

**Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey
Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Facultad de Medicina “Dr. Zoilo Marinello Vidaurreta”
Hospital General Docente
“Dr. Ernesto Guevara de la Serna”**

**Disfunción autonómica cardiovascular en
enfermos y presintomáticos de la Ataxia
Espinocerebelosa tipo 2**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Julio Montes Brown

**Las Tunas
2011**

**Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey
Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Facultad de Medicina “Dr. Zoilo Marinello Vidaurreta”
Hospital General Docente
“Dr. Ernesto Guevara de la Serna”**

**Disfunción autonómica cardiovascular en
enfermos y presintomáticos de la Ataxia
Espinocerebelosa tipo 2**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Julio Montes Brown

Especialista de Segundo Grado en Neurofisiología Clínica. Profesor Auxiliar.

Tutores: Dr. C. Luis Velázquez Pérez

Especialista de Segundo Grado en Neurofisiología Clínica. Profesor e investigador Titular.

Dr. C. Mario Estévez Báez

Especialista de Segundo Grado en Fisiología. Profesor e Investigador Titular. Académico de la AIA

**Las Tunas
2011**

AGRADECIMIENTO

..."el agradecimiento es como el amor, que cuando es verdadero, no hace falta decirlo..."

Juan Almeida Bosque.

Aunque comparto el anterior criterio, la fuerza de la tradición me conduce a dejar explícitas mis congratulaciones y agradecimientos al colectivo de trabajadores profesionales y no profesionales del Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditaria y en especial al Dr. C. Luis Velázquez Pérez, quien me abrió las puertas para introducirme en tan noble empeño.

A todos los pacientes, portadores asintomáticos de ataxia espinocerebelosa, familiares y sujetos sanos por su disposición a colaborar con la investigación.

A la paciencia de mi familia y al estímulo y confianza de mis amigos.

Sin embargo, la difícil aglutinación de los resultados y elaboración del informe final de esta investigación, no hubiese sido posible sin la disposición ilimitada, la sencillez y la sabia conducción que ha caracterizado al Dr. C. Mario Estévez Báez, lo que me permitió enfrentar los obstáculos de mi impericia en este apasionado campo del saber.

A todos, mi sincera y eterna gratitud.

DEDICATORIA

....a los pacientes con Ataxia
Espinocerebelosa y sus familiares.

SÍNTESIS

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es un problema de salud en Cuba. En dicha enfermedad se han descrito alteraciones disautonómicas cardiovasculares en su fase sintomática. Esta investigación se propuso evaluar la integridad funcional del sistema nervioso autónomo cardiovascular en 55 pacientes (E-SCA2) y 48 presintomáticos (PS-SCA2), por medio de la sintomatología, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y de la tensión arterial durante la realización de pruebas estandarizadas. Se identificó predominio de síntomas gastrointestinales y genitourinarios en PS-SCA2 y E-SCA2, con similares proporciones. Los índices de la VFC en reposo y durante las maniobras activas mostraron en ambos grupos diferencias significativas con sus controles y con los valores de normalidad reconocidos internacionalmente. Se identificaron signos positivos de neuropatía autonómica cardiovascular (NACv) con diferentes grados de intensidad en el 71 % de los E-SCA2 y el 27 % de los PS-SCA2. El análisis de la VFC y de la TA para el diagnóstico de la NACv, constituyeron métodos incruentos y potencialmente útiles en el control clínico evolutivo de la SCA2, lo que resulta de inestimable valor en la personalización de la evaluación neurológica y terapéutica, considerando los riesgos atribuidos a la presencia de NACv.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivos	5
1.3 Novedad científica.....	6
1.4 Beneficios esperados	7
1.4.1 Aporte teórico	7
1.4.2 Aporte práctico	7
1.5 Límites del alcance de la investigación	8
2. DESARROLLO.....	10
2.1 Capítulo 1. MARCO TEÓRICO	10
2.1.1 La clínica de la ataxia espinocerebelosa tipo 2	10
2.1.1.1 Epidemiología.....	10
2.1.1.2 Etiopatogenia	10
2.1.1.3 Cuadro clínico	12
2.1.1.3.1 Manifestaciones somáticas	12
2.1.1.3.2 Manifestaciones autonómicas	13
2.1.2 Evaluaciones neurofuncionales realizadas en la SCA2.....	14
2.1.3 Regulación autonómica cardiovascular: consideraciones anátomo- fisiológicas.....	16
2.1.3.1 Sistema nervioso parasimpático (SNPs)	16
2.1.3.2 Sistema nervioso simpático (SNS)	18
2.1.3.3 Control autonómico del ritmo cardíaco.....	19

2.1.3.4 Plexo cardiaco y sistema autonómico intrínseco cardiaco	21
2.1.3.5 Cerebelo y regulación autonómica cardiovascular	22
2.1.4 Variabilidad de la frecuencia cardiaca	23
2.1.4.1 Definición.....	23
2.1.4.2 Indicadores cuantitativos calculados en el dominio del tiempo	23
2.1.4.3 Indicadores calculados en el dominio de la frecuencia	24
2.1.5 Neuropatía autonómica cardiovascular (NACv).....	26
2.1.5.1 Definición.....	26
2.1.5.2 Enfermedades donde se ha descrito la presencia de la NACv.....	27
2.1.5.3 Importancia de la NACv como factor de riesgo	28
2.1.5.4 Diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular	29
2.2. Capítulo 2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
2.2.1 Diseño metodológico	32
2.2.1.1 Sujetos estudiados	32
2.2.1.2 Criterios de inclusión y exclusión	33
2.2.1.3 Operacionalización de las variables	34
2.2.1.4 Estudios realizados	35
2.2.1.4.1 Evaluación clínica	35
2.2.1.4.1.1 Examen neurológico	35
2.2.1.4.1.2 Evaluación subjetiva del sistema nervioso autónomo.....	36
2.2.1.4.2 Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	37
2.2.1.4.2.1 Pruebas autonómicas para la evaluación de la integridad funcional de vías nerviosas reguladoras del SNA cardiovascular.....	38
2.2.1.4.2.2 Indicadores de la VFC calculados en estado de reposo.....	39

2.2.1.4.2.3 Evaluación de la regulación autonómica cardiovascular durante el reposo.....	40
2.2.1.4.2.4 Evaluación clínica de la integridad anátomo-funcional de las vías autonómicas de la regulación cardiovascular.....	41
2.2.1.4.3 Estudio genotípico.....	42
2.2.1.5 Procesamiento estadístico	43
2.3 Capítulo 3. RESULTADOS.....	46
2.3.1 Caracterización clínica de los enfermos y presintomáticos de SCA2	46
2.3.1.1 Exploración de la esfera somática.....	46
2.3.1.2 Exploración de la esfera autonómica	47
2.3.2 Comparación de los indicadores de la VFC en el grupo de enfermos de SCA2 y su control.....	48
2.3.2.1 Indicadores calculados en el dominio del tiempo y de la frecuencia	48
2.3.2.2 Comparación de las distribuciones de los indicadores de la VFC calculados en valores estandarizados Zeta	49
2.3.2.3 Resultados de las pruebas cardiorreflejas en el grupo de pacientes de SCA2.....	52
2.3.2.3.1 Respiraciones rítmicas profundas.....	52
2.3.2.3.2 Prueba de ortostasis activa.....	52
2.3.2.3.3 Maniobra de Valsalva.....	54
2.3.3 Comparación de los indicadores de la VFC en el grupo de sujetos PS-SCA2 y su control.....	56
2.3.3.1 Indicadores calculados en el dominio del tiempo y la frecuencia	56
2.3.3.2 Comparación de las distribuciones de los indicadores de la VFC calculados en valores estandarizados Zeta	57

2.3.3.3 Resultados de las pruebas cardiorreflejas en el grupo de presintomáticos de SCA2.....	59
2.3.3.3.1 Respiraciones rítmicas profundas.....	59
2.3.3.3.2 Prueba de ortostasis activa.....	59
2.3.3.3.3 Maniobra de Valsalva.....	60
2.3.4 Comparación de indicadores de la VFC calculados en los grupos de enfermos, presintomáticos y control.....	62
2.3.5 Evaluación clínica de la integridad anátomo-funcional de las vías autonómicas de la regulación cardiovascular.....	65
2.3.5.1 Grupo de 55 pacientes de SCA2.....	65
2.3.5.2 Grupo de 48 presintomáticos de SCA2.....	66
2.3.6 Relación de los índices de la VFC con los indicadores clínicos de los enfermos y presintomáticos de SCA2.....	68
2.3.7 Sensibilidad y especificidad de los indicadores de la VFC en los pacientes de SCA2.....	69
2.4. Capítulo 4. DISCUSIÓN.....	72
2.4.1 Clínica de los grupos de pacientes y presintomáticos de SCA2.....	72
2.4.1.1 Exploración clínica de la esfera somática.....	72
2.4.1.2 Exploración clínica de la esfera autonómica.....	73
2.4.2. Análisis de los reflejos autonómicos cardiovasculares.....	76
2.4.2.1 Análisis de la VFC en estado de reposo.....	76
2.4.2.2 Análisis de las maniobras cardiorreflejas activas.....	82
2.4.2.2.1 Respiraciones rítmicas profundas.....	82
2.4.2.2.2 Ortostasis activa.....	84
2.4.2.2.3 Maniobras de Valsalva.....	90

2.4.3 Relación de los índices de la VFC con los indicadores clínicos de los enfermos y presintomáticos de SCA2	92
2.4.4 Valoración de la batería de evaluación de la función autonómica cardiovascular en los grupos de estudios.....	93
3. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	102
3.1 Conclusiones.....	102
3.2 Recomendaciones	103
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
5. ANEXOS	124

DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS

AF	Banda de altas frecuencias.
AModa	Amplitud de la moda.
BF	Banda de bajas frecuencias.
BF/AF	Índice de relación de las bandas de bajas frecuencias respecto a las altas frecuencias.
CAG	Trinucleótido de citocina, adenina y guanina.
DE	Desviación estándar respecto al valor medio (estadígrafo descriptivo).
DS	Desviación estándar de la serie de intervalos R-R (índice de la VFC).
DSDS	La raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie de cardiointervalos RR.
E/I	Razón entre el máximo valor del intervalo RR durante la espiración forzada y el RR mínimo durante la inspiración forzada.
EH	Enfermedad de Huntington.
EIE	Edad de inicio para enfermar.
EP	Enfermedad de Parkinson.
E-SCA2	Enfermo de SCA2.
FC	Frecuencia cardíaca.
I30:15	Índice de ortostasis activa (Detalles en anexo 5).
ICARS	Escala internacional de evaluación motora de las ataxias para estudios farmacológicos.
IFCB	Incremento de la frecuencia cardíaca por bipedestación (Detalles en anexo 5).
ITnv	Índice de tensión neurovegetativa (Detalles en acápite 2.2.1.4.2.2).
IVal	Índice de Valsalva= R-R Máximo/ R-R Mínimo durante la maniobra (Detalles en anexo 6).
lpm	Latidos por minutos.
mmHg	Milímetros de mercurio.
ms	Milisegundos.
ms²/Hz	Unidades para expresar potencia en el análisis espectral de la VFC.
NACv	Neuropatía autonómica cardiovascular.
pMedia2%	Porcentaje de intervalos R-R adyacentes, cuyas diferencias absolutas sean iguales o mayores que el 2 % del valor del intervalo R-R promedio.
pNN50	Porcentaje de intervalos R-R adyacentes cuya diferencia absoluta es igual o superior a 50 milisegundos.
Ps	Parasimpático.
PS-SCA2	Portador presintomático del gen mutado de la SCA2.
PTotal	Banda espectral total.
R-R	Intervalos entre ciclos cardíacos, cuya referencia es la onda R.
S	Simpático.
SCA	Ataxia espinocerebelosa.
SCA2	Ataxia espinocerebelosa tipo 2.

SCOPA-AUT	Escala de síntomas autonómicos para la enfermedad de Parkinson.
SNA	Sistema nervioso autónomo.
SNPs	Sistema nervioso parasimpático.
SNS	Sistema nervioso simpático.
TA	Tensión arterial.
TAd	Tensión arterial diastólica.
TAs	Tensión arterial sistólica.
un	Unidades normalizadas, frecuencias relativas (%).
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Las ataxias hereditarias autosómicas dominantes forman un grupo de afecciones neurodegenerativas clínica y genéticamente heterogéneas. Se caracterizan por la pérdida neuronal progresiva fundamentalmente a nivel del cerebelo, núcleos del tronco cerebral y tractos espinocerebelosos. La ataxia espinocerebelosa tipo 2, es una de las formas moleculares más extendidas en el mundo y la más frecuente en Cuba, en especial en el nordeste oriental ⁽¹⁾.

Como grupo, las ataxias espinocerebelosas ("spinocerebellar ataxia" (SCA)) tienen una prevalencia mundial estimada de 1-4/100 000 habitantes, aunque puede ser mucho mayor en regiones específicas debido a un efecto fundador ⁽¹⁾. La tasa de prevalencia de la SCA2 en Cuba es la más elevada a nivel mundial (6,6 casos por 100 mil habitantes). Cada año se diagnostican unos 30 nuevos casos ⁽²⁾, mueren alrededor de 15 anualmente y la edad de inicio se está adelantando unos 6 años de una generación a otra, fenómeno conocido como anticipación genética, que se presenta en el 80 % de las transmisiones de padres a hijos ⁽¹⁾, lo que le confiere a la enfermedad características particulares como un problema de salud nacional. En el año 1998 fue creado en Holguín el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditaria (CIRAH), con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y trazar las pautas para la atención de estos pacientes en Cuba ⁽³⁾.

Variadas han sido las descripciones clínicas ⁽⁴⁻⁵⁾ y neurofisiológicas ⁽⁶⁻⁹⁾ que caracterizan a las estructuras somáticas motoras y sensoriales de la SCA2. Sin embargo, los hallazgos anatomopatológicos de lesiones en estructuras del sistema nervioso autónomo (SNA) en estos enfermos ⁽¹⁰⁻¹¹⁾, así como la demostración de la presencia de síntomas de disfunción autonómica ⁽¹²⁾ y reportes de alteraciones de indicadores autonómicos de la regulación cardiovascular ⁽¹³⁻¹⁶⁾, aunque con muestras muy pequeñas de pacientes (no mayores de 22), fundamentan la necesidad de

estudiar detalladamente la actividad de la regulación autonómica en una muestra más amplia de SCA2.

La presencia de **neuropatía autonómica cardiovascular (NACv)** constituye un riesgo para la vida ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Las implicaciones del diagnóstico positivo de la NACv se estudiaron inicialmente en pacientes con diabetes mellitus ^(17,19-21), y resultaron luego también válidas para pacientes con otros tipos de neuropatías periféricas: insuficiencia renal crónica, neuropatías tóxicas, nutricionales y hereditarias ⁽²²⁾. También se detectaron en la atrofia multisistémica ⁽²³⁾, demencias como la de Alzheimer ⁽²⁴⁾, la vascular ⁽²⁴⁾, la demencia con cuerpos de Lewy ⁽²⁴⁾, la enfermedad de Huntington ⁽²⁵⁻²⁶⁾, la atrofia olivopontocerebelosa ⁽²⁷⁻²⁸⁾, la esclerosis múltiple ⁽²⁹⁾ y la enfermedad de Parkinson ⁽³⁰⁾. Se ha demostrado que la presencia en enfermos de una NACv implica un incremento del riesgo de muerte súbita, la aparición de arritmias cardíacas letales, la aparición de formas silentes de infarto del miocardio y del síndrome de hipotensión postural, entre otros desórdenes ^(18,21).

La NACv cursa generalmente de manera silenciosa desde el punto de vista clínico, lo que la hace más peligrosa. No obstante, un conjunto de pruebas de exploración funcional de alta sensibilidad, reproducibilidad, confiabilidad y de sencilla aplicación ⁽³¹⁾, que pueden incluso ser realizadas a nivel de la Atención Primaria de Salud, pueden poner en evidencia esta complicación, evitando de tal modo la demora innecesaria en el establecimiento de su diagnóstico.

Varios esquemas terapéuticos se han puesto en práctica para contrarrestar las implicaciones de la presencia de la NACv y disminuir el riesgo de complicaciones ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, el éxito depende en gran medida de un diagnóstico preciso, oportuno y personalizado, que permita aplicar medidas preventivas individualizadas a los pacientes con esta complicación, así como introducir acciones de restauración de la función neurológica autonómica afectada, mediante diferentes técnicas y procedimientos de ejercicios respiratorios, de relajación, estimulación acupuntural ⁽³²⁾, práctica del *Tai Chi Chuan* ⁽³³⁾, entre otras.

Se han utilizado diferentes métodos para la evaluación clínica de la NACv, uno clásico, desarrollado por D.J. Ewing y colaboradores ⁽¹⁹⁾ y más recientemente los de Vinick y colaboradores ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Estos métodos se desarrollaron por la necesidad creciente de contar con alguno que permita la clasificación del grado de afectación de las vías autonómicas cardiovasculares, en una enfermedad con una alta prevalencia en la población general, como es la diabetes mellitus.

Ambos métodos diagnósticos emplean baterías de pruebas autonómicas bien estandarizadas, basadas en la evaluación de reflejos cardiovasculares, ante condiciones tales como la respuesta a la bipedestación activa, maniobras respiratorias (respiraciones rítmicas profundas y Valsalva), tensión muscular isométrica ^(19,31), y el estado de reposo en posición sentada o supina ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Para cada una de esas pruebas son utilizados determinados indicadores, cuyos valores sirven para definir un diagnóstico y el grado de afectación, siguiendo criterios validados y reconocidos internacionalmente.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) ha permitido el estudio minucioso de la función autonómica cardiovascular en el hombre; muchos de sus indicadores forman parte de los índices empleados por los métodos de diagnóstico antes señalados. El análisis de la VFC y de la tensión arterial se encuentran entre las pruebas recomendadas por la Academia Norteamericana de Neurología ^(19,34), la Asociación Norteamericana de Diabetes ⁽¹⁸⁾ y ratificada recientemente por la Asociación Norteamericana de Medicina Neuromuscular y Electrodiagnóstico y la Academia Norteamericana de Medicina Física y Rehabilitación ⁽³⁴⁻³⁵⁾ para la exploración funcional de las ramas simpáticas y parasimpáticas del SNA en su porción cardiovascular.

Autores cubanos fueron los primeros en describir las manifestaciones clínicas disautonómicas en enfermos de SCA2 en estadios avanzados de la enfermedad ⁽¹²⁾. Ello permitió demostrar la amplia diversidad de síntomas y signos autonómicos de origen central y periférico, pero ese estudio no tuvo en cuenta la cuantificación de los indicadores neurofisiológicos que confirman la presencia de alteraciones de la actividad autonómica cardiovascular.

Como se planteó inicialmente, los reportes acerca de la existencia de una disautonomía cardiovascular, diagnosticada con métodos cuantitativos reconocidos universalmente, han sido solamente obtenidos en pequeños grupos de pacientes que incluyen diferentes tipos de ataxia espino-cerebelosa (*SCA1*, *SCA2* y *SCA3*)⁽¹³⁻¹⁶⁾. Todo ello fundamenta la necesidad de investigar el grado de afectación de la inervación autonómica cardiovascular, lo cual resulta importante por la relevancia que implica su diagnóstico para estos enfermos. A nivel mundial no ha sido posible establecer una caracterización detallada de la evaluación de la integridad de las vías autonómicas cardiovasculares en pacientes de *SCA2*, lo que sería importante para relacionar las posibles alteraciones, con otros indicadores diagnósticos y clínicos desarrollados por el CIRAH en los últimos 20 años.

Recientemente, investigadores del CIRAH han profundizado en la búsqueda de marcadores biológicos en sujetos presintomáticos de la *SCA2*^(7-8,36) y han determinado algunos que pudieran servir para la evaluación de la progresión de la enfermedad y el efecto de nuevos métodos terapéuticos. Ello justifica la conveniencia de evaluar la función autonómica cardiovascular de estos sujetos con esos mismos objetivos. En la actualidad, no se cuenta con referencias acerca de la evaluación de la función del SNA en sujetos presintomáticos de la mutación de la *SCA2* o en estadios iniciales de la enfermedad, que resultarían de inestimable interés clínico, científico y académico.

El contar con un Sistema de Salud Pública con un privilegiado nivel de organización, un centro como el CIRAH, con una adecuada proyección comunitaria, y una población con alto nivel de sensibilidad de la gestión de sus cuadros científicos, han permitido desarrollar esta investigación para caracterizar de forma objetiva la función cardiovascular en condiciones de estado de vigilia en reposo y ante maniobras activas.

Si se consideran los aspectos relacionados con los lineamientos científicos del país, los estudios epidemiológicos, clínicos y neurofisiológicos de esta enfermedad constituyen parte de un problema del Ministerio de Salud Pública incluido en el 12mo. Lineamiento: "Introducción de nuevos métodos, medios diagnósticos y terapéuticos",

en el tema "Nuevas tecnologías de Salud o procedimientos de análisis de señales bioeléctricas en el diagnóstico médico".

Por todo lo anteriormente expuesto y basado en los conocimientos actuales de los enfermos y presintomáticos de SCA2, que se presentan como **objeto** de esta investigación y la función autonómica cardiovascular como su **campo** de investigación, se plantea como **problema**:

No existen evidencias acerca del grado de afectación de la inervación autonómica en pacientes ni en portadores asintomáticos de ataxia espinocerebelosa tipo 2.

A partir de lo anterior, surge la siguiente **Hipótesis**:

El uso de técnicas e indicadores clínico-neurofisiológicos cuantitativos de la regulación autonómica, ponen en evidencia las afectaciones del sistema autónomo cardiovascular en enfermos y portadores asintomáticos de ataxia espinocerebelosa tipo 2.

1.2 Objetivos

General

Evaluar el estado funcional del sistema nervioso autónomo cardiovascular en enfermos y presintomáticos de ataxia espinocerebelosa tipo 2.

Específicos

1. Determinar los valores de indicadores que evalúan la integridad de las vías autonómicas en estado de reposo y durante la ejecución de maniobras cardiorreflejas, en los grupos de pacientes y presintomáticos de SCA2 y sus controles sanos.
2. Determinar la relación entre los indicadores electrofisiológicos de la función autonómica cardiovascular y las principales variables clínicas, tales como: grado de afectación motora, sintomatología autonómica, tiempo de evolución, tamaño de expansión poliglutamínica y otras.

3. Evaluar la utilidad de los indicadores cuantitativos de la función autonómica cardiovascular como biomarcadores del curso de la enfermedad.
4. Precisar el tipo y grado de afectación de la función autonómica cardiovascular en enfermos y presintomáticos de SCA2.

1.3 Novedad científica

1. Se realiza una caracterización de la integridad del estado funcional del sistema nervioso autónomo cardiovascular en una amplia muestra de enfermos y presintomáticos de SCA2, considerando las respuestas cardiorreflejas en estado de reposo y durante la realización de maniobras (respiraciones rítmicas profundas, maniobra de Valsalva y ortostasis activa). Todo ello permitió identificar, en los grupos de estudio, la presencia de signos de neuropatía autonómica cardiovascular, su significación pronóstica y precisar las secciones del SNA involucradas y su magnitud.
2. Se demuestra la presencia de signos cuantitativos de neuropatía autonómica cardiovascular (NACv) en sujetos presintomáticos de SCA2, lo cual tiene particular importancia para personalizar una precoz atención clínico-neurológica, considerando los riesgos potenciales de la NACv.
3. Se describen las respuestas dinámicas del cronotropismo cardiaco en un grupo de PS-SCA2 y E-SCA2, durante las maniobras cardiorreflejas activas (respiraciones rítmicas profundas, maniobra de Valsalva y ortostasis activa) que permitieron caracterizar las respuestas cardiorreguladoras que tienen lugar en las diferentes etapas evolutivas de la enfermedad y en distintos estados funcionales.
4. Se determina la frecuencia de aparición de los síntomas disautonómicos en los portadores de la Ataxina 2 mutada, a partir del uso del instrumento SCOPA-AUT, como alternativa para evaluar la progresión temporal de la severidad de la enfermedad y el efecto de intervenciones terapéuticas experimentales.

5. Se aplican procedimientos matemático-estadísticos en el análisis de los indicadores de la VFC, que perfeccionan la evaluación clínico-fisiológica de la disfunción autonómica cardiovascular, además de comparar grupos heterogéneos en tamaño, edad y sexo, lo que permitió subclasificar a cada miembro del grupo según el estado de la función autonómica cardiovascular, mediante la utilización de modelos lineales predictivos y la comparación de la distribución estandarizada (puntuación Zeta) de cada indicador autonómico cuantitativo.

1.4 Beneficios esperados

1.4.1 Aporte teórico

- 1) Se incrementa el conocimiento sobre los eventos neuro-fisiopatológicos de los portadores de la mutación del gen para la SCA2 y su relación con otras enfermedades neurodegenerativas que comparten sustratos neuropatológicos comunes.
- 2) Se identifican biomarcadores potencialmente útiles para caracterizar la enfermedad, así como monitorear su evolución clínica.
- 3) Se determinan las relaciones de las variables clínicas motoras, disautonómicas, estudios moleculares, tiempo de evolución y tiempo estimado para enfermar, con aquellas que están involucradas en el diagnóstico de la NACv.
- 4) Se aportan nuevas evidencias de las alteraciones funcionales (subclínicas) que se manifiestan en los sujetos presintomáticos de la SCA2, etapa en la cual la intervención terapéutica y profiláctica tiene una importancia relevante.

1.4.2 Aporte práctico

- 1) Se emplea un método de diagnóstico de la integridad funcional del sistema nervioso autonómico cardiovascular en las Ataxias Hereditarias en Cuba, capaz de determinar la presencia de NACv en los portadores del gen mutado para la SCA2.
- 2) Los resultados de la investigación surgen de un método de fácil realización, inocuo para el paciente, reproducible y que no requiere de tecnologías costosas.

- 3) El programa para el procesamiento y análisis de la señal electrocardiográfica y la metodología utilizada en esta tesis para detectar sujetos con posible NACv, pueden ser extensivos a otras enfermedades y realizarse en cualquier nivel del Sistema Nacional de Salud.

1.5 Límites del alcance de la investigación

El diagnóstico neurofisiológico realizado sólo es posible establecerlo en aquellos sujetos capaces de realizar el protocolo completo de las pruebas utilizadas en esta investigación.

2. DESARROLLO

2.1 Capítulo 1. MARCO TEÓRICO

Este capítulo tiene el propósito de mostrar los fundamentos teóricos que sustentan el problema planteado en la introducción del trabajo. El mismo aborda los principales elementos clínicos y anatomofuncionales relacionados con el sistema autónomo cardiovascular y los actuales métodos de evaluación.

2.1.1 La clínica de la ataxia espinocerebelosa tipo 2

2.1.1.1 Epidemiología

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes constituyen un grupo, clínicamente y genéticamente heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas, caracterizadas por una progresión de los signos neurológicos, debido a una degeneración progresiva del cerebelo, del tallo cerebral y de la médula espinal ⁽¹⁰⁾.

Hasta la fecha, han sido identificadas más de treinta formas moleculares diferentes de ataxias espinocerebelosas. La actual clasificación corresponde al orden de su descripción genotípica SCA1...SCA30 ^(2,37-38). Como grupo, las SCA tienen una prevalencia mundial estimada de 1-4/100 000 habitantes, aunque puede ser mucho mayor en regiones específicas debido a un efecto fundador ⁽²⁾; tal es el caso de la SCA3 en las Azores ⁽³⁹⁾ y de la SCA2 en Cuba ⁽¹⁾.

La SCA2 es la segunda entre las SCA con mayor frecuencia a nivel mundial. En Cuba, la SCA2 alcanza la más elevada tasa de prevalencia (40,8 por 100 mil habitantes) en el noreste de la región oriental y se estima la existencia de alrededor de 8 000 descendientes en riesgo y de más de 800 individuos afectados distribuidos en 200 familias no relacionadas ⁽¹⁾.

2.1.1.2 Etiopatogenia

La SCA2 se produce como resultado de la expansión de trinucleótidos repetidos por encima de 31 unidades de CAG (normal ≤ 31) en la región codificante del gen SCA2 localizado en el brazo largo del cromosoma 12, debido a una mutación dinámica que

tiende a sufrir inestabilidad intergeneracional ⁽⁴⁰⁾. De ahí, se traduce una proteína con un dominio poliglutamínico expandido denominada ataxina-2, que finalmente promueve la muerte neuronal ⁽⁴¹⁾.

Gatchel J y Zoghbi H plantean que los mecanismos patogénicos de la SCA2, como en la mayoría de las enfermedades poliglutamínicas, subyacen en la ganancia de función tóxica de la ataxina 2, la cual produce las afectaciones neuronales que conducen a la aparición de la sintomatología de la enfermedad ⁽⁴²⁾. No obstante, estudios recientes no han encontrado estrecha relación entre los niveles de ataxina-2 mutada y la muerte neuronal ⁽⁴³⁾.

En la SCA2, como en otras enfermedades poliglutamínicas (SCA1, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17, la enfermedad de Huntington, la Atrofia Muscular Espinobulbar y la Atrofia Rubrodentadopálidolusiana) el tamaño de la expansión poliglutamínica está relacionada negativamente con la edad de inicio y la severidad de la enfermedad ⁽⁴⁴⁾ lo que se traduce en un acortamiento de la edad de inicio, acentuación de la severidad de los síntomas y aceleración de la progresión de la enfermedad, fenómeno conocido como anticipación genética. Esta relación ha permitido determinar una ecuación de regresión para estimar la edad de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad (EIE), considerando para ello la longitud de la cadena de CAG ⁽⁴⁴⁾, esto es:

$$EIE = 1171.583 * e^{(-0.091 * \text{número de CAG repetidos})}$$

La ataxina 2 mutada, si bien se encuentra expresada en varias estructuras y órganos del cuerpo como pulmón, corazón, riñón, bazo, y músculos ⁽⁴⁵⁾, su principal actividad promueve la muerte apoptótica de las neuronas en varias regiones del sistema nervioso central y periférico, que incluyen: corteza cerebelosa, núcleos olivares inferiores, núcleos del tracto solitario, núcleo ambiguo, núcleo dorsal del vago y base del puente ^(5,10-11,46-49). También involucra las astas intermedio-laterales de la médula espinal y los ganglios de las raíces dorsales ^(10,47). Todas estas estructuras están implicadas de forma directa e indirecta en la regulación de las funciones del SNA. En la SCA2 se reporta, además, atrofia de la sustancia blanca del tallo cerebral y del cerebelo ⁽⁵⁰⁾.

En condiciones normales, la ataxina-2 interviene en el proceso de traducción, transporte y estabilidad del ARNm⁽⁵¹⁾; sin embargo, no están bien establecidos los mecanismos fisiológicos por los cuales produce su proceso tóxico-degenerativo en sus células blancas. Otros autores sostienen como mecanismo patogénico más aceptado, el plegamiento inapropiado y agregación citoplasmática de las proteínas mutadas⁽³⁸⁾, aunque se ha resaltado la alteración de la homeostasis del calcio, del estrés mitocondrial y la activación de rutas preapoptóticas, como mecanismos adicionales de neurotoxicidad^(38,52). Todo ello conlleva a un déficit en la neurotransmisión sináptica, disfunción espinocerebelosa y muerte neuronal en regiones neuronales específicas⁽³⁸⁾.

2.1.1.3 Cuadro clínico

2.1.1.3.1 Manifestaciones somáticas

La expresión clínica somática de la SCA2 ha sido ampliamente descrita y se ha utilizado internacionalmente una escala para determinar la intensidad de las manifestaciones clínicas denominada "International Cooperative Ataxia Rating Scale" (ICARS), desarrollada desde fines de los años noventa del pasado siglo⁽⁵³⁾. Recientemente se ha propuesto una escala de evaluación más sencilla, denominada "Scale for the Assessment and Rating of Ataxia" (SARA)⁽⁵⁴⁾, que comienza a utilizarse en el CIRAH.

El cuadro clínico de la SCA2 está dado por una amplia gama de signos cuya edad de inicio puede oscilar entre los 3 y 79 años (media de 31,4 años) y generalmente comienzan con la aparición de ataxia de la marcha, disimetría y disartria^(4,55), aunque los movimientos sacádicos lentos⁽¹⁾, la adiadococinesia, hiporreflexia o arreflexia osteotendinosa y apalestesia en los miembros inferiores y el signo de Romberg positivo son de muy frecuente aparición^(1,47,56). Se han descrito otros hallazgos clínicos menos frecuentes como son hipotonía, temblor cinético de miembros superiores e inferiores, y contracturas musculares dolorosas^(47,56). El signo de Babinski y los trastornos de la sensibilidad superficial pueden también aparecer en menos de un 10 % de la población de enfermos⁽⁴⁷⁾.

La acentuación progresiva de las manifestaciones somáticas ha permitido establecer algunas clasificaciones considerando el grado de discapacidad motora ⁽⁶⁾. Yeh y colaboradores han utilizado una escala en este sentido que incluye varias etapas que van, desde el estado de presencia de escasos síntomas y marcha independiente, hasta la necesidad del confinamiento en cama ⁽¹⁶⁾.

Recientemente se han reportado evidencias de déficit en la ejecución motora en sujetos presintomáticos de SCA2 ⁽⁵⁷⁾, lo que sugiere que el proceso neurodegenerativo comienza años antes de las manifestaciones motoras de la enfermedad.

2.1.1.3.2 Manifestaciones autonómicas

El primer reporte acerca de la existencia de disfunción autonómica en la SCA2 fue realizado por investigadores del CIRAH ⁽¹²⁾. Estos autores exploraron y clasificaron los síntomas y signos autonómicos de 21 pacientes en estadio avanzado de la enfermedad. Se encontró hipotensión ortostática (95 %), constipación (90 %), incontinencia urinaria y lagrimeo (52 %) como los síntomas y signos más frecuentes.

En otro grupo de 22 enfermos de SCA1, SCA2 y SCA3 se informaron sólo tres pacientes con manifestaciones subjetivas de disautonomía, como fueron la nicturia, intolerancia al frío y sensación de mareo durante la ortostasis ⁽¹⁵⁾. Más recientemente, se comunicó en un pequeño grupo de nueve pacientes con SCA2, que la totalidad de los casos mostraron al menos un síntoma ⁽¹³⁾. Ocho pacientes presentaron hipotensión ortostática, siete manifestaciones gastrointestinales, nueve presentaron alteraciones urinarias, donde la micción imperiosa y la nicturia fueron las más sobresalientes. La hiperhidrosis, la sialorrea, el lagrimeo, entre otras, fueron menos frecuentes.

Hasta la fecha no se ha establecido ningún cuestionario o escala para la clasificación y evaluación de la sintomatología autonómica en los pacientes de SCA. La escala "*Scales for Outcomes in Parkinson's disease*" _SCOPA-AUT, ha sido empleada con éxito en la enfermedad de Parkinson ⁽⁵⁸⁾ aunque, recientemente, se ha validado en lengua española un cuestionario desarrollado hace más de 15 años por Phillip A. Low

⁽⁵⁹⁾ de la Universidad de Rochester ⁽⁶⁰⁾ que podría contribuir a caracterizar la sintomatología del SNA en la SCA2 cubana.

2.1.2 Evaluaciones neurofuncionales realizadas en la SCA2

Evaluación electroneuromiográfica

La neurofisiología clínica ha contribuido a la caracterización fenotípica de la SCA2, la cual se caracteriza, fundamentalmente, por la presencia de una neuropatía axonal sensitiva de los nervios periféricos ^(6,8,61) y pares craneales ⁽⁶²⁾, que se establecen desde la etapa presintomática de la enfermedad ⁽⁶²⁾. Se han evidenciado lesiones tardías de las fibras motoras mediante estudios electromiográficos ⁽⁷⁾. Otros estudios, que utilizan Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS) ^(8,61,63), Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) ^(8,64-65), Estimulación Magnética Transcraneal ⁽⁶¹⁾, reflejo de parpadeo y reflejo T mentoniano ⁽⁶²⁾, velocidad de las sácadas ⁽⁹⁾, percepción olfatoria ⁽⁵⁵⁾, entre otras, han mostrado que los indicadores de los enfermos de SCA2 se diferencian significativamente de sus correspondientes grupos control. Sin embargo, los resultados de los Potenciales Evocados Visuales han sido contradictorios ^(8,61,63).

En estudios similares, pero que utilizan estudios de conducción de nervios motores y sensitivos ^(6,8,62), PESS ⁽⁸⁾, PEATC ⁽⁸⁾, reflejo de parpadeo y reflejo T mentoniano ⁽⁶²⁾ se han constatado diferencias estadísticas entre grupos de sujetos presintomáticos de SCA2 y sus controles. La marcada disminución de la velocidad máxima de las sácadas, años antes de iniciarse las primeras manifestaciones motoras de la enfermedad, así como su estrecha relación con el número de repeticiones de CAG ⁽³⁶⁾, han sugerido utilizarlas como un posible marcador endofenotípico de la enfermedad ⁽⁶⁶⁾.

Estado de sueño

En un pequeño grupo de E-SCA2, Boesch y colaboradores encontraron por medio de estudios polisomnográficos, movimientos periódicos de miembros inferiores, mioclonías y atonías durante la fase de movimientos oculares rápidos (MOR). El ciclo de sueño se caracterizó por una marcada disminución o la ausencia de la fase de

MOR, con un incremento relativo de la fase “No MOR”, esta última a expensa del sueño superficial ⁽⁶⁷⁾. Algunos autores describen la existencia de atrofia progresiva en las vías dopaminérgicas nigroestriatales, vías eferentes pontinas y cerebelosas ⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾. El insomnio suele ser frecuente en la SCA2 ⁽⁶⁹⁾.

Se señala que los cambios de fase durante el sueño están coordinados por estructuras del puente y otras áreas subcorticales, con la participación de neurotransmisores como noradrenalina, serotonina y acetilcolina ⁽⁷⁰⁾. Las estructuras neuronales que liberan estos neurotransmisores forman parte de la representación central del sistema simpático y parasimpático.

Esfera cognitiva y psiquiátrica

En los E-SCA2 se han informado trastornos adaptativos, alteraciones del estado de ánimo, demencia e incluso retraso mental ^(69,71), además de la presencia de alteraciones de la memoria verbal, de las funciones ejecutivas y de la atención ⁽⁷²⁾. El estado cognitivo en los enfermos de SCA2, se relacionó más con la severidad del cuadro clínico que con el tiempo de evolución y la edad de inicio de la enfermedad ⁽⁷²⁾. Tampoco se ha encontrado progresión del cuadro cognitivo ⁽⁷³⁾. Aún no queda claro si las alteraciones cognitivas presentes en la SCA2 obedecen a factores neuropatológicos o psico-sociales.

Esfera autonómica cardiovascular

Los estudios que evalúan la integridad funcional del sistema nervioso autónomo en las SCAs han sido limitados y se caracterizan por el uso de muestras pequeñas de pacientes. Pradhan, en una muestra de 22 enfermos (11 SCA1, seis SCA2 y cinco SCA3) encontró una disminución de la DS de la serie de intervalo RR, BF y AF en el 72,7 % de la muestra. Sin embargo, la razón BF/AF fue normal ⁽¹⁵⁾. Un año después, una muestra de 9 pacientes de SCA2 fue sometida a varias pruebas reflejas que incluían: ortostasis activa, prueba de contracción isométrica, prueba del agua helada, prueba de cálculos aritméticos, maniobra de Valsalva, respiraciones rítmicas profundas e hiperventilación. Sólo un paciente mostró todas las pruebas normales ⁽¹³⁾.

Ambos estudios informan de la existencia de una disfunción autonómica cardiovascular en la SCA2.

Recientemente, Netravathi y colaboradores, en un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de SCA (seis SCA1, cinco SCA2 y tres SCA3) identificó el grado de severidad de la disfunción autonómica cardiovascular en estos pacientes. Para ello, consideró: índice espiratorio/inspiratorio, índice de Valsalva, índice 30:15, variación de la TA durante las maniobras de ortostasis activa y prueba de tensión isométrica. Este autor concluyó que de los cinco pacientes de SCA2, uno presentó disautonomía cardíaca en su forma incipiente, tres definitiva y otro en su forma severa ⁽¹⁴⁾.

