

UNIVERSIDAD MÉDICA SANTIAGO DE CUBA
UNIVERSIDAD MÉDICA HOLGUÍN. FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS “MARIANA GRAJALES COELLO”
CENTRO PARA LA INVESTIGACIÓN Y REHABILITACIÓN DE LAS
ATAXIAS HEREDITARIAS “CARLOS J. FINLAY”

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMOS Y
DESCENDIENTES CON RIESGO DE ATAXIA
ESPINOCEREBELOSA TIPO 2 EN CUBA**

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

Autor: Dr. Gilberto Sánchez Cruz

HOLGUÍN

2010

UNIVERSIDAD MÉDICA SANTIAGO DE CUBA

UNIVERSIDAD MÉDICA HOLGUÍN. FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS “MARIANA GRAJALES COELLO”

CENTRO PARA LA INVESTIGACIÓN Y REHABILITACIÓN DE LAS
ATAXIAS HEREDITARIAS “CARLOS J. FINLAY”

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICA DE ENFERMOS Y
DESCENDIENTES CON RIESGO DE ATAXIA
ESPINOCEREBELOSA TIPO 2 EN CUBA**

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

Autor: Dr. Gilberto Sánchez Cruz

Tutor: Dr. C. Luis C. Velázquez Pérez

Asesor: Dr. Mariano H. Bonet Gorbea

HOLGUÍN

2010

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. C. Luis Velázquez Pérez, por su apoyo tan decisivo para la realización de esta investigación, por su asesoramiento, por transmitirme su experiencia profesional, por las largas horas que juntos le hemos dedicado a las investigaciones de esta terrible enfermedad; y sobre todas las cosas, por haberme permitido formarme a su lado como investigador.
- Al Lic. Julio César Rodríguez Díaz, por su apoyo incondicional, por su amistad.
- A los Licenciados José Miguel Laffita y Roberto Rodríguez, por sus críticas y sugerencias en cuanto a la interpretación de los resultados moleculares.
- A los Licenciados Luis Almaguer, Nieves Santos, Yovanis Rodríguez y Yanetza González, por apoyarme en la realización de los estudios moleculares.
- Al Dr. C. Julio César García Rodríguez, del Centro Nacional Productor de Animales de Laboratorio, y al Dr. C. René Delgado Hernández, del Centro de Química Farmacéutica, por apoyarme en los diversos momentos de mi formación como investigador, por sus constantes preocupaciones sobre el desarrollo de este doctorado, por brindarme sus amistades incondicionales.
- A mi profesor y tutor de Medicina Interna, Dr. Alberto Villavicencio Fuget, por contribuir en mi formación de especialista con un pensamiento médico integral, el cual me permitió abordar ampliamente el fenómeno epidemiológico, clínico, molecular y electrofisiológico del contenido de la investigación que se expone en esta tesis.

- Al Dr. C. Arístides Pérez Pérez, por haber sido la primera persona que me motivó a realizar un Doctorado en Ciencias Médicas, por sus sugerencias y apoyo en toda la etapa de aspirantura.
- A la Lic. Lourdes González, directora de Ediciones Holguín y premio a la crítica literaria del 2006, por su ayuda en la corrección de estilo de esta tesis.
- Al Lic. Silvio F. Soler Cárdenas, por su acertada colaboración en el asesoramiento estadístico.
- A mis compañeros, investigadores y demás trabajadores del Centro de Ataxia, que de una forma u otra me apoyaron para ejecutar esta investigación, así como en mi desempeño profesional; por haberme brindado sus amistades.
- A todos los enfermos de ataxias hereditarias de Cuba y a sus familiares en riesgo, en especial a los de SCA2, que accedieron a participar en este estudio.
- Al Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, institución que me brindó la posibilidad de desarrollar el pensamiento y el método científico.
- A Idania del Carmen del Valle Hernández, por haberme apoyado durante los duros años de mi iniciación profesional, lo que me facilitó el desarrollo de esta investigación.
- A mis familiares, pacientes y amigos, que con paciencia supieron comprender el motivo de mi ausencia en algunos momentos en que me necesitaron, por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.
- A mis profesores de la FCM “Mariana Grajales”, del Hospital “Vladimir I Lenin”, y de otras instituciones que contribuyeron en mi formación profesional.

