además del compromiso del gen BDNF con el enriquecimiento intelectual(27).

Goold et al. (2019) demostró que la FAN1 podía retrasar el inicio y la progresión de la enfermedad, además de sugerir como un potencial terapéutico(24). Luego Goold et al. (2021) señalaron que FAN1 y MLH1 interactuaban teniendo un papel importante en la regulación de la expansión somática, ejerciendo un efecto protector(6). Min et al. identificó señales modificadoras en FAN1 y MSH3 (32).

Wright et al. demostró algunos genes que en condiciones de mayor expresión se asociaron con un inicio más tardío como: FAN1, PMS2, SUMF2 y GPR161, además la implicación del gen CCHHD2 en la edad de inicio y sugiere estudios de EIF2AK1 (3).

McAllister et al. encontró una fuerte señal de asociación de FAN1 y sus variantes con la alteración en la aparición de la enfermedad, además encontró significancia en PMS1, MSH3, TCERG1, RRM2B y LIG1(34).

GeM-HD (2019) en el análisis mostraron que variantes como por ejemplo en FAN1 predijo la edad genética de inicio en un 40%, PSM1 pronosticó la edad genética de inicio en un 57%, y MSH3 en un 87%, además de ello señalaron a haplotipos como 19AM3(retrasa el inicio), 19AM2(accelera el inicio), asimismo se indicó algunos genes candidatos como el gen TCERG1(1). Por ello surgió la investigación de Lobanov et al. donde se buscó comprobar el postulado e identificó un hexámero en el gen TCERG1 y el gen MLH1, se observó que presentaron significancia en la modificación de la edad de inicio(21).

Yan et al. estudio al gen APOE no encontró asociación entre los genotipos como E2E3, E3E3 y E3E4 con la edad de inicio, se evidenció que todos los pacientes que presentaron primero deterioro cognitivo y pacientes con fenotipo juvenil eran del genotipo E3E3(35).

Esto sugiere que los genes mencionados pueden ser parte de la red que modifican la edad de inicio y progresión de la E.H.

Se sugiere que los modificadores genéticos podrían dar una mejor comprensión de la patogénesis de la EH y proporcionar objetivos validados en humanos para las terapias tradicionales de moléculas pequeñas(33).

Se sostiene que la duración de la enfermedad es decir desde el inicio hasta la muerte, es independiente de la longitud de la repetición de CAG (1). Sin embargo diversos estudios demarcan la influencia de la longitud del triplete CAG en la edad de inicio de la enfermedad, Lei et al. señala que la longitud de repetición del triplete CAG explicaría el 74% de la edad de inicio, el resto estaría condicionado por factores genéticos o

ambientales(9). Despotov et al. demuestra que la longitud del trinucleotido CAG marca la edad de inicio en un 66% - 67.3%(29) Yan et al. lo reportó como el 73%(35).

Con respecto a la transmisión de la enfermedad Lei et al. indicó que más de la mitad de su población analizada fueron por herencia paterna(9) Raggio et al. encontró que más del 50% de su población de estudio fue heredado por vía paterna(18). Lee et al. encontró que el 81% de los casos eran por transmisión paterna(7). Hussain et al. observó que más del 50% de los casos fueron por transmisión paterna(26). Capiluppi et al. en el grupo de pacientes con inicio común, el 47% fue por herencia paterna(5). Despotov et al. observó que de 52 pacientes con antecedentes familiares con E.H, 27 casos fue por herencia paterna(29). Perez et al. reveló que el 69.2% de los casos presentó herencia paterna(30). Sook et al. evidenció en su población de estudio con antecedentes familiares el 60.5% fue por transmisión paterna(50).

Tabla 2. Factores genéticos

TÍTULO	AÑO	AUTOR(ES)	CONCLUSIÓN
Huntington's disease age at motor onset is modified by the tandem hexamer repeat in TCERG1	2022	Lobanov, S. McAllister, B. McDade, M. Landwehrmeyer, M Orth, M. Rosser, A. REGISTRY Investigators of the European Huntington's disease network, Paulsen, J. PREDICT- HD Investigators of the Huntington Study Group, Min, J. MacDonald, M. Gusella, J. Long, J. Ryten, M. Williams, N. Holmans, P. Massey, T. Jones, L.	Se identificó un hexámero QTR variable en TCERG1 como modificador de la edad de inicio de la E.H. Se encontró una asociación entre la edad de inicio y la suma de las longitudes repetidas del hexanucleotido pero se desconoce cómo la longitud de la repetición del hexanucleótido TCERG1 modifica el inicio de la EH.
Intellectual enrichment and genetic modifiers of cognition and brain volume in Huntington's disease	2022	Papoutsis, M.; Flower, M.; Hensman, H.; Holmans, P.; Estevez, C.; Johnson, E.; Scahill, R.; Rees, G.; Langbehn, D.; Tabrizi, S. y Track-HD Investigators	El propósito fue analizar la asociación de los genes FAN1, MSH3, BDNF, COMT y MAPT y el enriquecimiento intelectual encontraron una interacción significativa en el alelo 3a del gen MSH3 ya que posee un efecto positivo en la función cognitiva global (ralentiza), la atrofia cerebral y la neurodegeneración. La expresión de FAN1 tiene un efecto contra la expansión CAG, sin embargo, en este estudio no

			se asoció con la función cognitiva, ni de los genes COMT y MAPT. BDNF tuvo una interacción el con el enriquecimiento intelectual.
Exome sequencing of individuals with Huntington's disease implicates FAN1 nuclease activity in slowing CAG expansion and disease onset	2022	McAllister, B.; Donaldson, J.; Binda, C.; Powell, S.; Chughtai, U.; Edwards, G., Stone, J., Lobanov, S.; Elliston, L.; Schuhmacher, L.; Rees, E.; Menzies, G.; Ciosi, M.; Maxwell, A.; Chao, M.; Hong, E.; Lucente, D.; Wheeler, V.; Min, J.; MacDonald, M.; Long, J.; Aylward, E.; Landwehrmeyer, B.; Rosser, A.; REGISTRY Investigadores de la red europea de la enfermedad de Huntington, Paulsen, J.; PREDICT-HD Investigadores del Huntington Study Group,; Williams, N.; Gusella, J.; Monckton, D.; D. Allen, N.; Holmans, P.; Jones, L.; Massey, T.	Se realizo un seguimiento de los genes significativos del (GeM-HD- 2019) este estudio pudo demostrar especialmente la asociación del gen FAN1 como modificador del inicio de la enfermedad, debido a su efecto protector contra la expansión somática.
Genetic modifiers of Huntington disease differentially influence motor and cognitive domains	2022	Min, J.; Huang, Y.; Orth, M.; Gillis, T.; Siciliano, J.; Hong, E.; Srinidhi, J.; Lucente, D.; Wheeler, V.; Sik, I.; McLean, Z.; Mills, J.; McAllister, B.; Lobanov, S.; Massey, T.; Ciosi, M.; Landwehrmeyer, B.;	Sugieren que existe 2 modelos modificadores, uno que afectan la velocidad de expansión somática de CAG y los que influyen en el mecanismo de toxicidad que orienta a la disfunción neuronal. Se encontró significancia en la modificación de la