2.1.3 Regulación autonómica cardiovascular: consideraciones anatómo-fisiológicas

La actividad cardíaca está mediada por una fuerte interacción estructural y funcional entre los sistemas parasimpático y simpático, tanto a nivel del tallo cerebral como a nivel de los plexos cardíacos extrínseco e intrínseco. La regulación intrínseca tiene diferentes subniveles que incluyen desde el nivel miogénico y las interacciones estructurales a nivel del nódulo sinoauricular hasta la actividad del sistema nervioso cardíaco y factores humorales producidos dentro del corazón ⁽⁷⁴⁾. Para su comprensión se describirá brevemente, en el caso del sistema extrínseco, cada uno de los subsistemas por separado, considerando inicialmente sus centros de células intercaladas, vías eferentes y finalmente sus aferencias.

2.1.3.1 Sistema nervioso parasimpático (SNPs)

El sector intercalado del sistema nervioso parasimpático (SNPs) está constituido fundamentalmente por el núcleo del tracto solitario (NTS) ⁽⁷⁵⁾, localizado bilateralmente en la porción superior del bulbo raquídeo e inferior de la protuberancia. La complejidad funcional del NTS puede ser apreciada por la gran diversidad de interacciones que establece con estructuras intrabulbares (v.g. núcleo parabraquial), suprasegmentarias (v.g. corteza cerebral, hipotálamo, sistema límbico) y espinales; mediada, a su vez, por una amplia diversidad de neurotransmisores ⁽⁷⁶⁾, neuromoduladores y receptores

cuyas acciones ⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾, por intermedio de las vías serotoninérgicas o glutaminérgicas, han mostrado clara participación en la modulación de la función cardíaca ^(70,78-79).

La eferencia del SNPs está compuesta por dos grupos neuronales estructural y funcionalmente diferentes; el primero, llamado preganglionar, localizado en el núcleo ambiguo (NA) y el núcleo dorsal del vago (NDV) ^(75,80) y el segundo, denominado postganglionar, ubicado en los ganglios intracardiacos (Figura 1.1). En los mamíferos, las proyecciones del NA ejercen importantes efectos cronotrópicos en el corazón, mediante delgadas y mielinizadas fibras; en contraste, se les han atribuido a las proyecciones amielínicas del NDV un menor efecto cronotrópico, dromotrópico e inotrópico ^(79,81).

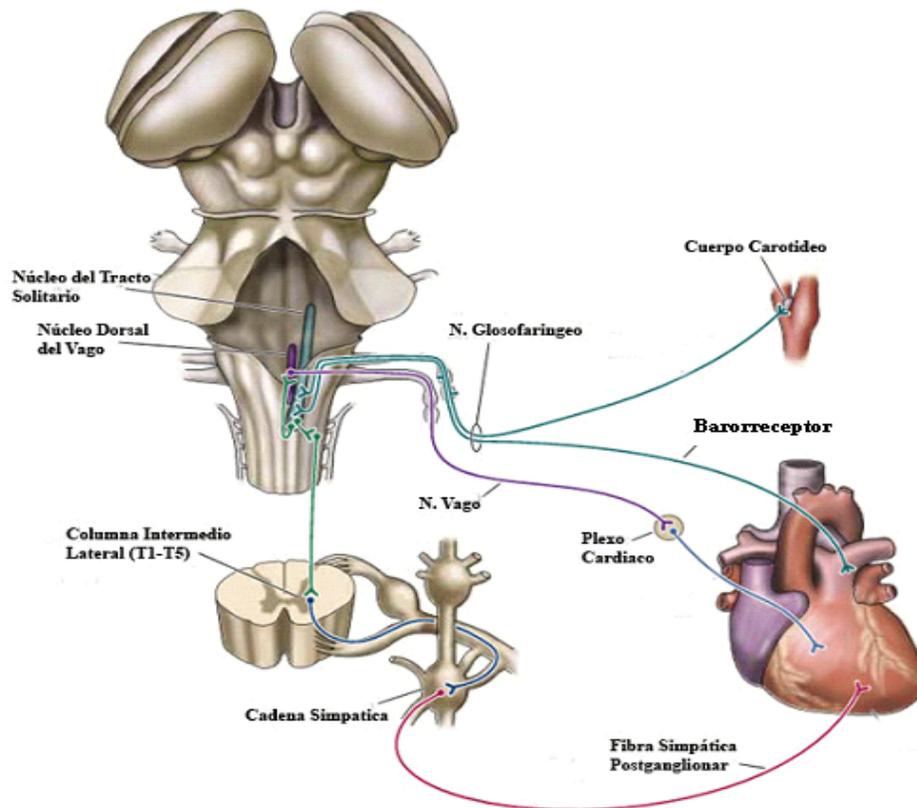


Figura 1.1 Niveles de organización estructural que sustenta la función reguladora autonómica cardiovascular (Tomado de Neuroscience, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Incluye: corazón con su sistema nervioso intrínseco, sistema intratorácico con agrupaciones ganglionares, así como las células preganglionares espinales y el tallo cerebral.

Los axones de las neuronas preganglionares Ps que conforman los troncos de ambos vagos, se mezclan con las fibras simpáticas para formar los plexos cardiacos superficial y profundo. Estas fibras terminan arborizándose alrededor de las neuronas postganglionares Ps, en la región del seno o en el tabique interauricular y forman acúmulos en algunas zonas invadiendo finalmente los nodos sinusal y atrioventricular hasta zonas profundas del endocardio ⁽⁸²⁾. El nervio vago derecho se proyecta selectivamente al territorio del nodo senoauricular y el vago izquierdo a la aurícula izquierda, con escasa proyección a los ventrículos. Esta relación anatómica tiene importante significación clínica, debido al efecto cronotrópico de la influencia vagal sobre el nodo sinoauricular ⁽⁸²⁾.

El NTS recibe señales aferentes, con un alto nivel de organización viscerotópica, de varias regiones del sistema cardiovascular y estructuras viscerales de la cabeza y el cuello, a través de los barorreceptores y de los quimiorreceptores, entre otros, correspondientes a los pares craneales VII, IX y X (Figura 1.1). Finalmente, las células del NTS envían sus proyecciones hacia el NA y NDV.

2.1.3.2 Sistema nervioso simpático (SNS)

El sector de células intercaladas simpáticas está compuesto por dos agrupaciones neuronales bien definidas: las neuronas presimpáticas (áreas caudoventrolateral y rostroventral lateral) y las neuronas preganglionares del asta intermediolateral de la médula espinal ⁽⁷⁵⁾. Este sector recibe señales de estructuras como: NTS, núcleo parabraquial, hipotálamo, amígdala, corteza insular y cerebral, todas con demostrada participación en la actividad cardiovascular ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

En el hombre, el área caudoventrolateral (centro vasoconstrictor) es importante para la disminución barorrefleja de la presión arterial, debido a que es sitio de origen de una vía neuronal inhibitoria del área rostroventral lateral, donde se originan las vías bulbo-espinales las cuales hacen contactos monosinápticos de tipo excitatorio, con las neuronas espinales preganglionares simpáticas que inervan todo el sistema cardiovascular y las glándulas adrenales ^(83-84,86). Este control neuronal tónico y oscilante, sincronizado con el ritmo respiratorio y los latidos cardiacos, es lo que

determina el tono vasomotor ⁽⁸³⁾, las ondas de Mayer de la presión sanguínea arterial y la frecuencia cardíaca ^(83,87-88).

Las neuronas preganglionares simpáticas cardíacas localizadas en el asta intermedio-lateral de la médula espinal, envían sus axones por las raíces anteriores de sus respectivos nervios y continúan por los ramos comunicantes blancos llegando a la cadena de ganglios simpáticos paravertebrales, por la que ascienden directamente hasta los ganglios cervicales inferior, medio y superior. Las fibras postganglionares de los tres ganglios cervicales, las cinco primeras torácicas y las ramas cardíacas del nervio vago conforman los plexos cardíacos superficial y profundo, estrechamente unidos, donde se observan pequeños ganglios ⁽⁸²⁾.

Las vías aferentes simpáticas ascienden en su mayor parte por sus ramas cardíacas hasta los ganglios simpáticos cervicales (estrellado y cervical medio) y los cinco primeros torácicos, penetran en la médula espinal por sus raíces dorsales. Como el resto de las fibras somáticas, hacen sinapsis en el asta dorsal de los primeros segmentos torácicos y ascienden, junto con el haz espinotalámico, hasta el NTS, el tálamo, la corteza parietal y otras estructuras ⁽⁸²⁾.

2.1.3.3 Control autonómico del ritmo cardíaco

El nodo sinusal funciona como un transductor biológico que, como resultado de la influencia intrínseca (miógena, nerviosa y humoral) y del SNA, expresa los cambios que ocurren en el tiempo. La ausencia de la influencia autonómica conduciría a una FC considerablemente inferior a su capacidad máxima, conocida como FC intrínseca ⁽⁸⁹⁾. En el próximo acápite se hará referencia a la actividad neuro-humoral intrínseca cardíaca. Una representación esquemática del control cronotrópico del corazón por el SNA se muestra en la figura 1.2.

La acción del SNPs es ejercida a través de la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) que interactúa con receptores muscarínicos (M_2) presentes en el corazón (Figura 1.2). Esto provoca disminución de la conductancia de los canales de calcio y aumento de la conductancia de los canales de potasio ^(74,83,89). La sucesión de estos eventos conlleva a una hiperpolarización (incremento del umbral de descarga)

de la membrana de las células del tejido nodal, inhibiendo así la automaticidad y, por tanto, la frecuencia de generación de potencial de acción (PA) nodal, con la consecuente disminución de la FC ^(74,83). De esta manera, el sistema nervioso parasimpático ejerce sobre el corazón un control cronotrópico negativo.

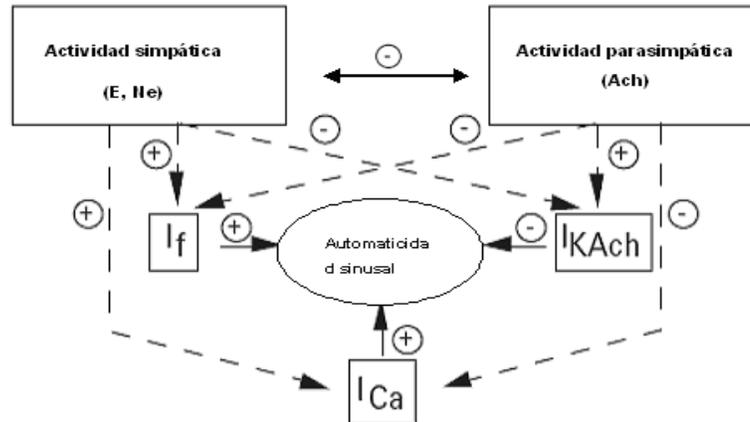


Figura 1.2 Representación esquemática de las interacciones simpática y parasimpática sobre las corrientes iónicas, que modifican el cronotropismo cardíaco (adaptado de Sztajzel, (2004)). E:_ epinefrina, NE:_ norepinefrina, Ach:_ acetilcolina, I_f corriente de los canales "funny", I_{Ca}:_ corriente de calcio, I_K:_ corriente de potasio.

En contraste, la acción de la noradrenalina (NA) liberada por las terminales simpáticas sobre los receptores β -adrenérgicos (β_1) del corazón, conlleva a la disminución de la conductancia de los canales de potasio y al aumento de la conductancia de los canales de sodio y, posteriormente, a los canales de calcio; en estos últimos, a través de una cascada de señalización activada por el aumento de la concentración intracelular de AMPc ⁽⁸⁹⁾. Estos eventos provocan que se despolaricen aún más las membranas de las células del tejido nodal, por lo cual aumenta la frecuencia de generación del PA nodal y consecuentemente la frecuencia cardíaca. Esta relación potencia la automaticidad (disminuyendo el umbral de descarga) y como consecuencia el sistema nervioso simpático ejerce sobre el corazón un control cronotrópico positivo.

A su vez, ambos sistemas pueden interactuar, lo cual conduce a una inhibición o estimulación recíprocas (Figura 1.2), mediante un efecto presináptico por

interacciones de tipo homotrópico y heterotrópico ⁽⁹⁰⁾; ambas regulan la liberación de neurotransmisores y cotransmisores al tejido ^(75,90-92) y por tanto del ritmo cardiaco.

2.1.3.4 Plexo cardiaco y sistema autonómico intrínseco cardiaco

Notables han sido los reportes acumulados sobre la existencia de un rico plexo neuronal intracardiaco, que muestra las interconexiones entre las terminales del SNPs y SNS de decenas de miles de neuronas y cientos de ganglios con diferentes niveles de organización ^(82,93-94), y con la participación de numerosos neurotransmisores y neuromoduladores en el tejido cardiaco ^(74,82,93-95).

Los autores anteriormente referidos, muestran evidencias de que el sistema intracardiaco cuenta con los tres sectores anátomo-funcionales esenciales para el funcionamiento del sistema nervioso: aferente, intercalado y eferente (adrenérgico y colinérgico); que se comunican con el sistema de ganglios intratorácicos extracardiacos, todos bajo el control de la influencia de comandos nerviosos centrales y las catecolaminas circulantes ⁽⁹³⁾. Estas evidencias han permitido que algunos autores planteen la existencia de un verdadero sistema nervioso integrado intrínseco cardiaco ^(82,94); o un *pequeño cerebro cardiaco* ⁽⁹³⁾.

Por otro lado, estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica han demostrado la existencia de agrupaciones de células intrínsecas capaces de sintetizar, liberar y almacenar catecolaminas que modifican la frecuencia cardiaca ⁽⁹⁶⁾. Se ha descrito que estas células, identificadas en corazones fetales de mamíferos, aun antes de su innervación simpática, pueden tener particular importancia en el desarrollo ontogenético del corazón, con importante repercusión en la supervivencia del corazón y la regulación de la función cardiaca postnatal ⁽⁹³⁾.

Estos hallazgos sustentan la idea de que las células cardiacas intrínsecas adrenérgicas, similar al sistema purinérgico (entérico), constituyen un sistema alternativo capaz de participar y mantener de forma independiente la función cardiaca, en estado de reposo o bajo situaciones de estrés, aún sin la influencia del SNA simpático ⁽⁹⁷⁾. Estos elementos, permitieron que algunos autores sugirieran dar al sistema intrínseco cardiaco la misma relevancia que al sistema nervioso entérico,

como una de las secciones del SNA, que además de las simpáticas y parasimpáticas, incluye al sistema autónomo digestivo y probablemente al cardiocirculatorio ^(82,94).

Estos avances teóricos demuestran la complejidad en la comprensión de los mecanismos de regulación nerviosa de la función cardiaca que, según Amour y colaboradores, estarían organizados en tres niveles jerárquicos: uno de corta latencia (sistema intrínseco), otro de media latencia (sistema intratorácico: agrupaciones ganglionares) y uno de larga latencia, mediados por el tallo cerebral y la médula espinal ⁽⁹³⁾ que, finalmente, modulan la actividad tónica del sistema nervioso autónomo periférico (ver figura 1.2).

2.1.3.5 Cerebelo y regulación autonómica cardiovascular

La participación del cerebelo en el control autonómico cardiaco ha sido revelado por medio de investigaciones clínicas ⁽⁹⁸⁾, estudios realizados usando marcadores retrógrados y anterógrados ⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾ y por la estimulación o ablación de algunas de las estructuras cerebelosas ⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾.

Se conoce que el cerebelo recibe aferencia de los músculos esqueléticos (vías espinocerebelosas) y de los barorreceptores mediante fibras que alcanzan al núcleo fastigio que, a su vez, envían proyecciones de tipo excitadora al NTS e inhibitoria a la porción rostral del bulbo ⁽⁸⁴⁾. El efecto más estudiado y conocido es el aumento de la TA y FC durante la estimulación del núcleo fastigio. Sin embargo, otros estudios involucran al vermis en el control de las referidas variables fisiológicas, además del flujo sanguíneo renal ⁽¹⁰¹⁾. Especial significado se le confiere a la porción posterior del vermis (lóbulo IX), en la descarga simpática cardiaca en presencia de denervación del barorreceptor ⁽⁹⁹⁾.

Las vías cerebelo-hipotalámicas, las proyecciones hacia los núcleos reticulares incluyendo al NTS ^(100,102) y las vías hipotálamo-cerebelosas, parecen tener una participación significativa en el control autonómico cardiovascular e involucran al cerebelo como un centro esencial regulador e integrador de las respuestas viscerales ^(98,102).

2.1.4 Variabilidad de la frecuencia cardiaca

2.1.4.1 Definición

Como consecuencia de los cambios constantes a que se encuentra sometido el organismo, las aferencias autonómicas, por un mecanismo de retroacción, permiten ajustar las señales eferentes del SNPs y SNS lo que posibilita adaptar al organismo a las diferentes condiciones ambientales y mantener la constancia del medio interno. De esta forma, la acción de las dos secciones del SNA no es constante, lo que conduce a fluctuaciones rítmicas de la actividad cardiaca que tienen lugar a corto y a largo plazos.

Si se toma como referencia el pico R de cada complejo QRS en el electrocardiograma (ECG), se evidencian fluctuaciones en el tiempo alrededor de un valor medio de los intervalos RR como consecuencia de las mencionadas interacciones simpáticas y parasimpáticas. Estas fluctuaciones son conocidas como variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), cuyo análisis es aceptado como una medida indirecta de la actividad reguladora central de los componentes del SNA ^(35,92).

El análisis de la VFC puede ser realizado mediante el empleo de métodos lineales matemáticamente establecidos y muchos de sus índices han sido adecuadamente relacionados con determinados procesos fisiológicos ^(35,103-104). Para la realización de este análisis pueden ser empleados métodos en el dominio del tiempo o en el dominio de la frecuencia ^(35,105).

2.1.4.2 Indicadores cuantitativos calculados en el dominio del tiempo

Estos indicadores constituyen el más antiguo y simple método de análisis de la VFC, y permiten determinar la duración de los períodos entre complejos sucesivos del electrocardiograma, mediante el cual se han propuesto diversos índices para describir el estado de regulación de la VFC. Entre ellos son calculados índices como la Media de los intervalos RR, la FC media ⁽³⁵⁾, así como el rango o gama ⁽¹⁰⁶⁾ y la desviación estándar de la serie de intervalos RR (DS) ^(92,106-107); los dos últimos como indicadores de la máxima amplitud de la influencia reguladora del sistema.

La Academia Norteamericana de Diabetes Mellitus establece que una frecuencia cardíaca en reposo mayor de 100 lpm es indicativa de NACv⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Desde tiempos remotos, su estudio ha tenido especial relevancia clínica para determinar el estado salud o enfermedad⁽¹⁰⁸⁾. Los indicadores desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes (DSDS) y el porcentaje de intervalos R-R adyacentes cuya diferencia absoluta es igual o superior a 50 milisegundos (pNN50) son de uso común^(106,109) y reflejan la VFC a corto plazo asociada principalmente a la actividad vagal⁽³⁵⁾. El porcentaje de RR que se diferencia en un 2 % de la media de las diferencias sucesivas (pMedia2%), ha sido sugerido como un indicador adecuado para diferenciar los sujetos con baja VFC⁽¹¹⁰⁾.

Desde la década de 1960, se propusieron por la escuela soviética el índice de tensión neurovegetativa (ITnv) y otras variables relacionadas como la Moda y la amplitud de la moda (Amo)⁽¹⁰⁴⁾. Se considera al ITnv como un medidor del predominio de la actividad de los mecanismos centrales que participan en la regulación autonómica, es decir, del grado de tensión del sistema de regulación⁽¹⁰⁶⁾. Debido a sus implicaciones fisiológicas en la función cardíaca, estos indicadores se han descrito en diferentes estudios para evaluar la función autonómica^(103-104,111) y, más recientemente, para determinar la capacidad funcional de la actividad cardiovascular en diferentes estados funcionales⁽¹¹²⁻¹¹³⁾.

2.1.4.3 Indicadores calculados en el dominio de la frecuencia

El análisis espectral permite que la varianza total de la serie de intervalos R-R sea dividida en subcomponentes de frecuencias que, como todas las bioseñales que varían alrededor de un valor medio, pueden ser reconstruidas a diferentes frecuencias como la suma de senos y cosenos. Los métodos de análisis más utilizados son la transformada rápida de Fourier o el análisis autorregresivo⁽³⁵⁾. Las diferencias en las magnitudes de las distintas bandas de frecuencia u oscilaciones pueden ser atribuidas a las influencias neurales que son responsables de la regulación cardiovascular (ver acápite 2.1.3.3). Este bioespectro complementa la información brindada por los indicadores en el dominio del tiempo.

Los principales componentes del poder espectral de la VFC en registros de corta duración (más de un minuto y menos de una hora) se agrupan fundamentalmente en tres bandas: la de muy baja frecuencia (<0,04Hz), la de baja frecuencia (BF: 0,04-0,15Hz) y la de alta frecuencia (AF: 0,15-0,4Hz) ⁽³⁵⁾. Las dos últimas bandas son las recomendadas por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología ⁽³⁵⁾, con fines prácticos e investigativos para la evaluación de la disautonomía cardiovascular.

La banda de AF se considera un indicador de la actividad eferente vagal. Este componente refleja el control respiratorio y está determinado por la frecuencia de respiración que genera la arritmia sinusal respiratoria ^(75,114).

El significado fisiológico de la banda BF (0,04 a 0,15 Hz) ha sido objeto de discusión; se considera que está influenciada por la eferencia simpática a los músculos esqueléticos y al sistema vascular ⁽⁹¹⁾ o como una medida de la modulación simpática, cuando se expresa en unidades normalizadas (BFun) ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾. Se señala que la BFun aumenta durante la activación simpática noradrenérgica y disminuye mediante la exéresis del ganglio estelar ⁽¹¹⁶⁾ y la simpatectomía ⁽¹¹⁷⁾. Otras investigaciones no encontraron relación de la banda BF con los niveles de norepinefrina cardiaca ⁽¹¹⁸⁻¹¹⁹⁾; por el contrario, informaron su disminución y no un incremento como esperaban, si la misma fuera un reflejo de la actividad simpática cardiaca.

Existen varios puntos de vista sobre el origen de la banda BF. Por un lado, se expone que las oscilaciones lentas están determinadas por efecto de los mecanismos de retroacción barorrefleja durante el control cardiovascular ⁽¹¹⁹⁾. Sin embargo, la hipótesis más aceptada señala que la banda BF es generada por la red neuronal del tallo encefálico que finalmente determina las frecuencias de impulsos de neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas cardiacas con una frecuencia aproximada de 0,1 Hz ⁽¹²⁰⁾. No obstante, otros autores lo interpretan como un indicador de la actividad eferente de ambas ramas del SNA ⁽¹²¹⁾. Lo cierto es que de acuerdo con la dinámica temporal de la actividad, ambas ramas tienen la potencialidad de influir en la banda BF. De aquí que se considera al índice BF/AF como reflejo del balance global

simpato-vagal, a pesar de que la componente BF no está totalmente exenta de contribuciones parasimpáticas⁽³⁵⁾.

La aplicación de simples pruebas reflejas de origen cardiovascular pueden ser usadas para ayudar al diagnóstico de la NACv, donde se miden indicadores sensibles a los trastornos de la función simpática (TAs y TAd durante la ortostasis, TAd en el ejercicio isométrico, prueba de sudoración y reflejo axónico sudomotor cuantitativo) y otros a la función parasimpática (índice 30:15 durante la ortostasis, índice Valsalva (IVa)), razón espiratoria e inspiratoria (Índice E/I, RR máximo-RR mínimo)^(19,85). Por su inocuidad y sus posibilidades de ser repetidas, estas pruebas han ganado preferencia en la práctica médica e investigativa. Sin embargo, otras variables que describen los cambios transitorios de la VFC durante las maniobras de ortostasis activa⁽¹²²⁻¹²³⁾, las maniobras de Valsalva y las respiraciones rítmicas profundas, han tenido poca utilización en la caracterización de los mecanismos de regulación autonómico-cardiovascular.

Por último, se debe resaltar la influencia de las variables edad y sexo, tanto en los indicadores en el dominio del tiempo como de la frecuencia, pues las investigaciones señalan su influencia significativa sobre los indicadores de la VFC^(34,105,122,124-125). Se destaca, además, la influencia sobre la VFC de una diversidad de métodos y condiciones de estudio, en los cuales los registros de 24 horas con el Holter son habituales, aunque de ellos se escapan un grupo de variables no controladas que influyen en su expresión, v.g.: postura del sujeto durante el registro, grado de actividad física, temperatura ambiental, alimentación, horario circadiano, estado emocional y fase del sueño, entre otros⁽¹²⁶⁻¹²⁷⁾.

2.1.5 Neuropatía autonómica cardiovascular (NACv)

2.1.5.1 Definición

Los términos disfunción autonómica cardiovascular y NACv son utilizados indistintamente⁽¹²⁸⁻¹²⁹⁾; aunque la mayoría de los autores definen la NACv como una forma de disfunción autonómica que se establece cuando más de una de las cinco pruebas de la batería de Ewing resulta anormal^(19,31,128,130).

Maser define la NACv como: "...una forma común de disfunción autonómica en la diabetes que causa anomalías en el control de la FC, así como trastorno en la dinámica vascular central o periférica..."⁽¹²⁹⁾. Al igual que otros ⁽¹³¹⁾, este autor sostiene que la NACv puede manifestarse por: intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática y labilidad cardíaca intra o peri-operatoria, entre otras ^(18,129). No obstante, se afirma que el interrogatorio clínico y el examen físico son insuficientes para el diagnóstico de la NACv ⁽¹⁸⁾, el cual está asociado a la presencia de lesiones estructurales de la red neural central y periférica del sistema autonómico cardiovascular que se expresan en anomalía de los reflejos cardíacos. La característica más peligrosa de esta complicación es que transita de modo silente, con el consiguiente riesgo para la vida de los enfermos ⁽¹³²⁾, al no ser debidamente protegidos para prevenir sus consecuencias.

2.1.5.2 Enfermedades donde se ha descrito la presencia de la NACv

Existen procesos fisiopatológicos en los que se encuentra comprometida la inervación cardíaca. Entre ellos, el más significativo por su amplio entorno clínico, prevalencia, incidencia y riesgo relativo, ha sido la NACv de la diabetes mellitus ^(17-18,133-134). La magnitud y calidad de las investigaciones realizadas en este campo la han convertido en paradigma metodológico para la evaluación de NACv en otras enfermedades.

Entidades neurológicas como las atrofas olivopontocerebelosas ^(2,135) que muestran una estrecha relación neuropatológica y clínica con las atrofas multisistémicas ^(23,136-137), la enfermedad de Parkinson ^(30,138) y la enfermedad de Huntington ⁽²⁵⁻²⁶⁾; se caracterizan por evidentes y enriquecidas manifestaciones clínicas y signos neurofisiológicos disautonómicos, incluyendo su porción cardiovascular, aun en estadios preclínicos de la enfermedad ⁽¹³⁹⁻¹⁴⁰⁾. Estas y otras entidades que cursan con cuadros demenciales, en los que se incluye la enfermedad de Alzheimer, han mostrado también evidencias de NACv ⁽²⁴⁾.

Un número significativo de trastornos de los nervios periféricos, adquiridos o hereditarios, han reflejado signos de NACv. Son los casos, por ejemplo, de las amiloidosis, el síndrome de Guillain-Barré y las neuropatías autoinmunitarias del

sistema autonómico ^(22,126). No se ha reportado NACv en ninguno de los subtipos genético-moleculares de SCA.

2.1.5.3 Importancia de la NACv como factor de riesgo

Se han expuesto varias evidencias de la asociación de la NACv con el incremento de complicaciones cardiovasculares ^(17-18,21,133-134). La neuropatía autonómica en la diabetes mellitus es una de las más conocidas y estudiadas y puede afectar desde un 5 % hasta un 53 % de los diabéticos en los primeros estadios de la enfermedad, que puede incrementarse con la severidad y el tiempo de evolución del cuadro metabólico ^(129,133-134).

Por otra parte, en relación con las enfermedades neurodegenerativas, se ha informado que la muerte súbita en la atrofia multisistémica (un cuarto de la muestra), ha sido relacionada con una precoz disfunción autonómica cardiovascular ⁽¹³⁷⁾. Estudios anátomo-patológicos de estos pacientes han demostrado la reducción de neuronas serotoninérgicas y catecolaminérgicas al nivel de las neuronas de la columna intermedio lateral de la médula espinal, el área ventrolateral de la médula oblongada y los núcleos del rafe ⁽¹³⁷⁾. Se ha notificado, además, la presencia de daño estructural del núcleo dorsal del vago, en la fase inicial de la EP, así como del núcleo ambiguo, hipotálamo, ganglios basales y formación reticular en la fase más avanzada de la enfermedad ⁽¹⁴¹⁾. La supervivencia y la progresión de la atrofia multisistémica (AMS), también ha sido relacionada con la presencia de disfunción autonómica ⁽²³⁾. Los hallazgos histopatológicos en la SCA2 ^(10,47), sugieren que podrían compartir rasgos anatomopatológicos con la EP y la AMS que constituyen las bases de la NACv.

En suma, las principales complicaciones cardiovasculares que evidencian su asociación con la NACv las conforman:

- a) La muerte súbita, frecuente entre los sujetos con NACv, la cual puede incrementarse después de un infarto del miocardio ^(17,21).
- b) La presencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales; ejemplos son: presencia de taquicardia, fibrilación ventricular, angina de pecho, insuficiencia

cardiaca e infarto agudo del miocardio, así como la insuficiente revascularización cardiaca ^(17,21).

Por las implicaciones que conlleva para un paciente el diagnóstico positivo de una NACv, resulta conveniente realizar su detección temprana y determinar la magnitud de la afectación neural, que finalmente conduciría a una adecuada estratificación y a la prevención de los riesgos potenciales.

2.1.5.4 Diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular

Se han utilizado diferentes baterías para el diagnóstico y la evaluación de las NACv ^(19,134). Aquí solo haremos referencia a las más aceptadas universalmente. Los autores citados coinciden en clasificar la NACv en: simpática, parasimpática y mixta considerando la subdivisión autonómica implicada ^(19,134).

Método clásico de D.J. Ewing y colaboradores

Ewing y colaboradores ^(19,142) emplean cinco pruebas reflejas no invasivas para el diagnóstico de la NACv. Ellas son el análisis de la VFC y de la tensión arterial a la bipedestación, a la tensión muscular isométrica y a las maniobras de Valsalva, así como el análisis de las variaciones de la VFC a las respiraciones rítmicas profundas. El método de estos autores se ha convertido en un procedimiento de diagnóstico clásico para la NACv. No obstante, otros han propuesto modificaciones del criterio evaluativo de diagnóstico ⁽¹³⁴⁾ y han incluido, entre los indicadores a evaluar, los derivados del análisis espectral de la VFC en reposo ^(17-18,20).

Método recomendado por Vinick y colaboradores

El método propuesto por estos autores para el diagnóstico de la NACv ha recomendado, además de los clásicos de Ewing, los siguientes: prueba del reflejo axónico sudomotor cuantitativo (QSART), intervalos QT y el flujograma por Doppler durante la estimulación nociceptiva. Incorpora, además, determinados indicadores de la VFC calculados en dominio del tiempo y de la frecuencia en estado de reposo (FC, BF, AF y BF/AF), los cuales han mostrado cualidades de sensibilidad y especificidad comparables con los indicadores de las pruebas propuestas por Ewing ⁽¹⁴³⁾. Sin

embargo, otros índices han demostrado cualidades superiores ⁽¹³³⁾. Existe consenso en que estos indicadores junto con la medición de la tensión arterial, son marcadores válidos y específicos en el diagnóstico de la NACv ^(17-18,21,144).

Otras pruebas cardiorreflejas exploran la vía α -adrenérgica periférica ante la presencia de estímulos, como ejercicios isométricos, agua helada, cálculos aritméticos, entre otras, aunque exigen esfuerzo extra del paciente, producen malestar, consumen tiempo, son laboriosas, o pobremente reproducibles y sensibles, por lo que se emplean con menos frecuencia como pruebas diagnósticas de rutinas ⁽¹⁴⁵⁾, limitaciones que adquieren particular importancia en la evaluación de sujetos con algún grado de discapacidad motora.

2.2. Capítulo 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Este capítulo tiene el propósito, junto con los anexos, de describir las variables, los procedimientos y las técnicas utilizadas en la investigación que permitieron llegar a conclusiones.

2.2.1 Diseño metodológico

Se realizó un estudio analítico de casos y controles ⁽¹⁴⁶⁾, en 55 sujetos enfermos de SCA2 en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad y en 48 presintomáticos de SCA2, durante el periodo 2005-2009. La muestra no probabilística se confeccionó mediante la técnica de muestreo deliberado ⁽¹⁴⁶⁾, sobre la base de los criterios establecido por el autor.

Los grupos de estudio fueron comparados con sujetos sanos, utilizados como grupo control, debidamente pareados por edad y sexo.

2.2.1.1 Sujetos estudiados

Grupo control

El grupo control lo constituyeron 103 sujetos sanos. Ninguno descende de familias de enfermos de SCA2. Este grupo se subdividió en dos: 55 individuos para conformar los controles para el grupo de pacientes de SCA2 y otros 48 como control del grupo de presintomáticos.

Se consideró, además, un grupo constituido por 271 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión establecidos en la investigación. Este grupo permitió obtener modelos predictivos a partir de las ecuaciones de regresión lineal múltiple, considerando edad y sexo durante el análisis de la VFC en estado de reposo.

Grupo de pacientes de SCA2

Lo conformaron 55 pacientes con el diagnóstico clínico y molecular de SCA2 con diferentes grados de discapacidad motora, que acudieron al CIRAH, provincia de Holguín. Los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios básicos definidos para la SCA2 en Cuba, que comprenden: la presencia de un patrón de herencia autosómica dominante, con signos cardinales de la enfermedad, tales como ataxia

de la marcha, disimetría de los miembros, adiadococinesia, movimientos sacádicos lentos, disartria cerebelosa y reflejos osteotendinosos anormales. Estos pacientes formaban parte de las últimas cuatro generaciones de 21 familias. Se tomó en cuenta, además, que cumplieren los requisitos de inclusión y exclusión que se detallan más adelante.

Grupo de sujetos presintomáticos de SCA2

Lo integraron sujetos que presentaban la mutación del gen para la SCA2 con repeticiones iguales o superiores a 32 unidades de CAG, aunque clínicamente asintomáticos. Los mismos procedían de la consulta de diagnóstico presintomático del CIRAHA.

2.2.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión para todos los sujetos de estudio

- Aceptación para participar en el estudio, mediante consentimiento informado y firma de planilla elaborada a este efecto (Anexo 1).

Criterios de inclusión para pacientes de SCA2

- Diagnóstico molecular de la mutación de SCA2.
- Presencia de signos clínicos sugerente de ataxia espinocerebelosa.

Criterios de inclusión para sujetos presintomáticos de SCA2

- Estudios moleculares con 32 unidades o más de CAG.
- Ausencia de signos clínicos sugerentes de ataxia espinocerebelosa.

Criterios de exclusión para todos los sujetos del estudio

- Presencia de enfermedades sistémicas con repercusión sobre el SNA.
- Presencia de enfermedades cardiovasculares y electrocardiograma convencional anormal.
- Presencia de antecedentes personales de otras enfermedades neurológicas.
- Evidencia clínica de enfermedad psiquiátrica, síntomas depresivos, anímicos o de demencia.

- Ingestión de medicamentos con efectos sobre el SNA, tales como: anti-hipertensivos, antidepresivos, antiasmáticos y anticolinérgicos, entre otros.
- Presencia de enfermedades respiratorias crónicas, como asma o enfermedad obstructiva crónica.
- Existencia de antecedentes personales con alto consumo de alcohol y café.
- Antecedentes personales de insuficiencia renal crónica.

Criterios de exclusión para los pacientes de SCA2

- Evaluación del paciente en las etapas cuatro o cinco, según la clasificación funcional utilizada ⁽¹⁶⁾.

2.2.1.3 Operacionalización de las variables

Variables dependientes: Indicadores de la VFC (RR Media, DS, DSDS, ITnv, BF, AF, BF/AF, PTotal, IVal, I30:15, E/I), variabilidad de la TAs y TAd.

Variables independientes: Etapa clínica motora, ICARS, SCOPA-AUT, EI, TE, edad y sexo.

Variables control: edad y sexo.

Un resumen de la operacionalización de las variables se muestra a continuación, aunque otros detalles pueden ser encontrados en los anexos relacionados con las pruebas clínicas, neurofisiológicas y genéticas.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Según años cumplidos al momento del estudio	Edad decimal.
Sexo	Según definición biológica de pertenencia.	0- Femenino 1- Masculino
CAG	Valor puntual según estudio genético molecular	Valor discreto (>20)
ICARS	Escala de evaluación de síntomas motores en la ataxia	Valor discreto (0-100) (ver anexo 2)
SCOPA-AUT	Escala de evaluación de síntomas autonómicos	Valor discreto (0-69) (ver acápite 2.2.1.4.1.2)

VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca	Valor continuo de los indicadores de la VFC (ver acápite 2.2.1.4.2.2 y calificador en tabla 2.1)
VTA	Variación de la tensión arterial sistólica y diastólica durante las maniobras cardiorreflejas Hipotensión Hipertensión	Valor discreto de TA que califica según criterios aceptados internacionalmente (ver tabla 2.1)
NACv	Neuropatía autonómica cardiovascular	Valor nominal según criterios aceptados internacionalmente (ver acápite 2.2.1.4.2.4)

2.2.1.4 Estudios realizados

Previo consentimiento informado, los tres grupos de estudio fueron sometidos a evaluación clínica, análisis de la VFC, variabilidad de la TA y a estudio genotípico, este último limitado a los enfermos y presintomáticos de SCA2.

2.2.1.4.1 Evaluación clínica

2.2.1.4.1.1 Examen neurológico

Se realizó un examen físico neurológico a los enfermos y portadores presintomáticos de la mutación SCA2. Se aplicó en ambos grupos la escala ICARS⁽⁵³⁾, que permitió cuantificar las variables: coordinación, estabilidad postural y marcha, alteraciones oculomotoras y la disartria. Se utilizó la puntuación total del ICARS como indicador cuantitativo de la capacidad funcional motora de cada sujeto. Los casos con una puntuación menor de tres se consideraron como PS-SCA2. Los detalles metodológicos para la realización del examen físico pueden verse en el anexo 2.

Se consideró en este examen la edad de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad, lo que permitió determinar su tiempo de evolución.

Clasificación de los pacientes de acuerdo con su grado de capacidad funcional motora

En la investigación se utilizó una clasificación funcional que incluye cinco etapas⁽¹⁶⁾. En la etapa uno se agrupó los casos que presentaban signos mínimos de la enfermedad y podían deambular de forma independiente. En la etapa dos se consideraron los pacientes con síntomas reconocibles de la enfermedad y que

requerían ocasionalmente de ayuda para la marcha. En la etapa tres se incluyeron aquellos con síntomas desarrollados de la enfermedad y que necesitaban de dicha ayuda. En la etapa cuatro fueron incluidos los que requerían silla de ruedas y en la etapa cinco los enfermos que debían permanecer confinados en la cama.

2.2.1.4.1.2 Evaluación subjetiva del sistema nervioso autónomo

Los grupos de estudio fueron explorados mediante la escala de síntomas autonómicos (SCOPA-AUT) ⁽⁵⁸⁾. El cuestionario aborda 25 interrogantes que exploran varios sistemas corporales: gastrointestinal, urinario, cardiovascular, termorregulador, reflejo pupilomotor y la esfera sexual. En todos los casos, el cuestionario fue aplicado por el propio investigador, quien enfatizó en la comprensión de las preguntas y en la frecuencia de las manifestaciones disautonómicas referidas. Dichas preguntas fueron graduadas de cero a tres puntos según los síntomas estuvieran ausentes (0), a veces (1), regularmente (2) o frecuentes (3). Cada interrogante estaba referida al último mes, con excepción del síncope, que se delimitó a los últimos seis meses (Anexo 3).

Se definió como:

Ausente: ausencia del síntoma durante la semana y el mes.

A veces: al menos dos veces a la semana por más de una semana.