- A los familiares del Dr. C. Luis Velázquez Pérez por aceptarme como su verdadera familia, por el apoyo que siempre me han dado.
- A todos aquellos amigos, compañeros y demás personas que han estado pendientes de mi trabajo profesional, en especial a Ernesto Velázquez Cruz.
- A los miembros de la Red Nacional de Ataxias de Cuba, a los técnicos y profesionales de la salud, así como a los cuadros políticos y administrativos de las diversas provincias y del MINSAP, los cuales contribuyeron con la organización y el pesquisaje activo ejecutado en todos los territorios del país.
- A los oponentes de la predefensa, Dr. C. Ricardo Jorge Hodelín Tablada y Dr. C. José Arturo de Dios Lorente, así como a la Dra. C. Carolina Plasencia Azorey, por sus valiosas críticas y sugerencias oportunas sobre la tesis, por su apoyo en la corrección de los señalamientos realizados que con seguridad contribuyeron a mejorar la versión final del manuscrito.
- No por últimos dejan de ser mis agradecimientos más especiales para:
 - Mi madre, por haberme inculcado desde niño la inclinación por la medicina, por su espíritu luchador y por su entrega.
 - Mi padre, por ser el hombre más humilde que he conocido, por su inocencia, y por el ejemplo de sacrificio para alcanzar lo que uno se propone.
 - Mi hermana, porque la quiero y admiro como no se imagina.
 - Mi esposa, Bertica, por permitirme reencontrarme conmigo mismo, por su amor, y por su apoyo en concretar la versión final de esta tesis.

DEDICATORIA

DEDICATORIA

A la memoria de Rubencito, hijito querido, pues como escribiera tu madre

“... seguirás siendo especial para nosotros por siempre...”.

A mi niña, Melissa María, por existir, por las horas de juego que le he robado para

dedicarlas a esta noble y sacrificada vida de investigador, por ser la persona

más especial en mi vida, por ser la única verdad por la que vivo.

GLOSARIO

GLOSARIO

Glosario de términos

ADCA: Ataxia cerebelosa autosómica dominante, del inglés Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Ag: Plata

AgCl: Plata clorada

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ASR: Arritmia sinusal respiratoria

CAA: Trinucleótido de bases nitrogenadas Citosina-Adenina-Adenina

CAG: Trinucleótido de bases nitrogenadas Citosina-Adenina-Guanina

CIRAH: Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias

cM: Centimorgan

Cu: Cobre

DRPLA: Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana, de inglés Dentatorubral pallidoluysian atrophy.

EDTA: Anticoagulante, cuyo nombre proviene de las siglas del inglés ethylenediamine tetraacetic acid.

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica

Fe: Hierro

HLA: Sistema humano de histocompatibilidad que se utiliza para el inmunotipaje de los leucocitos humanos. Procede de sus siglas en inglés histocompatibility locus antigen.

ICARS: Escala clínica para la cuantificación de las alteraciones somáticas, del inglés International Cooperative Ataxia Rating Scale.

IMC: Índice de masa corporal

Kb: Kilobase

kD: Kilodalton

kg: Kilogramos

LCR: Líquido cefalorraquídeo

m²: Metros al cuadrado

mHz: Milihertzius

MINSAP: Ministerio de Salud Pública de Cuba

mmHg: Milímetros de mercurio

MOS: Movimientos oculares sacádicos

ms: Milisegundos

ms²: Milisegundos al cuadrado

NMDA: N-metil-D-aspartato

OGG1: Enzima 7,8-dihydro-8-oxo-guanine-DNA glycosylase. Esta interviene en el proceso de reparación del DNA dañado por estrés oxidativo.

OPCA: Atrofia olivopontocerebelosa, del inglés Olivopontocerebellar atrophy.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, del inglés Polimerase Chain Reaction.

REM: Fase del sueño con movimientos rápidos de los ojos, del inglés Rapid Eyes Movements.

RR: Intervalo RR; es el intervalo de tiempo que transcurre entre una despolarización ventricular y la subsiguiente, evaluada en un registro electrocardiográfico continuo; se mide a través de los picos positivos del complejo QRS del electrocardiograma (distancia entre dos ondas R). Se expresa en ms.

SCA: Ataxia espinocerebelosa, del inglés Spinocerebellar ataxia.

SCA2: Ataxia espinocerebelosa tipo 2, del inglés Spinocerebellar ataxia type 2.

SCOPA: Escala clínica para la cuantificación de las alteraciones disautonómicas, del inglés SCales for Outcomes in PArkinson's disease.

SIZER: reactivos utilizados como marcadores de peso molecular, en el laboratorio de genética molecular, para realizar las electroforesis.