		Paulsen, J.;Dorsey, R.; Shoulson, I.; Sampaio, C.; Monckton, D.; Kwak, S.; Holmans, P.; Jones, L.; MacDonald, M.; Long, J.; Gusella, J.	enfermedad en genes como FAN1, MLH1, MSH3, LIG1, RRM2B, TCERG1 y sugiere más estudios de CCDC82.
FAN1 controls mismatch repair complex assembly via MLH1 retention to stabilize CAG repeat expansion in Huntington's disease	2021	Goold, R.; Hamilton, J.; Menneteau, T.; Flower, M. Bunting, E. Aldous, S. Porro, A. Vicente, J.; D Allen, N. Wilkinson, H.; Bates, G.; Sartori, A.; Thalassinos, K.; Balmus, G.; Tabrizi, S.	Se evidenció que la FAN 1 y MHL1 interactuaban genéticamente y poseen un rol importante en la regulación de la expansión somática al modular la actividad de la vía de reparación de errores del emparejamiento del ADN.
Gene expression profiles complement the analysis of genomic modifiers of the clinical onset of Huntington disease	2020	Wright, G.; Caron, N. Ng, B.; Casal, L.; Casazza, W.; Xu, X.; Ooi,J.: Pouladi, M.; Mostafavi, S.; Ross, C.; Hayden, M.	Este estudio determino que los genes GPR161, PMS2, SUMF2 y FAN1 demostraron que al estar en condiciones de mayor expresión se asociaron con un inicio más tardío. Los genes CCHHD2 y EIF2AK1 significativos para el fenotipo neurológico. CCHHD2 y SUMF2 se encontraron desregulados en las células endoteliales microvasculares cerebrales.
CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset	2019	Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium	El estudio señala como genes modificadores de la edad de inicio: FAN1, PMS1, MSH3 y a los haplotipos 5AM1 como acelerador de la enfermedad, 5AM2 y 5AM3 se asoció con un retraso en la edad de inicio de la enfermedad. Se postula algunos genes: RRM2B, UBR5 y TCERG1

<p>FAN1 modifies Huntington's disease progression by stabilizing the expanded HTT CAG repeat</p>	<p>2019</p>	<p>Goold, R. Flower, M. Hensman, D. Medway, Ch. Wood, A. Andre, R. Farshim, P. Bates, G. Holmans, P. Jones, L. Tabrizi, S.</p>	<p>Esta investigación demuestra que FAN1 modifica el inicio y la progresión de la E.H, el aumento de la expresión de FAN1 retrasa el inicio y ralentiza la progresión, lo que sugiere que su nivel de expresión en la corteza influye en el fenotipo de la E.H y destaca su papel protector contra las expansiones.</p>
<p>Clinical and Genetic Profiles in Chinese Patients with Huntington's Disease: A Ten-year Multicenter Study in China</p>	<p>2019</p>	<p>Lei, H. Yan, X. Dong, Y. Bin, Y. Rong, H. Rui, S. Jun, Z. Ni, W. Marc, J William,X. Ying, Z.</p>	<p>Se evidenció que el 74% de la variación de la edad de inicio se atribuye a la longitud de la repetición CAG, la variación restante indicaría la influencia de factores genéticos y ambientales. Se demostró una correlación entre la edad de inicio, síntomas iniciales y la longitud de repetición de CAG. Señaló que los hijos descendientes de padres con E.H presentaron un incremento de la longitud de CAG, estos cambios intergeneracionales ocurrieron en el 71.7%(meiosis) con una contracción en 23.9% y expansión en el 47.8%. Se encontró que el movimiento motor más predominante fue el corea seguido por los síntomas psiquiátricos.</p>
<p>Effect of Apolipoprotein E Genotypes on</p>	<p>2019</p>	<p>Yan, X.; Bin, Y.; Xu, M.;</p>	<p>En esta investigación, se demostró que la longitud de repetición del triplete CAG</p>

Huntington's Disease Phenotypes in a Han Chinese Population		Rong, H.; Dong, Y.; Ni, W.; Lei, H.; Ying, Z.	explica el 73% de la variación en la edad de inicio el resto se debería a la influencia de factores ambientales o el sexo del progenitor que lo transmite Se analizó los genotipos de la apolipoproteína E, no se encontró relación entre los síntomas y los genotipos APOE. Se sugiere que APOE no podría ser modificador de la edad de inicio en adultos chinos de la etnia Han.
MSH3 modifies somatic instability and disease severity in Huntington's and myotonic dystrophy type 1	2019	Flower, M., Lomeikaite, V., Ciosi, M. Cumming, S., Morales, F., Lo, K., Hensman, D. Jones, L., Holmans, P. TRACK-HD Investigators; OPTIMISTIC Consortium; Monckton, D., Tabrizi, S.	Se identifico a la variación en MSH3 como modificador, mediando la progresión de la enfermedad, expansión somática y fenotipo. Sostienen que la modulación de MSH3 tiene un potencial terapéutico
Population-specific genetic modification of Huntington's disease in Venezuela	2018	Chao, M, Hee, K., Wan, J., Lucente, D., Wheeler, V., Li, H., Roach, J., Hood, L., Wexler, N., Jardim, L., Holmans, P., Jones, L., Orth, M., Kwak, S., MacDonald, M., Gusella, J., Min, J.	Se detectó una señal de modificación en el locus del cromosoma 7 y sugieren 02 loci modificadores en el cromosoma 4 y 17. La edad de inicio motor se presentó antes que en los europeos. Se planteó el compromiso de variantes propias de Venezuela que modifiquen el curso de la enfermedad o a la interacción de locus con determinada característica genética o ambiental específica en esta población

<p>A modifier of Huntington's disease onset at the MLH1 locus</p>	<p>2017</p>	<p>Min, J., Chao, M., Harold, D., Abu, K., Gillis, T., Holmans, P., Jones, L., Orth, M., Myers, R., Kwak, S., Wheeler, V., MacDonald, M., Gusella, J.</p>	<p>Esta investigación confirma como modificadores de la enfermedad a los loci ubicado en el cromosoma 8 y 15 e identifico a MHL1 también como modificador. Respalda la teoría que los factores genéticos influyen en la modificación de la patogénesis de la enfermedad, pero sostiene que también esta mediada por la huntingtina mutante.</p>
<p>Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease</p>	<p>2015</p>	<p>Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium</p>	<p>Se encontró señales modificadoras en el cromosoma 15(dos efectos opuestos) y 8, significativos en la edad de inicio motor y psiquiátrico, sin embargo, el locus del cromosoma 3 apenas mostro significancia en el inicio psiquiátrico. Se sugiere que no todos los modificadores de inicio motor tienen influencia en otros fenotipos y que los modificadores pueden actuar en diferentes procesos y aun así lograr efectos en la E.H. Se propuso a FAN1 como impulsor del fenotipo psiquiátrico y la participación del gen MTMR10 en la patogénesis.</p>
<p>MSH3 Promotes Dynamic Behavior of Trinucleotide Repeat Tracts In Vivo</p>	<p>2015</p>	<p>Williams, G.; Surtees, J.</p>	<p>Se sostiene que la interacción de los genes del complejo de reparación de desajustes MSH2-MSH3 promueven las expansiones del tramo CAG y que la pérdida de MSH3 conduce a</p>

			una disminución en la expansión promoviendo la contracción del tramo CAG.
Exploring Genetic Factors Involved in Huntington Disease Age of Onset: E2F2 as a New Potential Modifier Gene	2015	Valcárcel, L., Alkorta, G., Iriondo, M., Fullaondo, A., García, M., Fernández, J., Lezcano, E., Losada, J., Ruiz, J., Álvarez, A., Pérez, J., Roos, R., Nielsen, J., Saft, C., REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network; Zubiaga, A., Aguirre, A.	Se analizaron 20 genes candidatos de los cuales el más significativo fue E2F2 mostrando una alteración en la edad de inicio. Edad de inicio promedio: 21-73 años. Manifestación de los primeros síntomas motores: 21-70 años. Valor promedio de repeticiones CAG: 44 CAG
Análisis molecular de familias uruguayas con Enfermedad de Huntington	2013	Raggio, V., Bidegain, E. Vita, M., Buzó, R., Lescano, A., Medina, O., Amorín, I., Dieguez, E., Ventura, R., Rodríguez, M., Esperón, P.	Señala que el tamaño de la repetición CAG representa entre el 40-50% de la variación en la edad de inicio el resto estaría influenciado por factores genéticos y ambientales. Demostró la correlación inversa entre la longitud de repetición CAG y la edad de inicio. De los 16 pacientes del estudio, más del 50% fue por transmisión paterna. El número de repeticiones CAG en el alelo mutado fue de 40-55 CAG.