Regularmente: tres veces por semana durante dos semanas o más.

Frecuente: más de tres veces por semana por más de una semana.

La puntuación total del SCOPA-AUT fue utilizada como indicador cuantitativo del grado de severidad de los síntomas autonómicos y permitió relacionarla con el resto de las variables clínicas y de la VFC.

2.2.1.4.2 Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

Estado cardiológico y resultados del electrocardiograma

Los registros electrocardiográficos se evaluaron por los especialistas de Medicina Interna del CIRAH. Once pacientes de SCA2 fueron excluidos de la muestra por presencia de arritmias frecuentes en el ECG, no compatibles con el análisis de la VFC, al igual que otros siete con bloqueos de rama y bloqueo aurículo-ventricular; de ellos, cuatro con hipertensión arterial.

Diecinueve sujetos incluidos como candidatos a controles sanos fueron eliminados del estudio: 12 por hipertensión arterial sin tratamiento, cinco por trastornos del ritmo y dos por disminución severa de la VFC y síntomas a la bipedestación activa.

Preparación de los sujetos para el estudio

1. Se orientó dormir adecuadamente el día antes del registro electrocardiográfico.
2. No se permitió la ingestión de alimentos, de café o fumar dos horas antes del estudio.
3. No se permitió la ingestión, 48 horas antes, de medicamentos que pudiesen influir en la actividad del sistema nervioso autónomo.

Las restricciones de los medicamentos fueron llevadas a cabo con la debida anuencia del médico de asistencia.

Técnica de registro electrocardiográfico

Para el registro electrocardiográfico y detección de los intervalos RR se utilizó el sistema computadorizado Pasek 03 (Davimed-Tecnotex, Habana, Cuba). A partir de una derivación precordial y previa limpieza del sitio de colocación de los electrodos de superficie (AgCL) se garantizó el registro de una R prominente. La detección de los intervalos RR se realizó por el método de nivel y pudieron ser visualmente revisados y editados por el especialista, lo que permitió excluir aquellos trazados con latidos ectópicos o artefactos.

Para el procesamiento ulterior y el cálculo de los indicadores de la VFC en el dominio del tiempo y la frecuencia, se utilizó el software médico VFC32, versión 3.0.1 desarrollado por la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana ⁽¹⁴⁷⁾.

2.2.1.4.2.1 Pruebas autonómicas para la evaluación de la integridad funcional de vías nerviosas reguladoras del SNA cardiovascular

Los registros electrocardiográficos se realizaron en todos los grupos por el mismo observador en una habitación tranquila a temperatura que osciló entre 25 y 27 °C.

Prueba en estado de reposo

Cada sujeto permaneció sentado, ligeramente reclinado 10 grados hacia atrás. Se le orientó que permaneciera lo más relajado posible, respirando suave y espontáneamente y que evitara movimientos innecesarios durante los 10 minutos de registro. Esta prueba permitió la medición de un grupo de indicadores en el dominio del tiempo y de la frecuencia, además de contar con una medida del equilibrio neurovegetativo (simpático-parasimpático) de cada sujeto.

Prueba de respiraciones rítmicas profundas

Se realizó en posición sentado. Se le indicó al sujeto realizar inspiraciones y espiraciones forzadas de cinco segundos cada una, durante un minuto, para un total de seis ciclos respiratorios con la guía y la supervisión del especialista. La prueba se repitió en dos ocasiones con un intervalo de dos minutos y se seleccionó la de indicadores con mayor valor. Las variables analizadas se calcularon siguiendo una metodología específica (Anexo 4).

Prueba de ortostasis activa

Consistió en mantener a los sujetos acostados en posición decúbito supino durante 10 minutos y posteriormente se les indicó ponerse de pie tan rápido como fuese posible y permanecer así durante otros tres minutos. Se registró continuamente el ritmo cardíaco durante los 13 minutos de duración de la prueba y se midió la tensión arterial con un esfigmomanómetro anerode en diferentes momentos preestablecidos de la maniobra: en el instante antes de ponerse de pie (minuto 10), al momento de ponerse de pie y luego cada minuto hasta el minuto tres (Ver metodología en anexo 5).

Maniobra de Valsalva

A los sujetos se les pidió soplar a través de un tubo de goma conectado a un manómetro aneroide, manteniendo una presión de 40 mm/Hg durante 15 segundos. Se mantuvo un control visual de la presión aplicada, tanto por parte del sujeto como del examinador. Se registró el ECG durante toda la maniobra, así como la TA, 30 segundos antes de iniciar la espiración y luego cada un minuto después de terminada la espiración forzada, hasta el tercer minuto (Ver metódica en anexo 6).

2.2.1.4.2.2 Indicadores de la VFC calculados en estado de reposo

Indicadores calculados en el dominio del tiempo

Los indicadores de la VFC se calcularon para series consecutivas de intervalos RR de cinco minutos de duración, tomados a partir de los primeros dos minutos del registro. En el dominio del tiempo se calcularon la Media, la Moda, la desviación estándar (DS), el rango o amplitud máxima de variación (W), la raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas (DSDS) y el índice triangular de los intervalos RR. Se calculó, además, la amplitud de la moda (AMo), definida como el valor de duración más frecuentemente observado en la serie de intervalos RR para un bin de cinco ms expresado en porcentaje, así como el índice de tensión neurovegetativa (ITnv), calculado mediante la expresión:

$$ITnv = AMo / 2 \times Mo \times W$$

Indicadores calculados en el dominio de la frecuencia

Para el cálculo de los indicadores espectrales de las series de intervalos R-R, se utilizó el método no paramétrico de la transformada rápida de Fourier (FFT) con un periodograma clásico con ventana de Hann. Las series ordinales de RR fueron convertidas en series temporales utilizando el algoritmo de remuestreo propuesto por Berger y colaboradores ⁽¹⁴⁸⁾. Los valores obtenidos, expresados en ciclos cardiacos por unidad de tiempo, se transformaron en períodos de tiempo equivalente, con unidades en milisegundos. La frecuencia de remuestreo utilizada fue de 6,82667 Hz, o sea, un período de muestreo de 146,4843 ms. Se utilizaron 2048 muestras, con lo cual la duración de las series obtenidas fue de aproximadamente cinco minutos.

Estos valores se seleccionaron de este modo con el fin de que los indicadores calculados en el dominio del tiempo y de la frecuencia, fuesen realmente representativos de la duración de las secuencias estudiadas. La resolución espectral fue de 0,0033 Hz. Se calculó la densidad espectral de potencia para los componentes con frecuencias entre 0,04 y 0,15 Hz (BF), para los componentes de 0,15 a 0,40 Hz (AF) y para todo el espectro entre 0,04-0,40 Hz (PTotal). Los valores de potencia, con unidades ms^2/Hz , fueron expresados como el logaritmo natural de las cifras obtenidas. Se calcularon, además, los valores de las energías normalizadas expresadas en porcentaje de las diferentes bandas, respecto a la potencia espectral total.

2.2.1.4.2.3 Evaluación de la regulación autonómica cardiovascular durante el reposo

Para determinar los criterios de evaluación de algunos indicadores fueron tomados en cuenta los valores expresados como puntuaciones Zeta estandarizadas de cada sujeto ⁽¹⁴⁹⁾. Para calcular la puntuación Zeta de un valor dado observado, se empleó la siguiente expresión:

$$V_{Ind} = 5 + (V_{Obs} - M) / DS ;$$

Donde V_{Ind} _ valor para la puntuación Zeta del indicador que se desea calcular, V_{Obs} :_ valor observado del indicador y M y DS :_ media y desviación estándar del indicador, obtenidos a partir de los valores en el grupo control correspondiente. Un valor de cinco indicaría que el resultado sería igual al de la media, en tanto que un valor mayor o menor de cinco representaría al desplazamiento hacia la derecha o a la izquierda de la media del indicador analizado.

La figura 2.1 muestra la distribución normal por intervalos estandarizados, su relación con las puntuaciones Zeta y los criterios de clasificación utilizados en la investigación. Se refleja, además, la distribución utilizada considerando la media (μ) y el grado de dispersión (σ) y su relación con el valor de las puntuaciones Zeta.

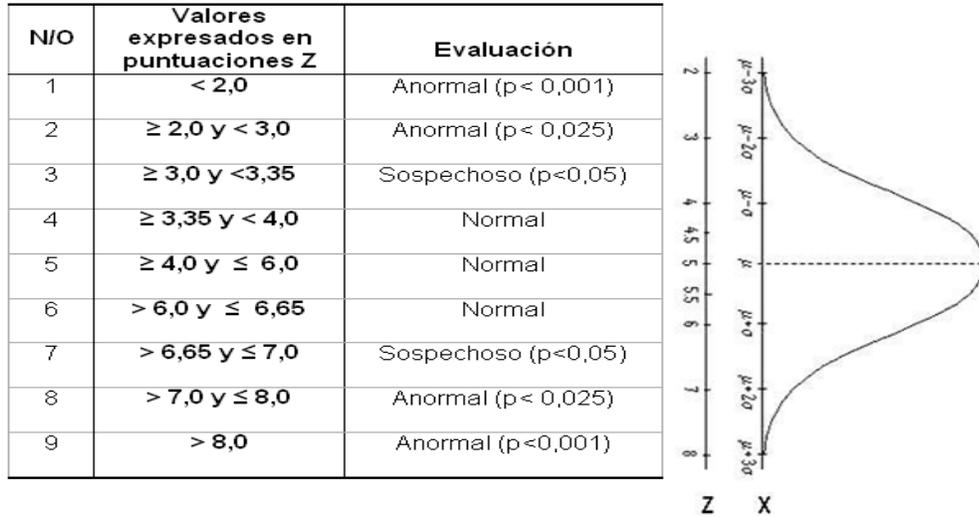


Figura 2. 1. Diagrama de la distribución estandarizada (tomado y modificado de Machado, (2008)). A la izquierda se muestra la correspondencia entre los intervalos de las puntuaciones Zeta y la evaluación clínica asignada. A la derecha aparecen la relación de los intervalos estandarizados X (media (μ) y la desviación estándar (σ)) de la curva "normal", con los intervalos zetas.

2.2.1.4.2.4 Evaluación clínica de la integridad anatomofuncional de las vías autonómicas de la regulación cardiovascular

En la tabla 2.1, se muestran para cada índice, los valores considerados como normales, anormales y los valores límites o dudosos (sospechosos) tenidos en cuenta para evaluar las pruebas autonómicas realizadas. Los criterios diagnósticos utilizados fueron dos de los más empleados con este objetivo en la literatura especializada ^(17-18,20,31).

La evaluación clínica de NACv de acuerdo con los criterios de Ewing incluye: normal (todas las pruebas reflejas son normales o una dudosa); ligera (una de las tres pruebas de VFC son normales o dos dudosas); establecidas (dos o más de las pruebas de VFC son anormales); NACv severa (incluye dos o más pruebas de VFC anormales, además de una con la TA anormal). La calificación de un patrón atípico incluye cualquier otra combinación de pruebas anormales.

Los criterios de evaluación de una NACv, de acuerdo con el método establecido por Vinick y colaboradores ^(17-18,20,31), incluyen: definitiva (más de tres índices anormales); incipiente (más de dos anomalías) y normal (no existe ningún indicador anormal).

2.2.1.4.3 Estudio genotípico

Consistió en el estudio molecular de los E-SCA2 y PS-SCA2 en la región del gen SCA2 a través del análisis de fragmentos con el secuenciador de genes, lo que permitió cuantificar el tamaño de la expansión poliglutamínica. Los resultados se expresaron en número de repeticiones de los trinucleótidos CAG. La metodología de esta técnica se encuentra en el anexo 7. El examen fue realizado en el Laboratorio de Genética Molecular del CIRAH de Holguín.

Tabla 2.1 Valores normales, anormales y sospechosos de los indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y la tensión arterial (TA) considerado en cada prueba para el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular.

Índices de la VFC en reposo y reflejos Cardiovasculares	Valores Límites		
	Normal	Sospechoso	Anormal
Método de Vinick. (Vinick y col. 2007)			
FC en reposo [Ps] (Valor promedio obtenido de registro ECG de 5 a 10 minutos).	≤ 100	-	> 100
Respiración profunda (E / I) [Ps] (razón espiración/inspiración con corrección según la edad).	Valores obtenidos de Vinick y col. 2006		
Respiración profunda [Ps]. (R _{Prom}): Promedio de la máxima diferencia para los primeros tres ciclos).	> 15	10-15	< 10
Índice de Valsalva [Ps] (Razón del RR más largo después de la maniobra y el más corto durante la maniobra).	> 1,2	-	≤ 1,2
Ortostasis activa 30:15 [Ps] (Razón del RR más largo en la posición 30 ^{ma} y el más corto 15 ^{ma} durante la maniobra).	> 1,03	-	≤ 1,03
TA durante la ortostasis [S] (Caída sostenida en mmHg durante la prueba).	< 10	10 - 29	> 30
Energía espectral de la banda LF [S]	≥ 3,35	≥ 3,0 a < 3,35	< 3,0
Energía espectral de la banda HF [Ps]	≥ 3,35	≥ 3,0 a < 3,35	< 3,0
Razón LF/HF [S y Ps] (razón de la energía espectral de la banda LF y HF)	(≥ 3,35 y ≤ 6,65)	((≥ 3,0 y < 3,35) o (> 6,65 y ≤ 7,0))	(< 3,0 o > 7,0)
Método de Ewing. (Ewing y col. 1985)			
Respiración rítmica profunda [Ps]	≥ 15	11-14	≤ 10
Índice de Valsalva [Ps]	≥ 1,21	1,11 - 1,20	≤ 1,10
Índice 30:15 de la ortostasis activa [Ps]	≥ 1,04	1,01 - 1,03	≤ 1,00
TA sistólica durante la ortostasis [S]	≤ 10	11 - 29	≥ 30

Leyenda: []: Significado anatómo-funcional de tipo autonómico para cada indicador, según Vinick y Ziegler, 2007; Baron y Ewing, 1987; S: Simpático; Ps: Parasimpático.

El resultado del estudio permitió realizar el diagnóstico molecular de la enfermedad y relacionarlo con las variables clínicas y neurofisiológicas de interés así como estimar la edad para el inicio de la enfermedad en los PS-SCA2.

2.2.1.5 Procesamiento estadístico

Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico profesional *Statistica 8.0* (StatSoft Inc., 2007).

Se determinó el comportamiento de la normalidad de la distribución de las variables seleccionadas mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk y Lilliefors. Cuando un indicador no cumplió la condición de distribución gaussiana, se realizó la transformación pertinente hasta lograrla. En el anexo 8 se muestran las transformaciones que fue necesario realizar hasta lograr el propósito deseado.

El estadígrafo Chi-cuadrado fue utilizado para determinar las posibles diferencias entre las proporciones de síntomas presentes en enfermos y presintomáticos.

Se calcularon los valores de la media y la desviación estándar de las variables consideradas en el estudio, debidamente *normalizadas* y se tabularon los resultados para posterior análisis.

Para comparar los indicadores obtenidos en los grupos experimentales con los observados en los grupos control, se empleó la prueba t-Student para muestras independientes, ajustando la significación de los resultados a un nivel de 5 %. Para las variables no normalizables, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Las relaciones entre las variables clínicas y los indicadores de la VFC se calcularon mediante el análisis de correlación y se obtuvieron los valores del coeficiente de correlación de Pearson cuando las variables del análisis tenían distribución normal. De lo contrario, se utilizó el coeficiente de Spearman.

Para comparar los índices de la VFC entre los enfermos, presintomáticos de SCA2 y sus controles pareados por edad y sexo, se eligió el conjunto mínimo de índices de la VFC obtenidos en el análisis factorial realizado a 271 sujetos sanos como resultado de investigaciones anteriores ⁽¹⁰⁵⁾. Los valores fueron estandarizados por medio del cálculo de las puntuaciones Zeta correspondientes. Tanto los valores originales como los estandarizados fueron comparados entre los grupos utilizando la prueba t-Student para muestras independientes. Las diferencias entre las distribuciones del conjunto

de índices estandarizados fueron comparadas por medio de la realización de pruebas Kolmogorov-Smirnov.

Se realizó un análisis de Regresión Lineal Múltiple para los índices de la VFC, calculados sólo para el grupo control, con el objetivo de obtener modelos lineales predictivos. Se consideraron como variables predictivas del modelo lineal: edad, sexo y su interacción. Con este procedimiento se obtuvo una ecuación para cada índice de la VFC en reposo, mediante la cual se pudieron estimar los valores de la variable dependiente en cada uno de los sujetos de los grupos estudiados.

La posterior estandarización a valores Zeta de cada indicador estimado, mediante la ecuación expuesta en el acápite 2.2.1.3.2.3, permitió realizar estudios comparativos entre grupos heterogéneos en cuanto a tamaño, edad y sexo.

Se utilizó una prueba de análisis multifactorial de la varianza para factores de primer orden. Se consideran como tales la pertenencia al grupo sano, PS-SCA2 y E-SCA2. Las pruebas “*post hoc*” de Fisher LSD, correspondientes a los ANOVA de una entrada (“*one-way ANOVA*”), permitieron establecer la probabilidad asociada a los valores observados en las comparaciones entre los grupos.

Los indicadores considerados en las maniobras cardiorreflejas activas, en los grupos de presintomáticos y enfermos, fueron comparados mediante la prueba t-Student con su correspondiente grupo control, pareados según edad y sexo. Se realizó una calificación inicial para cada indicador y luego, de forma integral, según los criterios establecidos internacionalmente para el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular.

Se calculó la capacidad diagnóstica de los indicadores de la VFC, mediante la metodología ROC (“*Receiver-Operating Characteristic*”), tomando como regla de oro al grupo de 55 enfermos de SCA2 y su control.

En todos los casos se rechazó la hipótesis nula cuando el valor p fue menor a 0,05.

2.3 Capítulo 3. RESULTADOS

El objetivo de este capítulo es describir los principales resultados de las manifestaciones clínicas-autonómicas e indicadores neurofisiológicos relacionados con los reflejos autonómicos cardiovasculares, en presintomáticos y enfermos de SCA2.

2.3.1 Caracterización clínica de los enfermos y presintomáticos de SCA2

2.3.1.1 Exploración de la esfera somática

De los pacientes con SCA2 estudiados, 16 (29,1 %) se encontraban en la fase I de la escala de clasificación funcional motora ⁽¹⁶⁾, 28 (50,9 %) en la etapa II y el resto, 11 (20,0 %) en la etapa III.

Los 55 pacientes presentaron los signos clínicos de un síndrome cerebeloso, dado por ataxia de la marcha en 54 (98,2 %), disimetría de miembros superiores e inferiores en 46 (83,6 %), signo de Romberg positivo en 43 (78,2 %), adiadococinesia en 40 (72,7 %) y disartria cerebelosa en 22 (40,0 %). También se detectaron movimientos de persecución anormal de la mirada en 47 pacientes (85,5 %). Los trastornos de los reflejos osteotendinosos se caracterizaron por hiporreflexia en 34 (61,8 %) o arreflexia en miembros superiores e hiperreflexia, en otros 21 (38,2 %). Los trastornos de la sensibilidad superficial y profunda y el signo de Babinski, se detectaron en 8 pacientes (menos del 15 % de la muestra).

Los resultados de los exámenes clínicos y genotípicos de los 55 pacientes y 48 PS-SCA2 se muestran en la tabla 3.1. La comparación de los indicadores entre pacientes SCA2 y sujetos PS-SCA2, dio como resultado que no existe diferencia significativa considerando la edad, en contraste con un número significativamente mayor de tripletes de CAG y del promedio total de la evaluación autonómica (SCOPA_AUT) en los sujetos enfermos.

Tabla 3.1 Resultados clínicos y moleculares de los pacientes y portadores presintomáticos de SCA2.

Variables	E-SCA2 n=55			PS-SCA2 n=48			t ó U
	Media ± DE	Min	Max	Media ± DE	Min	Max	
Edad (años)	40,03 ± 10,1	16,0	65,6	37,44 ± 10,6	18,8	63,5	1,14 †
Elnicio (años)	29,29 ± 9,9	10,0	54,0	-	-	-	-
TEvol (años)	10,0 ± 5,3	3,0	22,0	-	-	-	-
CAG (n)	41,6 ± 4,5	34,0	53,0	36,4 ± 2,6	31,0	42,0	1,20 †
ICARS	38,9 ± 13,45	14	68	-	-	-	-
SCOPA-AUT	5,47 ± 7,0	0	25,0	3,48 ± 4,7	0,0	16,0	1112,5 ‡

Leyenda: DE:_ Desviación estándar; Elnicio:_ Edad de inicio al enfermar; TEvol:_ Tiempo de evolución de la enfermedad al momento del estudio; CAG:_ Longitud de la cadena poliglutamínica expandida de citosina, adenina y guanina; ICARS:_ Valor obtenido respecto a la escala clínica para la evaluación de signos motores de ataxia hereditaria; SCOPA-AUT:_ Valor obtenido respecto a la escala clínica para la evaluación de síntomas autonómicos; n:_ Número de tripletes de CAG; †:_ No significativa para $p < 0,05$ considerando la prueba t-student; ‡:_ No significación estadística para $p < 0,05$ evaluada con el test no paramétrico U de Mann Whitney.

2.3.1.2 Exploración de la esfera autonómica

No todos los enfermos y presintomáticos de SCA2 mostraron síntomas autonómicos, teniendo en cuenta el cuestionario SCOPA_AUT. En la tabla 3.2 se muestran los principales síntomas autonómicos referidos por 33 (60 %) E-SCA2 y 25 (52,1 %) PS-SCA2. En los pacientes se detectó un predominio de síntomas gastrointestinales, seguidos por síntomas urinarios y manifestaciones en la esfera sexual; fue notable la ausencia de incontinencia rectal y la escasa frecuencia de sialorrea. Los síntomas compatibles con intolerancia ortostática fueron referidos solamente por seis pacientes y siete presintomáticos.

Tabla 3.2 Distribución de las manifestaciones clínicas en el grupo de presintomáticos y enfermos de SCA2, según la escala SCOPA-AUT.

Síntomas Referidos	PS-SCA2 n=25 *		E-SCA2 n=33 *	
	n	%	n	%
1 Disfagia	0	0,0	19	57,6
2 Sialorrea	0	0,0	1	3,0
3 Digestiones lentas	5	20	11	33,3
4 Estreñimiento	12	48	17	51,5
5 Incontinencia rectal	2	8	0	0,00
6 Trastorno del esfínter vesical	6	24	8	24,2
7 Polaquiuria	11	44	16	48,5
8 Nicturia	5	20	8	24,2
9 Síntomas de hipotensión ortostática	7	28	6	18,2
10 Hiperhidrosis	2	8	4	12,1
11 Intolerancia al frío	2	8	2	6,1
12 Intolerancia al calor	3	12	3	9,1
13 Trastorno de la respuesta pupilar	2	8	5	15,1
14 Impotencia/dificultad orgasmo	3	12	7	21,2
15 Trastorno de eyaculación	2	8	5	15,1

Leyenda: *:_ Porcentajes calculados en base al total de individuos que mostraron síntomas en cada grupo; PS-SCA2:_ Grupo de portadores presintomáticos de SCA2; E-SCA2:_ Grupo de enfermos de SCA2; SCOPA-AUT:_ Escala de evaluación de síntomas autonómicos.

Del total de síntomas referidos, 53,9 % calificaron regularmente (más de dos veces por semana, durante una o dos semanas consecutivas). El 20,0 % de los síntomas como ocasionales (a veces) cuando aparecieron una vez a la semana por más de una semana; mientras que el 26,1 % pudieron considerarse como frecuentes.

Las diferencias estadísticas entre las proporciones de síntomas por sistemas y aparatos entre enfermos y sujetos presintomáticos, se limitaron al sistema gastrointestinal y a la esfera sexual (Tabla 3.3). Escasos fueron los síntomas pertenecientes al sistema cardiovascular.

Tabla 3.3 Comparación de las frecuencias observadas de los síntomas autonómicos, por sistemas y aparatos del organismo, en sujetos presintomáticos y enfermos de SCA2.

No.	Sistema	PS-SCA2 n=25	E-SCA2 n=33	X ²
1	Urinario	22 [35,5]	32 [28,0]	1,56 ns
2	Gastrointestinal	19 [30,6]	48 [41,7]	54,42 ***
3	Cardiovascular	7 [11,3]	6 [5,2]	0,31 ns
4	Termorregulador	7 [11,3]	9 [7,8]	0,06 ns
5	Esfera Sexual	5 [8,1]	15 [13,0]	4,65 **
6	Pupilomotor	2 [3,2]	5 [4,3]	0,98 ns
Total		62 [100]	115 [100]	-

Leyenda: PS-SCA2: Grupo de portadores presintomáticos de SCA2; E-SCA2: Grupo de enfermos de SCA2; SCOPA-AUT: Escala de evaluación de síntomas autonómicos; []: por ciento con respecto al total de síntomas. X²: Valor obtenido para la prueba Chi-cuadrado; ***: p<0,001; **: p<0,05; ns: No significativa para p<0,05.

2.3.2 Comparación de los indicadores de la VFC en el grupo de enfermos de SCA2 y su control

2.3.2.1 Indicadores calculados en el dominio del tiempo y de la frecuencia

La tabla 3.4 muestra la comparación de los valores medios y desviaciones estándar de los indicadores calculados en el dominio del tiempo de la VFC entre ambos grupos. Los pacientes revelaron valores significativamente menores que el control en todos los indicadores de tendencia central (Media R-Rs) y de la variabilidad, tanto latido a latido (DSDS, pMedia2%) como en la variabilidad global (DS). El índice de tensión neurovegetativa (ITnv) resultó significativamente mayor en los pacientes (p<0,001).

En los indicadores espectrales se constató una reducción significativa (p<0,001) de la densidad espectral de potencia expresada en valores absolutos en todas las bandas

(Tabla 3.4). Esta reducción resultó mayor para la banda de altas frecuencias (AF, 0,15-0,40 Hz) y bajas frecuencias (BF, 0,04-0,15 Hz).

Los valores de las energías relativas espectrales en los pacientes, mostraron valores relativos significativamente más altos en la energía de la banda de bajas frecuencias, expresada en unidades normalizadas (BFun) y menores en la energía relativa de la banda de altas frecuencias (AFun). El índice de relación BF/AF resultó significativamente mayor en el grupo de pacientes de SCA2 ($p < 0,001$).

Tabla 3.4 Comparación de los indicadores de la VFC calculados en el dominio del tiempo y la frecuencia, entre el grupo control y el grupo de enfermos de SCA2.

Variables	Grupo Control Media \pm DE n=55	Grupo E-SCA2 Media \pm DE n=55	t
Edad (años)	39,33 \pm 9,37	40,03 \pm 10,71	-0,36 ns
Media RRs (ms)	871,55 \pm 123,32	754,01 \pm 144,19	4,59 ***
Log ₁₀ DS (ms)	1,597 \pm 0,17	1,307 \pm 0,234	7,33 ***
Log ₁₀ DSDS (ms)	1,477 \pm 0,27	1,105 \pm 0,31	6,70 ***
Rmc pMedia2%	7,862 \pm 1,03	4,304 \pm 2,21	11,68 ***
Log ₁₀ ITnv (UC)	1,258 \pm 0,33	1,836 \pm 0,48	-7,42 ***
Ln AF (ms ² /Hz)	12,354 \pm 1,25	10,163 \pm 1,51	8,26 ***
Ln BF (ms ² /Hz)	12,656 \pm 0,79	11,285 \pm 1,20	7,03 ***
Ln PTotal (ms ² /Hz)	13,495 \pm 0,87	11,982 \pm 1,15	7,73 ***
Ln AF un (%)	3,464 \pm 0,57	2,786 \pm 0,78	6,03 ***
Ln BF un (%)	3,766 \pm 0,37	3,909 \pm 0,37	-5,60 ***
Ln BF/AF	0,130 \pm 0,37	0,489 \pm 0,46	-5,92 ***

Leyenda: VFC: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca; DE: Desviación estándar; RRs: Intervalos RR; DS: Desviación estándar de la serie RR; DSDS: Raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; pMedia2%: Porcentaje de intervalos consecutivos que difieren del precedente inmediato en más del 2% del intervalo promedio; ITnv: Índice de tensión neurovegetativa; BF: Banda bajas frecuencias total (0,04 a 0,15 Hz); AF: Banda de altas frecuencias (0,15 a 0,40 Hz); PTotal: Banda de potencia espectral total (0,04-0,40 Hz); BF/AF: razón BF y AF; Ln: Logaritmo natural; Rmc: Raíz media cuadrática; ms²/Hz: Unidades de energías absolutas; ms: Milisegundos; un: Unidades normalizadas; UC: Unidades convencionales; t: Valor obtenido de la comparación con prueba t-student; ***: $p < 0,001$; ns: No significativo para $p < 0,05$.

2.3.2.2 Comparación de las distribuciones de los indicadores de la VFC calculados en valores estandarizados Zeta

Las tablas 3.5 y 3.6 muestran la comparación de las distribuciones de los valores Zeta de cada una de las variables estudiadas, entre el grupo de sujetos control y los enfermos de SCA2. Las distribuciones de los indicadores Media R-Rs, DS y DSDS, mostraron en los pacientes, respecto a su control, significativa desviación hacia valores menores de Zeta, siendo mayor para la DS que para la DSDS. Los desplazamientos de los valores Zeta de la Media R-Rs, fueron de menor intensidad,

aunque igualmente significativos. La distribución del indicador ITnv mostró un corrimiento hacia valores mayores de Zeta (desplazamiento a la derecha) y resultó igualmente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 3.5 Comparación de la distribución de los valores de Zeta de las variables calculadas en el dominio del tiempo entre el grupo control y el grupo de enfermos de SCA2.

Intervalos Estándar (Valor ± DE)	Z_Media RRs †				Z_DS †				Z_DSDDS †				Z_ITnv †			
	Control		E-SCA2		Control		E-SCA2		Control		E-SCA2		Control		E-SCA2	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
< 2,0	0	0	2	2,1	0	0	8	14,6	0	0	3	5,5	0	0	0	0
≥ 2,0 y < 3,0	2	3,6	11	20	1	1,8	17	30,9	1	1,8	17	30,9	0	0	0	0
≥ 3,0 y < 3,35	1	1,8	6	10,9	3	5,5	5	9,1	1	1,8	3	5,5	3	5,5	0	0
≥ 3,35 y < 4,0	5	9,1	13	23,6	5	9,1	5	9,1	6	11,0	13	23,6	5	9,0	1	1,8
≥ 4,0 y ≤ 6,0	36	65,5	21	38,2	37	67,3	19	34,5	40	72,7	17	30,9	39	70,9	20	36,4
> 6,0 y ≤ 6,65	8	14,5	3	5,5	7	12,7	1	1,8	4	7,3	2	3,6	4	7,3	4	7,3
> 6,65 y ≤ 7,0	3	5,5	1	1,8	2	3,6	0	0	2	3,6	0	0	3	5,5	3	5,5
> 7,0 y ≤ 8,0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,8	0	0	1	1,8	13	23,6
> 8,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	25,4
Total	55	100	55	100	55	100	55	100	55	100	55	100	55	100	55	100

Leyenda: Z_Media RRs: Valor zeta de la media de la serie R-Rs; Z_DS: Valor zeta del índice desviación estándar de la serie RR; Z_DSDDS: Valor zeta de raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; ITnv: Valor zeta del índice tensional neurovegetativo; DE: Desviación estándar de la curva normal; E-SCA2: Enfermo de SCA2; †: Diferencias estadísticas significativas considerando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para dos muestra $p < 0,01$.

Las distribuciones de valores normalizados Zeta de los indicadores calculados en el dominio de la frecuencia mostraron un desplazamiento hacia los valores menores, tanto para la banda BF, la banda HF como para la potencia espectral total. El corrimiento hacia la izquierda fue más intenso para los valores de la banda BF. Los valores Zeta de la proporción BF/AF mostraron un desplazamiento en dirección opuesta (hacia valores mayores de Zeta). Todas las comparaciones resultaron significativamente diferentes ($p < 0,001$).

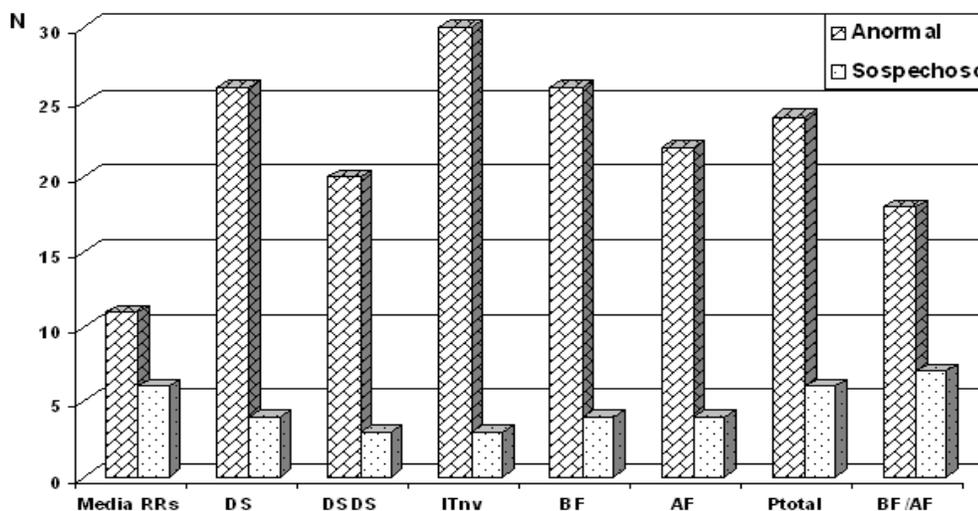
Tabla 3.6 Comparación de la distribución de los valores de Zeta de las variables calculadas en el dominio de las frecuencias entre el grupo control y el grupo de enfermos de SCA2.

Intervalos Estándar (Valor ± DE)	Z_BF †				Z_AF †				Z_AF/BF †				Z_PTotal †			
	Control		E-SCA2		Control		E-SCA2		Control		E-SCA2		Control		E-SCA2	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
< 2,0	0	0	7	12,7	0	0	9	16,4	0	0	0	0	0	0	9	16,3
≥ 2,0 y < 3,0	2	3,6	10	18,2	1	1,8	13	23,6	0	0	0	0	1	1,8	15	27,3
≥ 3,0 y < 3,35	1	1,8	6	11,0	1	1,8	3	5,5	0	0	0	0	2	3,6	6	11,0
≥ 3,35 y < 4,0	6	11,0	8	14,5	7	12,7	12	21,8	0	0	0	0	8	14,6	9	16,3
≥ 4,0 y ≤ 6,0	36	65,4	21	38,2	39	70,9	18	32,7	48	87,2	29	52,7	32	58,2	15	27,3
> 6,0 y ≤ 6,65	7	12,7	2	3,6	4	7,3	0	0	3	5,5	8	14,6	10	18,2	1	1,8
> 6,65 y ≤ 7,0	3	5,5	0	0	3	5,5	0	0	0	0	0	0	2	3,6	0	0
> 7,0 y ≤ 8,0	0	0	1	1,8	0	0	0	0	3	5,5	4	7,3	0	0	0	0
> 8,0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,8	14	25,4	0	0	0	0
Total	55	100	55	100	55	100										

Leyenda: Z_LF: Banda a las bajas frecuencias; Z_MF: Banda de las medias frecuencias; Z_LFTotal: Banda de las bajas frecuencias total; Z_HF: Banda de las altas frecuencias; Z_PTotal: Banda espectral total; Z_LF/HF: Razón bajas-altas frecuencias; †: Diferencias estadísticas significativas considerando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para dos muestra $p < 0,01$.

Tomando en cuenta los valores observados, expresados como puntuaciones Zeta, se contabilizaron el número de valores que para cada indicador estudiado se encontraba en los límites considerados como sospechoso o anormales en términos estadísticos de probabilidad (figura 3.1).

Figura 3.1 Número de sujetos con valores Zetas anormales o sospechosos de los indicadores de la VFC, observados en el grupo de enfermos de SCA2.



Leyenda: VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíacas; Media RRs: Valor zeta del promedio de los intervalos RR; DS: Valor zeta de la desviación estándar de la serie RR; DSDS: Valor zeta de la raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-Rs; ITnv: Valor zeta del índice tensión neurovegetativa; BF: Valor zeta de la banda de las bajas frecuencias; AF: Valor zeta de la banda de las altas frecuencias; Ptotal: Valor zeta de la banda espectral total; BF/AF: Valor zeta de la razón LF/HF.

El indicador con mayor número de valores en límites anormales resultó ser el ITnv, que sobrepasó en cinco casos a dos índices observados con valores de anormalidad más cercanos: la DS y la potencia absoluta de la banda BF. Para la Media R-Rs se obtuvieron los menores valores de anormalidad. El número de valores clasificados en límites de sospechoso no sobrepasó de siete para ninguno de los indicadores considerados.

2.3.2.3 Resultados de las pruebas cardiorreflejas en el grupo de pacientes de SCA2

2.3.2.3.1 Respiraciones rítmicas profundas

La comparación de medias entre muestras independientes revelaron una disminución significativa en los enfermos para los índices RProm ($16,6 \pm 8,4$ vs. $23,2 \pm 10,0$) ($t=3,73$, $p<0,001$) y EIMx ($1,3 \pm 0,2$ vs $1,5 \pm 0,2$) ($t=3,15$, $p<0,001$). Las curvas promedio de cardiointervalogramas de la maniobra de respiraciones profundas se muestran en la figura 3.2.

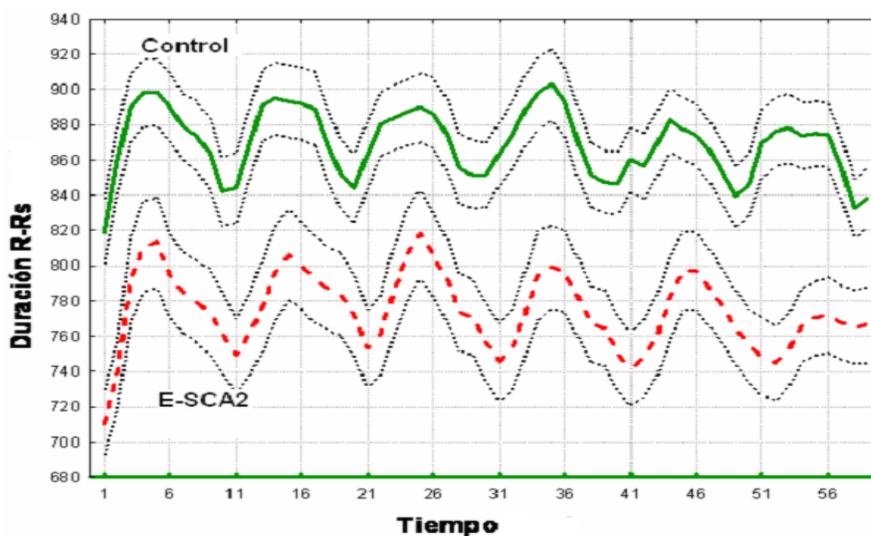


Figura 3.2. Curvas promedio y error estándar de cardiointervalogramas del periodo de realización de la maniobra de respiraciones profundas en los enfermos de SCA2 (E-SCA2) y sujetos controles sanos.

Los valores promedio de los pacientes de SCA2 estuvieron siempre significativamente por debajo de los observados en los sujetos del grupo control. En ningún punto de la gráfica existió una superposición de los valores de los errores estándares de la media calculados para cada grupo.

2.3.2.3.2 Prueba de ortostasis activa

Los valores calculados a partir de las respuestas a la maniobra de ortostasis activa en los 55 E-SCA2 y su control, se muestran en la tabla 3.7. Los valores promedio de los cardiointervalos en los 60 s que preceden a la maniobra (RRSup), resultaron significativamente menores en los pacientes. Los valores mínimos de los indicadores posicionales de los cardiointervalos, durante la maniobra (RRMn) no resultaron ser

diferentes estadísticamente entre ambos grupos. Sin embargo, el intervalo más largo en los primeros 40 s de la prueba (RRMx) fue mayor en los controles.

Tabla 3.7 Comparación de indicadores de la respuesta a la maniobra de ortostasis activa, entre un grupo de sujetos controles sanos y pacientes de SCA2.

