

Nº29 – 11 Mayo 2026

# EL MENSAJERO DE ASCLEPIO

FOLIA UNIVERSALIS



LA CRUELDAD BIOLÓGICA DE LA  
COREA DE HUNTINGTON

Ramón Cacabelos



La enfermedad de Huntington (EH) es una tragedia biológica escrita con un alfabeto pequeño — cuatro bases— y, sin embargo, capaz de desplegar un destino clínico inmenso. Es un trastorno neurodegenerativo hereditario, autosómico dominante, causado por la expansión de repeticiones CAG en el gen HTT, que conduce a disfunción y muerte neuronal selectiva, especialmente en el estriado, y se expresa como una combinación característica de síntomas motores (corea y otros trastornos del movimiento), deterioro cognitivo y alteraciones psiquiátricas. Su historia natural se extiende durante años, con un período prodrómico silencioso donde los biomarcadores y cambios sutiles preceden a la clínica; y un período manifiesto donde el paciente y su entorno aprenden —a veces tarde— que la enfermedad no ocupa solo el cuerpo: también coloniza la identidad, la autonomía y el futuro familiar. En las últimas décadas, el manejo sintomático ha mejorado (inhibidores VMAT2, abordajes multidisciplinarios, guías internacionales), mientras la investigación persigue el objetivo mayor: modificar el curso biológico mediante estrategias de silenciamiento génico, edición, reducción de huntingtina mutante, y comprensión de procesos como la expansión somática del CAG, hoy reconocida como un motor clave del daño.

## UNA ENFERMEDAD “MONOGENICA” CON CONSECUENCIAS MULTISISTÉMICAS

---

La EH se define, en términos clásicos, por tres ejes clínicos: **movimiento, mente y conducta**. Su rasgo más conocido —la corea— es solo la parte visible de una arquitectura patológica compleja. En la EH, la herencia no es un dato de la historia familiar: es un mecanismo de transmisión de riesgo que atraviesa generaciones con una lógica probabilística implacable. Que sea “monogénica” no la vuelve simple; al contrario, la EH demuestra que una sola lesión genética puede perturbar múltiples circuitos cerebrales y sistemas corporales.

Desde el punto de vista humano, la EH es también un problema de tiempo: tiempo antes (la predicción genética), tiempo durante (la progresión clínica), y tiempo después (el impacto familiar, social y económico). Y, en medicina, pocas entidades obligan tanto a integrar biología molecular, neurología, psiquiatría, rehabilitación, ética y planificación vital como el Huntington.

## EPIDEMIOLOGÍA

---

La frecuencia de la EH varía notablemente entre regiones. En Europa, estudios sistemáticos y metaanálisis han estimado incidencias en el orden de fracciones por 100.000 persona-año y prevalencias que, aunque variables por metodología, tienden a ser más altas en poblaciones de ascendencia europea que en muchas poblaciones asiáticas.

Las cifras difieren por sesgos de captación, acceso al diagnóstico molecular, estructura poblacional y registros sanitarios. La literatura enfatiza la heterogeneidad como fenómeno real y, a la vez, como reflejo de cómo medimos.

En España existen trabajos poblacionales y registros regionales que ilustran tanto la presencia sostenida de la EH como las diferencias territoriales. Por ejemplo, estudios en Navarra han reportado estimaciones de prevalencia en torno a varios casos por 100.000, y registros insulares (p. ej., Baleares) han descrito prevalencia y mortalidad en rangos inferiores a algunas áreas europeas, con variación entre islas. También hay análisis de incidencia basados en cohortes regionales del noreste de España con diagnóstico molecular confirmado (expansión CAG patogénica).

La EH es “rara” en términos estadísticos, pero “densa” en términos clínicos y sociales: concentra dependencia, gasto sanitario prolongado y carga familiar multigeneracional.



## CAUSAS: GENÉTICA, ANTICIPACIÓN Y MODIFICADORES

---

### 1. El núcleo causal: expansión CAG en el gen HTT.

La EH se debe a una expansión de repetidos CAG en HTT, que codifica una región de poliglutaminas (polyQ) en la proteína huntingtina. Al aumentar la longitud del tracto polyQ, emergen propiedades tóxicas (y/o se pierden funciones normales) con efectos en proteostasis, transcripción, transporte axonal, sinapsis, mitocondrias e inflamación. En clínica, esta mutación se expresa como un patrón autosómico dominante: cada hijo de un afectado tiene, en términos mendelianos, un 50% de probabilidad de heredar el alelo expandido.

### 2. Anticipación: cuando la edad de inicio se adelanta.

La expansión CAG tiende a ser inestable en la transmisión germinal (especialmente paterna en muchas series), lo que explica la anticipación: generaciones sucesivas pueden iniciar síntomas antes y con mayor gravedad, sobre todo en formas juveniles.

### 3. Modificadores genéticos y expansión somática.

En los últimos años, se ha consolidado una idea crucial: la longitud CAG heredada no es toda la historia. En el cerebro, especialmente en tejidos vulnerables, puede ocurrir expansión somática adicional del CAG con el tiempo, y esto se asocia a vulnerabilidad celular y toxicidad. Esta línea de evidencia ha cobrado fuerza con estudios recientes en tejido humano y modelos experimentales.