Factores epidemiológicos

Diversos estudios postulan la presencia de factores que influyen en la alta o baja prevalencia de esta enfermedad. Si bien se señaló que la mayoría de los cromosomas son haplotipos A1, A2 y A3. Se sostiene que los haplotipos A1 y A2 se encuentran mayormente en poblaciones con alta prevalencia, se ha observado que el haplotipo A1 es más habitual en poblaciones donde la enfermedad es más prevalente y está ausente en poblaciones donde la enfermedad es poco frecuente(12,19). Kay et al. demostró que el haplotipo variante A1 era el más frecuente en sujetos pertenecientes a América latina además la población peruana tiene una frecuencia alta en el haplotipo A1, se encontró que el 73% de las mutaciones peruanas se localizaron en el haplotipo A1 y 14% en el haplotipo C1(19).

Chao et al. indica la prevalencia del haplotipo 08 tanto en los cromosomas normales y en cromosomas con la E.H, en cromosomas con la E.H el haplotipo 01 fue el más frecuente seguido por el haplotipo 02(36). Pulkes et al. señaló que los haplotipos A1 y A2 son poco usuales en la población tailandesa, chinos y japoneses. La frecuencia en los haplogrupos A, B y C son semejantes en poblaciones chinas y japonesas. Más del 80% de la población tailandesa de los cromosomas normales y con la mutación pertenecían a los haplogrupos A5 y C(12).

Diversos trabajos también han demostrado una correlación entre las longitudes medias del triplete CAG en los cromosomas normales con la prevalencia, Pulkes et al. observó el tamaño de longitud media CAG en los cromosomas normales en tailandeses con prevalencia baja era más pequeña comparado con la población europea, con mayor prevalencia situación similar a los chinos y japoneses(12). De la misma manera Lei et al. sugiere que la longitud de repetición CAG en cromosomas normales está asociada con la prevalencia, demostró que la media de repeticiones CAG en la población china analizada fue $17,6 \pm 1,6$ CAG fue menor comparada con la población europea $18,4 \pm 3,7$ CAG(9), Sook et al. reveló en la población coreana analizada que la media de la longitud de repeticiones CAG del alelo normal fue 17.4 ± 3.2 CAG(50).

Valdés et al. señala trascendental analizar la enfermedad en distintos grupos que incluyan todas las razas con diferentes antecedentes genéticos y demográficos ya que podrían aclarar las variaciones en la prevalencia(4).

Tabla 3. Factores epidemiológicos

TÍTULO	AÑO	AUTOR	CONCLUSIÓN
Structural neuroimaging differentiates vulnerability from disease manifestation in colombian families with Huntington's disease	2019	Valdés, M.; Abu, J.; Qiu, X.; Priller, J.; Parra, M.; Pino, M.; Baez, S.; Ib sería	Señalan a Colombia-Magdalena como la segunda región con mayor prevalencia a nivel mundial. Rescata la importancia del análisis de la enfermedad en diferentes grupos étnicos y en regiones geográficamente distintas por la variabilidad de los antecedentes genéticos y la modificación de los factores ambientales que podrían modular los síntomas motores, cognitivos, afectivos y otros.
Haplotype-based stratification of Huntington's disease	2017	Chao, M.; Gillis, T.; Atwal, R.; Srinidhi, J.; Arjomand, J.; Harold, D.; Holmans, P.; Jones, L.; Orth, M.; Myers, R.; Kwak, S.; Wheeler, V.; MacDonald, M.; Gusella, J.; Min, J.	Los haplotipos frecuentemente asociados con la enfermedad son el haplotipo 01, haplotipo 02 y el haplotipo 03 que corresponden a los haplogrupos A1, A2 y A3, dentro de ello señalan al haplotipo 01 como el más frecuente en los cromosomas con la E.H y el haplotipo 08 seguido por el haplotipo 03 se presentó mayormente en cromosomas normales.
The targetable A1 Huntington disease haplotype has distinct Amerindian and European origins in Latin America	2016	Kay, C.; Tirado, I.; Cornejo, M.; Collins, J.; Wright, G.; Inca, M.; Veliz, D.; Ketelaar, M.; Slama, R.; Ross, C.; Mazzetti, P.; Hayden, M.	Esta investigación sugiere que ciertas poblaciones pueden tener prevalencias más altas por la presencia de determinados haplotipos en su población. La investigación permitió demostrar que en poblaciones de América latina y el Perú, un subtipo del haplotipo A1 era usualmente el más común. Se puso a

			<p>prueba si el origen del haplotipo C1 provenía de Asia oriental o era indígena, se encontró una mínima ascendencia de Asia oriental en los pacientes peruanos por ello se propuso como procedencia autóctona al haplotipo C1.</p>
<p>CAG-Expansion Haplotype Analysis in a Population with a Low Prevalence of Huntington's Disease</p>	<p>2014</p>	<p>Pulkes T. Papsing C. Wattanapokayakit, S. Mahasirimongkol, S.</p>	<p>La prevalencia puede estar asociada a la presencia de haplogrupos y la longitud media de CAG. Haplogrupos A1 y A2 están presentes en poblaciones caucásicas y fueron poco frecuentes en la población tailandesa. Observaron que la población analizada mayormente eran de haplotipo A5 y C. La edad de inicio fue de $37,8 \pm 8,3$ años. 16 fallecieron por causas relacionadas con la E.H.</p>

Otros factores

El estudio de GWA(2015) informo el compromiso de los cromosomas 15, 8 y 3(33),por el contario el estudio de Chao et al. no encontró estas señales en su población de estudio, se propuso que el efecto modificador se deba a una variante propia de Venezuela como una interacción genética o un factor ambiental específico de dicho país que modifique el curso de la enfermedad(51).

Se ha demostrado genes involucrados en la enfermedad, sin embargo se indica que existen otros factores que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad, como fallas en la mitocondria(3), Despotov et al. menciona la influencia del abuso de alcohol y medicamentos(29), por otro lado la disfunción mitocondrial podría contribuir al hipometabolismo y la atrofia progresiva del caudado (22).

Olla et al. encontró una explicación de la neuroinflamación en la E.H, la estimulación del receptor P2X7 el cuál es modulado por el ATP endógeno conduce a liberación de calcio entre otros cationes que provoca la liberación de glutamato en especial de los astrocitos responsable de la liberación de IL-1 β , IL-6 y TNF- α desencadenando la neuroinflamación. La sobreestimulación del poro provoca daños en la membrana conduciendo a la muerte celular, además de ser elemento responsable de la neuroinflamación sostienen que podría poseer un potencial terapéutico(13).

Valdés et al. señala la importancia de los factores ambientales en la modulación de los síntomas motores, cognitivos y otros(4).

Papoutsi et al. señaló que el potenciamiento intelectual como la educación, el ocio y otras actividades tiene cierto efecto positivo sobre la función cognitiva en etapas premanifiestas, sin embargo con el avance de la enfermedad esto situación cambiaria, la neurodegeneración y deterioro cognitivo presentarían un avance más rápido(27).