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema nervioso central

TA: Tensión arterial

VRC: Variabilidad del ritmo cardiaco

Zn: Zinc

Glosario de definiciones

Alelo mutado: es el alelo de un gen mutado.

Alelo normal: es el alelo de un gen no mutado.

Alelo SCA2: se refiere al carácter de cada alelo del gen SCA2, el cual dependió de la identificación o no de la mutación SCA2 por técnica de PCR o de análisis de fragmentos.

CAG expandido: es el CAG patológico (mayor o igual a 32 unidades de CAG.)

CAG no expandido: es el CAG del alelo normal (menos de 32 unidades de CAG).

Familia SCA2: se consideró una familia de SCA2 cuando al menos incluyó a dos enfermos (vivos o fallecidos) en una o varias generaciones, y la cual no se pudo unificar genealógicamente a otras familias de enfermos.

Hairpin: término del idioma inglés que se utiliza para designar estructuras secundarias del ADN en forma de pelos.

Knock-out: término del idioma inglés que se utiliza para designar a un modelo biológico experimental, con la característica de obtenerse a través de la manipulación genómica. Específicamente, se bloquea la expresión de un gen de interés para investigar su función biológica.

Portador asintomático (presintomático) de SCA2: Fue el descendiente con riesgo, clínicamente sano, en el que se confirmó desde el punto de vista molecular la presencia de la mutación SCA2.

SÍNTESIS

SÍNTESIS

Se estudiaron los 578 enfermos y 5 448 descendientes con riesgo de ataxia espinocerebelosa tipo 2 que vivían en Cuba entre enero y diciembre de 2005, con el objetivo de caracterizar el comportamiento epidemiológico de esta enfermedad. Se realizó un pesquisaje activo de enfermos y descendientes con riesgo, que incluyó estudios clínicos, de la variabilidad del ritmo cardiaco y de genética molecular. La prevalencia nacional fue de 5,14 enfermos y de 10,58 portadores de la mutación por 100 mil habitantes. El 95,50 % de los enfermos perteneció ancestralmente a la provincia Holguín, donde se identificó la mayor prevalencia mundialmente reportada. Las tasas nacionales de incidencia y de mortalidad fueron 0,25 y 0,20 enfermos por 100 mil habitantes, respectivamente. Las principales alteraciones clínicas somáticas fueron las manifestaciones cerebelosas, el enlentecimiento ocular sacádico y la neuropatía periférica. Se describió por primera vez un síndrome disautonómico, corroborado por las alteraciones de la variabilidad del ritmo cardiaco. Se describió la epidemiología genética, incluyendo aspectos moleculares y la inestabilidad intergeneracional del gen SCA2. Se identificaron al tamaño de la mutación, los antecedentes perinatales y el tiempo de evolución como factores relacionados, y/o asociados, con la edad de inicio y la severidad clínica de la enfermedad.

ÍNDICE

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	10
1.1. Antecedentes históricos universales sobre las ataxias hereditarias.....	10
1.2. Antecedentes históricos sobre las ataxias hereditarias en Cuba.....	10
1.3. Clasificación de las ataxias hereditarias.....	11
1.4. Ataxia espinocerebelosa tipo 2.....	12
1.4.1. Epidemiología de la SCA2.....	12
1.4.2. Cuadro clínico de la SCA2.....	13
1.4.3. Aspectos moleculares y papel fisiopatológico de la mutación SCA2.....	13
1.4.4. Estrés oxidativo y oligoelementos en la SCA2.....	15
1.4.5. Caracterización electrofisiológica de la SCA2.....	16
1.4.6. Neuropatología de la SCA2.....	18
1.4.7. Aspectos teóricos sobre el tratamiento de la SCA2.....	19
CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
2.1. Diseño de la investigación.....	20

2.2. Definición de la enfermedad estudiada.....	20
2.3. Sujetos estudiados.....	22
2.3.1. Población de referencia.....	22
2.3.2. Universo de estudio.....	22
2.3.3. Muestra de estudio.....	22
2.3.3.1. Sujetos del estudio genealógico.....	22
2.3.3.2. Sujetos del estudio clínico del sistema nervioso somático.....	23
2.3.3.3. Sujetos del estudio clínico y neurofisiológico del sistema autonómico.....	24
2.3.3.4. Sujetos del estudio de genética molecular.....	25
2.4. Metodica.....	25
2.5. Técnicas y procedimientos de los estudios realizados.....	27
2.5.1. Estudio genealógico de las familias con SCA2 en Cuba.....	27
2.5.2. Estudio clínico de los enfermos de SCA2.....	28
2.5.2.1. Estudio clínico del sistema nervioso somático.....	28
2.5.2.2. Estudio clínico del sistema nervioso autónomo.....	29