Si parte del “motor” es la expansión somática, entonces enzimas de reparación del ADN y rutas relacionadas se vuelven dianas plausibles para modificar curso, más allá del silenciamiento directo de HTT.

## FISIOPATOLOGÍA: DEL GEN A LOS CIRCUITOS, Y DE LOS CIRCUITOS A LA PERSONA

---

La EH es un ejemplo didáctico de neurodegeneración selectiva: no mueren “todas” las neuronas por igual. El estriado (núcleo caudado y putamen) y sus neuronas espinosas medias (MSNs) figuran entre los territorios más vulnerables, con consecuencias directas sobre los bucles córtico-estriado-tálamo-corticales que gobiernan movimiento, motivación y control ejecutivo.

### 1. Toxicidad de huntingtina mutante: ganancia y pérdida.

Los modelos actuales integran ganancia tóxica de función de huntingtina mutante (agregación, interacción anómala con proteínas, disfunción nuclear), y pérdida parcial de funciones normales de huntingtina (papeles en transporte, supervivencia neuronal y homeostasis).

### 2. Vías convergentes de daño.

Sin pretender agotar la complejidad, destacan disfunción sináptica temprana (antes de la muerte neuronal), alteración de transcripción y epigenética, estrés de proteostasis (ubiquitina-proteasoma/autofagia), disfunción mitocondrial y bioenergética, alteración del calcio y excitotoxicidad, neuroinflamación y respuesta glial, y vulnerabilidad ligada a expansión somática.

### 3. Biomarcadores y fase prodrómica.

La EH se ha convertido en un campo pionero en biomarcadores (imagen estructural y funcional, medidas clínicas cuantitativas, marcadores bioquímicos). La idea guía es simple y poderosa: intervenir antes de que la clínica sea un incendio irreversible.



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS: LA COREOGRAFÍA DEL DETERIORO

---

1. **Trastornos motores: Corea:** movimientos involuntarios, breves, irregulares, que pasan de inquietud a discapacidad. Distonía, bradicinesia, alteraciones de marcha, caídas, disfagia y disartria. En fases avanzadas puede predominar rigidez y acinesia más que corea.
2. **Deterioro cognitivo:** Suele ser un deterioro “fronto-subcortical”: enlentecimiento, disfunción ejecutiva, alteración atencional, planificación pobre. La memoria puede fallar, pero a menudo la incapacidad nace del control más que del almacenamiento.
3. **Síntomas psiquiátricos y conductuales:** Depresión, irritabilidad, ansiedad, apatía, impulsividad, alteraciones del sueño; y en algunos casos psicosis. En EH, la psiquiatría no es un “acompañante”: es parte de la enfermedad.
4. **Impacto funcional:** La EH altera trabajo, conducción, decisiones económicas, vínculos afectivos, crianza, sexualidad, autocuidado. La enfermedad obliga a planificar lo cotidiano con una lógica de pérdida progresiva, donde el objetivo clínico realista es preservar dignidad y autonomía el mayor tiempo posible.

## DIAGNÓSTICO: CERTEZA MOLECULAR, ARTE CLÍNICO Y ÉTICA

---

1. **Sospecha clínica:** Se sospecha ante corea y/o síndrome cognitivo-conductual compatible, especialmente con historia familiar. Sin embargo, existen presentaciones atípicas, formas tardías o sin antecedente claro (familias pequeñas, adopciones, penetrancia/expresividad, estigma).
2. **Confirmación genética:** La confirmación diagnóstica se realiza mediante prueba molecular del número de repeticiones CAG en HTT. Esto transforma el diagnóstico en una afirmación objetiva; pero también abre un espacio ético: un resultado positivo no solo “diagnostica”, también predice y afecta a familiares.
3. **Neuroimagen y evaluación integral:** La RM cerebral puede mostrar atrofia del caudado/estriado; la evaluación neuropsicológica y psiquiátrica es esencial. El diagnóstico moderno no termina con “tiene Huntington”: empieza con un mapa de necesidades (motor, cognitivo, emocional, social, nutricional, logopédico, legal).
4. **Diagnóstico predictivo en asintomáticos:** El test predictivo exige protocolos: consentimiento informado, apoyo psicológico, tiempos de reflexión, derecho a no saber. La EH es paradigma de medicina donde la tecnología puede ser impecable y, aun así, moralmente peligrosa si se usa sin cuidado.

## TRATAMIENTO

---

No existe aún una cura definitiva, pero sí existe tratamiento —en plural— porque la EH requiere una medicina coral.

1. **Manejo sintomático de la corea: inhibidores VMAT2:** Los inhibidores de VMAT2 son pilares para corea moderada-severa, con balance cuidadoso por riesgo de depresión, somnolencia, parkinsonismo y efectos cardiacos según fármaco y paciente.
  - **Tetrabenazina:** aprobada por FDA para corea asociada a EH (aprobación histórica de 2008).
  - **Deutetrabenazina:** aprobada por FDA para corea asociada a EH en 2017 (mejoras farmacocinéticas por deuteración).
  - **Valbenazina:** además de su uso en discinesia tardía, recibió aprobación en EE. UU. para corea por EH en 2023.