Tabla 4. Otros factores

TÍTULO	AÑO	AUTOR(ES)	CONCLUSIÓN
Mitochondrial and redox modifications in early stages of Huntington's disease	2022	Lopes, C.; Tang, Y.; Anjo, S.; Manadas, B.; Onofre, I.; de Almeida, L.; Daley, G.; Schlaeger, T.; Carvalho, A.	Este estudio sugiere que la desregulación mitocondrial y redox contribuyen a la patogénesis de la enfermedad ya que en pacientes con duración más larga de la enfermedad poseen una función mitocondrial comprometida. La disfunción mitocondrial se asocia en gran medida con el aumento de la producción de ROS independientemente de su edad.
P2X7 Receptor Upregulation in Huntington's Disease Brains	2020	Olla, I. Santos, M. Elorza, A. Lucas, J.	El estudio resalta el papel del poro receptor P2X7 responsable de la muerte celular y la neuroinflamación. El estudio confirma que P2X7R está alterado en los cerebros de los sujetos con E.H y se plantea que P2X7R puede representar un objetivo terapéutico potencial.

CAPÍTULO IV
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

- Conforme al objetivo general se determinó mediante una revisión narrativa los factores genéticos, clínicos y epidemiológicos relacionados con la enfermedad de Huntington, se pudo observar la importancia de estos factores como modificadores de la progresión, ya sea acelerando o retardando la edad de inicio y la modificación de la patogénesis.
- El estudio permitió conocer el estado actual de las características demográficas y epidemiológicas de la enfermedad de Huntington, se identificó el tiempo de duración de la enfermedad, factores que podían predisponer a una alta prevalencia y las zonas geográficas más prevalentes con la enfermedad de Huntington como en países occidentales y América latina, mostrando cifras preocupantes en Venezuela, Colombia- Magdalena y Perú- Cañete.
- En la presentación de los síntomas, el síntoma motor fue el más frecuente al inicio seguido por los síntomas psiquiátricos y cognitivos durante la progresión de la enfermedad de Huntington.
- Se evidenció los factores genéticos relacionados a la enfermedad de Huntington, se nombró diversos genes implicados en la enfermedad y se pudo constatar con otros estudios que permitieron reproducir los resultados.

4.2 RECOMENDACIONES

- Incentivar la realización de estudios epidemiológicos en América latina ya que indican a Venezuela, Colombia y Perú como países con mayor prevalencia a nivel mundial.
- Una mayor investigación y formación de grupos de investigación en el Perú ya que las cifras de prevalencia están en aumento y aún las investigaciones publicadas en el Perú son escasas, según la revisión de este estudio se observó que la mayoría de estudios acerca de la enfermedad de Huntington proviene de países occidentales, es importante el estudio de regiones étnicamente diferentes ya que se podrían encontrar más factores que podrían influir en la prevalencia y patogénesis de la enfermedad.
- Se recomienda continuar con los estudios de genes que puedan influir en la modificación de la edad de inicio, progresión o patogénesis de la enfermedad de Huntington y analizar su reproducibilidad en Sudamérica.
- El manejo de la enfermedad requiere de un equipo multidisciplinario y capacitado que contribuyan a un diagnóstico oportuno, enfocado en mejorar la calidad de vida de las personas diagnosticadas con la enfermedad. Por ello es importante conocer la causa de esta enfermedad y brindar un mejor asesoramiento genético a los pacientes o familiares y a si mejorar el sistema de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee JM, Correia K, Loupe J, Kim KH, Barker D, Hong EP, et al. CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell*. 8 de agosto de 2019;178(4):887-900.e14.
2. Anil M, Mason SL, Barker RA. The Clinical Features and Progression of Late-Onset Versus Younger-Onset in an Adult Cohort of Huntington's Disease Patients. *J Huntingt Dis*. 9(3):275-82.
3. Wright GEB, Caron NS, Ng B, Casal L, Casazza W, Xu X, et al. Gene expression profiles complement the analysis of genomic modifiers of the clinical onset of Huntington disease. *Hum Mol Genet*. 18 de agosto de 2020;29(16):2788-802.
4. Valdés Hernández M del C, Abu-Hussain J, Qiu X, Priller J, Parra Rodríguez M, Pino M, et al. Structural neuroimaging differentiates vulnerability from disease manifestation in colombian families with Huntington's disease. *Brain Behav*. 5 de julio de 2019;9(8):e01343.
5. Capiluppi E, Romano L, Rebora P, Nanetti L, Castaldo A, Gellera C, et al. Late-onset Huntington's disease with 40–42 CAG expansion. *Neurol Sci*. 2020;41(4):869-76.
6. Goold R, Hamilton J, Menneteau T, Flower M, Bunting EL, Aldous SG, et al. FAN1 controls mismatch repair complex assembly via MLH1 retention to stabilize CAG repeat expansion in Huntington's disease. *Cell Rep*. 31 de agosto de 2021;36(9):109649.
7. Lee-Chen L, Chen de Lee D, Amaya Naranjo M, Gracia F, Berenguer Sánchez M, Austin Ward E. Enfermedad de Huntington en población panameña, 2007-2021. *Rev Méd Panamá*. 2022;2-6.
8. Cubas Montecino D. Aplicación de modelos de supervivencia y modelos lineales para la predicción de la edad de inicio de la Enfermedad de Huntington a partir de una cohorte de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el periodo 2000 – 2019. *Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]*. 2021 [citado 3 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16374>
9. Li HL, Li XY, Dong Y, Zhang YB, Cheng HR, Gan SR, et al. Clinical and Genetic Profiles in Chinese Patients with Huntington's Disease: A Ten-year Multicenter Study in China. *Aging Dis*. 1 de octubre de 2019;10(5):1003-11.
10. McAllister B, Gusella JF, Landwehrmeyer GB, Lee JM, MacDonald ME, Orth M, et al. Timing and Impact of Psychiatric, Cognitive, and Motor Abnormalities in Huntington Disease. *Neurology*. 11 de mayo de 2021;96(19):e2395-406.
11. Goold R, Flower M, Moss DH, Medway C, Wood-Kaczmar A, Andre R, et al. FAN1 modifies Huntington's disease progression by stabilizing the expanded HTT CAG repeat. *Hum Mol Genet*. 15 de febrero de 2019;28(4):650-61.