Variables	Control Media \pm DE N=55	E-SCA2 Media \pm DE n=55	t ó U	p
RRSup (ms)	939,0 \pm 152,3	815,8 \pm 162,2	4,103 t	***
RRMn (ms)	641,5 \pm 95,1	614,2 \pm 100,2	1,462 t	ns
RR15 (ms)	678,1 \pm 116,8	650,7 \pm 103,9	1,298	ns
RRMx (ms)	945,4 \pm 143,7	775,1 \pm 164,7	5,778 t	***
RR30 (ms)	862,1 \pm 160,3	707,6 \pm 150,8	5,203 t	***
IFCB (lpm)	29,9 \pm 7,8	23,8 \pm 12,7	892,0 U	***
RRUIt (ms)	827,1 \pm 137,4	715,8 \pm 146,8	4,104 t	***
I30:15 (ua)	1,27 \pm 0,1	1,08 \pm 0,1	6,562 t	***
TAs A (mmHg)	123,0 \pm 10,3	122,2 \pm 11,0	0,357 t	ns
TAd A (mmHg)	80,6 \pm 6,0	79,6 \pm 7,3	0,834 t	ns
TAs B (mmHg)	124,6 \pm 9,8	122,5 \pm 11,3	1,010 t	ns
TAd B (mmHg)	80,5 \pm 6,2	80,4 \pm 7,4	0,124 t	ns
TAs C (mmHg)	124,4 \pm 9,8	124,0 \pm 14,2	0,194 t	ns
TAd C (mmHg)	79,0 \pm 11,7	81,1 \pm 12,6	-0,884 t	ns

Leyenda: DE: Desviación estándar; RRSup: Media de RRs en 60 segundos antes de la maniobra; RRMn: Valor del RR más corto durante la maniobra; RRMx: Valor del cardiointervalo más largo en los primeros 40 segundos de la prueba; IFCB: Índice de frecuencia cardiaca basal; RRUIt: Media de cardiointervalos en los 128 segundos posteriores a partir de 40 segundos de iniciarse la maniobra; I30:15: Relación entre valor del RR30 y el RR15; TAs: Tensión arterial sistólica; TAd: Tensión arterial diastólica; A: Antes de la maniobra; B: Instante después de la maniobra; C: Tres minutos después de la maniobra; ms: Milisegundos; mmHg: Milímetros de mercurio; lpm: Latidos por minutos; ua: Unidades adimensionales; t: Valor observado de la prueba t-student; U: Valor observado de la prueba U de Mann Whitney; p: Probabilidad asociada con valor de t ó U; ***: p < 0,001; ns: no significativo para p<0,05.

El índice relacional que mide el incremento de frecuencia cardiaca por la bipedestación (IFCB) resultó significativamente mayor en el control, al igual que el indicador I30:15. Transcurridos los primeros 40 s de la prueba, otro de los indicadores temporales, la media de cardiointervalos en los 128 s posteriores (RRUIt), continuó siendo mayor en el control aunque no alcanzó, en ninguno de los dos grupos, los valores registrados durante la posición supina. No se encontraron diferencias en los valores de la TAs y TAd medidas antes, instantes después de la maniobra y a los tres minutos de iniciada esta. Una representación gráfica de los resultados de esta prueba, entre ambos grupos, se observa en la figura 3.3.

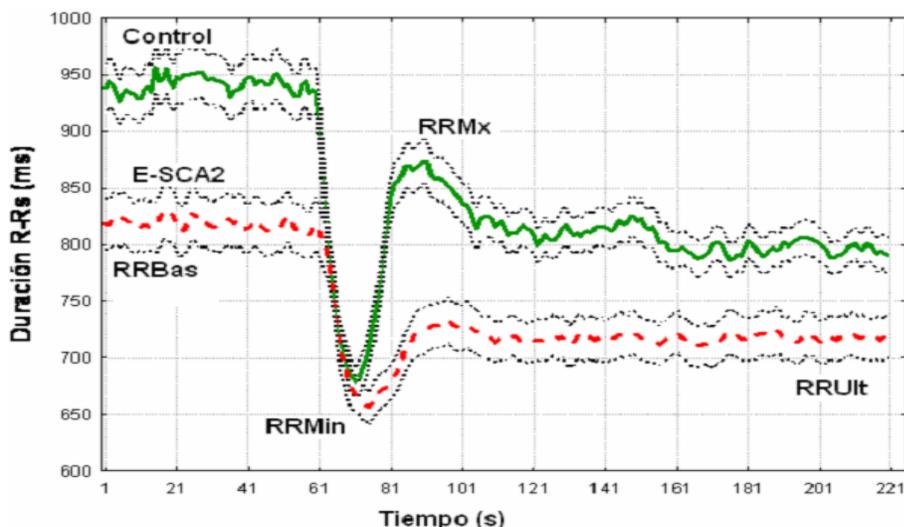


Figura 3.3 Curvas promedio y error estándar de los cardiointervalogramas en la maniobra de ortostasis activa en los enfermos de SCA2 (E-SCA2) y sus controles sanos.

2.3.2.3.3 Maniobra de Valsalva

Los valores promedio de los cardiointervalos R-Rs en los 30 segundos inmediatamente anteriores a la maniobra (RRBas), mostraron valores significativamente menores en los enfermos (Tabla 3.8).

Tabla 3.8 Comparación de indicadores de la respuesta a la maniobra de Valsalva, entre un grupo de sujetos controles sanos y pacientes de SCA2.

Variables	Grupo Control Media \pm DE n=55	Grupo E-SCA2 Media \pm DE n=55	t ó U	p
RRBas (ms)	854,9 \pm 131,0	764,2 \pm 145,6	3,43 t	***
RRUIT (ms)	850,2 \pm 121,4	773,6 \pm 145,7	2,99 t	**
RRMn (ms)	625,8 \pm 104,5	602,3 \pm 102,3	1258,0 U	ns
RRMx (ms)	1036,9 \pm 155,8	899,7 \pm 160,6	4,54 t	***
IVal (ua)	1,68 \pm 0,2	1,51 \pm 0,2	3,46 t	***
TAs A (mmHg)	123,0 \pm 10,3	121,9 \pm 11,5	0,52 t	ns
TAd A (mmHg)	80,6 \pm 6,0	79,6 \pm 7,6	0,75 t	ns
TAs B (mmHg)	123,1 \pm 10,1	123,0 \pm 11,4	0,08 t	ns
TAd B (mmHg)	80,8 \pm 6,1	79,5 \pm 7,6	0,98 t	ns
TAs C (mmHg)	124,3 \pm 10,3	122,2 \pm 11,6	0,36 t	ns
TAd C (mmHg)	80,8 \pm 6,0	79,9 \pm 7,6	0,72 t	ns

Leyenda: DE: Desviación estándar; RRBas: Media de RRs en 30 segundos antes de la maniobra; RRUIT: Media de cardiointervalos en los 30 segundos posteriores al minuto después de haberse iniciado la prueba; IVal: Índice de Valsalva; TAs: Tensión arterial sistólica; TAd: Tensión arterial diastólica; A: Antes de la maniobra; B: Instante después de la maniobra; C: Tres minutos después de la maniobra; mmHg: Milímetros de mercurio; ms: Milisegundos; ua: Unidades adimensionales; t: Valor observado de la prueba t-student; U: Valor observado de la prueba U de Mann Whitney; p: Probabilidad asociada con valor de t ó U; **: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$; ns: no significativo para $p < 0,05$.

El valor mínimo de los intervalos cardiacos en los 15 segundos de la maniobra (RRMn), no mostró diferencia significativa entre ambos grupos. Por el contrario, los

valores del periodo cardiaco máximo (RRmx) encontrado en los 60 segundos posteriores a la prueba, fueron significativamente mayores en los control que en los pacientes. Los valores promedio durante la recuperación (RRUlt), mostraron cifras que se diferenciaron significativamente entre control y pacientes, como ocurrió con los valores de antes de la prueba (Tabla 3.8).

Los valores promedio RRBas y RRUlt resultaron similares en cada grupo, mostrando que la recuperación se alcanzó entre los 60 y 90 segundos después de la ortostasis. Un resumen gráfico de los resultados antes descritos puede observarse en la figura 3.4, en la cual aparecen los valores de las curvas promedio de los cardiointervalogramas correspondientes a 55 pacientes y control durante el periodo de 30 segundos antes de la maniobra y hasta 90 segundos después de su inicio. El índice de Valsalva (IVal) resultó significativamente más bajo en los pacientes. No fue posible constatar diferencias significativas en los valores de la TAs y TAd medidas antes, inmediatamente después de la maniobra y a los tres minutos de su inicio (Tabla 3.8).

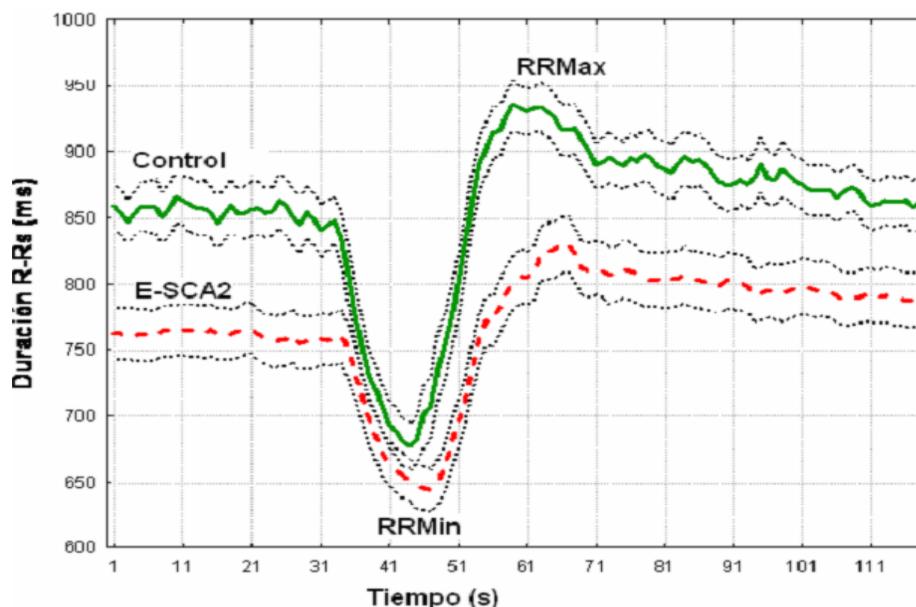


Figura 3.4 Curvas promedio y error estándar de los cardiointervalogramas durante la realización de la maniobra de Valsalva en los enfermos de SCA2 (E-SCA2) y en los sujetos controles sanos.

2.3.3 Comparación de los indicadores de la VFC en el grupo de sujetos PS-SCA2 y su control

2.3.3.1 Indicadores calculados en el dominio del tiempo y la frecuencia

La tabla 3.9 muestra la comparación del valor medio y la desviación estándar de los indicadores calculados en el dominio del tiempo y de la frecuencia de la VFC entre ambos grupos. Los presintomáticos mostraron valores significativamente menores que el control en el indicador Media RRs, en la variabilidad latido a latido (DSDS, pNN50%) y en la variabilidad global (DS). El índice de tensión neurovegetativo (ITnv), mostró un valor significativamente mayor en los PS-SCA2.

Tabla 3.9 Comparación de los indicadores de la VFC en el dominio del tiempo y frecuencia, entre el grupo control y el grupo de presintomáticos de SCA2.

Variabes	Control Media±DE (n =48)	PS-SCA2 Media±DE (n =48)	t
Edad (años)	37,24±11,06	37,44±10,6	0,089 ns
Media RRs (ms)	816,40±102,04	771,91± 94,80	-2,212 **
Log ₁₀ (DS) (ms)	1,631± 0,19	1,475± 0,14	-4,451 ***
Log ₁₀ (DSDS) (ms)	1,486 ±0,26	1,275 ±0,22	-4,174 ***
Log (pNN50%)	1,486 ±0,26	1,275 ±0,22	-4,174 ***
Log ₁₀ (ITnv) (uc)	1,221± 0,33	1,514± 0,28	4,622 ***
BF (ms ² /Hz)	12,817±1,17	12,149 ±40,89	-3,128 **
AF (ms ² /Hz)	12,523± 1,24	11,414 ±1,16	-4,495 ***
PTotal (m s ² /Hz)	13,520± 1,10	12,660± 0,89	-4,194 ***
BF nu (%)	54,940± 22,95	64,515± 21,76	2,096 **
AF nu (%)	45,059 ±22,96	35,484± 21,76	-2,096 **
Ln (BF/AF)	0,294± 1,18	0,734± 1,07	1,909 ns

Leyenda: VFC: Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca; RRs: Intervalos R-R; DS: Desviación estándar; DSDS: Raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-Rs; pNN50: Porcentaje de R-Rs con diferencia superior a 50ms respecto al intervalo RR anterior; ITnv: índice de tensión neurovegetativa; BF: Banda de bajas frecuencias; AF: Banda de altas frecuencias; PTotal: Banda de potencia espectral total; BF/AF: razón BF y AF; ms: Milisegundos; ms²/Hz: Unidades de energías absolutas; uc: Unidades convencionales; t: Valor obtenido de la comparación con prueba t-Student; **: p<0,05; ***: p < 0,001; ns: no significativo para p<0,05.

El análisis de los indicadores espectrales evidenció una reducción muy significativa (p<0,001) de la densidad espectral de potencia en todas las bandas para el grupo de presintomáticos (Tabla 3.9). Estas reducciones fueron igualmente significativas en todos los indicadores absolutos y relativos para las bajas (BF y BFun) y altas (AF y AFun) frecuencias.

En el grupo de PS-SCA2, las energías relativas espectrales mostraron un incremento de los valores relativos en la energía de la banda de bajas frecuencias (BFun) y un decremento en la energía relativa de las bandas de altas frecuencias (AFun). El

índice de relación BF/AF no mostró diferencia significativa de sus valores entre ambos grupos.

2.3.3.2 Comparación de las distribuciones de los indicadores de la VFC calculados en valores estandarizados Zeta

Los resultados de los indicadores calculados en el dominio del tiempo se muestran en la tabla 3.10. La distribución de los indicadores Media R-Rs, DS y DSDS, mostraron, en los presintomáticos, una significativa desviación hacia valores menores de Zeta (desplazamiento a la izquierda) respecto a su control, siendo más intensa esta desviación para la DSDS. Por el contrario, la distribución del indicador ITnv mostró un corrimiento hacia valores mayores de Zeta (desplazamiento a la derecha) y resultó más ostensible que el resto de los indicadores en el dominio del tiempo ($p < 0,001$).

Tabla 3.10 Comparación de la distribución de los valores zeta de los índices en el dominio del tiempo de la VFC entre el grupo control y el grupo de presintomáticos de SCA2.

Intervalos Estándar (Valor \pm DE)	Z_Media RRs †		Z_DS RRs †		Z_DSDS RRs †		Z_ITnv †									
	Control		PS		Control		PS									
	N	%	N	%	N	%	N	%								
< 2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
$\geq 2,0$ y < 3,0	0	0	0	0	0	2	4,1	0	2	4,1	0	0				
$\geq 3,0$ y < 3,35	3	6,2	4	8,3	2	4,1	6	6,2	1	2	7	14,6	4	8,3	0	0
$\geq 3,35$ y < 4,0	6	12,5	13	27	6	12,5	9	18,7	4	8,3	10	20,8	3	6,2	1	2
$\geq 4,0$ y $\leq 6,0$	30	62,5	28	58,3	33	69	31	64,6	34	70,8	28	58,3	32	66,6	27	56,2
> 6,0 y $\leq 6,65$	6	12,5	2	4,1	4	8,3	0	0	6	12,5	1	2	7	14,6	9	18,7
> 6,65 y $\leq 7,0$	2	4,1	1	2	2	4,1	0	0	2	4,1	0	0	1	2	4	8,3
> 7,0 y $\leq 8,0$	1	2	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0	1	2	7	14,6
> 8,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100

Leyenda: Z_Media RRs: Valor zeta de la media de la serie R-Rs; Z_DS: Valor zeta del índice desviación estándar de la serie RR; Z_DSDS: Valor zeta de raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; ITnv: Valor zeta del índice tensional neurovegetativo; DE: Desviación estándar de la curva normal; PS: Presintomático de SCA2; †: Diferencias estadísticas significativas considerando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para dos muestra $p < 0,01$.

El comportamiento de las comparaciones realizadas a los indicadores calculados en el dominio de las frecuencias BF, AF y PTotal mostraron un desplazamiento significativo ($p < 0,001$), hacia los valores menores (Tabla 3.11). Sin embargo, el valor de la distribución Zeta de la proporción BF/AF no mostró diferencia significativa ($p < 0,05$).

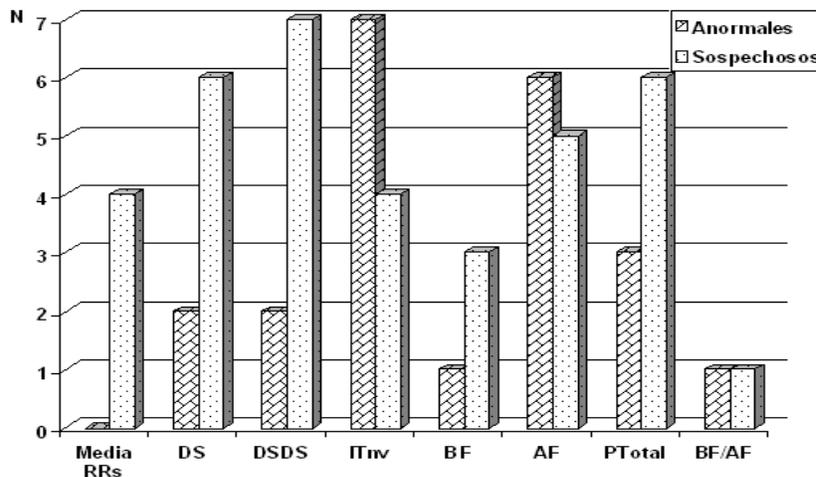
Tabla 3.11 Comparación de la distribución de los valores zeta de los índices en el dominio de la frecuencia de la VFC entre el grupo control y el grupo de presintomáticos de SCA2.

Intervalos Estándar (Valor ± DE)	Z_BF Total †		Z_Banda AF †		Z_PTotal †		Z_BF/AF ns					
	Control		PS		Control		PS					
	N	%	N	%	N	%	N	%				
< 2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
≥ 2,0 y < 3,0	0	0	1	2,1	1	2,1	6	12,5	0	0	3	6,3
≥ 3,0 y < 3,35	1	2,1	3	6,2	0	0	6	12,5	1	2,1	5	10,4
≥ 3,35 y < 4,0	9	18,7	13	27,5	7	14,6	12	25	10	20,8	11	22,9
≥ 4,0 y ≤ 6,0	30	62,5	30	62,5	33	68,7	23	47,9	30	62,5	29	60,4
> 6,0 y ≤ 6,65	6	12,5	1	2,1	5	10,4	1	2,1	4	8,3	0	0
> 6,65 y ≤ 7,0	1	2,1	0	0	0	0	0	0	1	2,1	0	0
> 7,0 y ≤ 8,0	1	2,1	0	0	2	4,2	0	0	2	4,2	0	0
> 8,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100	48	100

Leyenda: Z_BF: Valor zeta de la potencia de la banda de bajas frecuencias; Z_AF: Valor zeta de la potencia de la banda de altas frecuencias; Z_PTotal: Valor zeta de la potencia espectral total; Z_BF/AF: Valor zeta de la razón entre los índices BF y AF; PS: Presintomático de SCA2; DE: Desviación estándar de la curva normal; †: Diferencias estadísticas significativas considerando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para dos muestra $p < 0,01$; ns: Diferencias no significativas para $p < 0,05$.

La figura 3.5 muestra el número de presintomáticos con valores anormales y sospechoso para cada indicador, considerando para ello los intervalos de probabilidad asociada derivados de la curva normal. Los indicadores ITnv y AF mostraron el mayor número de valores anormales. El índice Media RRs como expresión de la FC no alcanzó valores anormales en ningún sujeto.

Figura 3.5 Número de sujetos con valores Zeta anormales o sospechosos de los indicadores de la VFC observados en el grupo de presintomáticos de SCA2.



Leyenda: VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíacas; Media RRs: Valor zeta del promedio de los intervalos RR; DS: Valor zeta de la desviación estándar de la serie RR; DSDS: Valor zeta de la raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-Rs; ITnv: Valor zeta del índice tensión neurovegetativa; BF: Valor zeta de la banda de las bajas frecuencias; AF: Valor zeta de la banda de las altas frecuencias; PTotal: Valor zeta de la banda espectral total; LF/HF: Valor zeta de la razón BF/AF.

Se determinó en el grupo de PS-SCA2 el número de valores que para cada indicador estudiado se encontraba en los límites considerados como sospechoso. Los

indicadores con mayor número de clasificados fueron la DSDS, DS y AF con seis o más casos; en contraste con el índice BF/AF, con sólo un caso.

2.3.3.3 Resultados de las pruebas cardiorreflejas en el grupo de presintomáticos de SCA2

2.3.3.3.1 Respiraciones rítmicas profundas

La comparación de medias entre muestras independientes de los indicadores RProm y EIMx no mostró diferencias estadísticas significativas entre PS-SCA2 y su control. Ninguno de los presintomáticos de SCA2 presentó indicadores clasificados como anormales o sospechoso; tampoco su control.

2.3.3.3.2 Prueba de ortostasis activa

Los valores calculados a partir de las respuestas a la maniobra de ortostasis activa en los 48 PS-SCA2 y su control sano, se muestran en la tabla 3.12. Los valores promedio de los cardiointervalos en los 60 segundos previos a la maniobra (RRSup), fueron significativamente menores en los presintomáticos. Los valores mínimos de los cardiointervalos durante la maniobra (RRMn) y los valores máximos (RRMx) después de esta, resultaron significativamente menores en el grupo de PS-SCA2. De igual forma, el intervalo más largo en los primeros 40 segundos de la ortostasis (RRMx) fue mayor en el control.

Tabla 3.12 Comparación de indicadores de la respuesta a la maniobra de ortostasis activa, entre un grupo de sujetos controles sanos y portadores presintomáticos de SCA2.

VARIABLES	Control Media \pm DE N=48	PS-SCA2 Media \pm DE N=48	t	p
RRSup (ms)	924,0 \pm 143	842,9 \pm 123	-2,51	**
RRMn (ms)	628,5 \pm 93,5	563,5 \pm 76,6	-3,14	***
RRMx (ms)	918,1 \pm 125	831,2 \pm 125	-2,87	**
IFCB (lpm)	31,02 \pm 8,6	35,71 \pm 9,2	2,19	**
RRUlt (ms)	809,8 \pm 128	738,1 \pm 116	-2,43	**
RR15	657,7 \pm 99,3	599,5 \pm 83,2	-2,62	**
RR30	827,0 \pm 145	741,7 \pm 148	-2,42	**
I3015 (ua)	1,26 \pm 0,15	1,23 \pm 0,19	-0,50	ns
TA s A (mmHg)	124,5 \pm 10,3	124,0 \pm 7,5	0,22	ns
TA d A (mmHg)	79,5 \pm 4,8	78,5 \pm 5,9	0,81	ns
TA s B (mmHg)	125,7 \pm 9,4	124,0 \pm 8,40	0,80	ns
TA d B (mmHg)	79,5 \pm 4,8	79,0 \pm 5,8	0,41	ns
TA s C (mmHg)	126,4 \pm 9,6	122,7 \pm 9,0	1,63	ns
TA d C (mmHg)	79,5 \pm 4,8	78,7 \pm 5,7	0,63	ns

Leyenda: DE: Desviación estándar; RRSUp: Media de RRs en 60 segundos antes de la maniobra; RRMn: Valor del RR más corto durante la maniobra; RRMx: Valor del cardiointervalo más largo en los primeros 40 segundos de la prueba; IFCB: Índice de frecuencia cardiaca basal; I30:15: Relación entre valor del RR30 y RR15; RRUlt: Media de cardiointervalos en los 128 segundos ulteriores a partir de 40 segundos de iniciarse la maniobra; lpm: Latidos por minutos; t: Valor observado de la prueba t-student; p: Probabilidad asociada con valor de t; **: p<0,05; ***: p < 0,001; ns: no significativo para p<0,05.

El índice relacional que evalúa el incremento de la frecuencia cardiaca durante la ortostasis (IFCB) resultó significativamente mayor en los presintomáticos. Sin embargo, el indicador I30:15, aunque menor en los PS-SCA2, no mostró diferencia significativa respecto a su control.

Transcurridos los primeros 40 segundos de la prueba, la media de cardiointervalos en los 128 segundos ulteriores (RRUlt) continuó siendo mayor en el control, aunque no se alcanzaron, en ninguno de los dos grupos, los valores registrados durante la posición supina. No se encontraron diferencias en los valores de la TAs y TAd medidas antes, inmediatamente después de la maniobra y a los tres minutos de iniciada. Una representación gráfica de los resultados de esta prueba, entre PS-SCA2 y su grupo control, se observa en la figura 3.6.

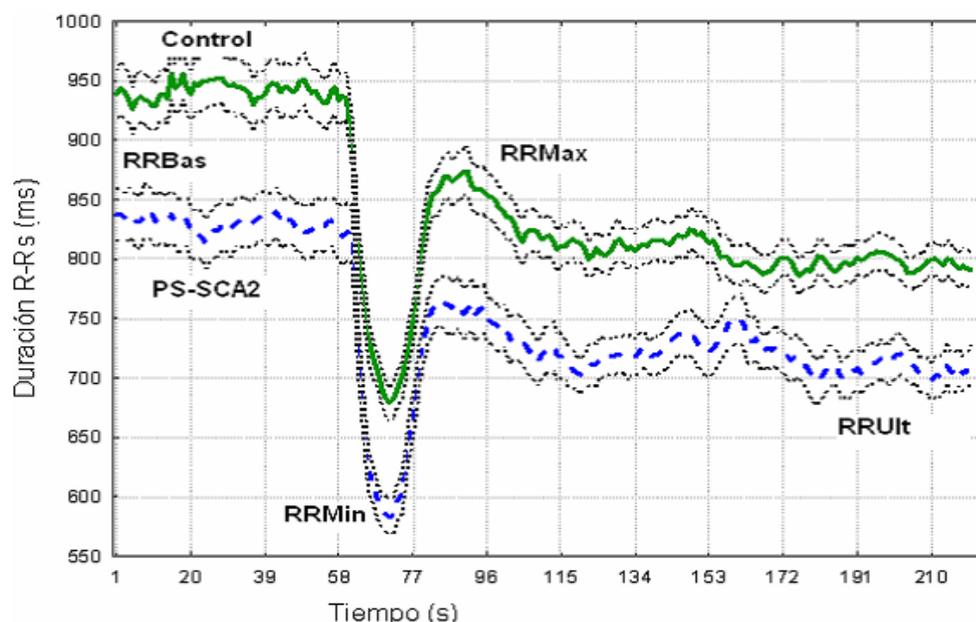


Figura 3.6 Curvas promedio y error estándar de los cardiointervalogramas durante la realización de la maniobra de ortostasis activa en los portadores presintomáticos de SCA2 (PS-SCA2) y sujetos controles.

2.3.3.3 Maniobra de Valsalva

Los valores promedio de los cardiointervalos RR en los 30 segundos previos a la maniobra, se mostraron significativamente menores en los presintomáticos (Tabla 3.13). La diferencia de las cifras del máximo período cardiaco (RRMx) en los PS-SCA2, aunque menores que en el control, no fueron significativas. Sin embargo, el

valor mínimo de los intervalos cardiacos (RRMn) en los primeros 15 segundos de la maniobra, mostró una diferencia significativa entre ambos grupos.

Tabla 3.13 Comparación de indicadores de la respuesta a la maniobra de Valsalva, entre un grupo de sujetos controles y presintomático de SCA2.

VARIABLES	Control Media±DE n=48	PS-SCA2 Media±DE n=48	t	p
RRBas (ms)	856,18±141,32	740,818±91,4	-5,064	**
RRUIt (ms)	705,42±132,24	562,57±106,90	-3,849	***
RRMn (ms)	639,42±110,83	561,14±101,94	-2,384	**
RRMx (ms)	1022,66±151,33	940,38±138,42	-1,838	ns
IVal (ua)	1,61±0,3	1,74±0,35	0,947	ns
TAs A (mmHg)	123,3±9,9	124,3±7,3	-0,595	ns
TAd A (mmHg)	77,4±6,0	75,6±5,1	1,526	ns
TAs B (mmHg)	122,6±10,2	122,8±9,8	-0,101	ns
TAd B (mmHg)	78,4±5,6	77,2±4,7	1,113	ns
Tas C (mmHg)	123,9±11,7	123,0±10,4	0,413	ns
TAd C (mmHg)	78,0±5,15	76,7±4,7	1,272	ns

Legenda: DE:_ Desviación estándar; RRBas:_ Media de RRs en 30 segundos antes de la maniobra; RRUIt:_ Media de cardiointervalos en los 30 segundos ulteriores al minuto después de haberse iniciado la prueba; IVal:_ Índice de Valsalva; ms:_ Milisegundos; ua:_ Unidades adimensionales; t:_ Valor observado de la prueba t-student; p:_ probabilidad asociada con valor de t; **:_ p<0,05; ***:_ p < 0,001; ns:_ no significativo para p<0,05.

Los valores del periodo cardiaco máximo encontrados en los 60 segundos posteriores a la prueba (RRUIt), fueron significativamente mayores en el control que en los PS-SCA2. El índice de Valsalva (IVal) y el resto de los indicadores de relación no mostraron diferencias entre los grupos analizados.

Aunque en ambos grupos los valores promedio antes (RRBas) y posterior (RRUIt) a la maniobra resultaron estadísticamente diferentes, ambos grupos de estudio mostraron similar gradiente de recuperación. No se hallaron diferencias en los valores de la TAs y TAd medidas antes, instantes después de la maniobra y a los tres minutos de iniciada. Un resumen de los resultados antes descritos puede observarse en la figura 3.7, en la cual aparecen los valores de las curvas promedio de los cardiointervalogramas correspondientes a los 48 PS-SCA2 y su control durante el periodo de 30 segundos antes de la prueba y hasta 90 segundos después de su inicio.

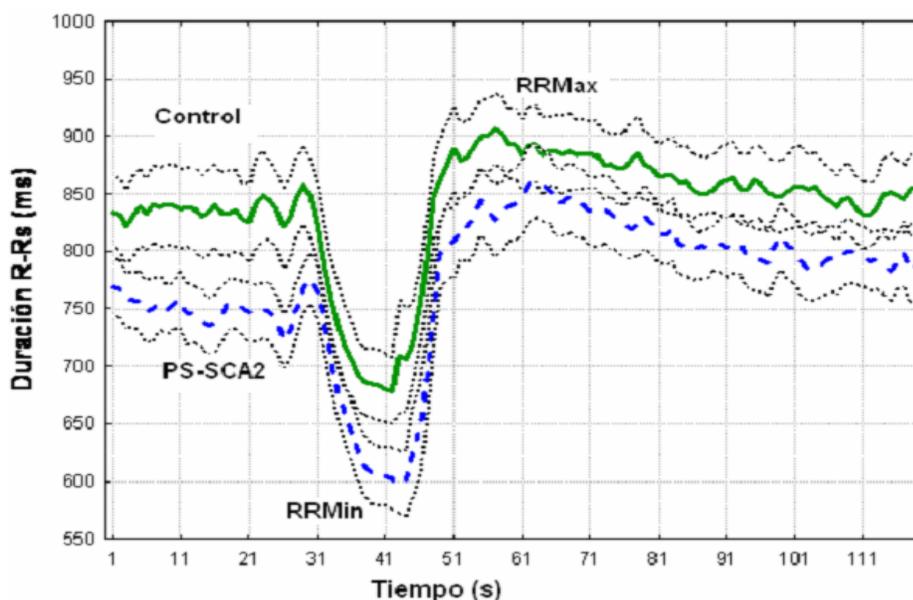


Figura 3.7 Curvas promedio de cardiointervalogramas y error estándar durante y la realización de la maniobra de Valsalva en los portadores presintomáticos de SCA2 y los sujetos controles.

2.3.4 Comparación de indicadores de la VFC calculados en los grupos de enfermos, presintomáticos y control

Utilizando el procedimiento de cálculo en unidades estandarizadas Zeta de los indicadores de la VFC de los E-SCA2 y del grupo PS-SCA2, obtenidos a partir de ecuaciones de regresión múltiple de un grupo más numeroso de control sano (271 casos), con el objetivo de eliminar el efecto de los factores edad y sexo, se obtuvieron los valores para la comparación de los grupos de enfermos y portadores presintomáticos con un solo grupo control, mediante el análisis multifactorial de la varianza.

En la tabla 3.14 se muestran los resultados obtenidos del indicador Z de Fisher para cada factor considerado, así como la probabilidad asociada a cada factor en cada variable evaluada. Resultó significativo el factor grupo para todos los índices con excepción de la razón BF/AF. En la propia tabla 3.14 se muestran los resultados del estadígrafo F para los factores edad y sexo, en la cual se demuestra que ambos factores no influyeron en los resultados para las comparaciones.

Tabla 3.14 Análisis multifactorial de la varianza de efectos principales de primer orden, de diferentes indicadores normalizados de la VFC, calculados en tres grupos: controles sanos (N=271), enfermos de SCA2 (N=55) y presintomáticos de SCA2 (N=48).

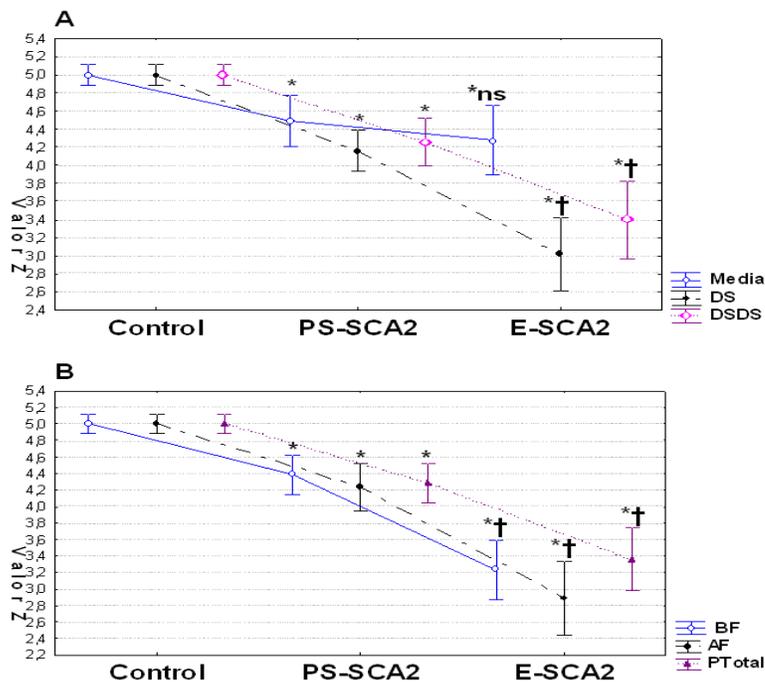
Indicadores de la VFC	Factores considerados en el análisis de varianza					
	Grupo		Género		Edad	
	F	p	F	p	F	p
Z_Media RR	13,43	0,000	0,00	0,98	1,62	0,28
Z_Log ₁₀ (DS)	85,04	0,000	1,89	0,16	0,30	0,96
Z_Log ₁₀ (DSDS)	53,16	0,000	0,95	0,32	0,54	0,82
Z_Log ₁₀ (ITnv)	850,00	0,000	1,19	0,11	0,40	0,91
Z_BF	69,20	0,000	1,08	0,29	0,32	0,95
Z_AF	84,71	0,000	1,60	0,20	0,55	0,81
Z_PTotal	59,89	0,000	0,65	0,41	0,42	0,90
Z_BF/AF	2,71	0,110	0,25	0,61	1,57	0,29

Leyenda: F:_ Valor del estadígrafo "F" de Fisher; p:_ Probabilidad asociada al valor de F encontrado; Z_MediaRRs:_ Valor zeta de la media de la serie R-Rs; Z_DS:_ Valor zeta del índice desviación estándar de la serie RR; Z_DSDS:_ Valor zeta de raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; ITnv:_ Valor zeta del índice tensional neurovegetativo; Z_BF:_ Valor zeta de la potencia de la banda de bajas frecuencias; Z_AF:_ Valor zeta de la potencia de la banda de altas frecuencias; Z_PTotal:_ Valor zeta de la potencia espectral total; Z_BF/AF:_ Valor zeta de la razón entre los índices BF y AF; Log:_ Logaritmo de base 10.

El resultado anterior hizo posible la utilización de un análisis de varianza de una sola entrada para determinar la significación de las posibles diferencias entre los grupos estudiados. Las pruebas "*post hoc*" de Fisher LSD correspondientes a los ANOVA, permitieron establecer la probabilidad asociada a los valores observados para las comparaciones de todos los grupos entre sí. En las figuras 3.8 y 3.9 aparecen los resultados.

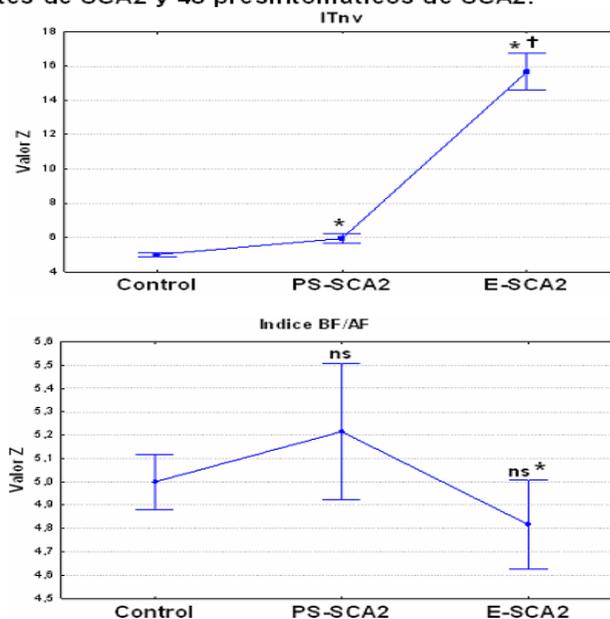
Los indicadores estandarizados (puntuaciones Zeta estimadas) de la Media RR, DS, DSDS, BF, AF y Ptotal, mostraron una disminución significativa de sus valores para los grupos de E-SCA2 y de PS_SCA2 respecto a su control. No se encontró diferencia significativa entre presintomáticos y enfermos con el indicador Media RR ($p < 0,05$). De forma similar, pero en sentido contrario, se muestra el indicador ITnv. El índice BF/AF sólo mostró diferencia significativa ($p < 0,001$) entre E-SCA2 y su control.

Figura 3.8 Comparación de los valores de Zeta de indicadores de la VFC calculados en el dominio del tiempo (A) y de la frecuencia (B), entre un grupo de 271 controles sanos, 55 pacientes de SCA2 y 48 presintomáticos de SCA2.



Leyenda: esm: Error estándar de la media; DS: Desviación estándar de la serie de intervalos R-R; DSDS: Raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; BF: Potencia de la banda de Bajas Frecuencias; AF: Potencia de la banda de Altas Frecuencias; PTtotal: Potencia espectral total. Probabilidad asociada al valor de la prueba "post hoc" de Fisher LSD respecto al grupo control: * p<0,001; Ídem entre grupos E-SCA2 y PS-SCA2; †: p<0,001; ns: Diferencias no significativa.

Figura 3.9 Comparación de los valores de Zeta del índice ITnv y la razón BF/AF, entre un grupo de 271 controles sanos, 55 pacientes de SCA2 y 48 presintomáticos de SCA2.



Leyenda: ? : Error estándar de la media; ITnv: Índice de tensión neurovegetativa; BF/AF: Razón entre los índices BF y AF. Probabilidad asociada al valor de la prueba "post hoc" de Fisher LSD respecto al grupo control: * p<0,001; Ídem entre grupos control y E-SCA2; †: p<0,001; ns: Diferencias no significativa respecto al grupo precedente.