Guías internacionales y recomendaciones clínicas enfatizan individualizar: severidad de corea, comorbilidad psiquiátrica, riesgo suicida, interacciones, y objetivos funcionales (a veces reducir corea mejora marcha; a veces empeora bradicinesia).



## 2. Tratamiento psiquiátrico:

- Depresión/ansiedad: ISRS, psicoterapia adaptada, intervención familiar.
- Irritabilidad/agresividad: estabilizadores, antipsicóticos atípicos cuando procede.
- Psicosis: antipsicóticos; vigilancia metabólica y motora.

## 3. Rehabilitación y medicina interdisciplinar:

- Fisioterapia: equilibrio, fuerza, prevención de caídas.
- Logopedia: disartria y deglución; estrategias para disfagia.
- Terapia ocupacional: adaptación del hogar, actividades de la vida diaria.
- Nutrición: alto gasto energético, pérdida ponderal, seguridad alimentaria.

**4. Cuidados avanzados y paliativos:** En fases tardías, la prioridad es confort, prevención de aspiración, manejo de dolor, contracturas, infecciones, y apoyo al cuidador. La EH enseña que paliativo no significa “rendirse”: significa cuidar bien cuando curar no es posible.

**5. Terapias modificadoras:** La investigación actual se orienta a reducción de huntingtina mutante (antisentido, RNAi), moduladores de splicing/proteostasis, estrategias sobre reparación del ADN y expansión somática, y enfoques de biomarcadores para intervenir en fase prodrómica.

## PREVENCIÓN: CUANDO PREVENIR NO ES EVITAR LA MUTACIÓN, SINO EVITAR EL DAÑO

---

En EH, “prevención” es un término delicado. No podemos, hoy, borrar retroactivamente la herencia; pero sí podemos prevenir sufrimiento evitable en varios niveles.

**1. Consejo genético:** Es la intervención preventiva más importante: informar, acompañar decisiones reproductivas, organizar test predictivo, y proteger a la familia del colapso informacional y emocional.

**2. Opciones reproductivas:** Diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en reproducción asistida. Diagnóstico prenatal, con implicaciones éticas profundas. Estas vías no son meramente técnicas: son biografías posibles.

**3. Prevención secundaria y terciaria:** Detectar y tratar precozmente depresión, riesgo suicida, desnutrición, disfagia, alteraciones del sueño. Adaptar entorno y hábitos para reducir caídas y aspiración. Planificación legal y social temprana (incapacidades, poderes, soporte comunitario).

## EL DEBER DE UNA MEDICINA QUE MIRA DE FRENTE

---

La enfermedad de Huntington es una lección de humildad para la biología y una prueba de carácter para la medicina. Un defecto microscópico en la repetición de un triplete puede derribar lentamente los andamiajes de la voluntad, el lenguaje y la coordinación, pero no tiene por qué derribar —si lo hacemos bien— la dignidad del paciente. Mientras la ciencia persigue terapias capaces de modificar el curso (desde el silenciamiento génico hasta la comprensión de la expansión somática), la clínica tiene una misión inmediata: reconocer a tiempo, tratar con precisión, y acompañar con humanidad. En EH, la excelencia no es solo farmacológica: es también ética, familiar y social.

## GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

---

La enfermedad de Huntington (EH) ocupa un lugar singular en la historia de la genética médica. No solo porque fue una de las primeras enfermedades neurológicas en las que se identificó con precisión el gen causal, sino porque su arquitectura genética es, a la vez, aparentemente simple y biológicamente devastadora. Una única mutación —la expansión de un triplete CAG— basta para



desencadenar una cascada de acontecimientos moleculares que, décadas después, culminan en la degeneración progresiva del cerebro humano.

La genética de la EH constituye un paradigma: demuestra cómo una alteración cuantitativa del ADN (no un cambio de letra, sino de longitud) puede reconfigurar la fisiología neuronal, alterar el curso del desarrollo cerebral adulto y condicionar la biografía completa de un individuo y de su linaje. Para el médico, comprender esta genética no es un ejercicio académico: es la clave para entender la clínica, el pronóstico, el consejo genético y las estrategias terapéuticas actuales y futuras.

**1. El gen HTT: localización, estructura y función.** La EH está causada por mutaciones en el gen HTT (*Huntingtin*), localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Este gen, de gran tamaño, se expresa de forma ubicua, aunque con especial relevancia en el sistema nervioso central.

El gen HTT codifica la proteína huntingtina, una proteína citoplasmática de aproximadamente 350 kDa, altamente conservada evolutivamente, lo que sugiere funciones esenciales para la vida celular. Entre sus funciones fisiológicas conocidas destacan: Regulación del transporte axonal, participación en la transcripción génica, modulación de la plasticidad sináptica, mantenimiento de la supervivencia neuronal, e interacción con complejos mitocondriales y del citoesqueleto

La huntingtina normal no es una proteína redundante: su pérdida completa es incompatible con la vida embrionaria, lo que subraya que la EH no es solo una enfermedad por ganancia tóxica, sino también por pérdida parcial de función fisiológica.