12. Pulkes T, Papsing C, Wattanapokayakit S, Mahasirimongkol S. CAG-Expansion Haplotype Analysis in a Population with a Low Prevalence of Huntington's Disease. *J Clin Neurol Seoul Korea*. enero de 2014;10(1):32-6.
13. Ollà I, Santos-Galindo M, Elorza A, Lucas JJ. P2X7 Receptor Upregulation in Huntington's Disease Brains. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:567430.
14. Bhattacharyya KB. The story of George Huntington and his disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(1):25-8.
15. Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain*. 1 de agosto de 2016;139(8):2326-33.
16. Kay C, Collins JA, Skotte NH, Southwell AL, Warby SC, Caron NS, et al. Huntingtin Haplotypes Provide Prioritized Target Panels for Allele-specific Silencing in Huntington Disease Patients of European Ancestry. *Mol Ther*. 1 de noviembre de 2015;23(11):1759-71.
17. Valcárcel-Ocete L, Alkorta-Aranburu G, Iriondo M, Fullaondo A, García-Barcina M, Fernández-García JM, et al. Exploring Genetic Factors Involved in Huntington Disease Age of Onset: E2F2 as a New Potential Modifier Gene. *PLoS ONE [Internet]*. 6 de julio de 2015 [citado 3 de diciembre de 2020];10(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493078/>
18. Raggio V, Bidegain E, Vita M, Buzó R, Lescano A, Medina O de, et al. Análisis molecular de familias uruguayas con Enfermedad de Huntington. *Arch Med Interna Montev*. 2014;127-31.
19. Kay C, Tirado-Hurtado I, Cornejo-Olivas M, Collins JA, Wright G, Inca-Martinez M, et al. The targetable A1 Huntington disease haplotype has distinct Amerindian and European origins in Latin America. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2017;25(3):332-40.
20. Williams GM, Surtees JA. MSH3 Promotes Dynamic Behavior of Trinucleotide Repeat Tracts In Vivo. *Genetics*. 1 de julio de 2015;200(3):737-54.
21. Lobanov SV, McAllister B, McDade-Kumar M, Landwehrmeyer GB, Orth M, Rosser AE, et al. Huntington's disease age at motor onset is modified by the tandem hexamer repeat in TCERG1. *Npj Genomic Med*. 5 de septiembre de 2022;7(1):1-9.
22. Lopes C, Ferreira IL, Maranga C, Beatriz M, Mota SI, Sereno J, et al. Mitochondrial and redox modifications in early stages of Huntington's disease. *Redox Biol*. 1 de octubre de 2022;56:102424.
23. Flower M, Lomeikaite V, Ciosi M, Cumming S, Morales F, Lo K, et al. MSH3 modifies somatic instability and disease severity in Huntington's and myotonic dystrophy type 1. *Brain*. julio de 2019;142(7):1876-86.
24. Goold R, Flower M, Moss DH, Medway C, Wood-Kaczmar A, Andre R, et al. FAN1 modifies Huntington's disease progression by stabilizing the expanded HTT CAG repeat. *Hum Mol Genet*. 15 de febrero de 2019;28(4):650-61.

25. Peball M, Heim B, Ellmerer P, Frank F, Busin N, Galffy M, et al. Hospital Admissions of Huntington's Disease Patients in a Huntington's Disease Centre Between 2011 and 2016: A Retrospective Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. julio de 2022;9(5):628-36.
26. Hussain Z, Mukherjee A, Ganguly G, Joardar A, Roy S, Guin DS, et al. "Clinical Profile of Genetically Proven Huntington's Disease Patients from Eastern India". *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(2):195-200.
27. Papoutsis M, Flower M, Hensman Moss DJ, Holmans P, Estevez-Fraga C, Johnson EB, et al. Intellectual enrichment and genetic modifiers of cognition and brain volume in Huntington's disease. *Brain Commun*. 2022;4(6):fcac279.
28. Aziz NA, van der Burg JMM, Tabrizi SJ, Landwehrmeyer GB. Overlap between age-at-onset and disease-progression determinants in Huntington disease. *Neurology*. 12 de junio de 2018;90(24):e2099-106.
29. Despotov K, Zádori D, Veres G, Jakab K, Gárdián G, Tóth E, et al. Genetic epidemiological characteristics of a Hungarian subpopulation of patients with Huntington's disease. *BMC Neurol*. 18 de febrero de 2021;21(1):79.
30. Perez-González V, De-la-Cruz-Estrada E, Cervantes-Arriaga A, Rodriguez-Violante M, Perez-González V, De-la-Cruz-Estrada E, et al. Frecuencia De Casos Juveniles Con Enfermedad De Huntington En Población Mexicana. *Rev Ecuat Neurol*. abril de 2019;28(1):26-31.
31. Lee JM, Chao MJ, Harold D, Abu Elneel K, Gillis T, Holmans P, et al. A modifier of Huntington's disease onset at the MLH1 locus. *Hum Mol Genet*. 1 de octubre de 2017;26(19):3859-67.
32. Lee JM, Huang Y, Orth M, Gillis T, Siciliano J, Hong E, et al. Genetic modifiers of Huntington disease differentially influence motor and cognitive domains. *Am J Hum Genet*. 5 de mayo de 2022;109(5):885-99.
33. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell*. 30 de julio de 2015;162(3):516-26.
34. McAllister B, Donaldson J, Binda CS, Powell S, Chughtai U, Edwards G, et al. Exome sequencing of individuals with Huntington's disease implicates FAN1 nuclease activity in slowing CAG expansion and disease onset. *Nat Neurosci*. 2022;25(4):446-57.
35. Li XY, Zhang YB, Xu M, Cheng HR, Dong Y, Ni W, et al. Effect of Apolipoprotein E Genotypes on Huntington's Disease Phenotypes in a Han Chinese Population. *Neurosci Bull*. 18 de marzo de 2019;35(4):756-62.
36. Chao MJ, Gillis T, Atwal RS, Mysore JS, Arjomand J, Harold D, et al. Haplotype-based stratification of Huntington's disease. *Eur J Hum Genet EJHG*. noviembre de 2017;25(11):1202-9.

37. Kay C, Collins JA, Caron NS, Agostinho L de A, Findlay-Black H, Casal L, et al. A Comprehensive Haplotype-Targeting Strategy for Allele-Specific HTT Suppression in Huntington Disease. *Am J Hum Genet.* 5 de diciembre de 2019;105(6):1112-25.
38. UHDRS® [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://huntingtonstudygroup.org/uhdrs/>
39. Adenine [Internet]. Genome.gov. [citado 29 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Adenine>
40. Cromosomas [Internet]. Genome.gov. [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Cromosomas>
41. Citosina | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [citado 29 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Citosina>
42. Herrero Jaén S. Formalización del concepto de salud a través de la lógica: impacto del lenguaje formal en las ciencias de la salud. *Ene.* agosto de 2016;10(2):0-0.
43. Guanine [Internet]. Genome.gov. [citado 29 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/guanine>
44. Definición de gen - Diccionario de cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/gen>
45. Gen | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>
46. Haplotipo | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [citado 21 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Haplotipo>
47. Nucleótido | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nucleotido>
48. OMS | Trastornos mentales [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: http://www.who.int/topics/mental_disorders/es/
49. ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? [Internet]. [citado 31 de julio de 2022]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000600010
50. Kim HS, Lyoo CH, Lee PH, Kim SJ, Park MY, Ma HI, et al. Current Status of Huntington's Disease in Korea: A Nationwide Survey and National Registry Analysis. *J Mov Disord.* enero de 2015;8(1):14-20.
51. Chao MJ, Kim KH, Shin JW, Lucente D, Wheeler VC, Li H, et al. Population-specific genetic modification of Huntington's disease in Venezuela. *PLOS Genet.* 11 de mayo de 2018;14(5):e1007274.

ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de recolección de datos

TÍTULO	AUTOR	AÑO	BASE DE DATOS	IDIOMA	TEXTO COMPLETO	FACTOR			
						CLÍNICO	GENÉTICO	EPIDEMIOLOGICO	OTRO
Huntington's disease age at motor onset is modified by the tandem hexamer repeat in TCERG1	Lobanov, S.; McAllister, B. McDade, M.: Landwehrmeyer, M.; Orth, M.; Rosser, A.; REGISTRY Investigators of the European Huntington's disease network, Paulsen, J. PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group,	2022	PubMed	Inglés	SI		SI		

	Min, J.; MacDonald, M.; Gusella, J.; Long, J.; Ryten, M.; Williams, N.; Holmans, P.; Massey, T.; Jones, L.								
Intellectual enrichment and genetic modifiers of cognition and brain volume in Huntington's disease	Papoutsis, M.; Flower, M.; Hensman, H.; Holmans, P.; Estevez, C.; Johnson, E.; Scahill, R.; Rees, G.; Langbehn, D.; Tabrizi, S. y Track-HD Investigators	2 0 2 2	PubMed	Inglés	SI		SI		
Enfermedad de Huntington en población panameña, 2007-2021	Lee, L.; Chen, D.; Amaya, M.; Gracia, F.; Berenguer, M.; Austin, E.	2 0 2 2	LILACS	Español	SI	SI			
Genetic modifiers of	Min, J.; Huang, Y.;								