2.3.5 Evaluación clínica de la integridad anatómo-funcional de las vías autonómicas de la regulación cardiovascular

2.3.5.1 Grupo de 55 pacientes de SCA2

En la tabla 3.15 se muestran los indicadores empleados para la evaluación autonómica cardiovascular con ambos métodos y su clasificación como anormales, sospechoso y normales. Los valores anormales con mayor frecuencia fueron los indicadores AF, I30:15 y BF/AF, y el de menor, el índice de Valsalva. En cuanto a valores sospechoso, la mayor frecuencia se encontró en los índices RProm, BF/AF y BF en tanto la menor frecuencia la tuvo el índice AF.

La TAs durante la ortostasis activa mostró disminución anormal de sus valores (mayor de 20 mmHg) en cuatro enfermos; mientras que la TAd, por incremento mayor de 15 mmHg, fue constatada en ocho (14,5 %).

En el grupo control sano se encontraron algunos valores anormales y sospechosos. En dos sujetos fue anormal el índice de potencia espectral de la banda BF y un caso fue sospechoso; igualmente, en el indicador AF, se encontraron dos casos anormales y ninguno sospechoso. El I30:15 fue anormal en dos individuos. El RProm resultó anormal en uno y sospechoso en otros cinco.

Tabla 3.15 Valores normales, anormales y dudosos de los indicadores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y la Tensión Arterial en los enfermos de SCA2, considerado en cada prueba para el diagnóstico de la Neuropatía Autonómica Cardiovascular.

Índices de la VFC en reposo y reflejos Cardiovasculares	Número de valores (%)		
	Normal	Sospechoso	Anormal
Método de Vinick.			
FC en reposo [Ps]	44 (80)	-	11 (20)
Respiración profunda (E / I) [Ps]	55 (100)	-	-
Respiración profunda R30 (RProm) [Ps]	32 (58,2)	9 (16,4)	14 (25,4)
Índice de Valsalva [Ps]	45 (94,5)	-	3 (5,5)
Índice 30:15 de la ortostasis activa [Ps]	35 (63,6)	-	20 (36,4)
TA durante la ortostasis [S]	51 (92,7)	-	4 (7,3)
Energía espectral de la banda BF [S]	32 (58,2)	6 (10,)	17 (30,9)
Energía espectral de la banda AF [Ps]	29 (52,7)	4 (7,3)	22 (40)
Razón BF/AF [S & Ps]	30 (54,5)	7 (12,7)	18 (32,7)
Método de Ewing			
Respiración rítmica profunda R30 [Ps]	32 (58,2)	9 (16,4)	14 (25,4)
Índice de Valsalva [Ps]	45 (94,5)	-	3 (5,5)
Índice 30:15 de la ortostasis activa [Ps]	35 (63,6)	-	20 (36,4)
TA sistólica durante la ortostasis [S]	55 (100)	-	-

Leyenda: []:_ Significado anatómo-funcional de tipo autonómico para cada indicador; ():_ Porcentaje respecto los 55 enfermos de SCA2; TA:_ Tensión arterial; S:_ Simpático; Ps:_ Parasimpático.

Considerando ambos métodos de evaluación autonómica cardiovascular, se encontró que de los 55 pacientes, 40 (72,7 %) calificaron con algún grado de afectación autonómica, en tanto los 15 restantes resultaron normales (27,3 %).

En los sujetos control se detectaron ocho casos (14,5 %) con algún grado de afectación, en tanto en los otros 47 (85,5 %) no se encontraron alteraciones. La prueba Chí-cuadrado mostró diferencias entre las proporciones de E-SCA2 y control con afectación autonómica y sin ella ($X^2 = 21,38$; $p < 0,001$).

Las afectaciones en los 40 E-SCA2 se limitaron a la sección parasimpática (Ps) cardiovascular en sólo dos enfermos (5,0 %), a la simpática (S) en seis (15,0 %) y resultaron mixtas en los 32 casos restantes (80,0 %). De los ocho sujetos control anormales, las afectaciones fueron de tipo Ps en tres casos (37,5 %), de tipo S en cuatro (50,0 %) y de uno con afectación mixta (12,5 %).

El grado de afectación Ps, ya fuese única o como afectación mixta (Ps y S), teniendo en cuenta el método de clasificación de Ewing, fue ligero en 15 (27,3 %) enfermos, establecida en nueve (16,4 %) y severo en 11 (20,0 %; figura 3.10). Por su parte, las afectaciones de la sección S del SNA cardiovascular fueron ligera en 24 (43,6 %) casos, establecida en 3 (5,4 %) y severa en 7 (12,7 %; figura 3.10). En el control, las afectaciones Ps y S fueron todas de grado ligero. En ninguno de los grupos se identificó la variante atípica.

Si se tiene en cuenta la calificación expuesta por Vinick, en este grupo de E-SCA2, se identificaron 11 (20,0 %) con disfunción autonómica establecida y 18 (32,7 %) con disfunción definitiva, ya sea en una sección del SNA o mixta.

2.3.5.2 Grupo de 48 presintomáticos de SCA2

En la tabla 3.16 se muestran los indicadores empleados para la evaluación autonómica de los presintomáticos y su clasificación como anormales, *sospechoso* y normales. Los valores calificados como anormales y con mayor frecuencia fueron el índice 30:15 y el AF. Los indicadores FC, E/I, RProm e IVal no calificaron ningún valor como anormal. En cuanto al valor *sospechoso* la mayor frecuencia se encontró para el índice BF.

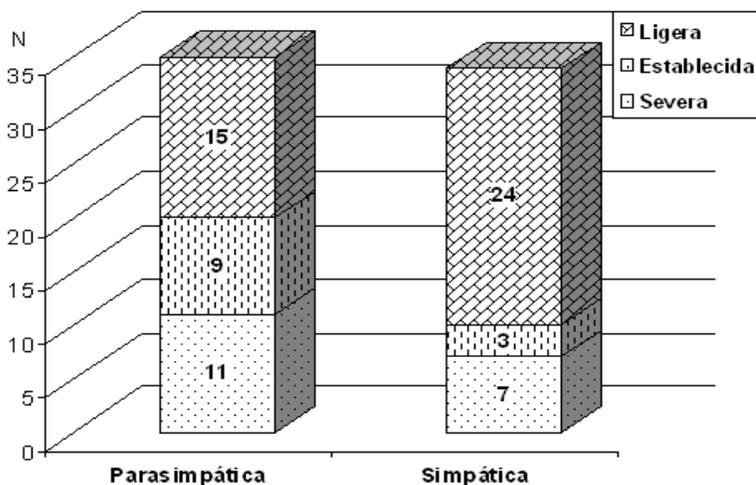
Tabla 3.16 Número de valores normales, anormales y dudosos de los indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en los presintomáticos de SCA2, considerado en cada prueba para el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular.

Índices de la VFC en reposo y reflejos cardiovasculares	Número de valores (%)		
	Normal	Sospechoso	Anormal
Método de Vinick.			
FC en reposo [Ps]	48 (100)	-	-
Respiración profunda (E / I) [Ps]	48 (100)	-	-
Respiración profunda (RProm) [Ps]	48 (100)	-	-
Índice de Valsalva [Ps]	48 (100)	-	-
Índice 30:15 de la ortostasis activa [Ps]	41 (85,4)	-	7 (14,6)
TA durante la ortostasis activa [S]	47 (97,9)	-	1 (2,1)
Energía espectral de la banda BF [S]	44 (91,6)	3 (6,3)	1 (2,1)
Energía espectral de la banda AF [Ps]	41 (85,4)	1 (2,1)	6 (12,5)
Razón BF/AF [S y Ps]	46 (95,8)	1 (2,1)	1 (2,1)
Método de Ewing.			
Respiración rítmica profunda R30 [Ps]	48 (100)	-	-
Índice de Valsalva [Ps]	48 (100)	-	-
Índice 30:15 de la ortostasis activa [Ps]	41 (85,4)	-	7 (14,6)
TA sistólica durante la ortostasis [S]	46 (95,8)	-	2 (4,2)

Leyenda: []: Significado anatómo-funcional de tipo autonómico para cada indicador; (): Porcentaje respecto los 55 enfermos de SCA2; TA: Tensión arterial; S: Simpático; Ps: Parasimpático.

Durante esta prueba, la TA mostró valores anormales en tres sujetos PS-SCA2; por incremento de la TAd mayor de 15 mmHg en dos (4,16 %) y en otro, por aumento de más de 25 mmHg de la TAs.

Figura 3.10 Diagrama que muestra los tipos y grados de neuropatía autonómica cardiovascular detectada en el grupo de 40 pacientes de SCA2.



Teniendo en cuenta los valores de cada indicador, se efectuó una evaluación integral de cada caso, la cual mostró que de los 48 PS-SCA2, 13 (27,1 %) calificaron con algún grado de afectación autonómica. En los sujetos control se encontró solamente

un caso (2,1 %) evaluado como afectación autonómica ligera. Las afectaciones en los 13 PS-SCA2, se limitaron a la sección Ps en siete (53,8 %), dos (15,4 %) a la S y resultaron mixtas en los cuatro (30,8 %) casos restantes. En el grupo control, la afectación fue de tipo Ps ligera. Once (84,6 %) de los 13 PS-SCA2 fueron calificados como ligera, ya fuese como única afectación o como afectación mixta; los otros dos presentaron una afectación autonómica S establecida.

Teniendo en cuenta la clasificación de Vinick, en sólo dos sujetos presintomáticos se constató una neuropatía autonómica cardiovascular incipiente.

2.3.6 Relación de los índices de la VFC con los indicadores clínicos de los enfermos y presintomáticos de SCA2

La tabla 3.17 muestra los resultados de un análisis de correlación entre las variables clínicas de los E-SCA2 y las que mejor expresan la VFC. El indicador ICARS mostró una correlación positiva significativa con el indicador clínico de sintomatología autonómica (SCOPA-AUT) y el tiempo de evolución de la enfermedad (TE). Sin embargo, fue negativa con la potencia espectral de la banda de altas frecuencias (AF). El tamaño de la expansión poliglutamínica (CAG) mostró correlaciones positivas significativas con el indicador SCOPA-AUT y negativas con los indicadores edad al inicio de la enfermedad (EI), edad de los pacientes al momento del estudio y con la Media RRs. El SCOPA-AUT correlacionó de forma positiva y de modo significativo con el TE, la etapa clínica de la enfermedad, el ICARS y el CAG y, negativamente, con la BF. El TE y la edad de los enfermos mostraron mejores correlaciones con los indicadores de la VFC que con el resto de los indicadores.

En la misma tabla 3.17 se observa la significativa correlación positiva que se establece entre el indicador capacidad funcional motora (CFM) con el ICARS, SCOPA-AUT e indicador Z_BF/AF y negativa con los indicadores de la VFC (Z_Media RRs, Z_DSIDS, Z_AF y EIMx).

Tabla 3.17 Correlación entre las variables estudiadas del grupo de enfermos de SCA2.

Variables	Edad	EInicio	TE	CFM	ICARS	CAG	SCOPA
EInicio	0,86						
TEvol	0,11	-0,15					
CFM	0,01	-0,14	0,55				
ICARS	0,02	-0,17	0,70	0,77			
CAG	-0,51	-0,55	0,16	0,19	0,24		
SCOPA_AUT	-0,02	-0,18	0,57	0,51	0,62	0,30	
Z_Media RRs	0,05	0,21	-0,24	-0,28	-0,28	-0,34	-0,21
Z_DS	-0,21	-0,10	-0,29	-0,19	-0,20	-0,01	-0,19
Z_DSDDS	-0,22	-0,04	-0,29	-0,27	-0,26	-0,06	-0,17
Z_ITnv	0,16	0,02	0,30	0,23	0,25	0,11	0,23
Z_BF	-0,23	-0,13	-0,34	-0,19	-0,24	0,05	-0,26
Z_AF	-0,18	0,03	-0,37	-0,34	-0,36	-0,07	-0,25
Z_PTotal	-0,23	-0,06	-0,33	-0,25	-0,26	-0,00	-0,24
Z_BF/AF	0,03	-0,15	0,02	0,29	0,21	0,07	0,05
EImáx	-0,28	-0,08	-0,50	-0,33	-0,41	0,10	-0,20
IVal	0,08	0,13	-0,23	-0,09	-0,12	0,06	-0,15
I30:15	0,08	0,11	-0,10	-0,16	-0,07	0,00	0,05

Legenda: EInicio: Edad de inicio de la enfermedad; TEvol: Tiempo de evolución de la enfermedad; CFM: Capacidad funcional motora del paciente; ICARS: Escala para la evaluación de la capacidad motora en las heredo-ataxias; CAG: Longitud de la cadena de los trinucleótidos Citosina, Adenina y Guanina; SCOPA-AUT: Escala para la evaluación de síntomas autonómicos; Z_Media RRs: Valor zeta del promedio de los intervalos RR; Z_DS: Valor zeta de la desviación estándar de los intervalos RR; Z_DSDDS: Valor zeta de la raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; Z_ITnv: Valor zeta del índice de tensión neurovegetativo; Z_BF: Valor zeta de la potencia de la banda de bajas frecuencias; Z_AF: Valor zeta de la potencia de la banda de altas frecuencias; Z_PTotal: Valor zeta de la potencia espectral total; Z_BF/AF: Valor zeta de la razón entre los índices BF y AF; EImáx: Índice espiratorio-inspiratorio; IVal: Índice de Valsalva; I30:15: Índice 30:15.

De forma similar, la tabla 3.18, relacionada con el grupo de PS-SCA2, muestra las relaciones significativas que se establecen entre las variables edad, tiempo estimado para enfermar (TEE) y algunos índices de la VFC (DS e I30:15). Además, la puntuación total de síntomas autonómicos (SCOPA-AUT) evidenció una significativa relación con los índices BF y PTotal; sin embargo, la longitud del CAG sólo mostró relación significativa con el IVal.

2.3.7 Sensibilidad y especificidad de los indicadores de la VFC en los pacientes de SCA2

La evaluación integral de la regulación autonómica cardiovascular de los 55 pacientes de SCA2 y su control, detectó como anormales 40 casos (72,7 %), en tanto para los 15 (27,3 %) restantes no se encontraron afectaciones. Tomando como regla de oro (“golden standard”) diagnóstica estos datos, se calculó su capacidad diagnóstica para diferentes indicadores estandarizados zeta. En la tabla 3.19 se muestran los cálculos de sensibilidad; resulta mayor para el indicador Z_ITnv (54,5 %) y menor para el índice EIMx (1,8 %). En todos los indicadores analizados

individualmente, los valores de especificidad para los casos positivos, rebasaron el 92 %.

Tabla 3.18 Correlación entre las variables estudiadas en el grupo de presintomáticos de SCA2.

Variables	Edad	CAG	TEE	SCOPA
CAG	-0,30			
EPE	-0,30	1,00		
TEE	-0,97	0,51		
SCOPA-AUT	0,10	0,30	-0,02	
Z_Media RRs	0,17	-0,26	-0,21	-0,15
Z_DS	-0,39	0,08	0,37	-0,29
Z_DSDDS	-0,23	-0,16	0,16	-0,20
Z_ITnv	0,30	0,12	-0,24	0,33
Z_BF	-0,38	-0,08	0,32	-0,37
Z_AF	-0,25	-0,12	0,19	-0,20
Z_PTotal	-0,37	-0,17	0,29	-0,37
Z_BF/AF	0,04	0,12	-0,00	-0,02
IVal	-0,27	0,50	0,36	0,02
I30:15	-0,42	0,07	0,39	0,09
EIMáx	0,16	-0,09	-0,16	0,24

Leyenda: CAG: Longitud de la cadena de los trinucleótidos Citosina, Adenina y Guanina; EPE: Edad Predictiva para el inicio de la enfermedad; TEE: Tiempo estimado para el inicio de la enfermedad, calculado como: "Edad-EPE"; SCOPA-AUT: Escala para la evaluación de síntomas autonómicos; Z_Media RRs: Valor zeta del promedio de los intervalos RR; Z_DS: Valor zeta de la desviación estándar de los intervalos RR; Z_DSDDS: Valor zeta de la raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; Z_ITnv: Valor zeta del índice de tensión neurovegetativo; Z_BF: Valor zeta de la potencia de la banda de bajas frecuencias; Z_AF: Valor zeta de la potencia de la banda de altas frecuencias; Z_PTotal: Valor zeta de la potencia espectral total; Z_BF/AF: Valor zeta de la razón entre los índices BF y AF; IVal: Índice de Valsalva; I30:15: Índice 30:15; EIMáx: Índice espiratorio-inspiratorio.

La selección combinada de los indicadores Z_ITnv y Z_AF, para el diagnóstico de los trastornos de la regulación autonómica cardiovascular, no mejoró el valor de sensibilidad.

La metodología ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) permitió precisar la significación estadística para varios de estos indicadores como se describe en la tabla 3.20. El comportamiento para todos ellos, considerando sus valores pareados de sensibilidad-especificidad, resultó estadísticamente significativo. Algunos mostraron mayor eficiencia que otros.

Tabla 3.19 Comportamiento de diferentes indicadores estandarizado de la VFC en el diagnóstico de las afectaciones autonómica cardiovasculares.

N/O	Indicadores	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
1	Z_Media RRs	23,6	96,4
2	Z_BF/AF	32,7	92,7
3	Z_DS	36,4	98,2
4	Z_AF	41,8	96,4
5	Z_BF	47,3	98,2
6	Z_DS	47,3	98,2
8	Z_ITnv	54,5	94,5
9	Z_AF y Z_ITnv	48,2	95,4
10	Z_AF y Z_ITnv	49,1	95,7
11	Elmáx	1,81	100
12	IVal	5,45	100
13	I30:15	36,3	98,1

Leyenda: Z_Media RRs: Valor zeta de la media de la serie R-Rs; Z_DS: Valor zeta del índice desviación estándar de la serie RR; Z_DS: Valor zeta de raíz cuadrada de las desviaciones de las diferencias cuadráticas sucesivas de una serie R-R; ITnv: Valor zeta del índice tensional neurovegetativo; Z_BF: Valor zeta de la potencia de la banda de bajas frecuencias; Z_AF: Valor zeta de la potencia de la banda de altas frecuencias; Z_PTotal: Valor zeta de la potencia espectral total; Z_BF/AF: Valor zeta de la razón entre los índices BF y AF; Elmáx: Razón espiración/inspiración; IVal: Índice de Valsalva; I30:15: Índice 30:15.

Tabla 3.20 Resultados estadísticos del área bajo la curva de algunos indicadores estandarizados, calculados con la metodología ROC.

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. (a)	Sig. asintótica (b)	Intervalo de confianza al 95% de asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Z_Media RRs	,737	,048	,000	,643	,831
Z_DS	,832	,038	,000	,759	,906
Z_DS	,817	,040	,000	,738	,895
Z_LogITnv	,833	,038	,000	,758	,907
Z_LF	,820	,041	,000	,739	,900
Z_HF	,862	,034	,000	,796	,928
Z_PTotal	,844	,037	,000	,771	,916
Z_LF/HF	,741	,049	,000	,645	,837

Leyenda:

- a Bajo el supuesto no paramétrico
b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

2.4. Capítulo 4. DISCUSIÓN

En este capítulo se realiza un análisis de los resultados basado en los conocimientos actuales de la temática, previamente manejada en el capítulo 1, y en el juicio crítico del autor.

2.4.1 Clínica de los grupos de pacientes y presintomáticos de SCA2

2.4.1.1 Exploración clínica de la esfera somática

El signo clínico cardinal para realizar el diagnóstico de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 es la ataxia de la marcha, acompañada de otras manifestaciones clínicas de tipo cerebelosa (disartria, dismetría, adiadococinesia), así como alteraciones de los movimientos oculares sacádicos y de los reflejos osteotendinosos, entre otros ⁽⁴⁾. La ataxia de la marcha ha sido utilizada como un marcador para cuantificar el proceso neurodegenerativo a través del tiempo desde la forma ligera hasta la severa en la cual el paciente necesita apoyo externo o está imposibilitado para la marcha ⁽¹⁶⁾.

En la investigación, el diagnóstico de SCA2 fue establecido por especialistas del CIRAH. En la actualidad no existen rasgos clínicos que permitan un diagnóstico de certeza de E-SCA2, pues el enlentecimiento de los movimientos oculares, considerado marcador endofenotípico, no es patognomónico de la SCA2, por lo que el diagnóstico de certeza depende de la realización del estudio genético molecular.

La caracterización clínico-somática de los pacientes fue concebida a partir del ICARS que, aunque inicialmente se creó para la caracterización y evaluación clínica de los ensayos fármaco-terapéuticos, se ha polarizado más hacia las investigaciones ^(13,66,150) que como herramienta en la práctica clínica, aunque ha sido reemplazada por el instrumento SARA: *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* ⁽⁵⁴⁾ que, en el momento de desarrollarse esta investigación, aún no estaba implementado. Este instrumento se caracteriza por ser más sencillo, más rápido en su ejecución y con similar potencia calificadora al mostrado por el ICARS ⁽¹⁵¹⁾ y otros instrumentos desarrollados con propósitos similares ⁽¹⁵²⁾, por lo que ha tenido aceptación por la comunidad científica.

De acuerdo con los estudios transversales ^(1,47,153) y longitudinales ⁽⁶⁾ sobre la clínica somática de la SCA2 y los expuestos en esta investigación, se sostiene que el cuadro clínico somático presente en los E-SCA2 es esencialmente un síndrome cerebeloso progresivo como se constata en la relación positiva que se establece entre la puntuación total del ICARS y el tiempo de evolución de la enfermedad.

2.4.1.2 Exploración clínica de la esfera autonómica

Algunas enfermedades neurodegenerativas ^(25-26,154-157), entre las que resaltan la enfermedad de Parkinson ⁽¹⁵⁴⁾ y la AMS ⁽²³⁾, se caracterizan por un amplio espectro de síntomas autonómicos que comprometen las funciones gastrointestinales, digestivas, urinarias, sexuales, cardiovasculares, pupilares y termorreguladoras. La presencia de disfunción autonómica limita la actividad diaria y los trastornos en los mecanismos de regulación de la actividad cardiovascular resultan potencialmente peligrosos para la vida del paciente.

Los cuestionarios estructurados forman parte de los métodos para determinar el estado funcional del sistema nervioso autónomo ^(58,60). Entre ellos se destaca el uso del perfil de síntomas autonómicos para la enfermedad de Parkinson (SCOPA-AUT) y el Composite Autonomic Symptom Scale, elaborado por el equipo de Phillip A. Low, en la Clínica Mayo ⁽¹⁵⁸⁾. A pesar de ello, persiste una amplia heterogeneidad en su uso, lo que limita establecer una adecuada caracterización del cuadro clínico disautonómico en algunas enfermedades y comparar los resultados de las investigaciones desarrolladas.

Existen pocos estudios que hayan evaluado el sistema autonómico en las SCA, con exámenes moleculares confirmatorios, como ha sido el caso de la SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 ^(12-16,27,159-160). Todas ellas se realizaron con muestras muy pequeñas, por lo que la heterogeneidad clínica y genética pudo haber interferido en la interpretación correcta de sus resultados. Ninguno de los estudios estuvo conformado por sujetos en la etapa presintomática de la enfermedad, fase de extraordinaria importancia para la toma de decisiones médicas.

La hipotensión ortostática es de frecuente aparición en los estadios inicial ⁽¹⁶¹⁾ y avanzado de algunas enfermedades neurodegenerativas ^(12,162), lo que puede limitar la capacidad de movimiento e incrementar el número de caídas del paciente, y sus síntomas conducen habitualmente a la realización de pruebas diagnósticas de confirmación, una vez que su identificación es un signo inequívoco de disfunción autonómica ⁽³⁵⁾. Este tipo de síntoma, constatado en los pacientes y sujetos presintomáticos de SCA2, se ha vinculado con una disfunción parasimpática y denervación simpática extracardiaca ⁽¹⁶²⁾.

Los estudios que determinaron el comportamiento de la sintomatología autonómica, han mostrado resultados variados en la SCA. En un grupo de nueve pacientes diagnosticados como SCA2 se constataron síntomas disautonómicos ⁽¹³⁾, en los cuales predominaron los síntomas de disfunción vesical (100 %) y gastrointestinal (77,7 %) e hipotensión ortostática (88,8 %). Yeh y colaboradores han reportado la presencia de, al menos, un síntoma en 14 de 15 pacientes de SCA3, que involucran diferentes aspectos de la función autonómica ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, otra investigación en pacientes de SCA1-SCA3 identificó sólo tres de 22 enfermos con síntomas disautonómicos ⁽¹⁵⁾, de los cuales uno de los seis incluidos clasificaba como SCA2. De igual forma, en un grupo de 14 pacientes SCA1, SCA2 y SCA3, solamente uno presentó síntomas disautonómicos ⁽¹⁴⁾. Recientemente se ha reportado la presencia de, al menos, un síntoma disautonómico en 12 de 13 pacientes de SCA3 ⁽¹⁵⁹⁾.

Esta investigación constató en los E-SCA2 una frecuencia de síntomas disautonómicos inferior a los reportados por algunos autores ⁽¹²⁻¹³⁾ y superior al de otros ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Las causas probables de estas diferencias interestudio podrían estar relacionadas con la variedad de instrumentos utilizados para identificar los síntomas, con el tamaño relativamente pequeño de las muestras estudiadas y con su homogeneidad, considerando la edad cronológica de los sujetos y su estado clínico somático según el ICARS.

Los síntomas autonómicos de la SCA2 cubana, constatados por el cuestionario SCOPA-AUT, evidencian un deterioro progresivo paralelo a los signos somáticos de la enfermedad (ICARS), el tiempo de evolución de la enfermedad (TE) y con las

etapas de capacidad funcional motora (CFM) consideradas en el estudio. Estos resultados no fueron encontrados por otros autores ⁽¹²⁻¹³⁾.

En otras enfermedades neurodegenerativas se han descrito síntomas subjetivos de disfunción autonómica, en ocasiones con una frecuencia muy inferior a la presentada en este estudio; son los casos, por ejemplo, de la enfermedad de Huntington ^(25-26,139), de la enfermedad de Parkinson ⁽¹⁵⁷⁾, del Parkinsonismo ⁽¹⁵⁴⁾, de la atrofia multisistémica ^(23,135), de la enfermedad de Alzheimer ⁽²⁴⁾ y de la SCA3 ⁽²⁷⁾, todo lo cual sugiere que la SCA2 podría presentarse con un amplio espectro de síntomas disautonómicos aunque su ausencia no resulta infrecuente.

La identificación de 25 sujetos PS-SCA2 con síntomas autonómicos sugiere la existencia de un efecto neurotóxico de la ataxina-2, desde antes de la aparición de los signos somáticos de la SCA2. No se han encontrado reportes que muestren manifestaciones disautonómicas en los individuos PS-SCA2, aunque en los estadios iniciales de la enfermedad de Huntington (EH) se ha identificado la presencia de signos autonómicos mediante estudios neurofisiológicos ⁽²⁶⁾. Un reciente reporte del mismo autor, no refiere la presencia de síntomas autonómicos en la fase presintomática de la EH ⁽¹³⁹⁾.

Esta investigación no evidenció diferencias entre sujetos presintomáticos y enfermos en cuatro de los seis sistemas explorados, aunque se ha informado que el porcentaje de síntomas calificados como “severo” se incrementa durante la etapa motora de la enfermedad ⁽¹⁶³⁾. El protagonismo de los síntomas gastrointestinales y urinarios puede considerarse como un reflejo de que los espectros clínicos disautonómicos de los sujetos PS-SCA2 y E-SCA2 son similares.

El SCOPA-AUT caracterizó el espectro de síntomas autonómicos, tanto en E-SCA2 como en PS-SCA2, incluyendo el nivel de severidad al considerar la frecuencia de estos en un periodo determinado (un mes), lo que se considera útil para constatar la estabilidad de los síntomas. Cuantificar de forma sencilla la magnitud del cuadro clínico resulta válido para determinar el curso progresivo de la enfermedad y el efecto potencial de futuras intervenciones terapéuticas. La incorporación de este método

cuantitativo fue un aporte a este tipo de evaluación clínica subjetiva, no observado en otras investigaciones con propósitos similares.

2.4.2. Análisis de los reflejos autonómicos cardiovasculares

Los estudios realizados a los PS-SCA2, E-SCA2 y control, tanto en condiciones estables “steady state” (posición sentada) como en situaciones dinámicas (ortostasis activa, respiraciones rítmicas profundas y maniobra de Valsalva) permitió evaluar un grupo de indicadores establecidos que contribuyeron a caracterizar y a calificar el estado funcional de la integridad de los mecanismos de regulación autonómica cardiovascular, los que se comentarán en los acápite subsiguientes.

2.4.2.1 Análisis de la VFC en estado de reposo

Una elevada variabilidad de la frecuencia cardiaca es un signo de buena adaptabilidad y, por tanto, del buen estado de funcionamiento de los mecanismos de regulación autonómica cardiovascular. En contraste, se afirma que una reducción de la VFC constituye un indicador precoz de neuropatía autonómica cardiovascular ⁽¹⁶⁴⁾.

El análisis de la VFC en estado de reposo, específicamente en el dominio de la frecuencia, se ha considerado como un método eficaz y sensible para la evaluación de la disfunción autonómica cardiovascular, además de haber mostrado un alto nivel de correlación con los resultados de las maniobras cardiorreflejas activas ^(143,165). No obstante, algunos investigadores han prescindido de este simple método diagnóstico en la evaluación autonómica de la SCA2 ^(13,16). Con excepción de la FC, las variables en el dominio del tiempo, no se consideran como índices para el diagnóstico de NACv y, sin embargo, conservan sus potencialidades para caracterizar y comparar la VFC en similares estados fisiológicos.

En un grupo de 22 enfermos SCA1, SCA2 y SCA3 se informó una reducción de la DS del 72,7 % de la muestra (el 66,7 % en SCA2), así como de los índices DSDS y pNN50 ⁽¹⁵⁾. Estos resultados, que mostraron valores muy similares al de los pacientes cubanos, confirmaron la presencia de una marcada reducción de los índices relacionados con la función parasimpática en E-SCA2; ellos son expresión de la disminución de la capacidad de modulación parasimpática frente a los constantes

factores estresantes, tanto endógenos como exógenos a los que está sometido el organismo.

Otro índice de la VFC en el dominio del tiempo, pMean2%, resultó ser más útil que el pNN50 para estimar el grado de actividad parasimpática en los E-SCA2, debido a que el pNN50 alcanzó valor cero en casi el 68 % de 97 pacientes ⁽¹⁶³⁾, a pesar de estar recomendado y usado por grupos de investigadores especializados ⁽³⁵⁾, por lo que se recomienda el uso del indicador pMean2% para futuras investigaciones. Este indicador sólo se satura con valores cero cuando la VFC es crítica, por lo cual resulta más adecuado para pacientes con baja VFC debido a la afectación parasimpática vagal.

Frente a una reducción de la actividad parasimpática en los E-SCA2, se encontró un incremento del ITnv como indicador combinado que refleja el grado de tensión de la actividad centralizada del control autonómico cardiaco por el sistema simpático ^(103-104,106). El ITnv mostró ser adecuado para detectar el mayor número de valores anormales, en comparación con aquellos recomendados para el diagnóstico positivo de la NACv, como son los índices FC, BF, AF y BF/AF ^(18,20). Este indicador, poco frecuente en la literatura, ha mostrado ser sensible al incremento del tono simpático ⁽¹⁰⁴⁾.

La Asociación Norteamericana de Diabetes, ha incluido el incremento de la FC en estado de reposo superior a 100 lpm, como un índice de anormalidad para ser empleado en el diagnóstico positivo de NACv ^(18,20). Algunas investigaciones han sostenido que el aumento de la FC en estado de reposo, está relacionado con el incremento de la mortalidad cardiovascular ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁷⁾. Por otro, el aumento de la FC en la SCA2, podría obedecer a una respuesta simpática refleja por una incipiente denervación Ps, como se ha planteado en estudios por hiperinsulinemia ⁽¹¹⁹⁾. La taquicardia, aún en posición supina, se ha constatado en los enfermos de SCA3 ⁽¹⁶⁰⁾.

Los indicadores BF, AF y el índice BF/AF derivados del análisis espectral de la VFC en estado de reposo, son propuestos para el diagnóstico de NACv ^(18,20). Estos indicadores, de amplio uso en la evaluación autonómica, posibilitan estimar la

contribución relativa de las secciones simpáticas y parasimpáticas en el control de la FC. La disminución absoluta y relativa de las energías en la BF y AF y el incremento del índice BF/AF, como expresión del balance energético de ambos componentes autonómicos, sugieren la presencia de disfunción en la regulación autonómica cardiovascular en los enfermos de SCA2, que compromete ambos componentes del SNA en un estado fisiológico estable, aunque con un acentuado predominio de la actividad simpática, como señala el índice BF/AF.

El grupo de PS-SCA2 mantuvo similar comportamiento de las variables en el dominio de la frecuencia, aunque el incremento del índice BF/AF no alcanzó significación estadística. Ello podría estar en relación con una precoz disminución simultánea de la actividad simpática y parasimpática en esta etapa de la enfermedad, aunque existe un incremento significativo de la FC en los PS-SCA2, como expresión de la pérdida de inhibición refleja central sobre la eferencia simpática. Estos resultados fueron muy similares a los informados en 10 pacientes SCA3⁽¹⁶⁰⁾.

Existen varios puntos de vista sobre el origen de los componentes de la banda de baja frecuencias (BF). Uno de ellos expone que las oscilaciones lentas están determinadas por efectos de los mecanismos de retroacción barorrefleja durante el control cardiovascular⁽¹⁶⁸⁾. El otro, más aceptado, señala que la BF es generada por la red neuronal del tallo encefálico que finalmente determina la frecuencia de impulso de las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas cardíacas⁽¹²⁰⁾.

Los resultados encontrados en los E-SCA2 se explicarían, de acuerdo con el primer punto de vista, por las alteraciones de las aferencias nerviosas periféricas que se han descrito en enfermos y presintomáticos mediante estudios electrofisiológicos^(7-8,169). Según el segundo punto, la BF podría estar afectada por lesiones estructurales o funcionales del tallo encefálico, como se ha constatado en estudios neuropatológicos^(11,49) y electrofisiológicos⁽⁶²⁾ en la SCA2. En consecuencia, la modulación del tono simpático se encontraría disminuida en los presintomáticos y enfermos.

En estudios de sujetos sanos y de pacientes con disautonomía crónica, empleando técnicas funcionales (VFC) e imagenológicas (Tomografía por Emisión de Positrones), se ha afirmado que la amplitud de la energía BF está relacionada con la

ganancia del barorreflejo y no con la actividad simpática ⁽¹⁷⁰⁾, resultados previamente mostrados por Sleight y colaboradores ⁽¹⁷¹⁾. No obstante, se afirma la existencia de probables mecanismos que controlan la frecuencia cardiaca en el rango de la BF (≈ 0.1 Hz) en posición supina ⁽¹⁷²⁾.

Resultados de recientes investigaciones aportan elementos sobre la contribución simpática al espectro de frecuencia de la BF. Las características del patrón de descarga simpática muscular y la subsiguiente respuesta vascular durante el ejercicio estático y metaborreflejo mediado por la actividad simpática, podría ser útil para explicar el incremento de las bajas frecuencias de oscilación del ritmo cardiaco ⁽¹⁷³⁾. Su exploración, en los estadios iniciales de la SCA2, contribuiría a evaluar el estado de la sección simpática α -adrenérgica.

Las alteraciones en los indicadores de la VFC en reposo, tanto en el grupo de PS-SCA2 como E-SCA2, reflejan la presencia de trastornos de los mecanismos de regulación autonómica cardiovascular. Un grupo de SCA3, con un diagnóstico clínico y molecular ⁽¹⁶⁰⁾, muestra el comportamiento de las variables BF, AF y BF/AF con resultados similares a los E-SCA2 cubanos, con excepción del índice BF/AF. La taquicardia, en posición supina, se constató en un paciente, lo que sugiere que la VFC en reposo de la SCA3 y SCA2 muestra similar tendencia aunque la primera resultó menos acentuada.

En la enfermedad de Huntington (EH), mediada por poliglutaminas, se ha mostrado una hiperfunción simpática desde su etapa inicial ⁽²⁶⁾; sin embargo, en un grupo de 14 presintomáticos de EH, no se mostró diferencia significativa utilizando los índices BF, AF y BF/AF, y tampoco en otros 11 en estadios iniciales de la EH ⁽¹³⁹⁾. Estos resultados sugieren un menor protagonismo del deterioro de la función reguladora cardiovascular en los estadios iniciales de la EH en relación con la SCA2, a pesar de que ambas comparten algunos rasgos neuropatológicos ^(10,46).

Observaciones similares fueron realizadas en un grupo de enfermos clasificados con el término de atrofia olivopontocerebelosa ⁽²⁸⁾, donde se incluyen varios tipos de SCA que comparten rasgos clínicos y fisiopatológicos ^(46,174). Sin embargo, en estos

pacientes, la frecuencia cardiaca y el índice BF/AF se mantuvieron sin cambios apreciables, resultados que podrían estar en relación con el TE de la enfermedad, la heterogeneidad genética, las transformaciones de las variables en el dominio de la frecuencia previo al análisis estadístico o con la pobre modificación de estos indicadores en sus estadios iniciales, como se aprecia en el grupo de PS-SCA2.

Un análisis global de los resultados hasta aquí examinados, usando la contribución de la VFC en reposo, confirma la existencia de disfunción autonómica en E-SCA2 previamente reportada por algunos investigadores ⁽¹²⁻¹⁵⁾ y en sujetos PS-SCA2, de los cuales no se cuenta con informes previos, por lo cual los resultados de esta investigación constituyen un aporte a la comunidad científica. Como se analizará en acápites subsiguientes, estos resultados complementan el análisis de la evaluación de la función cardiovascular usando una batería completa de pruebas activas cardiorreflejas.

Las investigaciones foráneas realizadas en las SCA y EH no suelen utilizar la transformación de los valores originales de los indicadores de la VFC que no tienen distribución *normal*, ni declaran tampoco la forma de distribución ^(15-16,28,139). Sin embargo, otras la dejan explícita ^(25,160). No considerar la transformación de dichos valores cuando es necesario, conduciría inexorablemente a resultados no fiables.

El análisis de las puntuaciones normalizadas Z se utiliza con éxito en la Electroencefalografía Cuantitativa y la Tomografía Electromagnética por Emisión de Positrones ⁽¹⁷⁵⁾. Este método se sustenta en la comparación de uno o varios índices electrofisiológicos de un paciente con una muestra amplia de sujetos sanos, que constituye una *norma*. La estimación de la desviación de cada indicador de su *norma*, brinda una medida en términos de probabilidad del grado de anormalidad que presenta el sujeto explorado con la consiguiente toma de decisiones.

La contribución del análisis de las distribuciones Zeta utilizadas en este informe se resalta a partir de su confrontación con otras técnicas estadísticas puntuales (*t*-Student), que suelen ser útiles para establecer diferencias o semejanzas entre grupos. Sin embargo, este procedimiento no aporta información acerca del

comportamiento de los sujetos dentro del grupo. De aquí que los valores estandarizados Zeta, agrupados por intervalos, con un sentido clínico-fisiológico y probabilístico, proporcionan mayor información que las mediciones puntuales del grupo en estudio, ya que permiten comparar la distribución de cada indicador intra e ínter grupo, ubicar con exactitud el lugar específico que ocupa cada sujeto estudiado en un intervalo estándar con respecto a la distribución del grupo control (norma), expresado en términos probabilísticos, así como comparar varios indicadores sin considerar sus valores originales ⁽¹⁰⁸⁾.

En Cuba, el análisis de las distribuciones Zeta ha sido utilizado para la evaluación de la regulación autonómica cardiovascular en pacientes que padecen síncope vasovagal ⁽¹⁷⁶⁾ y como propuesta metodológica para el estudio de la VFC ⁽¹⁰⁵⁾. No se cuenta con referencia de autores foráneos que utilicen este método en el análisis de la VFC, el cual, en esta investigación, contribuyó a identificar los indicadores anormales en pacientes y sujetos presintomáticos. Además, a dicho método de análisis, se le concede particular importancia clínica e investigativa debido a que podría contribuir a realizar una evaluación grupal transversal o longitudinal, a la toma de decisiones y a evaluar el curso de la enfermedad y la influencia de la terapia en el marco de ensayos clínicos.