**2. La mutación patogénica: expansión del triplete CAG.** El elemento central de la genética de la EH es la expansión del triplete CAG en el exón 1 del gen HTT. Este triplete codifica el aminoácido glutamina, de modo que la expansión se traduce en una región anormalmente larga de poliglutaminas (polyQ) en el extremo N-terminal de la huntingtina.

**Rangos de repetición CAG:** Desde el punto de vista clínico-genético, los alelos de HTT se clasifican según el número de repeticiones CAG: (i)  $\leq 26$  repeticiones: rango normal, estable. (ii) 27–35 repeticiones: alelos intermedios (no causan enfermedad, pero son inestables). (iii) 36–39 repeticiones: penetrancia reducida. (iv)  $\geq 40$  repeticiones: penetrancia completa, enfermedad inevitable.

Este esquema, aparentemente sencillo, tiene profundas implicaciones clínicas: la EH es una enfermedad cuantitativa, donde cada repetición adicional no solo incrementa el riesgo, sino que modifica la edad de inicio, la severidad y la progresión.

**3. Herencia autosómica dominante y penetrancia.** La EH sigue un patrón de herencia autosómica dominante. Basta una sola copia del alelo expandido para que la enfermedad se desarrolle. Cada descendiente de un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar la mutación. No obstante, la dominancia genética no implica uniformidad clínica. La penetrancia, especialmente en el rango de 36–39 CAG, puede ser incompleta, y la expresividad es notablemente variable incluso entre miembros de una misma familia. Esta variabilidad ha impulsado la búsqueda de factores modificadores genéticos y epigenéticos.

**4. Anticipación genética: el tiempo como variable heredada.** Uno de los fenómenos más dramáticos de la EH es la anticipación, es decir, la aparición de la enfermedad a edades cada vez más tempranas en generaciones sucesivas. Este fenómeno se explica por la inestabilidad meiótica del triplete CAG, especialmente durante la espermatogénesis. En las transmisiones paternas, el número de repeticiones tiende a aumentar, lo que explica: (i) Inicio más precoz en la descendencia. (ii) Mayor gravedad clínica. (iii) Aparición de formas juveniles de EH (inicio < 20 años), a menudo con rigidez, epilepsia y deterioro cognitivo acelerado. La anticipación convierte a la EH en una enfermedad donde la genética no solo se hereda, sino que se intensifica.

**5. Huntington juvenil: genética extrema.** La EH juvenil representa aproximadamente un 5–10% de los casos y suele asociarse a expansiones muy grandes (habitualmente > 60–70 repeticiones CAG).

Desde el punto de vista genético-clínico: (i) Predomina la transmisión paterna. (ii) La corea puede estar ausente o ser mínima. (iii) Domina un fenotipo rígido-acinético. (iv) La progresión es más rápida. Este subtipo ilustra con crudeza la relación casi lineal entre longitud del CAG y agresividad biológica.



**6. Expansión somática: la genética no se detiene tras el nacimiento.** Uno de los avances conceptuales más relevantes de la última década ha sido el reconocimiento de la expansión somática del triplete CAG. Tradicionalmente se asumía que el número de repeticiones heredado permanecía estable en los tejidos. Hoy sabemos que esto no es cierto. El CAG puede seguir expandiéndose en células somáticas, especialmente en neuronas del estriado. Esta expansión es dependiente de la edad. Se asocia estrechamente a la vulnerabilidad neuronal. Este fenómeno conecta la genética con el tiempo biológico y explica por qué neuronas genéticamente idénticas pueden degenerar de forma selectiva. Además, sitúa a los genes de reparación del ADN como modificadores clave del curso de la enfermedad.

**7. Genes modificadores: más allá del HTT.** Aunque la longitud del CAG explica gran parte de la edad de inicio, no lo explica todo. Estudios de asociación genómica han identificado múltiples genes modificadores, muchos de ellos implicados en reparación del ADN (MSH3, MLH1, PMS2), mantenimiento de la estabilidad genómica y respuesta al daño oxidativo. Estos hallazgos tienen consecuencias clínicas y terapéuticas profundas: sugieren que modular la expansión somática podría retrasar la aparición clínica incluso sin eliminar el alelo mutante.

**8. Epigenética y regulación génica.** La huntingtina mutante altera la regulación transcripcional a múltiples niveles: (i) Interacción aberrante con factores de transcripción. (ii) Modificación de la acetilación y metilación de histonas. (iii) Alteración de microRNAs y otros ncRNAs. La EH puede considerarse, en parte, una enfermedad de desorganización epigenética progresiva, donde la mutación genética inicial desencadena una pérdida gradual del control fino de la expresión génica neuronal.