Huntington disease differentially influence motor and cognitive domains	Orth, M.; Gillis, T.; Siciliano, J.; Hong, E.; Srinidhi, J.; Lucente, D.; Wheeler, V.; Sik, I.; McLean, Z.; Mills, J.; McAllister, B.; Lobanov, S.; Massey, T.; Ciosi, M.; Landwehrmeyer, B.; Paulsen, J.; Dorsey, R.; Shoulson, I.; Sampaio, C.; Monckton, D.; Kwak, S.; Holmans, P.; Jones, L.; MacDonald, M.; Long, J.; Gusella, J.	2 0 2 2	PubMed	Inglés	SI		SI		
Exome sequencing of individuals	McAllister, B.; Donaldson, J.; Binda, C.; Powell, S.;								

with Huntington' s disease implicates FAN1 nuclease activity in slowing CAG expansion and disease onset	Chughtai, U.; Edwards, G., Stone,J., Lobanov, S.; Elliston, L.; Schuhmacher, L.; Rees, E.; Menzies, G.; Ciosi, M.; Maxwell, A.; Chao, M.; Hong, E.; Lucente, D.; Wheeler, V.; Min, J.; MacDonald, M.; Long, J.; Aylward, E.; Landwehrmey er, B.; Rosser, A.; REGISTRY Investigadores de la red europea de la enfermedad de Huntington, Paulsen, J.; PREDICT-HD Investigadores	2 0 2 2	PubMed	Inglés	SI		SI		
--	--	------------------	--------	--------	----	--	----	--	--

	del Huntington Study Group,; Williams, N.; Gusella, J.; Monckton, D.; D. Allen, N.; Holmans, P.; Jones, L.; Massey, T.							
Mitochondrial and redox modifications in early stages of Huntington's disease	Lopes, C.; Tang, Y.; Anjo, S.; Manadas, B.; Onofre, I.; de Almeida, L.; Daley, G.; Schlaeger, T.; Carvalho, A.	2 0 2 2	PubMed	Inglés	SI			SI
Hospital Admissions of Huntington's Disease Patients in a Huntington's Disease Centre Between	Peball, M.; Heim, B.; Ellmerer; P.; Frank, F.; Busin, N.; Galfy, M.; Djamshidian, A.; Seppi, K.	2 0 2 2	PubMed	Inglés	SI	SI		

2011 and 2016: A Retrospective Analysis									
FAN1 controls mismatch repair complex assembly via MLH1 retention to stabilize CAG repeat expansion in Huntington's disease	Goold, R. Hamilton, J. Menneteau T. Flower, M. Bunting, E. Aldous, S. Porro, A. Vicente, J. D Allen, N. Wilkinson, H., Bates, G., Sartori, A., Thalassinos, K. Balmus, G., Tabrizi, S.	2 0 2 1	PubMed	Inglés	SI		SI		
Timing and Impact of Psychiatric, Cognitive, and Motor Abnormalities in Huntington Disease	Branduff, Mc.; Gusella, J.; Landwehrmeyer, B.; Min, J.; MacDonald, M.; Orth, M.; Rosser, A.; Williams, N.; Holmans, P.;	2 0 2 1	PubMed	Inglés	SI	SI			

	Jones, L.;Massey, T.								
Genetic epidemiological characteristics of a Hungarian subpopulation of patients with Huntington's disease	Despotov, K; Zádori, D.; Veres, G.; Jakab, K.; Gárdián, G.; Tóth, E.; Zsigmond, T.; Vécsei, L.; Ajtay, A.; Bereczki, D.; Klivényi, P.	2 0 2 1	PubMed	Inglés	SI	SI			
Gene expression profiles complement the analysis of genomic modifiers of the clinical onset of Huntington disease	Wright, G. Caron, N. Ng, B. Casal, L. Casazza, W. Xu, X. Ooi,J. Pouladi, M. Mostafavi, S. Ross, C. Hayden, M.	2 0 2 0	PubMed	Inglés	SI	SI			
Clinical Profile of Genetically Proven	Hussain, Z.; Mukherjee, A.; Ganguly, G.; Joardar, A.;		PubMed	Inglés	SI	SI			

Huntington's Disease Patients from Eastern India	Roy, S.; Sankar, D.; Sinharoy, U.; Biswas, A.; Kumar, S.	2020							
The Clinical Features and Progression of Late-Onset Versus Younger-Onset in an Adult Cohort of Huntington's Disease Patients	Anil, M.; Mason, S.; Barker, R.	2020	PubMed	Inglés	SI	SI			
P2X7 Receptor Upregulation in Huntington's Disease Brains	Olla, I. Santos, M. Elorza, A. Lucas, J.	2020	PubMed	Inglés	SI				SI

Late-onset Huntington's disease with 40–42 CAG expansion	Capiluppi, E.; Romano, L.; Reborá, P.; Nanetti, L.; Castaldo, A.; Gellera, C.; Mariotti, C.; Macerollo, A.; Cislághi, G.	2019	PubMed	Inglés	SI	SI			
CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset	Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium	2019	PubMed	Inglés	SI		SI		
Frecuencia De Casos Juveniles Con Enfermedad de Huntington En Población Mexicana	Perez, V.; De la Cruz, E.; Cervantes, A.; Rodríguez, M.	2019	LILACS	Español	SI	SI			
Clinical and Genetic	Lei, H. Yan, X.								

Profiles in Chinese Patients with Huntington's Disease: A Ten-year Multicenter Study in China	Dong, Y. Bin, Y. Rong, H. Rui, S. Jun, Z. Ni, W. Marc, J William,X. Ying, Z.	2 0 1 9	PubMed	Inglés	SI		SI		
Effect of Apolipoprotein E Genotypes on Huntington's Disease Phenotypes in a Han Chinese Population	Yan, X.; Bin, Y.; Xu, M.; Rong, H.; Dong, Y.; Ni, W.; Lei, H.; Ying, Z.	2 0 1 9	PubMed	Inglés	SI		SI		
MSH3 modifies somatic instability and disease severity in Huntington's and	Flower, M., Lomeikaite, V., Ciosi, M. Cumming, S., Morales, F., Lo, K., Hensman, D.	2 0 1 9	PubMed	Inglés	SI		SI		

myotonic dystrophy type 1	Jones, L., Holmans, P. TRACK-HD Investigators; OPTIMISTIC Consortium; Monckton, D., Tabrizi, S								
Structural neuroimaging differentiates vulnerability from disease manifestation in colombian families with Huntington's disease	Valdés, M.; Abu, J.; Qiu, X.; Priller, J.; Parra, M.; Pino, M.; Baez, S.; Ibáñez, I.	2 0 1 9	PubMed	Inglés	SI				SI
FAN1 modifies Huntington's disease progression by stabilizing	Goold, R. Flower, M. Hensman, D. Medway, Ch. Wood, A. Andre, R. Farshim, P.	2 0 1 9	PubMed	Inglés	SI		SI		

the expanded HTT CAG repeat	Bates, G. Holmans, P. Jones, L. Tabrizi, S.								
Overlap between age-at-onset and disease-progression determinants in Huntington disease	Aziz, A.; Van, J.; Tabrizi, S.; Landwehrmeyer, B.	2 0 1 8	PubMed	Inglés	SI	SI			
Population-specific genetic modification of Huntington's disease in Venezuela	Chao, M, Hee, K., Wan, J., Lucente, D., Wheeler, V., Li, H., Roach, J., Hood, L., Wexler, N., Jardim, L., Holmans, P., Jones, L., Orth, M., Kwak, S., MacDonald, M., Gusella, J., Min, J.	2 0 1 8	PubMed	Inglés	SI	SI			