En este contexto nosológico resulta importante determinar los indicadores funcionales calificados como sospechoso. La interacción del medio interno y externo con los sistemas reguladores del organismo, determina el estado de salud y enfermedad. El diagnóstico prenosológico ayuda a detectar la denominada condición prenosológica como el estado límite entre salud y enfermedad. Cuando las reservas funcionales están reducidas y el sistema regulatorio no puede mantenerse adecuadamente, se desarrolla una condición prenosológica la cual puede evolucionar a una condición premórbida y de ahí a un estado de fallo de adaptación, lo que constituye una condición patológica ⁽¹¹²⁾.

La metodología diagnóstica utilizada identificó los indicadores del grupo de E-SCA2 y PS-SCA2 en el rango de sospechoso, análogo a una condición prenosológica respecto al grupo de sujetos sanos, lo que se considera, en términos probabilísticos,

el nivel de salud de un individuo ante determinadas condiciones fisiológicas, término de alta significación terapéutica, ya que permite establecer acciones oportunas para incrementar las reservas de los sistemas de regulación cardiovascular. Los indicadores DSDS, DS, PTotal y AF, expresión de la actividad parasimpática, fueron los que mayores números de valores calificaron como sospechoso en los presintomáticos, lo que constituye una expresión de la vulnerabilidad de las fibras vagales en la SCA2, desde su etapa premotora.

La influencia de la edad y el sexo sobre las medidas de la VFC ha sido ampliamente estudiada y reconocida por la comunidad científica nacional ^(105,124) y foránea ⁽¹⁷⁷⁾, incluyendo las edades pediátricas ⁽¹⁷⁸⁾, por lo que sus influencias deben ser controladas para evitar un juicio inadecuado de los resultados. Esta situación se torna particularmente compleja cuando se cuenta con más de dos grupos objeto de análisis. Para la solución de este particular, resulta de utilidad el uso del análisis de regresión múltiple como técnica estadística, pues permite predecir y explicar la influencia de la edad y el sexo, comparar grupos heterogéneos numéricamente y en su composición por sexo y edad, así como posibilita incluir en los análisis un grupo control más numeroso, erigiéndose este en una norma poblacional.

Los resultados obtenidos del análisis comparativo de los grupos de estudio, pueden considerarse estadísticamente válidos en este trabajo, debido a que los valores estimados por el análisis de regresión múltiple, provienen de una muestra poblacional de 271 sujetos sanos comprendidos en el rango de edades de los E-SCA2 y PS-SCA2. La conformación de este grupo control, fruto de la colaboración interinstitucional, podría ser admitida como *norma* poblacional en las subsiguientes investigaciones.

2.4.2.2 Análisis de las maniobras cardiorreflejas activas

2.4.2.2.1 Respiraciones rítmicas profundas

Desde las primeras descripciones de Ewing, se ha considerado la razón E/I como el indicador más sensible a la afectación de la inervación parasimpática cardiovascular ⁽¹⁷⁹⁾, que lo hacen muy superior a los que evalúan la función Ps como el IVal e I30:15.

Es por ello que se ha usado en múltiples investigaciones ^(134,180), considerándose incluso como un factor de riesgo independiente para la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en la diabetes mellitus tipos I y II ^(132,166). Los valores del índice E/I dependen de la integridad de la rama aferente, de la rama eferente del reflejo de barorreceptor y de los circuitos neuronales centrales ⁽¹⁸¹⁾.

La sensibilidad del índice E/I ha demostrado ser muy superior a la de los restantes índices de función parasimpática, al punto que la incorporación de los índices de Valsalva (IVal) y de ortostasis (I30:15) no agregan sensibilidad a una batería de pruebas para explorar las funciones parasimpáticas del SNA ⁽¹⁸²⁾. Los resultados aquí mostrados, como veremos en acápite subsiguientes, muestran una baja sensibilidad de la E/I en el grupo de E-SCA2 en contraste con lo planteado por otros autores ^(13,182), debido probablemente a los criterios de normalidad establecidos para cada investigación y a la etiopatogenia de la enfermedad en cuestión, una vez que la inmensa mayoría de las afirmaciones expuestas sobre estos indicadores se realizan en la diabetes mellitus, portadora de una de las NACv más severas y mejor estudiadas ^(20,132,143,183).

De Joanna identificó cuatro (44 %) de nueve E-SCA2 con el EIMx moderadamente anormal; de ellos, sólo uno con un incremento exagerado de la FC. Esta investigadora utilizó el 95 % del intervalo de confianza como límite de normalidad ⁽¹³⁾. En investigación similar en la SCA3 ⁽¹⁶⁾, se encontraron valores del índice RProm significativamente disminuidos en relación con su control, ninguno menor de 1.06 como valor límite de normalidad considerado internacionalmente para la edad ^(18,184).

La arritmia sinusal respiratoria (ASR) es utilizada como un medidor del tono vagal ⁽¹⁸⁵⁾. Diversos indicadores se han utilizado para estimar la ASR con las maniobras de respiraciones rítmicas profundas; entre ellos EIMx, RProm y análisis espectral de la banda de alta frecuencia (AF). La respuesta cardíaca durante la inspiración forzada en los enfermos de SCA2, mostró una amplitud de similares dimensiones a su control sanos, pero con incremento de la frecuencia cardíaca media. Dos mecanismos podrían explicar estos resultados: el primero obedece a la relativa conservación del control central del tono vagal y el segundo, a la retirada anormal de la influencia

inhibitoria parasimpática sobre la simpática procedente de los barorreceptores por intermedio del núcleo del tracto solitario.

Concomitante con los anteriores mecanismos se afirma, además, que la acción intensa y prolongada del neuropéptido Y en las terminales presinápticas simpáticas, podría inhibir la actividad de las fibras parasimpáticas cardíacas ⁽¹⁸⁶⁾, reduciendo su efectividad sobre el cronotropismo. Este mecanismo resultaría poco probable en los E-SCA2, pues como se muestra en la figura 3.2 y en los indicadores utilizados, se evidencia una pobre modificación de las amplitudes durante las respiraciones profundas a seis ciclos por minuto. Estos resultados indican que, como grupo, en los E-SCA2 existe una preservación de la actividad vagal cardíaca aunque con mayores niveles de sostenida actividad simpática reflejada por menores promedios de RRs.

2.4.2.2.2 Ortostasis activa

La ortostasis activa constituye una de las pruebas clínicas más utilizadas para identificar la presencia de desórdenes en la regulación del tono vascular y la frecuencia cardíaca; ello podría estar en relación con la sensibilidad demostrada de los barorreceptores, en especial los carotídeos, sobre la resistencia periférica durante esta maniobra. La posición bípeda representa un reto para el SNA que debe mantener y regular, mediante múltiples y complejos mecanismos homeostáticos, el funcionamiento estable del sistema cardiovascular ⁽¹⁸⁷⁾. Una ruptura de estos mecanismos sería reflejada en la VFC y la variabilidad de la TA.

La respuesta autonómica reguladora por la caída de la TA, como consecuencia de la ortostasis, es un incremento de la frecuencia cardíaca de 10 a 15 lpm por estimulación β -adrenérgica, un incremento hasta 10 mmHg de la TA diastólica por estimulación α -adrenérgica y ausencia o pobre modificación de la TA sistólica. La FC durante la ortostasis, comparada con la posición supina en condiciones normales, si bien no recupera los valores iniciales, queda a un nivel intermedio entre el máximo predominio simpático alcanzado (RRMin) y el basal (RRSup).

El análisis realizado confirma las diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de los indicadores que evalúan la función cronotrópica y

hemodinámica previa, durante y después de la maniobra. En su conjunto, estos índices muestran un desequilibrio funcional del sistema autonómico cardiovascular en el grupo de PS-SCA2 y E-SCA2, al compararlo con su control. Para su comprensión, se hará referencia a los cambios transitorios de los indicadores de la ortostasis activa durante cada una de estas fases.

Durante la posición supina (Figuras 3.3 y 3.6) la totalidad del lecho vascular y la presión hidrostática se encuentran al mismo nivel del corazón ⁽⁸⁷⁾, la influencia de la fuerza de gravedad sobre el sistema cardiovascular es mínima por lo que se infiere que el corazón está trabajando en condiciones hemodinámicas estables. Por tanto, las diferencias encontradas entre los grupos PS-SCA2, E-SCA2 y control no están influenciadas por la sobrecarga fisiológica que impone la posición vertical del tronco y de la cabeza. Estos resultados podrían estar relacionados con una disminución progresiva de la inhibición simpática por disminución del tono barorreflejo, probablemente por denervación, como se ha sugerido en el análisis de los resultados de la VFC en posición sentado (acápite 2.4.2.1).

Un grupo de 13 pacientes de SCA3 en posición supina, previo a la ortostasis activa, aunque con valores de FC muy similares a los E-SCA2 y un menor coeficiente de variación, no mostró diferencia significativa con su grupo control sano ⁽¹⁵⁹⁾. En contraste con los enfermos de SCA3, los E-SCA2 evidencian disfunción en la regulación autonómica aun en posición supina.

La intolerancia ortostática, entendida como la dificultad para permanecer de pie debido a la hipoperfusión cerebral causada por una disfunción del sistema nervioso ⁽¹⁸⁸⁾, es un síntoma y un signo frecuente en los E-SCA2 ⁽¹²⁻¹⁴⁾. El mantenimiento de la presión arterial estable durante los cambios posturales, requiere de cambios rápidos del sistema nervioso autónomo cardiovascular, por lo que su integridad es indispensable. La pérdida de las células postganglionares involucradas en la inervación simpática cardíaca y de los vasos periféricos pueden conllevar a la hipotensión o a la intolerancia ortostáticas ⁽¹⁸⁹⁾. Ello podría obedecer a una reducción de su efectividad o, como se alega actualmente, a un incremento de la actividad

neuronal simpática ^(188,190) que, en ambos casos, produce un cuadro clínico con similares características sugerentes de anomalías autonómicas.

El insuficiente incremento de la actividad simpática durante la ortostasis ha sido constatado en algunas enfermedades neurodegenerativas que involucran diferentes regiones del sistema nervioso autónomo. En la atrofia multisistémica y en la enfermedad de Parkinson se suelen afectar las estructuras centrales del SNA ⁽¹⁹¹⁾; por el contrario, en la diabetes mellitus, la amiloidosis ⁽¹⁹²⁾ y otras neuropatías se suelen afectar las estructuras más periféricas.

Las diferencias encontradas en el cronotropismo cardiaco durante la ortostasis puede ser consecuencia de la diversidad de respuesta cardiovascular durante el control de la TA. No se observó una caída significativa de la TAs, ni TAd en el grupo de E-SCA2, que justifique la taquicardia ortostática como respuesta barorrefleja. Sin embargo, la amplitud de la respuesta fue menos intensa probablemente en correspondencia con el grado de denervación simpática β -adrenérgica.

Recientemente se ha planteado una nueva hipótesis sobre la participación de la respuesta miogénica en la autorregulación del flujo sanguíneo. Se sostiene que la actividad miogénica es una parte integral en el proceso de autorregulación debido a que, inicialmente, conduce a una disminución de la tensión arterial media la que podría participar en el acoplamiento funcional entre el sistema hemodinámico y el sistema neural ⁽¹⁹³⁾. La integridad funcional de la musculatura vascular y el sistema nervioso simpático, podrían determinar el sentido y magnitud de la regulación hemodinámica durante la ortostasis activa.

El síndrome de taquicardia paroxística postural se caracteriza por el incremento de la frecuencia cardíaca por encima de 30 lpm durante más de cinco minutos y por la ausencia de hipotensión arterial ⁽¹⁹⁰⁾. Como fundamento neuropatológico, la teoría más aceptada es la neuropática la cual se apoya en la presencia de una neuropatía selectiva y circunscripta a las fibras simpáticas que inervan los vasos sanguíneos de la mitad inferior del cuerpo lo que compromete la vasoconstricción durante la ortostasis y, por tanto, su contribución a la homeostasis. Al mismo tiempo, suelen mantenerse indemnes las fibras simpáticas más rostrales, incluyendo las cardíacas, que inducen a una taquicardia barorrefleja durante la ortostasis ^(188,190). La taquicardia

postural promedio del grupo de E-SCA2 estuvo en los 30 Imp; sin embargo, el tiempo establecido para el diagnóstico del Síndrome de Taquicardia Postural (RRUIt mayor de cinco minutos) no fue considerado en el diseño inicial de esta investigación.

Las alteraciones del índice I30:15 en enfermos y presintomáticos de SCA2, considerando los valores internacionalmente estandarizados, confirman la existencia de anormalidad de la regulación autonómica cardiovascular parasimpática. Netravathii y colaboradores identificaron 21 de 22 enfermos de SCA con valores anormales del I30:15; de ellos, los cinco E-SCA2 que conformaron la muestra ⁽¹⁴⁾. En los sujetos presintomáticos de la enfermedad de Huntington y en los enfermos en sus estadios iniciales, el índice I30:15 no mostró diferencias con sus respectivos control.

El incremento relativo de la TAs y TAd durante la ortostasis activa observado en algunos portadores de la mutación SCA2, podría estar en relación con el fenómeno de hipersensibilidad por denervación que involucra tanto a la rama simpática como a la parasimpática cardiovascular que, ocasionalmente, puede incrementar la capacidad de respuesta hasta diez veces por encima de los límites fisiológicos ⁽⁸⁶⁾. Si bien aún no están totalmente esclarecidas las causas de este fenómeno, varias causas se han propuesto como mecanismos fisiopatológicos, entre los que resaltan: la disminución de la producción de los neurotransmisores acetilcolina y norepinefrina, el incremento de la densidad de receptores y la variación del potencial de membrana en reposo ⁽¹⁹⁴⁾. Estos mecanismos podrían incrementar el número y la capacidad de respuesta de los receptores post-sinápticos de las células efectoras.

La hipersensibilidad es una respuesta compensatoria, consecuencia de la interrupción crónica de los neurotransmisores excitatorios y los tejidos autonómicos no son la excepción. Los cambios tisulares como resultado de la muerte programada de estructuras neuronales predefinidas, al parecer se establecen años antes de aparecer las manifestaciones clínicas de la enfermedad ⁽¹⁹⁵⁾. Los hallazgos de estudios neuropatológicos ^(10,196) y neurofisiológicos ^(7,169) apoyan la hipótesis de que las neuropatías que acompañan a las SCA comprometen a las neuronas motoras del asta intermedio-lateral de la médula espinal y a los ganglios sensitivos. Estas alteraciones anatomofuncionales podrían relacionarse con la existencia de

hipersensibilidad adaptativa como consecuencia de una neurodegeneración retrógrada.

No se ha podido constatar la presencia de denervación autonómica por estudios imagenológicos en la SCA2; sin embargo, en la SCA3 se ha confirmado la presencia de diferentes grados de denervación simpática⁽²⁷⁾. Similares resultados, con empleo de la gammagrafía cardiaca con I-¹²³ metaiodobencilguanidina, también fueron encontrados en la enfermedad de Parkinson en la cual ha sido confirmada una denervación postganglionar noradrenérgica⁽¹⁹¹⁾ y su asociación con la hipotensión ortostática^(162,197). Guyton y colaboradores confirman mayor precocidad e intensidad de la denervación parasimpática sobre la simpática⁽⁸⁶⁾.

En la fase de recuperación, la respuesta cronotrópica (RRUlt) a la ortostasis, del grupo de PS-SCA2 y E-SCA2, sugiere la existencia de una hiperactividad del cronotropismo cardiaco que se distingue del grupo control y persiste durante los tres minutos de la maniobra (Figuras 3.3 y 3.6). Sin embargo, se ha considerado suficiente la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal, para el mantenimiento del tono simpático del sistema cardiovascular, aún en presencia de lesión estructural del SNA⁽⁸⁷⁾, lo que contribuye al mantenimiento de la homeostasis cardiovascular. La insuficiente actividad simpática α -adrenérgica y β -adrenérgica durante la ortostasis, como se ha descrito en la EP⁽¹⁹⁸⁾ y, por tanto, su incapacidad de incrementar el tono vasomotor, podría justificar el alto porcentaje de hipotensión ortostática descritas en la SCA2⁽¹³⁾.

Algunos reportes muestran la utilidad del análisis espectral de la VFC y de la TA durante los cambios del estado supino a las posiciones sentada⁽¹⁹⁹⁾ o bípeda⁽¹⁹⁸⁾, para identificar disfunción precoz de la regulación simpato-vagal. En la enfermedad de Parkinson se ha informado de una inadecuada modulación autonómica cardiovascular durante la ortostasis, en la que se describe un incremento de los índices espectrales relacionados con la función simpática⁽¹⁹⁸⁾.

El análisis espectral puede constituir un nuevo enfoque para la evaluación de la regulación cardiovascular en sospechosos de disfunción autonómica cardiovascular.

Sin embargo, se considera suficiente la metodología empleada en esta investigación que utiliza indicadores reportados por varios autores ⁽¹²²⁻¹²³⁾ que contribuyeron a describir y determinar el valor de los cambios transitorios de la actividad reguladora del SNA, desde la posición supina hasta minutos después de la ortostasis.

Kuroiwa y colaboradores, utilizando el cambio postural, constataron las variaciones de la FC en un grupo de enfermedades neurodegenerativas, entre las que incluyeron degeneración espinocerebelosa, AMS y EP ⁽²⁰⁰⁾. Todos los grupos presentaron pacientes con disfunción autonómica; la menos afectada fue la degeneración espinocerebelosa. Por nuestra parte, no incluimos ninguno de los indicadores utilizados por Kuroiwa, excepto el límite de 2DE de la TAs y de la DS ⁽²⁰⁰⁾.

Por otra parte, usando como únicos indicadores el I30:15 y la variabilidad de la TA en la enfermedad de Huntington, Kobal y colaboradores concluyen que existe un predominio de disfunción de la actividad parasimpática, dado fundamentalmente por un menor incremento de la FC durante la ortostasis ⁽²⁶⁾; estos resultados son similares a los aquí presentados. Dicho autor sostiene que la HO no se ha reportado en la enfermedad de Huntington ⁽²⁶⁾; sin embargo, en nuestra investigación se constataron cuatro E-SCA2 y tres PS-SCA2 con signos de HO; lo que contrasta con los que afirman que estas alteraciones sólo aparecen en estadios tardíos de la enfermedad como signo de disfunción autonómica ⁽²⁰¹⁾.

Es interesante haber constatado el aumento de la TAd por encima de 15 mmHg en ocho E-SCA2 no reportados previamente. La hipersensibilidad por denervación del sistema α y β adrenergico, asociada a una disminución de la eferencia vagal, como se ha abordado con anterioridad en esta discusión, podría explicar estos resultados. La hipertensión arterial diastólica puede constituir una primera fase de la evolución de la neuropatogénesis autonómica hacia la HO, detectada con mayor frecuencia en estadios más avanzados de la enfermedad SCA2 ⁽¹²⁾. El aumento de la actividad simpática podría estar relacionada con el incremento de la densidad de inervación simpática cardíaca, con una morfología anormal ganglionar y también, con la neuroplasticidad preganglionar simpática ⁽²⁰²⁾. Particular atención a estos posibles

eventos debe concederse al resto de los procesos neurodegenerativos lo cual podría contribuir a comprender la neuropatogénesis de las manifestaciones autonómicas.

Se ha sugerido la realización de pruebas con estimulación farmacológica para demostrar la hipersensibilidad por denervación simpática ⁽²⁰³⁾. Otros estudios indican una mayor sensibilidad y utilidad de la escintigrafía cardiaca con I¹²³-metaiodobencilguanidina para identificar la denervación postganglionar simpática, que suele ocurrir, según otros investigadores, de forma precoz e independiente de la hipotensión ortostática en la EP ^(30,191). La escintigrafía cardiaca constituye para los países subdesarrollados y para amplios sectores poblacionales, un proceder invasivo, costoso y limitado en la práctica clínica cotidiana.

2.4.2.2.3 Maniobras de Valsalva

El índice de Valsalva deviene como la variable de mayor significación clínica y funcional para evaluar la actividad parasimpática ⁽²⁰⁴⁻²⁰⁵⁾. Ese indicador depende de las aferencias y eferencias parasimpáticas vagales e involucra, además, a las influencias eferentes α -adrenérgicas para regular el tono vascular periférico. Resulta de mucha utilidad para constatar el estado de integridad de las vías eferentes α -adrenérgicas, determinar las variaciones de la TA durante cada una de las fases de la maniobra y su relación con la VFC en la que el registro de la TA, latido a latido, es de utilidad ⁽²⁰⁶⁾. Sin embargo, el IVal, per se ha resultado suficiente como integrante de la batería de indicadores para el diagnóstico de NACv ^(17,143).

La fase recuperativa de la maniobra de Valsalva, cuantificada por el índice RRUIt, describe morfologías similares en los enfermos de SCA2 y control, aunque refleja diferentes niveles de regulación cronotrópica (Figura 3.4). Se afirma que el índice RRUIt puede ser valioso para establecer un pronóstico clínico-terapéutico ⁽²⁰⁶⁾ junto con el IVal, este último como indicador sensible y específico de la influencia parasimpática ⁽²⁰⁷⁾,

De Joanna y colaboradores encontraron tres (33 %) de nueve E-SCA2 con IVal anormales, considerando como valores de referencia los sujetos normales previamente informados por otros autores e intervalos de confianza de 95 %, según

la edad. Esta autora ⁽¹³⁾ no consideró la influencia del sexo. Posteriormente otros autores, que consideraron el efecto de la edad y el sexo, identificaron seis enfermos de SCA (tres SCA1 y tres SCA3) con IVal anormales cuyos valores determinados en tres E-SCA2 resultaron normales ⁽¹⁴⁾. Se sostiene que la evaluación del IVal debe sustentarse en normas que consideren la edad y el sexo ⁽²⁰⁷⁾.

Otras enfermedades neurodegenerativas como la atrofia multisistémica y la enfermedad de Parkinson, han mostrado diferentes grados de disfunción del IVal, que van desde el 62.4 % hasta el 77,8 %, respectivamente ⁽¹³⁶⁾. Con resultados similares a los expuestos en este trabajo el IVal, en la enfermedad de Huntington, no mostró diferencias entre presintomáticos y enfermos con sus respectivos control ⁽¹³⁹⁾. La frecuencia de las alteraciones disautonómicas podría contribuir a diferenciar enfermedades neurodegenerativas con similares rasgos fenotípicos. En tal sentido se han proyectado algunos investigadores ⁽²⁰⁸⁾. Los resultados expuestos en este trabajo pueden ayudar a tales propósitos.

Las investigaciones realizadas en las SCA no han considerado el comportamiento de las variaciones dinámicas del cronotropismo cardiaco entre PS-SCA2, E-SCA2 y su control teniendo en cuenta el RRUlt. La representación gráfica de estas variaciones contribuye a constatar la tendencia y la magnitud de las desviaciones entre los grupos de estudio en función del tiempo en cada fase de la maniobra de Valsalva. La fase IV de esta maniobra se considera más dependiente del tono simpático adrenérgico cardiaco que de la resistencia vascular periférica ⁽²⁰⁹⁾ lo que hace de estos resultados, como muestra la RRUlt, congruentes con la mayor actividad simpática cardiaca compensatoria mostrada en los enfermos y presintomáticos de SCA2 respecto a su control. Por el contrario, existió una ausencia de alteraciones hemodinámicas dependientes de la inervación α -adrenérgica. El método de registro de la TA podría influir en estos resultados.

2.4.3 Relación de los índices de la VFC con los indicadores clínicos de los enfermos y presintomáticos de SCA2

Una interrogante en esta investigación fue determinar si había correlación entre el perfil de síntomas disautonómicos y la edad predictiva para el inicio de la enfermedad. Se detectó una relación entre los índices demográficos, clínicos y de la VFC de los E-SCA2, no observada en otras investigaciones ^(13,15). En general, estos resultados confirman los obtenidos por Pradhan y colaboradores ⁽¹⁵⁾ y, aunque estadísticamente significativos, muestran coeficientes de correlación con valores bajos. Como podía esperarse, no se encontró una fuerte correlación entre el índice AF y los indicadores demográficos y clínicos. Estos resultados pueden estar en relación a la ausencia o escasas manifestaciones clínicas con que cursa la disfunción autonómica cardiovascular ^(18,21,130). Es importante puntualizar que no se encontró relación significativa entre el grado de disfunción autonómica y la etapa funcional motora propuesta por Yeh y colaboradores ⁽¹⁵⁾. Lo anterior sugiere que la disfunción autonómica cardiovascular en la SCA2 puede ser una forma de presentación temprana, más que tardía como se ha mostrado en la enfermedad de Parkinson ⁽²¹⁰⁾.

Investigaciones realizadas con propósitos similares al de esta, no han encontrado correlación significativa entre los síntomas clínicos, electrofisiológicos y algunos indicadores clínicos como la edad de inicio, severidad y duración de la enfermedad, ni con la longitud de la cadena de trinucleótidos CAG ^(13,16). Tampoco fue observada correlación entre el grado de neurodegeneración y el de desmielinización, incluidos núcleos y tractos autonómicos presentes en una pequeña muestra de SCA2 ⁽¹¹⁾. En estos hallazgos puede influir el tamaño de la muestra objeto de estudio y el grado de penetrancia de la molécula de CAG mutada que codifica para la Ataxina-2, la que también puede estar influenciada por diversos factores epigenéticos ⁽²¹¹⁾.

Respecto al grupo de PS-SCA2, fue encontrada una relación positiva, al igual que en los E-SCA2, entre la longitud del CAG y la FC cuyo incremento podría monitorear el curso del estado funcional del sistema autonómico. De igual forma, el coeficiente de correlación entre tiempo estimado para el inicio de la enfermedad e índices de la VFC, corroboran la influencia del tiempo para el inicio de las primeras alteraciones en

los índices autonómicos cardiovasculares. Debe considerarse un adecuado diseño metodológico, como el propuesto en esta investigación, para controlar el efecto del tiempo sobre las variables autonómicas.

2.4.4 Valoración de la batería de evaluación de la función autonómica cardiovascular en los grupos de estudios

Las enfermedades neurodegenerativas de causas hereditarias se caracterizan por la pérdida progresiva y programada de grupos neuronales y la SCA2 no es la excepción (10-11,46-47). Ello podría explicarse porque la disfunción de los órganos diana puede iniciarse en cualquier etapa de la vida sin que sea evidente por el examen físico neurológico. Existe, por tanto, un periodo de latencia subclínica en la esfera somática (PS-SCA2) y autonómica (sin síntomas autonómicos) como la mostrada en esta investigación. Resulta de marcado interés clínico-terapéutico la identificación de signos de disfunción autonómica pues resulta, por un lado, el momento propicio para implementar las medidas preventivas o terapéuticas con el objetivo de disminuir o retardar el efecto nocivo de las disautonomías y, por otro, permite evaluar de forma objetiva la evolución y el efecto de futuras variantes terapéuticas sobre la enfermedad.

Informes sobre estudios neurofisiológicos han mostrado alteraciones sugerentes de lesiones mielínicas y axonales en los niveles centrales y periféricos de las estructuras somáticas, tanto de los E-SCA2 como de los PS-SCA2 (6-8). Otras investigaciones han discutido la importancia de evaluar la función autonómica en diferentes subtipos de SCA (13,15), en los cuales se han encontrado signos objetivos de disfunción autonómica. Sin embargo, sus resultados no son resumidos usando criterios cuantitativos del grado de participación autonómica. La mayoría de los estudios sobre el tema, con una excepción (14), incluyen un número reducido de pacientes.

Esta investigación confirma la existencia de disfunción autonómica cardiovascular en la SCA2 que involucra ambas ramas del SNA, descrita por otros investigadores (13,15). No obstante, no se había determinado hasta ahora la existencia de una **neuropatía**

autonómica cardiovascular en una amplia muestra de E-SCA2, utilizando la calificación de una batería de pruebas reflejas bien establecidas ^(17-20,31).

Esta investigación constató 40 (72,7 %) enfermos con algún grado de disfunción autonómica cardiovascular versus 15 sin alteraciones. Otros autores han informado un 100 % de su muestra con signos autonómicos utilizando una batería de pruebas cardiorreflejas ⁽¹³⁻¹⁴⁾. Las diferencias podrían estar en relación con el tamaño ⁽¹³⁾ y heterogeneidad molecular de las muestras utilizadas ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. En el grupo de enfermos predominó la disfunción de ambas ramas, calificada como mixta. La afectación aislada de la rama Ps fue escasa y menor que la correspondiente a la rama S. Estos resultados están en correspondencia con lo planteado en acápites anteriores en los cuales se evidencia compromiso tanto Ps como S, con probable afectación inicial de las fibras Ps en los E-SCA2.

La intensidad o grado de NACv identificado en los enfermos se calificó, en su mayoría, como ligera, seguido por la NACv establecida y severa, que afecta tanto a las ramas S como a las Ps, aunque el 80 % clasificó como mixta. Recientemente, Netravathi y colaboradores ⁽¹⁴⁾, lograron identificar y calificar la totalidad de 14 pacientes con SCA, con algún grado de disautonomía cardiaca; cinco de ellos molecularmente diagnosticados como SCA2: uno en fase ligera o incipiente, tres con disautonomía establecida y el otro en su fase severa. Las calificaciones consideradas estarían relacionadas con el riesgo potencial que trae consigo la presencia de NACv.

Un análisis de los sujetos presintomáticos indica que, como grupo, sus indicadores son diferenciables del control, lo que sugiere que existe una disfunción autonómica cardiovascular. Un estudio más detallado pudo confirmar la presencia de NACv, resultado que no ha sido reportado internacionalmente. Once de los 13 PS-SCA2 afectados presentaron una disfunción autonómica calificada como *ligera*. La presencia de alteraciones de la VFC en la etapa premotora de la SCA2, podría considerarse como un biomarcador diagnóstico y de evolución para los PS-SCA2. Un biomarcador autonómico, junto con otros ya establecidos en los PS-SCA2, potenciaría las herramientas que caracterizan a este grupo de sujetos que serán objeto de futuros ensayos terapéuticos.

Existe una diversidad de síntomas, signos y complicaciones cardiovasculares asociados a la presencia de NACv ^(20,134). En esta entidad la disminución de la capacidad física, la intolerancia al ejercicio y los signos de hipotensión e hipertensión arteriales constituyen las manifestaciones más frecuentes. Sin embargo, la cardiopatía isquémica, el infarto del miocardio y la muerte súbita son las complicaciones más peligrosas de la NACv ⁽¹³⁴⁾. Otras consecuencias pueden ser el fallo cardiaco, la taquicardia y la fibrilación ventricular, las que constituyen riesgos potencialmente peligrosos en sujetos portadores que reciben algún tipo de tratamiento quirúrgico. Se afirma que existe un incremento de la labilidad intraoperatoria que está relacionado con las alteraciones vasomotoras y la hipotermia en sujetos con algún grado de disautonomía ^(17,20).

Lo anterior sugiere que los pacientes y portadores de la mutación SCA2 se suman al grupo de enfermedades neurodegenerativas portadoras de una NACv, en las que debe tenerse en cuenta una atención médica con percepción de los riesgos potenciales que se derivan de la presencia de esta disfunción autonómica.

Una evaluación integral del espectro clínico utilizando una batería completa para el diagnóstico de la NACv, con una muestra amplia de sujetos en diferentes estadios de la enfermedad, no había sido previamente constatada en ninguno de los subtipos de SCA cuyos resultados devienen de particular importancia pues contribuirán a establecer diferencias fenotípicas entre las SCA que muestran similar cuadro clínico ^(64,169,212) o entre un grupo de entidades neurodegenerativas con amplio espectro de manifestaciones disautonómicas como la enfermedad de Parkinson y la atrofia multisistémica, que comparten con las SCA2 similares alteraciones estructurales ^(37,213), fenotípicas ⁽²¹⁴⁾ y probablemente no tan infrecuentes mutaciones mendelianas ^(49,214-215).

En los E-SCA2 y PS-SCA2 se ha demostrado la presencia de neuropatía axonal somática al nivel periférico ⁽⁶⁻⁷⁾; estos nervios contienen las delgadas fibras amielínicas y mielínicas autonómicas, que resultarían lesionadas. Otros autores identifican la gangliopatía ⁽¹⁰⁾ como la causa periférica que podría justificar los trastornos autonómicos, aunque se ha notificado una estrecha asociación de la

neuropatía somática periférica y la neuropatía autonómica ⁽¹⁹²⁾. Sundkvist afirma que la disfunción parasimpática y la gangliopatía pueden ser independientes de la neuropatía periférica ⁽²¹⁶⁾. Los resultados antes descritos pueden ser consecuencia de la neurodegeneración programada de las células ganglionares al nivel periférico, junto con otras estructuras centrales espinobulbares.

La caracterización del patrón fenotípico de la neuropatía autonómica tiene particular importancia en la contribución para establecer un diagnóstico oportuno de la enfermedad subyacente. Wang y colaboradores afirman que el diagnóstico de la amiloidosis fue demorado en pacientes que no presentaron fallo autonómico y fue posible identificar sólo cuatro (6 %) de ellos con polineuropatía, sin fallo autonómico generalizado aunque, para establecer el diagnóstico, añadieron la prueba de reflejo axónico sudomotor (conocida como QSART: “Quantitative Sudomotor Autonomic Reflex Testing”) y la escala de intensidad autonómica conjunta (conocida como CASS: “Composite Autonomic Scoring Scale”) ⁽²⁰¹⁾.

Goldstein y colaboradores consideran que la frecuencia de los indicadores humorales de disfunción autonómica podrían contribuir a diferenciar la gangliopatía autonómica autoinmune del fallo autonómico puro ⁽²¹⁷⁾. Estos indicadores humorales, junto con los de la VFC y de la TA, durante las maniobras estándares cardiorreflejas, podrían fortalecer el diagnóstico diferencial ante la gran heterogeneidad clínica de las SCA.

Estudios neuropatológicos en la SCA2 han constatado la presencia de lesiones estructurales a nivel de: hipotálamo, bulbo encefálico, NTS, médula espinal y cerebelo ^(11,49), además del núcleo motor dorsal del vago y de las fibras simpáticas cardíacas ⁽⁴⁹⁾. Estas estructuras ejercen influencia o forman parte de los centros reguladores de la actividad autonómica cardíaca. Considerando lo anteriormente expuesto, es posible explicar la expresión fenotípica autonómica de los portadores del gen mutado de la SCA2, aunque también se han constatado signos de neuropatía somática periférica, predominantemente sensitiva, de miembros inferiores en el 45,2 % de PS-SCA2. Estos signos se desplazan hacia las fibras motoras durante la etapa de E-SCA2 ⁽⁸⁾, lo que sugiere la existencia de lesiones postganglionares de tipo simpática, como se ha planteado en la EP ⁽¹⁹⁷⁾.

Una reciente investigación realizada en pacientes con la enfermedad de Machado-Joseph (SCA3) por medio de la respuesta simpática de la piel ⁽¹⁵⁵⁾, ha sugerido que los pacientes con un fenotipo polineuropático eran propensos a presentar disfunción autonómica, en la que podrían estar involucradas tanto las vías centrales como las periféricas del SNA, lo cual también es posible plantear en las SCA2, aunque deben diseñarse nuevas investigaciones con tales propósitos.

Estudios anatomopatológicos en pacientes con enfermedad de Parkinson ⁽²¹⁸⁾ han revelado que el proceso neurodegenerativo subyacente no ocurre de forma aleatoria, sino que sigue una secuencia predeterminada, mostrada por los cambios topográficos característicos que se inician en el tallo cerebral a nivel del núcleo dorsal del vago y pasan por varias etapas antes de que se manifiesten los primeros síntomas somáticos de la enfermedad.

Debemos señalar que los sujetos presintomáticos refieren manifestaciones autonómicas y muestran signos de NACv que involucran a los sistemas parasimpático y simpático. Este cuadro clínico persiste durante el resto de las etapas motoras (E-SCA2) y, por tanto, el cuadro disautonómico descrito podría ser expresión del deterioro de estructuras nerviosas genéticamente predefinidas que se expresan desde la etapa PS-SCA2, análogo a las etapas descritas por Braak y colaboradores en la EP ⁽²¹⁸⁻²¹⁹⁾.

El diseño de esta investigación no permite determinar una posible patogénesis central presente en la atrofia multisistémica ni una génesis periférica como aparece en la diabetes mellitus y en el fallo autonómico puro, de modo que, con los resultados mostrados, sólo es posible afirmar que los portadores de la mutación de SCA2 presentan signos de NACv predominantemente mixta, con magnitud variable, aún desde la etapa premotora de la enfermedad.

Existen varias pruebas específicas y sensibles para la evaluación del SNA, que podrían en su conjunto contribuir al diagnóstico topográfico de la disautonomía cardiovascular en las SCA2. Las pruebas sudomotoras, aunque requieren de tecnología específica no ampliamente disponible, pueden brindar información sobre

el estado funcional de las fibras simpáticas colinérgicas postganglionares, mediante la estimulación química de las glándulas sudoríparas ecrinas. Para explorar esta sección nerviosa se cuenta con la prueba del reflejo axónico motor cuantitativo (QSART, por sus siglas en inglés) y la prueba cuantitativa directa e indirecta de la función sudomotora (QDIRT, por sus siglas en Inglés)⁽²⁰⁴⁾.

La actividad simpática postganglionar puede evaluarse mediante la determinación de los niveles de noradrenalina plasmática durante la ortostasis que suelen encontrarse disminuidos en lesiones de ese grupo neuronal, aunque el tiempo de latencia de la TA (dependiente de fibras α -adrenérgicas) durante la maniobra de Valsalva y el registro de TA continua, se ha recomendado para la evaluación de lesiones disautonómicas periféricas ^(206,220). De aquí se infiere la importancia que se les concede a los registros simultáneos de la TA y VFC durante las maniobras activas que, además, evalúan la sensibilidad barorrefleja.

Se ha considerado a la escintografía cardiaca como uno de los métodos más sensibles, incluso superior a las pruebas cardiorreflejas ⁽²²¹⁾, para detectar el estado funcional de las fibras simpáticas, por medio de la captación de sustancias radioactivas como la I¹²³-Metaiodobencilguanidina ⁽²²²⁾, C¹¹ Hidroxiepinefrina ⁽²²³⁾ o 6-F¹⁸-Fluorodopamina ⁽²²⁴⁻²²⁵⁾. Se ha demostrado la contribución de este método para detectar la denervación simpática cardiaca en la enfermedad de Parkinson y se resalta su utilidad para establecer el diagnóstico diferencial entre enfermedades neurodegenerativas con síntomas similares ^(221-222,225).

La inactividad física y, como consecuencia, el descondicionamiento están asociados a desórdenes en los mecanismos de regulación cardiovascular. Se han desarrollado investigaciones en estado de microgravedad que simulan los estados de hipocinesia en una persona encamada ⁽²²⁶⁻²²⁸⁾ las que han permitido una mejor comprensión de los efectos del descondicionamiento cardiovascular.

El término descondicionamiento o síndrome de desuso ⁽²²⁹⁾ es empleado desde el punto de vista fisiológico para describir los fenómenos asociados a la inactividad y el desuso muscular. El diccionario médico ⁽²³⁰⁾ lo define como “el nivel de inactividad

física o entrenamiento”. Teniendo en cuenta lo anterior, este estado es considerado como un factor que contribuye a una variedad de condiciones médicas ampliamente abordadas en la literatura científica ^(227,231).

El estado de microgravedad prolongada provoca un daño progresivo de la función muscular con la consecuente disminución de la capacidad física, además de la hipovolemia y el descondicionamiento cardiovascular ^(227,232). La presencia de taquicardia ortostática es un signo frecuente en el descondicionamiento por inactividad ^(228,233), aunque se afirma que no es la única causa ⁽²³³⁾.