**9. Implicaciones clínicas del conocimiento genético.** Para el médico, la genética de la EH no es solo un diagnóstico: (i) Permite diagnóstico presintomático, con enorme carga ética. (ii) Fundamenta el consejo genético familiar. (iii) Guía el pronóstico (edad de inicio aproximada). (iv) Orienta la selección de pacientes para ensayos clínicos. (v) Define las dianas terapéuticas actuales (silenciamiento génico, ASO, RNAi). La genética transforma al neurólogo en un mediador entre ciencia, familia y futuro.

**10. Perspectiva terapéutica: de la genética al tratamiento.** Las estrategias terapéuticas más avanzadas en EH se apoyan directamente en su genética: (i) Oligonucleótidos antisentido dirigidos a HTT. (ii) Silenciamiento selectivo del alelo mutante. (iii) Edición génica (CRISPR/Cas, aún experimental). (iv) Intervenciones sobre reparación del ADN y expansión somática. Por primera vez, la EH ofrece la posibilidad real de modificar el curso de una enfermedad neurodegenerativa monogénica, aunque los retos técnicos, éticos y clínicos siguen siendo enormes.

## HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

---

La historia de la enfermedad de Huntington (EH) es una de las narraciones más elocuentes de la medicina moderna. No comienza en un laboratorio ni en una secuencia de ADN, sino en la mirada clínica, en la observación reiterada de familias marcadas por un mal extraño, transmitido como una herencia oscura, que alteraba el movimiento, la mente y el carácter, y que parecía respetar una ley implacable: si aparecía en una generación, regresaría en la siguiente.

Durante siglos, la EH fue reconocida antes de ser comprendida, descrita antes de ser explicada, temida antes de ser nombrada. Su historia es, en esencia, la historia del paso de la medicina descriptiva a la medicina genética, y del fatalismo clínico a la esperanza biológica.

**1. Las primeras descripciones: la corea antes de Huntington.** Mucho antes de que **George Huntington** fijara su nombre a la enfermedad, los médicos europeos ya habían observado trastornos del movimiento similares a la corea, un término que procede del griego *χορεία* (danza), utilizado para describir movimientos involuntarios, irregulares y aparentemente caóticos.

**Corea y medicina medieval:** En la Edad Media, los movimientos coreicos se asociaban a menudo a explicaciones sobrenaturales o religiosas. La llamada “**danza de San Vito**” englobaba un conjunto heterogéneo de trastornos motores, infecciosos, psicológicos y sociales. No existía una diferenciación clara entre corea infecciosa, corea reumática, epilepsia, histeria colectiva o trastornos psiquiátricos.



Estas descripciones tempranas no identificaban aún una entidad hereditaria concreta, pero sentaron el lenguaje clínico que más tarde permitiría reconocerla.

**Siglos XVII–XVIII: primeros indicios de herencia:** En los siglos XVII y XVIII, algunos médicos europeos comenzaron a notar que ciertos trastornos coreicos aparecían en familias específicas, con transmisión intergeneracional. Sin embargo, la ausencia de un marco genético y la confusión con otras coreas impidieron la delimitación de una enfermedad autónoma. La medicina aún no estaba preparada para pensar en la herencia como causa patológica sistemática.

**2. George Huntington (1850–1916): el nacimiento de una entidad clínica.** El punto de inflexión histórico llega en 1872, cuando un joven médico estadounidense, **George Huntington**, publica su célebre ensayo “*On Chorea*” en *The Medical and Surgical Reporter*.

Huntington provenía de una familia de médicos rurales de Long Island (Nueva York). Su padre y su abuelo ya habían atendido a familias con un extraño trastorno que combinaba: Movimientos coreicos progresivos, Deterioro mental, Trastornos del comportamiento, Transmisión hereditaria clara, e Inicio en la edad adulta. Este conocimiento acumulado, transmitido casi como una tradición oral médica, permitió a Huntington ofrecer una descripción sorprendentemente moderna.

En su artículo, Huntington identificó con claridad tres características esenciales que aún hoy definen la enfermedad: (i) Herencia autosómica dominante (aunque el término no existía aún). (ii) Inicio tardío, generalmente en la edad adulta. (iii) Progresión inevitable hacia la discapacidad y la muerte. Además, señaló un aspecto psicológico crucial: la tendencia al deterioro mental y cambios de personalidad, algo que muchos clínicos posteriores subestimarían durante décadas. El texto de Huntington no era largo, pero sí definitivo. Por primera vez, la enfermedad dejaba de ser una corea inespecífica y se convertía en una entidad clínica independiente.

**3. Finales del siglo XIX y principios del XX: reconocimiento y estigmatización.** Tras la publicación de Huntington, la enfermedad comenzó a ser reconocida internacionalmente, adoptando progresivamente el nombre de “**corea de Huntington**”.

Médicos europeos y americanos identificaron la enfermedad en múltiples países, confirmando su carácter universal. Se describieron grandes familias afectadas en Estados Unidos, Reino Unido, Alemania, Francia, y Países nórdicos. La observación reiterada consolidó la idea de herencia dominante, décadas antes del redescubrimiento de las leyes de Mendel.