A modifier of Huntington's disease onset at the MLH1 locus	Min, J., Chao, M., Harold, D., Abu, K., Gillis, T., Holmans, P., Jones, L., Orth, M., Myers, R., Kwak, S., Wheeler, V., MacDonald, M., Gusella, J.	2017	PubMed	Inglés	SI		SI	
Haplotype-based stratification of Huntington's disease	Chao, M.; Gillis, T.; Atwal, R.; Srinidhi, J.; Arjomand, J.; Harold, D.; Holmans, P.; Jones, L.; Orth, M.; Myers, R.; Kwak, S.; Wheeler, V.; MacDonald, M.; Gusella, J.; Min, J.	2017	PubMed	Inglés	SI		SI	
The targetable A1	Kay, C.; Tirado, I.; Cornejo, M.;							

Huntington disease haplotype has distinct Amerindian and European origins in Latin America	Collins, J.; Wright, G.; Inca, M.; Veliz, D.; Ketelaar, M.; Slama, R.; Ross, C.; Mazzetti, P.; Hayden, M.	2 0 1 6	PubMed	Inglés	SI			SI	
Exploring Genetic Factors Involved in Huntington Disease Age of Onset: E2F2 as a New Potential Modifier Gene	Valcárcel, L., Alkorta, G., Iriondo, M., Fullaondo, A., García, M., Fernández, J., Lezcano, E., Losada, J., Ruiz, J., Álvarez, A., Pérez, J., Roos, R., Nielsen, J., Saft, C., REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network;	2 0 1 5	PubMed	Inglés	SI		SI		

	Zubiaga, A., Aguirre, A.								
Current Status of Huntington's Disease in Korea: A Nationwide Survey and National Registry Analysis	Sook, H.; Hyoung, C.; Hyu, P.; Jin, S.; Young, M.; Ma, H.; Hyeok, J.; Kun, S.; Sam, J.; Ho, J. y Sik, M.	2 0 1 5	PubMed	Inglés	SI	SI			
Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease	Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM- HD) Consortium	2 0 1 5	PubMed	Inglés	SI		SI		
MSH3 Promotes Dynamic Behavior of Trinucleotide Repeat Tracts In Vivo	Williams, G.; Surtees, J.	2 0 1 5	PubMed	Inglés	SI		SI		

CAG-Expansion Haplotype Analysis in a Population with a Low Prevalence of Huntington's Disease	Pulkes T. Papsing C. Wattanapokayakit, S. Mahasirimongkol, S.	2 0 1 4	PubMed	Inglés	SI			SI	
Análisis molecular de familias uruguayas con Enfermedad de Huntington	Raggio, V., Bidegain, E. Vita, M., Buzó, R., Lescano, A., Medina, O., Amorín, I., Dieguez, E., Ventura, R., Rodríguez, M., Esperón, P.	2 0 1 3	LILACS	Español	SI		SI		