El descondicionamiento por inmovilidad puede presentarse como una complicación secundaria en el paciente atáxico ⁽²³⁴⁾. Los sujetos incluidos en esta investigación, de los cuales ninguno estuvo confinado físicamente, provienen del CIRAH, provincia de Holguín, donde reciben un programa integral rehabilitador de forma periódica ⁽²³⁵⁾. Se han determinado avances significativos en el cuadro clínico neurológico en E-SCA2 ⁽²³⁵⁻²³⁶⁾ y otras SCA ⁽²³⁶⁻²³⁷⁾ sometidos a entrenamiento aeróbico sistemático. Además, se han constatado, en modelos de animales transgénicos, cambios significativos en la función motora y en la histología del cerebelo, como consecuencia del entrenamiento aeróbico moderado, en contraste con los animales inactivos ⁽²³⁸⁾. El impacto físico-psíquico del programa rehabilitador en los E-SCA2 resulta muy alentador como vía terapéutica paliativa.

El efecto de la actividad física aeróbica sistemática sobre la salud y en especial para prevenir las enfermedades cardiovasculares, se ha abordado con amplitud ⁽²³⁹⁾. Ella se considera efectiva para prevenir, en los sujetos sometidos a la microgravedad, la disminución de la capacidad de trabajo, la caída de la actividad parasimpática y el incremento de la resistencia venosa periférica ⁽²⁴⁰⁾. Ante la ausencia de una terapia curativa de la SCA2, la rehabilitación física se erige actualmente como la actividad más prometedora para retrasar el curso progresivo de la enfermedad y en especial de sus manifestaciones autonómicas.

Los resultados de esta investigación confirman la existencia de disfunción autonómica cardiovascular en los portadores de la mutación SCA2, mediante el

análisis de la VFC y de la TA. Se señala la necesaria inclusión de las pruebas neurofisiológicas autonómicas para una completa evaluación neurológica en este grupo de sujetos. La constatación de una neuropatía autonómica cardiovascular en los presintomáticos de SCA2, junto con otras evidencias neurofisiológicas de disfunción del sistema nervioso central ^(36,57,241) y periférico ⁽⁷⁻⁸⁾, informadas por investigadores cubanos, constituyen herramientas de inestimable valor clínico, terapéutico y académico que pudieran ser extensivas al estudio de otras enfermedades neurodegenerativas.

3. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

3.1 Conclusiones

- En los enfermos y presintomáticos de SCA2 se producen afectaciones del sistema nervioso autónomo que se reflejan en síntomas, los cuales predominan en los sistemas gastrointestinal y urinario, en la esfera sexual y, aunque con menor frecuencia, provocan trastornos tanto en la termorregulación como en los reflejos pupilares.
- La afectación autonómica potencialmente más peligrosa, que involucra el control de la actividad cardiovascular, no se percibe ni se manifiesta con síntomas; sin embargo, dicha afectación está presente con una frecuencia y severidad que guarda relación con algunos de los principales indicadores clínicos empleados para definir las fases de la enfermedad.
- Los indicadores de la función autonómica cardiovascular muestran mejor correlación con el tiempo de evolución de la enfermedad y con el tiempo estimado para enfermar (en el caso de los presintomáticos de SCA2) que con el resto de las variables clínicas tradicionalmente utilizadas.
- Los indicadores autonómicos cuantitativos que caracterizan las respuestas cardiorreflejas en estado de reposo y durante la realización de maniobras activas, resultan útiles para evaluar el curso progresivo de la ataxia espinocerebelosa tipo 2.
- El empleo de una batería de pruebas no invasivas, sencillas, cuantitativas, reproducibles, baratas y factibles de aplicar en diversos lugares, constituye un procedimiento que es capaz de evidenciar la afectación de la integridad anatómico-funcional de las vías autonómicas cardiovasculares, lo que permite introducir un medio diagnóstico muy poderoso para conocer su evolución y personalizar la

atención médica y para valorar el uso de medidas paliativas que se implementen en los pacientes y presintomáticos de SCA2.

- La presencia de afectación autonómica cardiovascular en presintomáticos de SCA2, permite considerar a sus indicadores entre los biomarcadores mejor definidos, menos complejos y costosos de detectar. Esto lo sitúa entre aquellos que tienen mayores posibilidades de uso en futuras investigaciones, tanto en pacientes como en sujetos con signos clínicos tempranos de enfermedades neurodegenerativas tales como: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ataxias autosómicas dominantes mediadas por poliglutaminas y atrofia multisistémica, entre otras.
- La existencia de una neuropatía autonómica cardiovascular de grado variable en pacientes y presintomáticos de SCA2, debe constituir un llamado de alerta para los profesionales involucrados en la asistencia médica. Si bien para la evaluación de este trastorno se requiere como mínimo un electrocardiógrafo y un esfigmomanómetro, en nuestro medio están creadas las condiciones para su generalización utilizando tecnología y programas informáticos nacionales.

3.2 Recomendaciones

- Incorporar, de manera sistemática en la práctica neurológica, la evaluación periódica del sistema nervioso autónomo cardiovascular en presintomáticos y enfermos de SCA2, aplicando la batería de pruebas clínicas y neurofisiológicas establecidas en esta investigación.
- Incorporar nuevos métodos de evaluación funcional en la SCA2 que contribuyan a determinar el sitio de lesión del sistema nervioso autónomo, teniendo en cuenta las etapas clínicas por las que transita la enfermedad.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Velázquez L, Sánchez G, Santos N, Almaguer L, Escalona K, Rodríguez R y col. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguín. *Neuroscience Letters* 2009;454:157-60.
- 2 Manto M. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005(4):2-6.
- 3 Velázquez L. Introducción al estudios de las Ataxias hereditarias. En: Velázquez P, editor. *Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad*. Primera ed. Holguín 2008. p. 50-6.
- 4 Orozco G, Nodarse F, Cordovés S, Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology* 1990;40:1369-75.
- 5 Lastre I, Rub U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum* 2007:1-10.
- 6 Velázquez L, Rodríguez R, Canales N, Sanchez G, Fernandez J, Montero J y col. Progression markers of Spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. *J Neurol Sci* 2010;290(1-2):22-6.
- 7 Velázquez L, Rodríguez R, Medrano J, Sánchez G, Canales N, Torres C y col. Electromyographic pattern in patients and asymptomatic carriers of the SCA2 mutation. *Rev Neurol* 2009;49(1):55-6.
- 8 Velázquez L, Sánchez G, Canales N, Rodríguez R, Rodríguez J, Almaguer L y col. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci* 2007(263):158-64.
- 9 Seifried C, Velazquez-Perez L, Santos- Falcon N, Abelec M, Ziemanna U, Almaguer L y col. Saccade Velocity as a Surrogate Disease Marker in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Ann NY Acad Sci* 2005;1039:524-27.
- 10 Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* 1999;(97):306-10.
- 11 Gierga K, Burk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C y col. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol* 2005;109(6):617-31.
- 12 Sanchez-Cruz G, Velazquez-Perez L, Gomez-Pena L, Martinez-Gongora E, Castellano-Sanchez G, Santos-Falcon N. Dysautonomic features in patients with Cuban type 2 spinocerebellar ataxia. *Rev Neurol* 2001;33(5):428-34.

- 13 De Joanna G, De Rosa A, Salvatore E, Castaldo I, De Luca N, Izzo R y col. Autonomic nervous system abnormalities in spinocerebellar ataxia type 2: A cardiovascular neurophysiologic study. *J Neurol Sci* 2008;275:60-3.
- 14 Netravathi M, Sathyaprabha TN, Jayalaxmi K, Datta P, Nirmala M, Pal PK. A comparative study of cardiac dysautonomia in autosomal dominant spinocerebellar ataxias and idiopathic sporadic ataxias. *Acta Neurol Scand* 2009;120(3):204-9.
- 15 Pradhan C, Yashavantha B, Pal P, Sathyaprabha T. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand* 2007;117:337-42.
- 16 Yeh T, Lu C, Wu Chou Y, Chong C, Wu T, Han N. Autonomic Dysfunction in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol* 2005;62:630-6.
- 17 Vinick A, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007(115):387-97.
- 18 Boulton A, Vinick A, Arezzo C, Bril V, Feldman E, Freeman R y col. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- 19 Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8(5):491-8.
- 20 Vinick A, Erbas T. Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Diagnosis and Management. *Current Diabetes Reports* 2006;6:424-30.
- 21 Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A y col. Prediction of Mortality Using Measures of Cardiac Autonomic Dysfunction in the Diabetic and Nondiabetic Population. *Diabetes Care* 2008;31:556-61.
- 22 Low PA, Ångstrom JW. Trastorno del Sistema Nervioso Autónomo. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Mexico: McGraw Hill; 2006. p. 2673-79.
- 23 Tada M, Onodera O, Tada M, Ozawa T, Piao Y, Kakita A y col. Early Development of Autonomic Dysfunction May Predict Poor Prognosis in Patients with Multiple System Atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:256-60.
- 24 Allan L, Ballard CG, Allen J, Murria A, Davidson AW, McKeith IG y col. Autonomic dysfunction in dementia. *Neurosurg Psychiatry* 2007;78:671-77.
- 25 Andrich J, Schmitz T, Saft C, Postert T, Kraus P, Epplen JT y col. Autonomic nervous system function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):726-31.
- 26 Kobal J, Meglic B, Mesec A, Peterlin B. Early sympathetic hyperactivity in Huntington's disease. *Eur Neurol* 2004;11:842-8.
- 27 Kazuta T, Hayashi M, Shizu T, Iwasaki A, Nakamura S, Hirai S. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease assessed by iodine-123-labeled

- metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Clin Auton Res* 2000;10:111-5.
- 28 Kuriyama N, Mizuno T, Lida A, Watanabe Y, Nakagawa M. Autonomic nervous evaluation in the early stage of olivopontocerebellar atrophy. *Auton Neurosci* 2005(123):87-93.
- 29 Hale L, Nukada H, Du Plessis L, Peebles K. Clinical screening of autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Physiother Res Int* 2009;14(1):42-5.
- 30 Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuk M y col. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:2425-32.
- 31 Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15(4):855-88.
- 32 Lee S, Chae Y, Kim SN, Kim SY, Park JY, Kwark YR y col. Short term effects by acupuncture to SP3 on the autonomic blood flow control. *Neurol Res* 2010;32(Suppl 1):37-42.
- 33 Audette JF, Jin YS, Newcomer R, Stein L, Duncan G, Frontera WR. Tai Chi versus brisk walking in elderly women. *Age Ageing* 2006;35(4):388-93.
- 34 England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA y col. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review) 2009;72(2):177-84.
- 35 AAN-subcommittee. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46(3):873-80.
- 36 Velázquez L, Sánchez G, Canales N, Rodríguez R, Rodríguez J, Almaguer L y col. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 2009;120:632-5.
- 37 Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010;9:885-94.
- 38 Matilla-Deñás A, Sánchez I, Corral-Juan M, Dávalos A, Alvarez R, Latorre P. Cellular and Molecular Pathways Triggering Neurodegeneration in the Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum* 2010;9(2):148-66.
- 39 Silveira I, Miranda C, Guimaraes L, Moreira MC, Alonso I, Mendonca P. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)_n allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol* 2002;59(4):623-9.
- 40 Gispert S, Twells R, Orozco G, Brice A, Wever J, Heredero L. Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome. *Nature Genet* 1993;4:295.
- 41 Ng H, Pulst SM, Huynh DP. Ataxin-2 mediated cell death is dependent on domains downstream of the polyQ repeat. *Exp Neurol* 2007;208(2):207-15.

- 42 Gatchel J, Zoghbi H. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nature Reviews* 2005;6:743-55.
- 43 Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol* 2008;115:71-86.
- 44 Pulst S, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velázquez L. Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain* 2005;128:2297-303.
- 45 Nechiporuk T, Huynh DP, Figueroa K, Sahba S, Nechiporuk A, Pulst SM. The mouse SCA2 gene: cDNA sequence, alternative splicing and protein expression. *Hum Mol Genet* 1998;7:1301-9
- 46 Koeppen AH. The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum* 2005;4(1):62-73.
- 47 Orozco G, Estrada R, Perry T, Arana J, Fernandez R. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989;93 37-50.
- 48 Rüb U, Burk K, Schols L, Brunt ER, de Vos RA, Diaz GO y col. Damage to the reticulotegmental nucleus of the pons in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Neurology* 2004;63(7):1258-63.
- 49 Yomono HS, Kurisaki H, Hebisawa A, Sakiyama Y, Saito Y, Murayama S. An autopsy case of SCA2 with Parkinsonian phenotype. *Rinsho Shinkeigaku* 2010;50(3):156-62.
- 50 Della Nave R, Ginestroni A, Tessa C, Salvatore E, De Grandis D, Plasmati R y col. Brain white matter damage in SCA1 and SCA2. An in vivo study using voxel-based morphometry, histogram analysis of mean diffusivity and tract-based spatial statistics. *NeuroImage* 2008;43(1):10-9.
- 51 Lipinski M, Yuan J. Mechanisms of cell death in polyglutamine expansion diseases. *C Opin Pharmacol* 2004;4:85–90, Satterfield T, Pallanck L. Ataxin-2 and its Drosophila homolog, ATX2, physically assemble with polyribosomes. *Hum Mol Genet* 2006;15:2523-32.
- 52 Matilla D, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 2006;129:1357-70.
- 53 Trouillas P, Tkayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, K W y col. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 1997;145:205-11.
- 54 Schmitz-Hubsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C y col. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:1717-20.

- 55 Velázquez L, Fernández J, Díaz R, Pérez R, Canales N, Sánchez G y col. Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. *J Neurol* 2006;253:1165-9.
- 56 Durr A, Smadja D, Cancel G, Lezin A, Stevanin G. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain* 1995;118(6):1573-81.
- 57 Velazquez L, Diaz R, Perez-Gonzalez R, Canales N, Rodriguez-Labrada R, Medrano J y col. Motor decline in clinically presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *PLoS One* 2009;4(4):e5398.
- 58 Visser M, Marinus J, Stiggelbout A, Jacobus J, Hilten V. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19(11):1306-12.
- 59 Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalize Autonomic Failure. *Mayo Clin Proc* 1993;68(8):748-52.
- 60 Martí-Martínez S, Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Turpín-Fenoll L, Martín-Estefanía C, Leiva-Santana C. Versión española del test perfil de síntomas autonómicos. *Rev Neurol* 2009;49:577-80.
- 61 Abele M, Burk K, Andres F, Topka H, Laccione F, Bosch S y col. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1997;120(12):2141-8.
- 62 Medrano J, Velázquez L, Canales N, Rodríguez R, González Y. Electroneurografía de nervios craneales en ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol* 2009;49(5):278-79.
- 63 Schöls L, Linnemann C, Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: Spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum* 2008:198-203.
- 64 Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology : a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 2007;254(10):1384-89.
- 65 Perretti A, Santoro L, Lanzillo B, Filla A, De Michele G, Barbieri F y col. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: multimodal electrophysiological study and comparison between SCA1 and SCA2 patients. *J Neurol Sci* 1996;142:45-53.
- 66 Velázquez P, Seifried C, Santos-Falcon N, Abele M, Ziemann U, Ziemann U y col. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 2004;56:444-7.
- 67 Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rub U, Nolte D y col. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology* 2006;67:1966-72.

- 68 Boesch S, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Höggl B, Poewe W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2006;21:1751-4.
- 69 Reynaldo-Armiñán RD, Reynaldo-Hernández R, Paneque-Herrera M, Prieto-Ávila L, Pérez-Ruiz E. Trastornos mentales en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol* 2002;35:818-21.
- 70 Cortelli P, Lombardi C. Sleep and autonomic nervous system dysfunction. En: Guilleminault C, editor. *Handbook of Clinical Neurophysiology Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders*. Edinburgh: Elsevier; 2005. p. 343-44.
- 71 Storey E, Forrest S, Shaw J, Mitchell P, Gardner R. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical features of a pedigree displaying prominent frontalexecutive dysfunction. *Arch Neurol* 1999;56:43-50.
- 72 Le Pira F, Zappala G, Saponara R, Domina E, Restivo D, Regio E y col. Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *J Neurol Sci* 2002;201:53-7.
- 73 Le Pira F, Giuffrida S, Maci T, Marturano L, Tarantello R, Zappalà G y col. Dissociation between motor and cognitive impairments in SCA2: Evidence from a follow-up study. *J Neurol* 2007;254:1455-6.
- 74 Nozdrachev AD, Kotel'nikov SA, Mazhara YP, Naumov KM. A View of the Cardiac Rhythm Control: Intrinsic Regulation. *Hum Physiol* 2005;31(2):221-32.
- 75 Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 2003;30:183-96.
- 76 Moreira TS, Sato MA, Takakura AC, Menani JV, Colombari E. Role of pressor mechanisms from the NTS and CVLM in control of arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289(5):R1416-25.
- 77 Ashworth-Preece M, Krstew E, Jarrott B, Lawrence AJ. Functional GABAA receptors on rat vagal afferent neurones. *Br J Pharmacol* 1997;120(3):469-75.
- 78 Gabella G. Sistema Cardiovascular. En: Williams PL, editor. *Anatomía de Gray*. Madrid: Harcourt; 2001. p. 1493-590.
- 79 Jordan D. Vagal control of the heart: central serotonergic (5-HT) mechanisms. *Exp Physiol* 2005;90(2):175-81.
- 80 Taylor EW, Al-Ghamdi MS, Ihmied IH, Wang T, Abe AS. The neuratomical basis of central control of cardiorespiratory interactions in vertebrates. *Exp Physiol* 2001;86(6):771-6.
- 81 Berntson G, Cacioppo JT, Grossman P. Whither vagal tone. *Biological Psychol* 2007;74:295-300.
- 82 Estévez M. Visión actualizada del Sistema Nervioso Autónomo. [Citado 2007]. Disponible en http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:vision_actualizada_del_sistema_nervioso_autonomo&rev=2007;11927976.

- 83 Iversen S, Iversen L, Saper C. The Autonomic Nervous System and the Hypothalamus. En: Kandel E, Schwartz J, Jessell T, editors. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 961-82.
- 84 Rohkamm R. Autonomic Nervous System En: Rohkamm R, editor. Color Atlas of Neurology. New York: Thieme; 2004. p. 147-50.
- 85 Romper AH, Samuels MA. Disorders of the Autonomic Nervous System, Respiration, and Swallowing. En: Romper AH, Samuels MA, editors. Adams & Victor's Principles of Neurology. 9th ed. Boston: McGraw-Hill; 2009.
- 86 Guyton AC, Hall J. The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla. En: Guyton AC, Hall J, editors. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2006. p. 748-60.
- 87 Guyton AC, Hall J. Nervous Regulation of the Circulation, and Rapid Control of Arterial Pressure. En: Guyton AC, Hall J, editors. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2006. p. 204-15.
- 88 Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. Cardiovasc Res 2006;70(1):12-21.
- 89 Guyton AC, Hall J. Rhythmical Excitation of the Heart. En: Guyton AC, Hall J, editors. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2006. p. 117-21.
- 90 Salazar L. Principio de la neurotransmisión en el sistema nervioso. En: Morón F, Levy M, editors. Farmacología General. La Habana: Ciencias Médicas; 2002. p. 103-4.
- 91 Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Crossman PG, Kaufmann PG, Malik M y col. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretative caveats. Psychophysiology 1997;34:623-48.
- 92 Sztajzel J. Heart rate variability: A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly 2004;134:514-22.
- 93 Armour J. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. Exp Physiol 2008;93(2):165-76.
- 94 Iglesias JC, Estévez M. Regulación del Sistema Cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo [citado 2008]. Disponible en: http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:regulacion_autonomica_cardiovascular&rev=1208101264.
- 95 Batulevicius D, Skripka V, Pauziene N, Pauza D. Topography of the porcine epicardiac nerve plexus as revealed by histochemistry for acetylcholinesterase. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2008;138:64-75.
- 96 Abboud F. An Intrinsic Cardiac Adrenergic System Can Regulate Cardiac Development and Function. J Clin Invest 1996;98(6):1275-76.

- 97 Huang MH, Bahl JJ, Wu Y, Hu F, Larson DF, Roeske WR y col. Neuroendocrine properties of intrinsic cardiac adrenergic cells in fetal rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(2):H497-503.
- 98 Dietrichs E. Clinical manifestation of focal cerebellar disease as related to the organization of neural pathways. *Acta Neurol Scand* 2008;188(Suppl):6-11.
- 99 Barman S, Gebber G. The posterior vermis of the cerebellum selectively inhibits 10-Hz sympathetic nerve discharge in anesthetized cats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297(11):R210-7.
- 100 Çavdar S, San T, Aker R, Sehirli Ü, Onat F. Cerebellar connections to the dorsomedial and posterior nuclei of the hypothalamus in the rat. *J Anatom* 2001;198:37-45.
- 101 Rocha I, Gonçalves V, Bettencourt M, Silva-Carvalho L. Effect of stimulation of sublobule IX-b of the cerebellar vermis on cardiac function. *Physiol Res* 2008;57(5):701-7.
- 102 Zhu J, Yung W, Kwok-Chong C, Chan Y, Wang J. The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Res Rev* 2006;52(1):93-106.
- 103 Arushanyan EB, Baida OA, Mastiyagin SS, Popov AV. Significance of Chronotypic Specificity of Healthy Individuals for the Variability of Cardiac Rhythm. *Hum Physiol* 2006;32(2):193-6.
- 104 Bozhokin SV, Shchenkova IM. Analysis of the Heart Rate Variability Using Stress Tests. *Hum Physiol* 2008;34(4):461-7.
- 105 Machado A. Optimización de los métodos para estudiar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y su aplicación a grupos de sujetos sanos y enfermos [Tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas, Biología Animal y Hunama]. Ciudad de la Habana: Universidad de la Habana; 2008.
- 106 Baevskii RM. Analysis of Heart Rate Variability in Space Medicine. *Hum Physiol* 2002;28(2):202-13.
- 107 Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *CPER* 2002;6:245-9.
- 108 Estévez M. Enfoque Sistémico del Estrés. La Habana.Cuba: Ed Hospital Militar Docente "Dr. Carlos J. Finlay.MINFAR; 1995
- 109 Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *A N E* 2005;10(1):88-101.
- 110 Montes-Brown J, Sánchez-Cruz G, Garcia A, Baéz M, Velázquez-Pérez L. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta Neurol Scand* 2009;122(5):329-35.
- 111 Estévez M, Iglesias JC, Villar C, Manso R. Neuropatía vegetativa cardíaca. *Saude para Todos* 1996(7):31-5.

- 112 Baevskii RM, Berseneva AP, Bersenev EY, Eshmanova AK. Use of Principles of Prenosological Diagnosis for Assessing the Functional State of the Body under Stress Conditions as Exemplified by Bus Drivers. *Hum Physiol* 2009;35(1):34-42.
- 113 Chermnykh NA, Igoshina NA, Roshchevskii MP. Functional Capacity of the Cardiovascular System of Elderly People as Estimated by Heart Rate Variability. *Hum Physiol* 2008;34(1):54-8.
- 114 Kobayashi H, Ishibashi K, Noguchi H. Heart rate variability; an index for monitoring and analyzing human autonomic activities. *Appl Human Sci* 1999;18(2):53-9.
- 115 Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84(2):482-92.
- 116 Pagani M, Lombard iF, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P y col. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-93.
- 117 Kawamata YT, Kawamata T, Omote K, Homma E, Hanzawa T, Kaneko T y col. Endoscopic thoracic sympathectomy suppresses baroreflex control of heart rate in patients with essential hyperhidrosis. *Anesth Analg* 2004;98:37-9.
- 118 Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi A, Lambert G, Kaye D y col. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996;93:1667-76.
- 119 van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers V. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449-54.
- 120 Cevese A, Grasso R, Poltronieri R, Schena F. Vascular Resistance and Arterial Pressure Low-Frequency Oscillations in the Anesthetized Dog. *Am J Physiol* 1995;268(1):7.
- 121 Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen R. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science* 1981;213:220-22.
- 122 Cybulski G, Niewiadomski W. Influence of age on the immediate heart rate response to the active orthostatic test. *J Physiol Pharmacol* 2003;54(1):65-80.
- 123 Cybulski G, Niewiadomski W, Strasz A, Laskowska D, Gaşiorowska A. Relationships Between Systolic Time Intervals and Heart Rate During Initial Response to Orthostatic Manoeuvre in Men of Different Age. *J Hum Kinetics* 2009;21:57-64.
- 124 Rodríguez E, Machado A, Estévez M. Efectos de la edad y el género sobre la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: revisión bibliográfica. [citado Nov

- 2008]. Disponible en http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:influencia_de_edad_y_genero_en_la_vfc&rev=1202472316.
- 125 Koskinen T, Kähönen M, Jula A, Laitinen T, Keltikangas-Järvinen L, Viikari J y col. Short-term heart rate variability in healthy young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009;145:81-8.
- 126 Low PA, Vernino S, Suárez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003;27:646-61.
- 127 Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:358-68.
- 128 Kaye J, Corral R, Lightman SL. A new test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction. *Diabetologia* 2005(48):180-6.
- 129 Maser R, Lenhard M. REVIEW: Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5896-903.
- 130 Ko S, Park S, Cho J, Song K, Yoon K, Cha B y col. Progression of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with type 2 Diabetes. A 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1832-6.
- 131 Vinik A, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007(115):387-97.
- 132 Astrup A, Tarnow L, Rossing P, Hansen B, Hilded J, Parving H. Cardiac Autonomic Neuropathy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2006;29:334-9.
- 133 Boysen A, Lewin M, Hecker W, Leichter H, Uhlemann F. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2007;8:261-4.
- 134 Vinick A, Masere, Mitchell BD, Freeman. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
- 135 Bannister R, Oppenheimer R. Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 1972;95:457-74.
- 136 Riley DE, Chelimsky T. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:56-60.
- 137 Tada M, Kakita A, Toyoshima Y, Onodera O, Ozawa T, Morita T y col. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain* 2009;132:1810-9.
- 138 Haapaniemi T, Pursiainen V, Korpelainen J, Huikuri H, Sotaniemi K, Myllylä V. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001(70):305-10.

- 139 Kobal J, Melik Z, Cankar K, Bajrovic F, Meglic B, Peterlin B y col. Autonomic dysfunction in presymptomatic and early symptomatic Huntington`s disease. *Acta Neurol Scand* 2010;121(6):392-99.
- 140 Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G y col. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension* 2007;49(1):120-26.
- 141 Mihci E, Kardelen F, Dora B, Balkan S. Orthostatic heart rate variability analysis in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113:288-93.
- 142 Baron R, Ewing DJ. Heart rate variability. En: Deuschl G, Eisen A, editors. *Recommendations for the Practice and Clinical Clinical Neurophysiology: Guideline of the International Federation of Clinical Physiology (EEG Supply 52)*: Elsevier Science; 1999. p. 283.
- 143 Ducher M, Cerutti C, Gustin M, Abou-Amara S, Thivolet C, Laville M y col. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy: four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care* 1999;22(3):388 -93.
- 144 ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* , 2009;32(Sup1):S35-7.
- 145 Low PA, Opfer-Gehrking T. The autonomic laboratory. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 1999;39(2):65-76.
- 146 Artilles L, Otero J, Barrios I. Proyecto de Investigación. En: *Metodología de la Investigación para las ciencias de la salud*. La Habana. Cuba: Ciencias Médicas; 2009. p. 182-209.
- 147 Machado A and Estévez M. Software to digitize electrocardiograms and quantify heart rate variability in humans. 2008; Accessed 2010 Jun 01. URL: <http://fbio.uh.cu/ginvest/mesna/es/vfc.php>
- 148 Berger R, Akselrod S, Gordon D, Cohen R. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng BME* 1986;33:900-4.
- 149 Estévez M, Gutiérrez J, Machado A, Estévez J. Métodos espectrales aplicados al estudio de las interrelaciones entre la presión arterial y la frecuencia cardiaca. [citado Nov 2008]. Disponible en: http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:metodos_espectrales_aplicados_al_estudio_de_las_interrelaciones_entre_la_presion_arterial_y_la_frecuencia_cardiaca&rev=1245249325.
- 150 Franca MC, D`Abreu A, Nucci A, Lopes-Cendes I. Clinical correlates of autonomic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Acta Neurol Scand* 2010;121(6):422-25.
- 151 Yabe I, Matsushima Mea. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J Neurol Sci* 2008;266(1-2):164-6.

- 152 Subramony SH. SARA:a new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(3):136-7.
- 153 Sasaki H, Wakisaka A, Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Ikeuchi T y col. Phenotype variation correlates with CAG repeat length in SCA2 - A study of 28 Japanese patients. *J Neurol Sci* 1998;159 202-8.
- 154 Benarroch EE. Manifestaciones clínicas y fisiopatológicas de la disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010;50(Supl 1):S59-S61.
- 155 Franca MC, D`Abreu A, Nucci A, Lopes-Cendes I. Clinical correlates of autonomic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Acta Neurol Scand* 2010;121(6):422-25.
- 156 Argandoña-Palacios L, Perona-Moratalla A, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades. *Rev Neurol* 2010;50(Supl 2):S1-5.
- 157 Argandoña-Palacios L, Perona-Moratalla AB, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades. *Rev Neurol* 2010;50(Supl 2):S1-S5.
- 158 Suárez G, Opfer-Gehrking T, Offord K, Atkinson E, O'Brien P, Low P. The Autonomic Symptom Profile: A new instrument to assess autonomic symptoms. *Amer Acad Neurol* 1999;52(3):523-28.
- 159 Koyama Y, Asahina M, Honma K, Arai K, Hattori T. Altered Heart Rate Control in Response to Postural Change in Patients with Machado-Joseph Disease (SCA3). *Cerebellum* 2009;8:130-6.
- 160 Asahina M, Katagiri A, Yamanaka Y, Akaogi Y, Fukushima T, Kanai K y col. Spectral analysis of heart rate variability in patients with Machado-Joseph disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2010;154:99-101.
- 161 Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S y col. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60(10):1400-4.
- 162 Goldstein D, Eldadah B, Holmes C, Pechnik S, Moak J, Saleem A y col. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson Disease with Orthostatic Hypotension. Independence from Levodopa treatment. *Hypertension* 2005;46:1333-9.
- 163 Montes-Brown J, Sánchez-Cruz G, Garcia A, Baéz M, Velázquez-Pérez L. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta Neurol Scand* 2010;122(5):329-35.
- 164 Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-83.

- 165 Tank J, Neuke A, Molle A, Jordan J, Weck M. Spontaneous baroreflex sensitivity and heart rate variability are not superior to classic autonomic testing in older patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2001;322(1):24-30.
- 166 Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387-93.
- 167 Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RJ, Cupples L. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
- 168 De Boer RW, Karemaker JM, Stracker J. Hemodynamic Fluctuations and Baroreflex Sensitivity in Humans: a Beat-to-Beat Model. *Am J Physiol* 1987;253(3):680-9.
- 169 van de Warrenburg B, Notermans N, Schelhaas H, van Alfen N, Sinke R, Knoers N y col. Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Arch Neurol* 2004;61(2):257-61.
- 170 Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S y col. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm* 2007;4(12):1523-9.
- 171 Sleight P, La Rovere M, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S y col. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci (Lond)* 1995;88:103-9.
- 172 Kiselev AR, Kirichuk VF, Posnenkova OM, Gridnev VI. Mechanisms of Periodic Heart Rate Oscillations: A Study Using Controlled Breathing Tests. *Hum Physiol* 2005;31(3):309-15.
- 173 Kiviniemi AM, Tiininen S, Hautala AJ, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV y col. Frequency of slow oscillations in arterial pressure and R-R intervals during muscle metaboreflex activation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2010;152:88-95.
- 174 Berciano J, Boesch S, Perez-Ramos JM, Wenning G. Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. *Mov Disord* 2006;21(10):1607-13.
- 175 Congedo M, Lubar JF. Parametric and Non-Parametric Analysis of QEEG: Normative Database Comparisons in Electroencephalography, a Simulation Study on Accuracy. En: Lubar JF, editor. *Quantitative Electroencephalographic Analysis (QEEG) Databases for Neurotherapy: Description, Validation, and Application*. New York 2003. p. 1-27.
- 176 Iglesias Alfonso J. Evaluación de la regulación autonómica cardiovascular en pacientes que padecen Sincope Vasovagal [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas]. La Habana: ISCM La Habana; 2010.

- 177 Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 2007;30(5):374-9.
- 178 Kuznetsova OV, Son'kin VD. Spectral analysis of the heart rate, blood pressure and respiratory rate variability in 8- to 11-year-old children at rest. *Hum Physiol* 2005;31(1):26-31.
- 179 Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285: :916-8.
- 180 Zamaklar-Trifunovic D, Seferovic PM, Petrovic M, Zivkovic M, Vukomanovic G, Milic N y col. The influence of respiratory pattern on heart rate variability analysis in heart failure. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(3-4):135-42.
- 181 Saul J, Cohen R. Respiratory sinus arrhythmia. En: Levy M, Schwartz P, editor. *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications*. Armonk, NY Futura; 1994. p. 511-36.
- 182 May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabetes Complications* 2000;14(1):7-12.
- 183 Freccero C, Svensson H, Bornmyr S, Wollmer P, Sundkvist G. Sympathetic and Parasympathetic Neuropathy Are Frequent in Both Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2004;27:2936-41.
- 184 Smith S. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J* 1982;285:1599-601.
- 185 Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 1993;30:183-96.
- 186 Smith-White MA, Wallace D, Potter EK. Sympathetic-parasympathetic interactions at the heart in the anaesthetised rat. *J Auton Nerv Syst* 1999;75(2-3):171-5.
- 187 Grubb BP. Neurocardiogenic Syncope and Related Disorders of Orthostatic Intolerance. *Circulation* 2005;111:2997-3006.
- 188 Kaufmann H. Intolerancia ortostática y síncope. *Rev Neurol* 2003;36(1):75-9.
- 189 Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003;2:669-76.
- 190 Raj SR. The Postural Tachycardia Syndrome (POTS): Pathophysiology, Diagnosis & Management. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2006;6(2):84-99.
- 191 Haensch CA, Lerch H, Jorg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Park Rel Dis* 2009;15:134-7.

- 192 Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of Neuropathy and Autonomic Failure in Patients With Amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83(11):1226-30.
- 193 Zamir M, Goswami R, Liu L, Salmanpour A, Shoemaker JK. Myogenic activity in autoregulation during low frequency oscillations. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2011;159:104-10.
- 194 Quintas LM, Noel F. Mechanisms of adaptive supersensitivity in vas deferens. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009;146:38-46.
- 195 Hoche F, Balikó L, den Dunnen W, Steinecker K, Bartos L, Sáfrány E y col. Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2): Identification of Early Brain Degeneration in One Monozygous Twin in the Initial Disease Stage. *Cerebellum* 2011;10(2):245-53.
- 196 Pang J, Giunti P, Chamberlain S, An S, Vitaliani R, Scaravilli T y col. Neuronal intranuclear inclusions in SCA2: a genetic, morphological and immunohistochemical study of two cases. *Brain* 2002;125:656-63.
- 197 Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1247-55.
- 198 Vlcek M, Radikova Z, Penesova A, Kvetnansky R, Imrich R. Heart rate variability and catecholamines during hypoglycemia and orthostasis. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2008;143 53-7.
- 199 Viggiano A, Vicidomini C, Monda M, Carleo D, Carleo R, Messina G y col. Fast and low-cost analysis of heart rate variability reveals vegetative alterations in noncomplicated diabetic patients. *J Diabetes & Comp* 2009;23:119–23.
- 200 Kuroiwa Y, Shimada Y, Toyokura Y. Postural hypotension and low R-R interval variability in parkinsonism, spinocerebellar degeneration, and Shy-Drager syndrome. *Neurology* 1983;33(4):463-7.
- 201 Low PA. Testing the autonomic nervous system. *Semin Neurol* 2003;23(4):407-21.
- 202 Lujan HL, Palani G, DiCarlo SE. Structural neuroplasticity following T5 spinal cord transection: increased cardiac sympathetic innervation density and SPN arborization. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299:R985-R95.
- 203 Araki K, Ueda Y, Kono I, Ookawara T, Kashima K. A Case of Neurogenic Orthostatic Hypertension. *Jpn J Med* 1991;30(5):446-51.
- 204 Weimer LH. Autonomic Testing: Common Techniques and Clinical Applications. *Neurologist* 2010;16(4):215-22.
- 205 Medina DE. Pruebas de función autonómica. En: Cabrales MF, Vanegas DI, editors. *Manual de métodos diagnósticos en electrofisiología cardiovascular*. Primera ed. Colombia: Panamericana; 2006. p. 131-40.

- 206 Gutiérrez J. Trastorno de la regulación autonómica cardiovascular en lesiones del sistema nervioso periférico [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. Ciudad Habana: Universidad de La Habana; 2007.
- 207 Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical Neurophysiology* 2006;117:716-30.
- 208 Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;241(1-2):59-65.
- 209 Sandroni P, Benarroch EE, Low PA. Pharmacological dissection of components of the Valsalva maneuver in adrenergic failure. *J Appl Physiol* 1991;71:1563-7.
- 210 Truong D, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of nonmotor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008;266:216-28.
- 211 Almaguer LE, González Y, Almaguer D, Laffita J, Almarales D. Genes modificadores en enfermedades poliglutamínicas. *Rev Haban Cienc Méd* 2008;7(1):1-5.
- 212 van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg BP. Movement Disorders in Spinocerebellar Ataxias. *Mov Disor* 2011;26(5):792-800.
- 213 Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L y col. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* 2004;127:2657-71.
- 214 Socal MP, Emmel VE, Rieder CRM, Hilbig A, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Intrafamilial variability of Parkinson phenotype in SCAs: Novel cases due to SCA2 and SCA3 expansions. *Park Rel Dis* 2009;15:374-8.
- 215 Yun JY, Lee WW, Kim HJ, Kim JS, Kim JM, Kim HJ y col. Relative contribution of SCA2, SCA3 and SCA17 in Korean patients with parkinsonism and ataxia. *Rinsho Shinkeigaku* 2010;50(3):156-62.
- 216 Sundkvist G. Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1981;4:529-34.
- 217 Goldstein DS, Holmes C, Imrich R. Clinical laboratory evaluation of autoimmune autonomic ganglionopathy: Preliminary observations. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009;146:18-21.
- 218 Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003;110:517-36.
- 219 Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249 (Suppl 3):1-5.

- 220 Vogel E, Sandroni P, Low P. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure. *Neurology* 2005;65(10):1533-7.
- 221 Chung EJ, Lee WY, Yoon WT, Kim BJ, Lee GH. MIBG Scintigraphy for Differentiating Parkinson's Disease with Autonomic Dysfunction from Parkinsonism-Predominant Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2009;24(11):1650-5.
- 222 Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: It can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004;18(6):453-61.
- 223 Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaró E, Sandford T y col. Cardiac Sympathetic Dysinnervation in Diabetes Implications for Enhanced Cardiovascular Risk. *Circulation* 1998;98:961-8.
- 224 Imrich R, Eldadah BA, Benthó O, Pechnik S, Sharabi Y, Holmes C y col. Functional effects of cardiac sympathetic denervation in neurogenic orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 15(2):122-7.
- 225 Goldstein DS, Holmes C, Benthó O, Sato T, Moak J, Sharabi Y y col. Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(8):600-7.
- 226 Kozlovskaja IB. Fundamental and applied objectives of investigations in immersion. *Aviakosm Ekolog Med* 2008;42(5):3-7.
- 227 Navasiolava N, Custaud M, Tomilovskaya E, Larina I, Mano T, Gauquelin-Koch G y col. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(7):1235-60.
- 228 Navasiolava NM, de Germain V, Levrard T, Larina IM, Kozlovskaya IB, Diquet B y col. Skin vascular resistance in the standing position increases significantly after 7 days of dry immersion. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2011;160:64-8.
- 229 Carlson LD. Cardiovascular studies during and following simulation and weightlessness. *Life Sci Space Res* 1967;5:51-4.
- 230 Diccionario de Medicina Oceano Mosby. Barcelona: Oceano Grupo Editorial; 1998. p. 374-76.
- 231 Stewart JM. Chronic fatigue syndrome: comments on deconditioning, blood volume and resulting cardiac function. *Clin Sci (Lond)* 2009;118(2):121-3.
- 232 Thijssen DH, Maiorana AJ, O'Driscoll G, Cable NT, Hopman MT, Green DJ. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *Eur J Appl Physiol* 2010;108(5):845-75.