La primera mitad del siglo XX representa una de las páginas más oscuras de la historia de la EH. En el contexto del auge de la eugenesia, especialmente en EE. UU. y Europa, la EH fue utilizada como ejemplo de “degeneración hereditaria”. Las familias fueron estigmatizadas; se promovieron esterilizaciones forzosas; y la enfermedad se convirtió en argumento político y pseudocientífico. La EH pasó así de ser un problema médico a un estigma social, marcando a generaciones enteras con miedo, silencio y ocultación.

**4. La era neuropatológica: el cerebro como escenario.** Durante el siglo XX, el foco se desplazó hacia la anatomía patológica. Los estudios post mortem revelaron de forma consistente una atrofia selectiva del núcleo caudado y el putamen, regiones del estriado implicadas en el control motor y cognitivo.

Este hallazgo fue crucial: la EH dejaba de ser solo una enfermedad del movimiento para convertirse en una enfermedad de los circuitos cortico-estriales.

Con el tiempo, la EH se integró en el grupo de las enfermedades neurodegenerativas progresivas, junto a Alzheimer, Parkinson y otras, aunque con una base hereditaria mucho más definida.

**5. La revolución genética: del árbol genealógico al gen.** La segunda mitad del siglo XX marca el inicio de la verdadera transformación conceptual de la EH. En las décadas de 1970 y 1980, el estudio de grandes familias afectadas —especialmente en Venezuela, en la región del lago de Maracaibo— permitió aplicar por primera vez técnicas de ligamiento genético a una enfermedad neurológica.

Estas familias se convirtieron en uno de los pilares del avance genético moderno.

En 1993, el *Huntington’s Disease Collaborative Research Group* identificó el gen responsable de la EH en el cromosoma 4. El hallazgo fue histórico por múltiples razones: (i) Confirmó el mecanismo de



expansión del triplete CAG. (ii) Introdujo el concepto de enfermedades por repeticiones inestables. (iii) Permitió el diagnóstico molecular definitivo. (iv) Abrió la puerta al diagnóstico presintomático.

La EH se convirtió así en una de las primeras enfermedades neurológicas completamente definidas a nivel molecular.

**6. El impacto del diagnóstico genético: ciencia y ética.** El descubrimiento del gen HTT transformó radicalmente la práctica clínica, pero también generó dilemas inéditos. Por primera vez, era posible saber con certeza si una persona asintomática desarrollaría una enfermedad neurodegenerativa incurable. Esto obligó a desarrollar protocolos de consentimiento informado, acompañamiento psicológico estructurado, y el derecho a no saber. La EH se convirtió en el modelo ético de la genética predictiva moderna.

**7. Del fatalismo terapéutico a la medicina de precisión.** Durante décadas, la historia de la EH fue la historia de una enfermedad sin tratamiento. Sin embargo, el siglo XXI ha marcado un cambio de rumbo. El desarrollo de fármacos como la tetrabenazina y sus derivados permitió, por primera vez, tratar de forma específica la corea. La comprensión genética impulsó nuevas estrategias: (i) Oligonucleótidos antisentido. (ii) Silenciamiento génico. (iii) Terapias basadas en RNA. (iv) Investigación en edición génica. Aunque aún no existe una cura definitiva, la EH ha pasado de ser una enfermedad “sin horizonte” a una enfermedad en la frontera de la biomedicina.

**8. La EH en la actualidad: una enfermedad que sigue enseñando.** Hoy, la EH es mucho más que una entidad clínica. Es un modelo de neurodegeneración hereditaria; es un laboratorio natural para la genética humana; es un campo pionero en biomarcadores y ensayos presintomáticos; y es un referente ético en medicina predictiva. La historia de la EH no ha terminado. Se escribe cada día en los laboratorios, en las consultas y en las familias que conviven con ella.

## VOCES

**George Huntington** (1850–1916), médico estadounidense, autor de la primera descripción clínica de la enfermedad, decía en *On Chorea*, *The Medical and Surgical Reporter* (1872): “Cuando uno de los padres presenta esta enfermedad, uno o más de sus hijos casi con certeza la desarrollarán.” En esta frase, de una sencillez casi brutal, George Huntington anticipa —sin conocer aún la genética mendeliana— el concepto de herencia autosómica dominante. No habla en términos de probabilidades estadísticas, sino de una certeza clínica nacida de la observación reiterada. La frase encierra el núcleo trágico de la enfermedad: no es solo un destino individual, sino una amenaza familiar, una sombra que se proyecta hacia el futuro. Huntington no describe únicamente una patología; describe una ley biológica que condiciona biografías enteras.

**George Huntington** añade: “La enfermedad nunca se detiene; avanza de forma gradual pero segura hacia un final fatal.” Aquí aparece el concepto de progresión inexorable, que durante más de un siglo definió el horizonte terapéutico de la EH. Huntington no emplea lenguaje dramático; su sobriedad lo hace aún más contundente. La frase refleja la medicina del siglo XIX, cuando describir con precisión era lo máximo a lo que se podía aspirar. Hoy, esta afirmación sigue resonando, aunque matizada por la esperanza de terapias modificadoras. Sin embargo, recuerda al clínico que la EH no concede treguas: la intervención médica debe asumir esa realidad sin ocultarla.