Gráfico 1. Selección de artículos en la base de datos PubMed/Medline

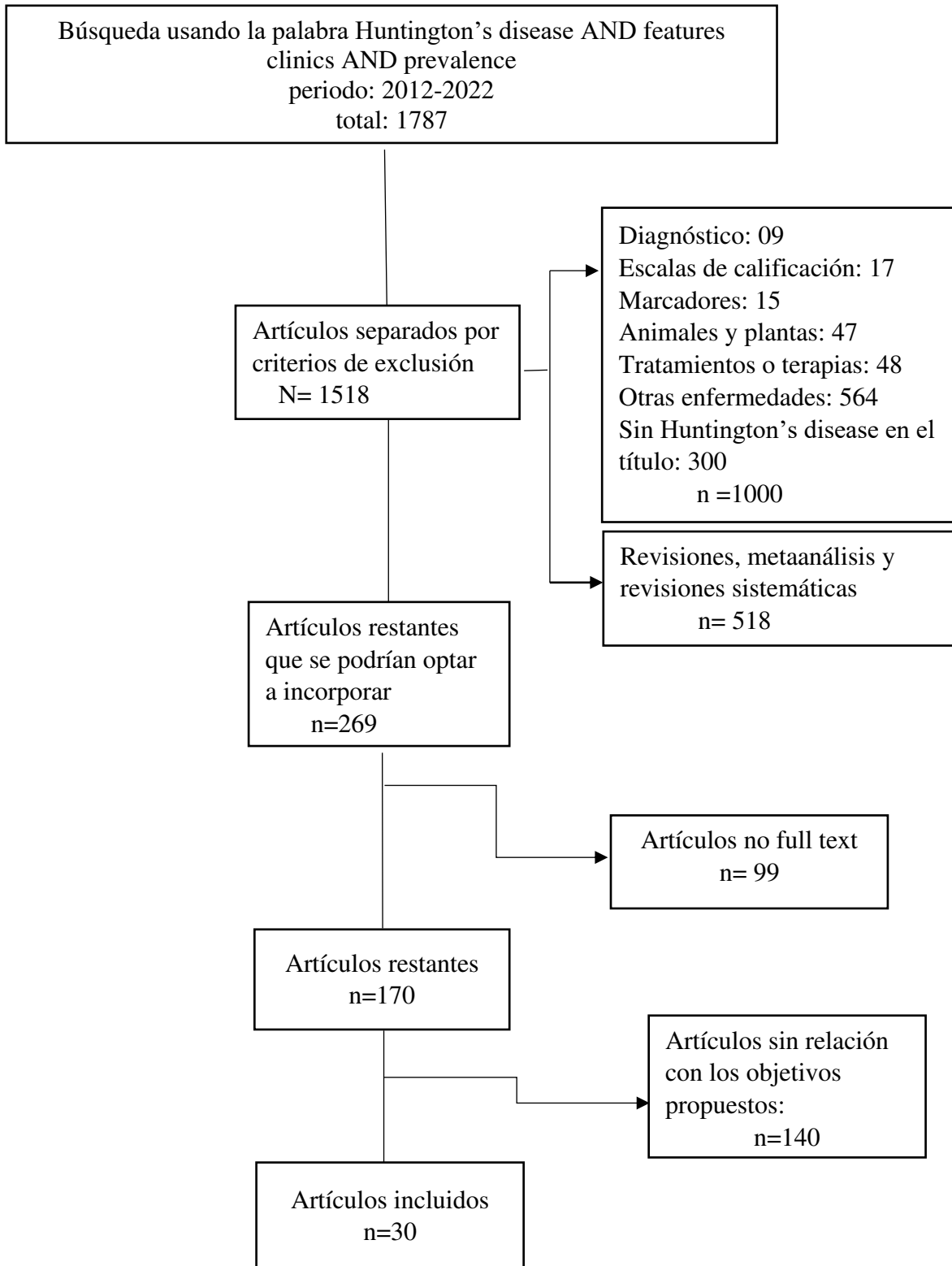


Gráfico 2. Selección de artículos en la base de datos LILACS

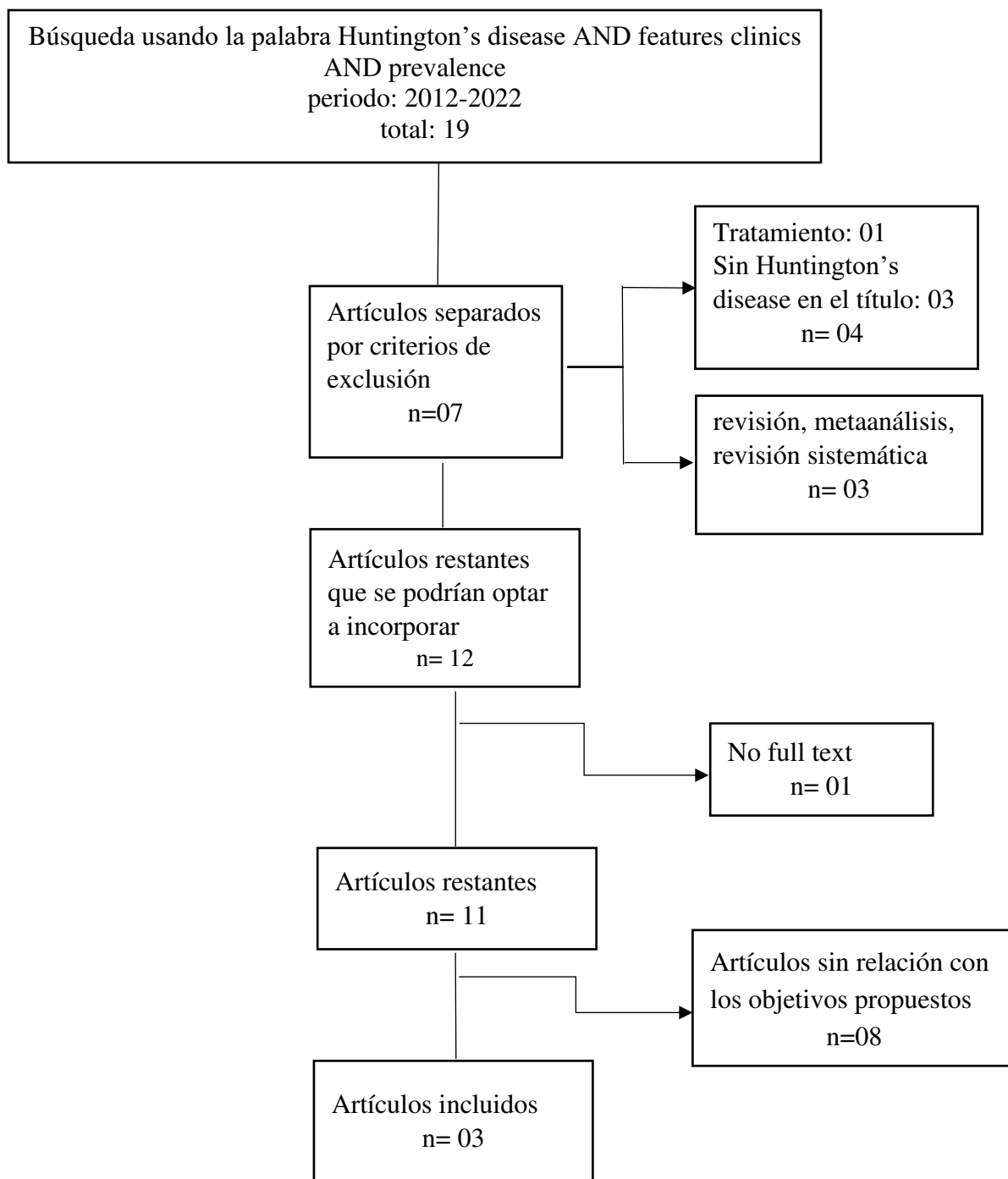


Gráfico 3: Porcentaje de artículos incluidos según la base de datos

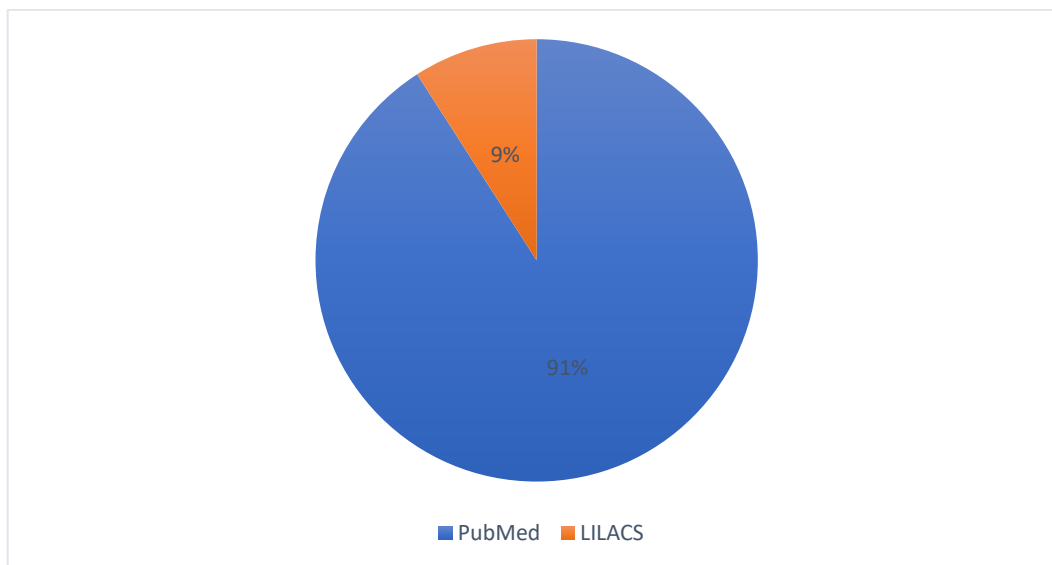


Gráfico 4: Número de artículos incluidos según el año de publicación

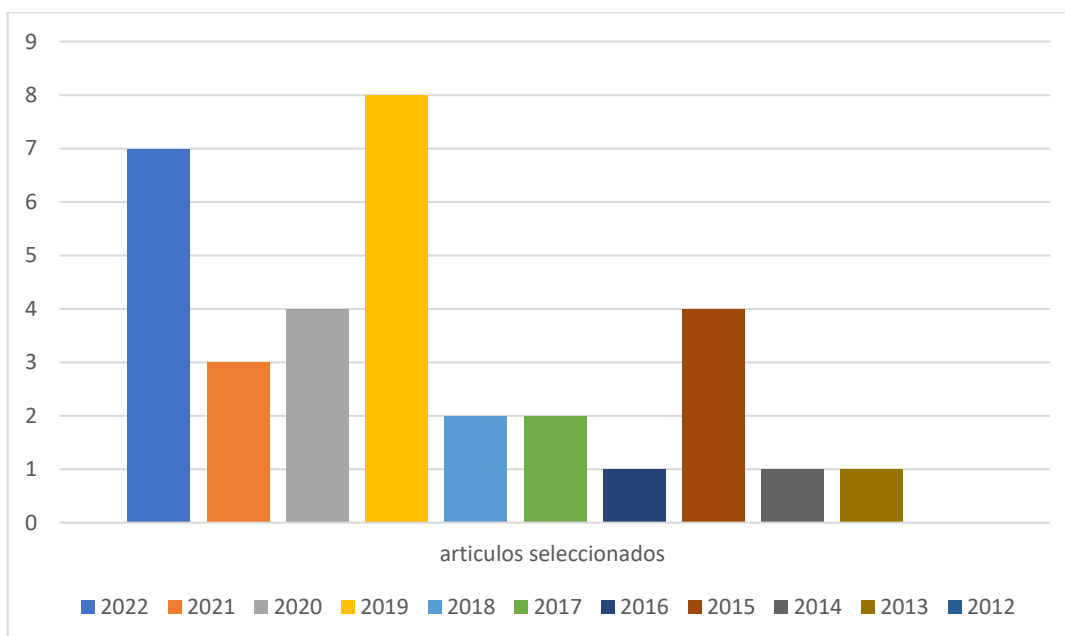


Gráfico 05: Número de artículos incluidos según el factor considerado