- 233 Burkhardt BEU, Fischer PR, Brands CK, Porter C-BJ, Weaver AL, Yim PJ y col. Exercise Performance in Adolescents with Autonomic Dysfunction. *J Pediatr* 2011;158:15-9.
- 234 Perlman SL. Cerebellar Ataxia. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2(3):215-24.
- 235 Pérez-Avila I, Fernández-Vieitez JA, Martínez-Góngora E, Ochoa-Mastrapa R, Velázquez-Manresa M. Effects of a physical training program on quantitative neurological indices in mild stage type 2 spinocerebellar ataxia patients. *Rev Neurol* 2004;39(10):907-10.
- 236 Rodríguez Díaz JC, Velázquez Pérez CL, Sánchez Cruz G, Almaguer Mederos L, Almaguer Gotay D, García Fernández JC y col. Evaluación de la restauración neurológica en pacientes con ataxia SCA2 cubana. *Plast & Rest Neurol* 2008;7(1):13-8.
- 237 Ilg W, Brötz D, Burkard S, Giese MA, Schöls L, M. S. Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord* 2010;25(13):2239-46.
- 238 Uhlendorf TL, Van Kummer BH, Yaspelkis BB, Cohen R. Neuroprotective effects of moderate aerobic exercise on the spastic Han-Wistar rat, a model of ataxia. *Brain Res Bull* 2011;1369:216-22.
- 239 Jiménez A. Fundamentos científicos del ejercicio para la prevención de enfermedades cardiovasculares. En: Casa A, editor. *Fundamentos científicos y metodológicos del ejercicio en la prevención e intervención sobre las enfermedades cardiovasculares*. Argentina: UCALP; 2006. p. 25-51.
- 240 Wang YC, Yang CB, Wu YH, Gao Y, Lu DY, Shi F y col. Artificial gravity with ergometric exercise as a countermeasure against cardiovascular deconditioning during 4 days of head-down bed rest in humans. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(9):2315-25.
- 241 Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Canales Ochoa N, Galicia Polo L, Haro Valencia R, Sánchez Cruz G y col. Subtle Rapid Eye Movement Sleep Abnormalities in Presymptomatic Spinocerebellar Ataxia Type 2 Gene Carriers. *Mov Disord* 2011;26(2):347-50.

5. ANEXOS

5.1 Anexo 1. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, vecino de _____ estoy plenamente de acuerdo en participar en el proyecto de investigación para la estimación de las alteraciones propias de mi enfermedad. Conozco que existe la Clínica para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias y que por los logros obtenidos en las investigaciones clínicas y de genética se avanza en el conocimiento de la enfermedad que existe en mi familia.

Por las informaciones que se me han dado, sé que las pruebas que se me realizarán no representan ningún peligro para mi salud. Estos resultados no serán diagnósticos sino investigativos pero con los mismos contribuiré al conocimiento de la enfermedad que padezco y que presentan otros de mis familiares. Estos NO SE REVELARÁN A NINGUNA PERSONA aunque esta pertenezca a mi familia.

MI PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA. He sido informado de todo lo relacionado con los fines de tal estudio. Si decido abandonar la investigación esto no repercutirá en ningún sentido en la asistencia médica multidisciplinaria que recibo por los especialistas de la Clínica. Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero no así la identidad de ninguna de las personas participantes.

Yo he tenido la oportunidad de hacer cuanta pregunta he deseado sobre el estudio y por tanto estoy de acuerdo en participar para lo cual doy fe firmando este documento. Cuento con las vías suficientes para la comunicación con la Clínica para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias y los profesionales encargados para aclarar cualquier duda que surja en el transcurso de la investigación.

Fecha: _____ Lugar: _____

Hora: _____

Participante: _____

Testigo: _____

Miembro del proyecto: _____

5.2 Anexo 2. Escala internacional de evaluación de la ataxia para estudio farmacológico (ICARS).

ESCALA INTERNACIONAL DE ATAXIA PARA ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS

I- Trastornos de la Postura y la Marcha

1- Capacidad para caminar

Observar durante una prueba de 10 metros incluyendo una media vuelta, cerca de una pared, alrededor de 1.5 metros.

0= normal.

1= casi normal, pero incapaz de caminar con los pies en posición de tándem.

2= camina sin soporte, pero claramente anormal e irregular.

3= camina sin soporte pero con considerable tambaleo, dificultades en la media vuelta.

4= caminar con soporte autónomo no es posible mucho tiempo, el paciente usa el soporte episódico de la pared durante una prueba de 10 metros.

5= caminar, solo es posible con un bastón.

6= caminar, solo es posible con dos bastones especiales o con un cochecito.

7= caminar, solo con una persona acompañante.

8= caminar es imposible, aún con una persona acompañante (silla de rueda).

Puntuación:_____

2- Velocidad de la marcha

Observar en pacientes con puntuación precedentes 1-3, puntuación precedente 4 o mayor, dar automáticamente puntuación 4 en esta prueba.

0= normal.

1=ligeramente reducida.

2= marcadamente reducida.

3= extremadamente lenta.

4= caminar con soporte autónomo no es posible mucho tiempo.

Puntuación:_____

3- Capacidad para estar de pie, ojos abiertos.

Primero se le pide al paciente que trate de permanecer en un solo pie, si es imposible, que se pare con el pie en posición de tándem, si es imposible, que se pare con los pies juntos, para buscar la posición natural, se le dice al paciente que busque una posición de pie confortable.

0= normal, capaz de mantenerse en un solo pie más de 10 segundos.

1= capaz de permanecer con los pies juntos, pero no es capaz de permanecer en un solo pie más de 10 segundos.

2= capaz de permanecer con los pies juntos, pero no es capaz de pararse con los pies en posición de Tándem.

3= no es capaz de permanecer mucho tiempo con los pies juntos, pero es capaz de pararse en posición natural sin soporte, sin o con oscilación moderada.

4= parado en posición natural sin soporte, con considerable oscilación y considerables correcciones.

5= Incapaz de pararse en posición natural sin soporte fuerte de un brazo.

6= Incapaz de permanecer de pie, aún con soporte fuerte de 2 brazos.

Puntuación: ____

4- Ancho de los pies en posición natural sin soporte, ojos abiertos.

Se le pide al paciente que encuentre una posición confortable, después se mide la distancia entre maléolo medial.

0 = normal (<10 cm).

1= ligeramente agrandado (> 10 cm).

2= claramente agrandado (25 cm < Ancho < 35 cm).

3= severamente agrandado (> 35 cm).

4= pararse en posición natural es imposible.

Puntuación: ____.

5- Oscilación del cuerpo con los pies juntos, ojos abiertos

0= normal.

1= oscilaciones ligeras.

2= oscilaciones moderadas (< 10 cm a nivel de la cabeza).

3= oscilaciones severas (> 10 cm a nivel de la cabeza), amenazante la posición erecta.

4= caída inmediata.

Puntuación: ____

6- Oscilaciones del cuerpo con los pies juntos, ojos cerrados

0= normal.

1= oscilaciones ligeras.

2= oscilaciones moderadas (10 cm a nivel de la cabeza).

3= oscilaciones severas (> 10 cm a nivel de la cabeza), amenazante la posición erecta.

4= caída inmediata.

Puntuación: _____

7- Calidad en la posición de sentado

Muslos juntos, en una superficie dura, brazos doblados.

0= normal.

1= con oscilaciones ligeras del tronco.

2= con oscilaciones moderadas del tronco y las piernas.

3= con desequilibrio severo.

4= imposible.

Puntuación: _____ Postura y Marcha (puntuación estático): _____ / 34.

II- Funciones cinéticas

8- Prueba rodilla-tibia (Descomposición del movimiento y temblor de intención).

La prueba es desarrollada en la posición supina, pero la cabeza es inclinada, de forma que el control visual sea posible. Se le pide al paciente que eleve una pierna y coloque el talón en la rodilla, y después deslice el talón hacia abajo a través de la superficie tibial anterior de la pierna que reposa hacia el tobillo. Una vez alcanzada la articulación del tobillo, la pierna es nuevamente elevada en el aire a una altura de aproximadamente 40 cm y la acción es repetida. Al menos 3 movimientos de cada miembro deben ser desarrollados para un estudio apropiado.

0= normal.

1= descendiendo el talón en un eje continuo, pero el movimiento es descompuesto en varias fases, sin sacudidas reales, o anormalmente lento.

2= descendiendo con sacudidas en el eje.

3= descendiendo con sacudidas, con movimientos laterales.

4= descendiendo con sacudidas, con movimientos laterales extremadamente fuertes o prueba imposible.

Puntuación derecho: _____ Puntuación Izquierdo: _____

9- Temblor de acción en la prueba de talón-rodilla

La misma prueba que la precedente: el temblor de acción del talón en la rodilla es específicamente observado cuando el paciente golpea el talón en la rodilla por unos pocos segundos antes de deslizarlo hacia debajo de la superficie tibial anterior; el control visual es requerido.

0= no problema.

1= temblor deteniéndose inmediatamente cuando el talón alcanza la rodilla.

2= temblor deteniéndose en menos de 10 segundos después de alcanzar la rodilla.

3= temblor continuo por mas de 10 segundos después de alcanzar la rodilla.

4= temblor ininterrumpido o prueba imposible.

Puntuación derecho:_____ Puntuación Izquierdo:_____

10- Prueba índice-nariz: descomposición y disimetría

El sujeto sentado en una silla, la mano está en reposo en la rodilla antes del comienzo del movimiento; el control visual es requerido. Tres movimientos de cada miembro deben ser desarrollados para una prueba apropiada.

0= no problema.

1= movimiento oscilante sin descomposición del movimiento.

2= movimiento segmentado en dos fases y/o disimetría moderada en alcanzar la nariz.

3= movimiento segmentado en más de 2 fases y/o considerable en alcanzar la nariz.

4= disimetría impidiendo (obstaculizando) al paciente alcanzar la nariz.

Puntuación derecho:_____ Puntuación Izquierdo:_____

11- Prueba Índice- Nariz: temblor de intención del dedo

El temblor estudiado es aquel que aparece durante la fase balística del movimiento; el paciente se sienta confortablemente con sus manos descansando en sus muslos; el control visual es requerido; tres movimientos de cada miembro deben ser desarrollados para un estudio apropiado.

0=no problema.

1= desvío simple del movimiento.

2= temblor moderado con amplitud estimada < 10 cm.

3= temblor con amplitud estimada entre 10 y 40 cm.

4= temblor severo con amplitud estimada > 40 cm.

Puntuación derecho:_____. Puntuación Izquierdo:_____

12- Prueba dedo-dedo (temblor de acción o inestabilidad)

Se le pide al paciente estando sentado que mantenga medialmente sus dos dedos índices apuntando cada uno al otro por alrededor de 10 segundos, a una distancia de alrededor de 1 cm; a nivel del tórax, bajo control visual.

0= normal.

1= inestabilidad ligera.

2= oscilaciones moderada de los dedos con amplitud estimada < 10 cm.

3= oscilaciones considerables de los dedos con amplitud estimada entre 10 y 40 cm.

4= movimientos de sacudidas > 40 cm de amplitud.

Puntuación derecho:-----, Puntuación Izquierdo:-----.

13- Movimientos alternantes de pronación-supinación

El sujeto confortablemente sentado en una silla, se le dice que eleve su antebrazo verticalmente y que realice movimientos alternantes de las manos, cada mano es movida y estudiada separadamente.

0= normal.

1= ligeramente irregular y lenta.

2= claramente irregular y lenta, pero sin oscilación del codo.

3= extremadamente irregular y movimientos lentos, con oscilación del codo.

4= movimientos completamente desorganizados o imposibles.

Puntuación derecho:____ Puntuación Izquierdo:____

14- Dibujo de la espiral de Arquímedes en un patrón predibujado

(El sujeto debe sentarse confortablemente en frente de una mesa, la hoja de papel debe estar fija para evitar artefactos. Se le dice al sujeto que le realice la tarea sin control del tiempo requerido. Las mismas condiciones deben ser usadas en cada examen; la misma mesa, el mismo lápiz. La mano dominante es examinada.

0= normal.

1= deterioro y descomposición, la línea se va del patrón ligeramente, pero sin desvío hipermétrico.

2= línea completamente fuera del patrón con recuce y/o desvío hipermétrico.

3=disturbio mayor debido a hipermetría y descomposición.

4=dibujo completamente desorganizado imposible.

Puntuación:____ Puntuación cinético (coordinación de miembro):____/52.

III- Desórdenes del habla

Disartria: fluencia del habla

Se le dice al paciente que repita varias veces una frase u oración estándar, siempre la misma, por ejemplo: El médico es mi amigo.

0= normal.

1= modificación ligera de la fluencia.

2= modificación moderada de la fluencia.

3= habla considerablemente lenta y disartria.

4= no habla.

Puntuación:____

15- Disartria: claridad del habla

0= normal.

1= sugestión de pronunciación indistinta (comerse sílabas).

2= pronunciación indistinta definida, muchas palabras no se entienden

3=pronunciación indistinta severa, habla no entendible.

4= no habla.

Puntuación:_____ Disartria Puntuación:_____/ 8.

IV- Desórdenes oculomotores**16- Nistagmo evocado por la mirada**

Se le dice al paciente que mire lateralmente el dedo del examinador: los movimientos estudiados son principalmente horizontales, pero pueden ser oblicuos, rotatorios o verticales.

0= normal.

1= transiente.

1= persistente pero moderado.

3= persistente y severo.

Puntuación:_____

17- Anormalidades del seguimiento ocular

Se le dice al paciente, que siga el movimiento lateral lento desarrollado por el dedo del examinador.

0= normal.

1= ligeramente sacádico.

2= claramente sacádico.

Puntuación:_____

18- Dismetría de la sacada

(Los dos dedos índices del examinador son colocados en cada campo visual temporal del paciente cuyos ojos están en la posición primaria; se le dice al paciente que mire lateralmente el dedo a la derecha y a la izquierda, overshoot o undershoot de los dos lados es entonces estimado).

0= ausente.

1= overshoot claro bilateral o undershoot de la sacada.

Puntuación:_____ Puntuación movimientos oculares:_____/6.

Puntuación Total Ataxia:_____ / 100.

5.3 Anexo 3. Escala para la evaluación del sistema nervioso autónomo (SCOPA-AUT)

SCOPA-AUT SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Nombre: _____ F. Nacimiento: _____ F. Encuesta: _____ Código _____

Edad Inicio: _____ Herencia _____ No. Familia _____ Generación _____

A: Nunca B: A veces C: Regularmente D: Frecuentes

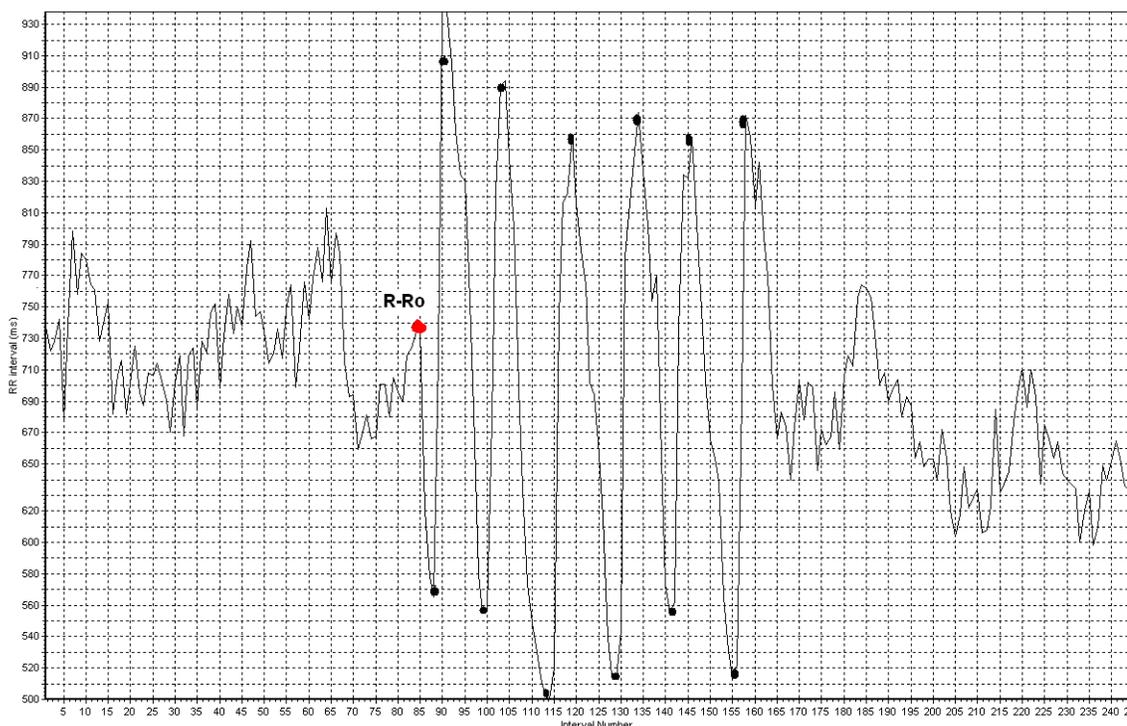
Cuestionario	A	B	C	D
1. ¿En el último mes ha tenido dificultad para tragar o se ha atragantado?				
2. ¿En el último mes se le ha salido la saliva de la boca?				
3. ¿En el último mes, alguna vez la comida se le ha pegado o atorado en la garganta?				
4. ¿En el último mes ha sentido durante las comidas que se llenaba muy rápidamente?				
5. ¿En el último mes ha tenido estreñimiento? El estreñimiento es un obstáculo del intestino, una condición en que alguien tiene un movimiento del intestino dos veces por semana o menos.				
6. ¿En el último mes ha tenido que esforzarse (pujar) para defecar?				
7. ¿En el último mes ha tenido pérdida involuntaria de heces fecales?				
8. ¿En el último mes ha tenido dificultad para retener la orina? (Extra: si usa catéter)				
9. ¿En el último mes ha tenido pérdida involuntaria de orina? (Extra: si usa catéter)				
10. ¿En el último mes ha sentido que después orinar le queda orina en la vejiga? (Extra: si usa catéter)				
11. ¿En el último mes ha notado débil el chorro de orinal? (Extra: si usa catéter)				
12. ¿En el último mes ha tenido que volver a orinar a las 2 horas de la última vez? (Extra: si usa catéter)				
13. ¿En el último mes ha tenido que orinar por las noches, después de acostarse? (Extra: si usa catéter)				
14. ¿En el último mes, cuando se pone de pie ha sentido mareos, visión borrosa, o dificultad para pensar?				

15. ¿En el último mes ha sentido mareos después de permanecer de pie por algún tiempo?				
16. ¿Se ha desmayado en los últimos 6 meses?				
17. ¿En el último mes ha sudado excesivamente durante el día?				
18. ¿En el último mes ha sudado excesivamente durante la noche?				
19. ¿En el último mes ha sentido molestia en los ojos ante una luz brillante?				
20. ¿En el último mes con qué frecuencia ha tenido intolerancia al frío?				
21. ¿En el último mes con qué frecuencia ha tenido intolerancia al calor?				
22. ¿En el último mes ha tenido impotencia (no lograr o no mantener la erección)? (Extra: no aplicable)				
23. ¿En el último mes con qué frecuencia no ha podido eyacular? (Extra: no aplicable)				
23a. ¿En el último mes ha tomado medicamentos para trastornos de la erección? (En caso positivo, qué medicina_____?) (No_____, Sí_____)				
24. ¿En el último mes, su vagina ha estado demasiado seca durante la actividad sexual? (Extra: no aplicable)				
25. ¿En el último mes, usted ha tenido dificultad para alcanzar el orgasmo? (Extra: no aplicable)				
26. ¿En el último mes, usted ha usado medicamentos para: a) El estreñimiento Sí___ No___? b) Problemas urinarios Sí___ No___? c) La presión sanguínea Sí___ No___? d) Otros síntomas Sí___ No___?				

5.4 Anexo 4. Metodica para el estudio de la respuesta a la respiraciones rítmicas profundas.

Metódica para el estudio detallado de la respuesta de respiraciones rítmicas.

Para estudios detallados de la respuesta del ritmo cardiaco a las maniobras de respiraciones rítmicas profundas, se utilizan varios indicadores que son posibles determinar de modo automatizado, mediante el software médico SDSPlus.



Gráfica 1. Periodograma de un minuto durante una prueba de respiraciones rítmicas profundas en un sujeto sano.

En la lámina anterior se muestra el histograma secuencial de cardiointervalos R-R de la respuesta a una secuencia de respiraciones (espiraciones e inspiraciones) rítmicas profundas durante un minuto, en un sujeto sano. El software SDSPlus, solo necesita para realizar los cálculos pertinentes, que el usuario coloque el cursor de inicio (marcado con color rojo) en el cardiointervalo que coincidió con el inicio de la prueba.

A partir del valor del cardiointervalo fijado por el usuario como el inicio de la maniobra, el software SDSPlus lo toma en cuenta como el R-R₀. A partir de ese cardiointervalo el software localiza el valor del R-R1 **Mn** a los 5 s, el R-R1 **Mx** 5 s después, R-R **Mn** 2, R-R2 **Mx**, así

sucesivamente hasta R-R6. De esta forma se calcula el índice **E/I**, como resultado de la razón entre los RRs máximo (RRMx) y mínimo (RRMn) de los seis ciclos respiratorios; y el **RProm** como el promedio de la máxima diferencia para los primeros tres ciclos respiratorios.

- **RRMn:**_ Corresponde al valor del cardiointervalo de duración menor en cada uno de los ciclos de respiraciones rítmicas profundas (en milisegundos).
- **RRMx:**_ Valor correspondiente al cardiointervalo de mayor duración en cada uno de los ciclos de respiraciones rítmicas profundas (en milisegundos).

Finalmente, el software SDSPlus presenta un reporte donde se muestran los resultados de los cálculos que se almacenarán, por decisión del usuario, en una Base de Datos con formato Access y fichero texto que puede ser impreso en copia dura. Las secuencias de RRs también pueden ser almacenadas para análisis ulteriores.

5.5 Anexo 5. Metodica para el estudio detallado de la respuesta inmediata a la ortostasis activa.

Para estudios detallados de la respuesta del ritmo cardiaco a las maniobras de bipedestación activa, se utilizan varios indicadores. Para facilitar este tipo de estudio, el software médico SDSPlus, que ha sido desarrollado para su explotación en ordenadores personales que utilicen el Sistema Operativo Windows, permite calcular estos indicadores.



Gráfica 1. Periodograma de una prueba de Bipedestación en un sujeto sano.

En la lámina anterior se muestra el histograma secuencial de cardiointervalos R-R de la respuesta a la ortostasis activa en un individuo sano. El software SDSPlus, solo necesita para realizar los cálculos pertinentes, que el usuario coloque el cursor de inicio (marcado con color azul) en el cardiointervalo que coincidió con la indicación de iniciar la prueba.

Para una adecuada caracterización de la respuesta cardiorrefleja, delimitamos la prueba en: ortostasis inmediata (< 40 s) y mediata (>40 s y < 60 s).

Los indicadores clasificados como posicionales o relacionales, son calculados de modo automatizado por el software SDSPlus, a partir de la identificación del inicio de la maniobra por el usuario.

El valor del cardiointervalo fijado por el usuario como el inicio de la maniobra, el software SDSPlus lo toma en cuenta como el **R-R₀**. A partir de ese cardiointervalo el software localiza el valor del R-R que se encuentra en la posición 15 y en la posición 30 a partir de RR₀ los denomina **R-R₁₅** y **R-R₃₀**. Calcula igualmente el valor del R-R más pequeño en los primeros 40 segundos. a partir de RR₀ y lo denomina **R-RMn**. Del mismo modo, calcula el valor del R-R mayor en ese período y lo denomina **R-RMx**. Estos indicadores caracterizan la respuesta a la ortostasis, según criterios de la posición y orden que ocupan en la secuencia de cardiointervalos.

El software calcula la media de los cardiointervalos R-R del minuto precedente al RR₀ y a ese valor lo denomina **R-RSup**. Por último, el software calcula el valor de la media de los R-Rs en los 128 segundos ulteriores al R-R final de los 40 segundos. a partir del RR₀ (**RRuit**)(Ver Gráfico 1).

Como indicadores relacionales el programa calcula el índice de incremento de frecuencia cardiaca por la bipedestación (**IFCB**) y el llamado índice **30/15** a partir de las siguientes expresiones:

$$\mathbf{I30:15} = R-R_{30} / R-R_{15};$$

$$\mathbf{IFCB} = ((60000/R-RMn) - (60000/R-RSup));$$

Al concluir los cálculos, el software SDSPlus almacena los valores de cada indicador en una tabla de una Base de Datos del software con formato Access y en un fichero texto que puede ser impreso en copia dura y en un fichero que hace posible almacenar los valores de las secuencias de R-Rs. analizados para inspección ulterior.

El software puede efectuar además, una interpolación aplicando un algoritmo descrito por I.G. Nidekker, con los valores antes y después del cardiointervalo marcado como RR₀, utilizando como periodo de interpolación 1 segundo. De tal manera, se obtienen de cada respuesta, 60 valores interpolados correspondientes al periodo inmediato anterior a la prueba y 166 segundos ulteriores a la misma. Ello permite luego al usuario experimentado el cálculo de curvas respuesta promedio de grupos, y otros cálculos de interés.

- **RRMn:**_ Corresponde al valor del cardiointervalo de duración menor en esa secuencia (en milisegundos).

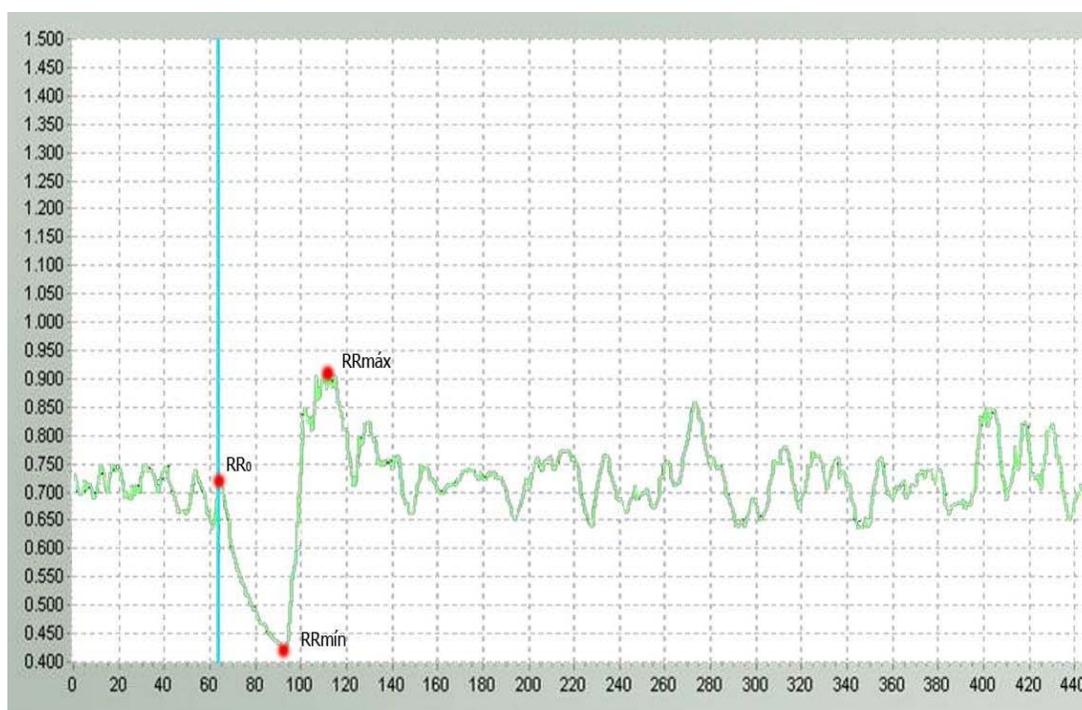
- **RRMx:**_ Valor correspondiente al cardiointervalo de mayor duración en la secuencia de 40 segundos (en milisegundos).
- **RR15:**_ Valor del cardiointervalo (en milisegundos) que ocupa la posición de orden 15 en la secuencia de 40 segundos (considerando como posición cero ("0") al RRo).
- **RR30:**_ Idem al anterior correspondiente a la posición 30.
- **IFCB:**_ Diferencia expresada en segundos de la expresión entre el RRSup y el RRMn.
- **I3015:**_ Índice 30:15, en unidades adimensionales, calculado por la relación **RR30/RR15**.
- **RRSup:**_ Promedio de cardiointervalos RRs durante el minuto previa a la bipedestación.
- **RRUlt** :_Promedio de cardiointervalos RRs después de los 40 segundos de RRo (RRMx).

Finalmente, el software SDSPlus presenta un reporte donde se muestran los resultados de los cálculos que se almacenarán, por decisión del usuario, en una Base de Datos con formato Access y fichero texto que puede ser impreso en copia dura. Las secuencias de RRs también pueden ser almacenadas para análisis ulteriores.

5.6 Anexo 6. Metodica para el estudio de la respuesta a la maniobra de Valsalva.

Metódica para el estudio detallado de la respuesta a la maniobra de Valsalva.

Para estudios detallados de la respuesta del ritmo cardiaco a las maniobras de Valsalva, se utilizan varios indicadores. Para facilitar este tipo de estudio por investigadores especializados se utiliza el software médico SDSPlus, que ha sido desarrollado para su explotación en ordenadores personales que utilicen el Sistema Operativo Windows.



Gráfica 1. Periodograma de una prueba de Bipedestación en un sujeto sano.

En la gráfica anterior se muestra el histograma secuencial de cardiointervalos R-R de la respuesta a la maniobra de Valsalva en un individuo sano. El software SDSPlus, solo necesita para realizar los cálculos pertinentes, que el usuario coloque el cursor de inicio (marcado con color azul) en el cardiointervalo que coincidió con la indicación de iniciar la prueba.

Los indicadores clasificados en posicionales, indicadores promedios y relacionales son calculados de modo automatizado por el software SDSPlus, a partir de la identificación del inicio de la maniobra por el usuario.

Indicadores posicionales

El valor del cardiointervalo fijado por el usuario como el inicio de la maniobra (cursor azul), el software SDSPlus lo toma en cuenta como el **R-R₀**. A partir de ese cardiointervalo el software localiza y determina el valor del R-R mínimo (**R-RValMn**) que se encuentra en los primeros 15 segundos de iniciada la espiración forzada y del R-R máximo (**R-RValMx**) después de terminada la espiración (Ver gráfica).

Indicadores promedios

El software calcula la media de los cardiointervalos R-R del minuto previo al RR₀ y a ese valor lo denomina **R-RBas**. Calcula luego la media de los valores de los R-Rs en los segundos ulteriores a R-RValMx y la denomina **RRUIt**.

Indicador relacional

Como indicadores relacionales el programa calcula el índice de Valsalva (**IVal**) a partir de la siguiente expresión:

$$\mathbf{IVal} = \mathbf{R-RValMx} / \mathbf{R-RValMn}$$

Finalmente, el software SDSPlus presenta un reporte donde se muestran los resultados de los cálculos que se almacenarán, por decisión del usuario, en una Base de Datos con formato Access y fichero texto que puede ser impreso en copia dura. Las secuencias de RRs también pueden ser almacenadas para reimpección ulterior.

Cuando el Usuario selecciona la opción de Guardar los resultados, el software efectúa una interpolación, aplicando un algoritmo descrito por I.G. Nidekker, con los valores antes y después del cardiointervalo marcado como RR₀, utilizando como periodo de interpolación 1 segundo. De tal manera, se obtienen de cada respuesta, 60 valores interpolados correspondientes al periodo inmediato anterior a la prueba y 166 segundos ulteriores a la misma. Ello permite luego al usuario experimentado el cálculo de curvas respuesta promedio de grupos, y otros cálculos de interés.

5.7 Anexo 7. Metodica para estudio genotípico

Los 55 sujetos enfermos y 48 presintomáticos investigados se diagnosticaron mediante el estudio molecular de la región del Gen SCA2, a través del análisis de fragmentos del mismo, con el secuenciador de genes que permitió cuantificar la cantidad de repeticiones del trinucleótido CAG. El ADN fue aislado con el "DNA Isolation kit" (Puregene – Gentra Systems) a partir de leucocitos de sangre periférica. Fue realizada la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de la región con el segmento (CAG)_n del gen SCA2 usando los siguientes cebadores: DAN1 (5'-cgtgagccggtgtatggg-3', con fluorescencia Cy5) y UH10 (5'-ggcgacgctagaaggccgct-3').

Las reacciones de PCR fueron realizadas en un Termociclo-9600 de la firma Perkin Elmer de acuerdo con el siguiente protocolo: 1 ciclo a 95°C por 4 minutos, 35 ciclos a 94°C por 1 minuto, 65°C por 1 minuto y 72°C por un minuto, y un último ciclo a 72°C por 10 minutos, usando el kit "Ready to Go" (Amersham Pharmacia Biotech).

Los tamaños de los productos de PCR fueron determinados por electroforesis en gel de poliacrilamida polimerizable por luz ultravioleta en un secuenciador automático ALL-Express II (Amersham Pharmacia Biotech) utilizando el SIZER de 50-500 pb como patrón externo de peso molecular, y los SIZER de 100 y 300 pares de bases como patrones internos de peso molecular. Para el control de la corrida electroforética y colección de datos se utilizó el software ALFwin™ Sequence Analyser 2.00, y para el análisis de datos y la estimación del tamaño de los alelos se utilizó el software AlleleLinks™ 1.00 (Amersham Pharmacia Biotech).

Variable molecular:

- Tamaño de la cadena poliglutamínica (número de repeticiones de trinucleótido CAG)

5.8 Anexo 8. Comprobación de la normalidad de las distribuciones de las variables de la VFC.

Cumplimiento de la distribución normal en las variables calculadas sobre una muestra de 55 sujetos controles sanos.

Variables	Transformaciones efectuadas	Probabilidad asociada a la hipótesis de aceptar la distribución normal		
		Kolmogorov-Smirnov	Lilliefors	Shapiro-Wilk
Media RRs	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,45
DS	Log10 (SD)	p>0,20	p>0,20	p=0,23
DSDS	Log10 (SDSDS)	p<0,20	p>0,20	p=0,67
pMedia2%	Ninguna	p>0,20	p<0,05	p=0,02
ITnv	Log10 (ITnv)	p>0,20	p>0,20	p=0,43
BF	Log (BFTotal)	p>0,20	p>0,20	p=0,64
AF	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,59
PTotal	Log (PTotal)	p>0,20	p>0,20	p=0,28
AF un	Ninguna	p>0,20	p<0,20	p=0,03
BF un	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,76
BF/AF	Log (BF/AF)	p>0,20	p<0,20	p=0,19

Leyenda: Rango:_ Diferencia entre los valores extremos del histograma; DS:_ Desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; DSDS:_ Desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; pMedia2%:_ Porcentaje de intervalos consecutivos que difieren en más del 2 % del intervalo promedio; ITnv:_ Índice de tensión neurovegetativo; BF:_ Potencia de la banda de Bajas Frecuencias; AF:_ Potencia de la banda de Altas Frecuencias; BF/AF:_ Razón entre los índices BF y AF; PTotal:_ Potencia Total; un:_ Unidades normalizadas. Los niveles de significación estadística aceptados, se resaltan en negritas.

Cumplimiento de la distribución normal en las variables calculadas sobre una muestra de 55 sujetos enfermos de SCA2.

Variables	Transformaciones efectuadas	Probabilidad asociada a la hipótesis de aceptar la distribución normal		
		Kolmogorov-Smirnov	Lilliefors	Shapiro-Wilk
Media	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,17
DS	Log10 (DS)	p>0,20	p>0,20	p=0,59
DSDS	Log10 (DSDS)	p>0,20	p<0,20	p=0,35
pMedia2%	Rmc (pMedia2%)	p>0,20	p>0,20	p=0,31
ITnv	Log10 (ITnv)	p>0,20	p<0,20	p=0,38
BF	Log (BF)	p>0,20	p>0,20	p=0,72
AF	Ninguna	p>0,20	p<0,10	p=0,18
PTotal	Log (PTotal)	p>0,20	p>0,20	p=0,76
AF un	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,26
BF un	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,67
BF/AF	Log (BF/AF)	p>0,20	p<0,15	p=0,11

Leyenda: Rango:_ Diferencia entre los valores extremos del histograma; DS:_ Desviación estándar de los intervalos RR; DSDS_ Desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; pMean2%:_ Porcentaje de intervalos consecutivos que difieren en más del 2 % del intervalo promedio; ITnv:_ Índice de Tensión Neurovegetativo; BF:_ Potencia de la banda de Bajas Frecuencias; AF:_ Potencia de la banda de Altas Frecuencias; BF/AF:_ Razón entre los índices BF y AF; PTotal:_ Potencia del Espectro Total; un:_ Unidades normalizadas; Rmc:_Raíz media cuadrática. Los niveles de significación estadística aceptados, se resaltan en negritas.

Cumplimiento de la distribución normal en las variables calculadas sobre una muestra de 48 sujetos normales.

Variables	Transformaciones efectuadas	Probabilidad asociada a la hipótesis de aceptar la distribución normal		
		Kolmogorov-Smirnov	Lilliefors	Shapiro-Wilk
Media RRs	Ninguna	p>0,20	p<0,15	p=0,48
DS	Log ₁₀ (SD)	p>0,20	p>0,20	p=0,85
DSDS	Log ₁₀ (SDSDS)	p<0,20	p<0,01	p=0,05
pNN50%	Log ₁₀ (pNN50%)	p>0,20	p<0,05	p=0,00
ITnv	Log ₁₀ (ITnv)	p>0,20	p>0,20	p=0,79
BF	LogN (BF)	p<0,10	p<0,10	p=0,53
AF	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,71
PTotal	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,45
BF un	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,13
AF un	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,13
BF/AF	LogN (BF/AF)	p>0,20	p>0,20	p=0,31

Leyenda: Rango:_ Diferencia entre los valores extremos del histograma; DS:_ Desviación estándar de los intervalos RR; DSDS:_ Desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; pNN50:_ Porcentaje de intervalos consecutivos que difieren en más del 50 ms del intervalo precedente; ITnv:_ Índice de tensión neurovegetativo; BF:_ Potencia de la banda de Bajas Frecuencias; AF:_ Potencia de la banda de Altas Frecuencias; BF/AF:_ razón entre los índices BF y AF; PTotal:_ Potencia Total; Log10:_ Logaritmo base 10; LogN:_ Logaritmo natural; un:_ Unidades normalizadas. Los niveles de significación estadística aceptados, se resaltan en negritas.

Cumplimiento de la distribución normal en las variables calculadas sobre una muestra de 48 sujetos presintomáticos de SCA2.

Variables	Transformaciones efectuadas	Probabilidad asociada a la hipótesis de aceptar la distribución normal		
		Kolmogorov-Smirnov	Lilliefors	Shapiro-Wilk
Media RRs	Ninguna	p>0,20	p<0,10	p=0,02
DS	Log ₁₀ (DS)	p>0,20	p>0,20	p=0,45
DSDS	Log ₁₀ (DSDS)	p<0,20	p<0,20	p=0,40
pNN50%	Rmc (pNN50%)	p<0,10	p<0,01	p=0,00
ITnv	Log ₁₀ (ITnv)	p>0,20	p>0,20	p=0,54
BF	LogN (BF)	p>0,20	p>0,20	p=0,46
AF	Ninguna	p>0,20	p>0,20	p=0,22
PTotal	LogN (PTotal)	p>0,20	p<0,10	p=0,26
BF un	Ninguna	p>0,20	p<0,05	p=0,00
AF un	Ninguna	p>0,20	p<0,05	p=0,00
BF/AF	LogN (BF/AF)	p>0,20	p<0,15	p=0,12

Leyenda: DS:_ Desviación estándar de los intervalos RR; DSDS:_ Desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; pNN50:_ Porcentaje de intervalos consecutivos que difieren en más de 50ms del intervalo precedente; ITnv:_ Índice de tensión neurovegetativo; BF:_ Potencia de la banda de Bajas Frecuencias; AF:_ Potencia de la banda de Altas Frecuencias; BF/AF:_ Razón entre los índices BF y AF; PTotal:_ Potencia espectral total; Log10:_ Logaritmo base 10; LogN:_ Logaritmo natural; un:_ Unidades normalizadas; Rmc:_Raíz media cuadrática. Los niveles de significación estadística aceptados, se resaltan en negritas.