**William Osler** (1849–1919), internista canadiense, uno de los padres de la medicina moderna, en *The Principles and Practice of Medicine* (1892), afirma: “La corea hereditaria es una de las enfermedades más crueles que la naturaleza ha impuesto al ser humano.” Osler, maestro del humanismo médico, reconoce en la EH algo más que un trastorno neurológico: una crueldad biológica. La palabra no es casual. La enfermedad no solo destruye funciones, sino que lo hace lentamente, permitiendo al paciente ser testigo de su propia decadencia. Osler introduce aquí una dimensión moral: algunas enfermedades no son solo difíciles de tratar, sino difíciles de soportar, incluso para el médico que las contempla.

**Sir William Gowers** (1845–1915), neurólogo británico, pionero de la neurología clínica, describe en *Diseases of the Nervous System* (1893): “La corea hereditaria combina trastornos del movimiento con una degradación progresiva de la mente.” Gowers fue uno de los primeros en subrayar que la EH no



es solo una enfermedad motora. Esta frase anticipa la concepción moderna de la EH como un trastorno neuropsiquiátrico complejo. Al hablar de “degradación de la mente”, refleja el lenguaje de su época, pero también la intuición correcta: la enfermedad afecta a la esencia funcional del individuo. Es un recordatorio histórico de que reducir la EH a la corea es un error clínico y humano.

**Ernst Mayr** (1904–2005), biólogo evolutivo y Premio Crafoord, aventura en *This Is Biology* (1997) la crueldad de la genética: “Las enfermedades genéticas dominantes revelan con crudeza cómo la evolución tolera mutaciones devastadoras cuando su efecto aparece tarde en la vida.” Aunque Mayr no se refiere exclusivamente al Huntington, su reflexión encaja de manera paradigmática. La EH es el ejemplo perfecto de una enfermedad que escapa a la selección natural porque se manifiesta tras la reproducción. La frase conecta la EH con la biología evolutiva y explica por qué la mutación persiste en la población humana. Aquí, la enfermedad deja de ser un accidente para convertirse en una consecuencia lógica del diseño evolutivo.

**James Gusella** (1952–), genetista estadounidense, codescubridor del locus de la EH, poco después del descubrimiento del gen causante del Huntington, en una entrevista de 1983, dice: “El Huntington fue la primera enfermedad neurológica en la que la genética nos permitió predecir el futuro de una persona sana.” Esta frase marca el inicio de una nueva era médica y ética. Por primera vez, el conocimiento genético rompía la frontera entre presente y futuro. La predicción dejó de ser clínica para convertirse en molecular. En la EH, saber equivale a cargar con un destino probable. Gusella no celebra el logro; lo constata. La frase encierra la ambivalencia de la genética moderna: poder y responsabilidad, conocimiento y angustia.

**Nancy Wexler** (1945–), psicóloga y genetista, líder del proyecto venezolano del Huntington, allá por la década de 1990, cuando dirigía el Proyecto Venezuela, en una de sus conferencias sobre el tema dijo: “Las familias con Huntington nos enseñaron que la ciencia avanza gracias al coraje de quienes conviven con la enfermedad.” Wexler devuelve la centralidad a los pacientes y sus familias. Sin ellas, el gen HTT no habría sido descubierto. Esta frase reconoce una verdad incómoda: gran parte del progreso científico se construye sobre el sufrimiento humano. En la EH, las familias no fueron solo sujetos de estudio, sino protagonistas de la historia científica, pagando un precio emocional incalculable.

**Francis Collins** (1950–), genetista, exdirector del NIH y director del Proyecto Genoma Humano, en *The Language of Life* (2010), escribe: “La enfermedad de Huntington demostró que conocer el gen no significa, necesariamente, poder curar la enfermedad.” Esta frase desmonta el optimismo ingenuo de la genética temprana. El descubrimiento del gen HTT fue un hito, pero no trajo una cura inmediata. Collins recuerda que la biología humana es más compleja que el determinismo genético. En el Huntington, saber el origen no basta: hay que comprender los mecanismos, el tiempo, la selectividad neuronal. Es una lección de humildad para la medicina de precisión.

**H. R. W. Wexler**, médico y bioeticista, en sus *Ensayos Bioéticos sobre Genética Predictiva*, escritos alrededor del año 2000, aludía a la ética: “La enfermedad de Huntington es una prueba ética: no de lo que podemos hacer, sino de lo que debemos hacer con lo que sabemos.” La EH es, probablemente, la enfermedad que más ha contribuido a la bioética contemporánea. Esta frase sitúa el foco en el uso del conocimiento. ¿Debe hacerse un test predictivo? ¿Cuándo? ¿Para quién? El Huntington obliga a la medicina a detenerse y reflexionar, a no confundir capacidad técnica con legitimidad moral.