2.5.3. Estudio electrofisiológico de la variabilidad del ritmo cardiaco.....	30
2.5.4. Estudio molecular.....	32
2.5.4.1. Obtención y conservación de la muestra de sangre.....	32
2.5.4.2. Aislamiento del ADN.....	32
2.5.4.3. Reacción en cadena de la polimerasa.....	32
2.5.4.4. Análisis de fragmentos del gen SCA2.....	33
2.6. Operacionalización de las variables.....	34
2.6.1. Variables epidemiológicas.....	34
2.6.1.1. Variables epidemiológicas de los enfermos.....	34
2.6.1.2. Variables epidemiológicas de los descendientes en riesgo.....	34
2.6.1.3. Variables epidemiológicas de los fallecidos.....	34
2.6.2. Variables clínicas.....	35
2.6.2.1. Variables clínicas generales.....	35
2.6.2.2. Variables clínicas del sistema nervioso somático.....	35
2.6.2.3. Variables clínicas del sistema nervioso autónomo.....	36

2.6.3. Variables electrofisiológicas de la variabilidad del ritmo cardiaco.....	36
2.6.4. Variables moleculares.....	37
2.7. Variables dependientes e independientes.....	37
2.7.1. Variables dependientes.....	37
2.7.2. Variables independientes.....	37
2.8. Aspectos éticos.....	38
2.9. Análisis y procesamiento de la información.....	38
2.9.1. Cálculo de los indicadores epidemiológicos.....	38
2.9.2. Procesamiento estadístico.....	40
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	45
3.1. Epidemiología de la SCA2 en Cuba.....	45
3.1.1. Frecuencia de presentación de la SCA2 en Cuba.....	45
3.1.2. Distribución por familias y herencia de la SCA2 en Cuba.....	46
3.1.3. Distribución territorial y origen ancestral de la SCA2 en Cuba.....	47
3.1.4. Prevalencia de la SCA2 en Cuba.....	49
3.1.5. Incidencia, mortalidad y letalidad de la SCA2 en Cuba.....	51
3.1.6. Causas de muerte de la SCA2 en Cuba.....	53
3.1.7. Antecedentes patológicos personales de los	

cerebral y de sus nervios craneales.....	78
3.2.4.1.2. Síndrome disautonómico periférico por alteración medular espinal y de sus nervios periféricos.....	79
3.2.4.1.3. Síndrome disautonómico central por alteración encefálica.....	81
3.2.4.2. Intensidad del cuadro disautonómico con relación al CAG, la edad de inicio y el daño somático.....	84
3.3. Variabilidad del ritmo cardiaco relacionado con el tiempo de evolución y el daño somático.....	86
3.4. Genética molecular de la SCA2.....	89
3.4.1. Distribución de frecuencias y repetición de CAG en los alelos SCA2.....	89
3.4.2. Inestabilidad intergeneracional del gen SCA2.....	93
CONCLUSIONES.....	98
RECOMENDACIONES.....	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
ANEXOS.....	140

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las ataxias hereditarias son enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Se consideran como parte de las afecciones neurológicas más graves que afectan al ser humano, lo que está dado por su presentación clínica progresiva e invalidante, y la evolución inevitable a la muerte por la inexistencia de tratamientos efectivos. Estas patologías se presentan con diferentes patrones de herencia. Dentro de las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA, del inglés Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias), las espinocerebelosas (SCA, del inglés Spinocerebellar Ataxia) son las más frecuentes, conociéndose actualmente 29 formas moleculares diferentes. El desarrollo del proyecto del genoma humano marcó una nueva etapa en su comprensión, permitiendo ampliar el conocimiento fisiopatológico e instaurar métodos diagnósticos confirmativos ⁽¹⁾.

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, del inglés Spinocerebellar Ataxia type 2) constituye una de las ADCA más prevalentes a nivel mundial ⁽²⁻⁴⁾. En el norte de Cuba se describe una gran concentración de enfermos con esta forma molecular de ataxia, específicamente en la provincia de Holguín donde se reporta la tasa más elevada en el ámbito internacional ⁽⁵⁻⁷⁾. El cuadro clínico de la SCA2 se describe como un síndrome cerebeloso asociado a movimientos oculares sacádicos lentos, neuropatía periférica y otras alteraciones neurológicas menos frecuentes ⁽⁶⁾; se

produce por una expansión repetida del trinucleótido Citosina-Adenina-Guanina (CAG) en el gen SCA2 ⁽¹⁻⁴⁾.