**Oliver Sacks** (1933–2015), neurólogo y escritor, plantea en *The Man Who Mistook His Wife for a Hat* (1985) la quiebra de la identidad que causan algunas enfermedades neurodegenerativas: “Algunas enfermedades nos arrebatan funciones; otras parecen amenazar la identidad misma.” Aunque Sacks no se refiere explícitamente a Huntington, la frase encaja de manera casi perfecta. La EH no solo roba movimientos o memoria; compromete el carácter, el juicio, la voluntad. Es una enfermedad que pone en cuestión quién es la persona cuando el cerebro cambia. Sacks ofrece aquí una clave narrativa para comprender el impacto existencial de la EH más allá de los síntomas.



En las Guías clínicas internacionales, la neurología contemporánea se sensibiliza con la familia: “La enfermedad de Huntington no afecta solo al paciente; afecta a la familia antes, durante y después del diagnóstico.” Esta afirmación, recurrente en la literatura moderna, resume décadas de experiencia clínica. La EH es una enfermedad sistémica en sentido humano: su impacto precede al inicio clínico y se prolonga más allá de la muerte del paciente. La frase justifica la necesidad de un abordaje multidisciplinar, familiar y social, y redefine el concepto mismo de “paciente”.

Un aforismo médico actual inspira una reflexión pertinente: “El Huntington es la enfermedad en la que la genética escribió primero el diagnóstico y la medicina aprendió después a escuchar.” Esta frase sintetiza la evolución histórica de la EH. El diagnóstico molecular precedió a la capacidad terapéutica y a la madurez ética. Solo con el tiempo la medicina aprendió que escuchar —al paciente, a la familia, al miedo— es tan importante como secuenciar un gen. El Huntington ha enseñado a la medicina que el progreso sin humanidad es incompleto.

## REFLEXIÓN FINAL

---

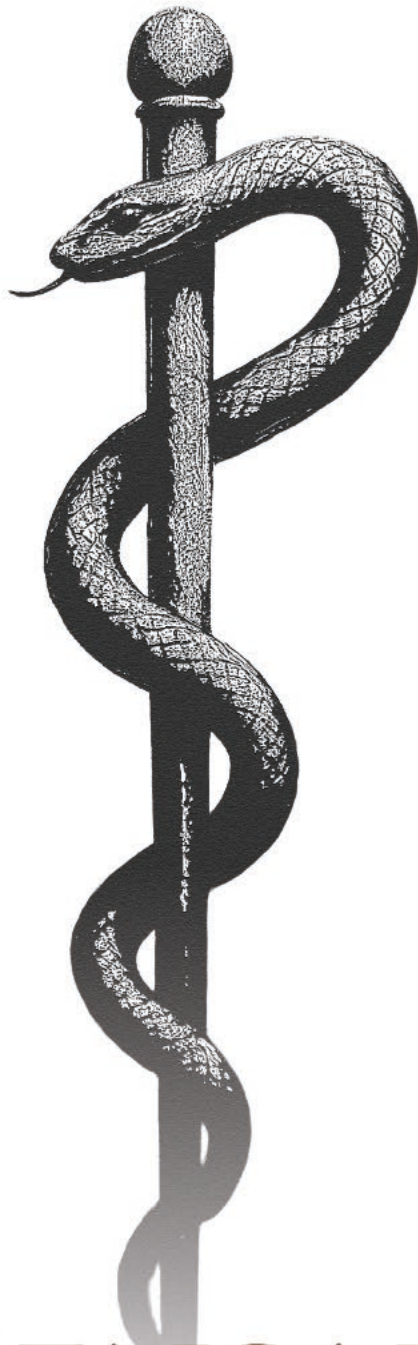
La enfermedad de Huntington ha acompañado a la medicina en su tránsito desde la observación empírica hasta la precisión molecular. Su historia es la de una enfermedad que obligó a los médicos a mirar más allá del síntoma, a escuchar a las familias y, finalmente, a leer en el genoma lo que antes solo podía intuirse en la clínica. Comprender su historia no es un ejercicio erudito: es un acto de responsabilidad. Porque en ella se condensan los riesgos del estigma, los abusos de la ciencia mal entendida y, al mismo tiempo, las mayores promesas de la medicina moderna: conocer para cuidar, y conocer para curar.

La genética de la enfermedad de Huntington es un relato donde la simplicidad formal —un triplete repetido— convive con una complejidad biológica abrumadora. Comprenderla es comprender cómo el tiempo, el ADN y la neurona dialogan hasta que el diálogo se rompe.

Para la medicina contemporánea, la EH no es solo una enfermedad hereditaria: es un laboratorio natural donde se ensaya el futuro de la neurología de precisión, la terapéutica génica y la ética del conocimiento predictivo. Y para el médico, es una invitación permanente a ejercer una ciencia rigurosa sin renunciar a la humildad y a la compasión.

**RAMÓN CACABELOS**

CATEDRÁTICO DE MEDICINA GENÓMICA



EL MENSAJERO  
DE ASCLEPIO

---

FOLIA UNIVERSALIS