En el año 2000, en Holguín surgió el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) como respuesta a este serio problema local de salud. En esa institución se desarrollan investigaciones científicas que permiten conocer la expresión fenotípica y las características genóticas de la enfermedad ⁽⁸⁻¹⁹⁾. Esto permitió que en dicha provincia se introdujeran programas asistenciales que han tenido un impacto directo sobre la calidad de vida de las familias afectadas, por los diferentes tipos de ataxias en general y por la SCA2 en particular. Posteriormente, el CIRAH se convirtió en la institución rectora para el estudio y el tratamiento de las ataxias hereditarias a nivel nacional, brindando asistencia médica integral a las familias cubanas, así como a enfermos procedentes de otras latitudes.

Dentro de esos programas se encuentran el de rehabilitación y el de diagnóstico predictivo de la SCA2 ⁽²⁰⁻²³⁾. El primero se dirige a modificar la neurodegeneración, por lo que constituye una beneficiosa alternativa terapéutica ⁽²⁰⁾. El segundo, brinda a las personas con riesgo la opción de conocer su estado genético desde los estadios preclínicos de la enfermedad; también posibilita optar por el diagnóstico prenatal, encaminado a cortar la cadena de transmisión, por lo que contribuye a reducir la incidencia de la SCA2 a largo plazo ⁽²¹⁻²³⁾.

En el CIRAH se atienden a las familias procedentes de los diferentes territorios de Cuba, pero antes del desarrollo de esta investigación solo se conocía con profundidad la epidemiología de la SCA2 en la provincia de Holguín, lo que

dificultaba la planificación asistencial. En Cuba, previamente se habían realizado tres estudios epidemiológicos sobre las ataxias hereditarias, pero todos se limitaron a regiones específicas. El primero se realizó en el año 1970 (publicado en 1978), en regiones de la antigua provincia Oriente Norte ⁽⁵⁾. El segundo estudio se realizó en el municipio de Báguanos en 1988 (publicado en 1990), cuando aún no se conocía la definición molecular de la enfermedad ⁽⁶⁾. El tercero se realizó en 1998 en toda la provincia de Holguín (publicado en el 2001), pero no permitió estimar la tasa de portadores porque no se realizó el estudio molecular a los familiares en riesgo ⁽⁷⁾.

Por otra parte, la SCA2 se caracteriza por variabilidad en la edad de inicio y en la severidad de la neurodegeneración ^(6, 12, 19); sin embargo, la falta de conocimientos consistentes acerca de aspectos relacionados o asociados con dichas características, obligaba a desarrollar un tipo de investigación que incluyera una extensa muestra de enfermos y asintomáticos, para poder arribar a conclusiones.

Teniendo en cuenta los aspectos comentados anteriormente, y dada la disponibilidad tecnológica del CIRAH, se incrementó la motivación del aspirante para emprender la presente investigación. Esta se basó en un pesquisaje activo a nivel nacional, de los enfermos y descendientes con riesgo de SCA2. Un estudio de esta naturaleza no se había realizado antes para la SCA2, según la bibliografía consultada. El mismo surgió a partir de la idea de nuestro Comandante en Jefe, Fidel Castro, cuando a finales del año 2002 sugirió conocer cuántos enfermos de SCA2 y descendientes con riesgo existían en todo el país. Esta investigación se

enmarca dentro de los Programas de Pesquisaje Activo, otro aspecto referido por Fidel Castro, el 26 de Julio del 2006 en la provincia de Holguín.

La **Justificación** de la investigación se fundamentó en la necesidad de conocer la situación epidemiológica de la SCA2 en Cuba, para organizar y planificar los servicios asistenciales de neurorrehabilitación y diagnóstico predictivo (prenatal y presintomático) a nivel nacional. Por otro lado, era necesario identificar factores asociados a la intensidad de la neurodegeneración, con el fin de facilitar el asesoramiento genético y el futuro desarrollo de investigaciones etiológicas con vistas a encontrar blancos terapéuticos para la SCA2.

Problema Científico: Desconocimiento del comportamiento epidemiológico de la SCA2 en todo el país y la insuficiente información sobre factores asociados a la intensidad neurodegenerativa de la enfermedad. Esto dificultaba la generalización de los programas asistenciales y de los ensayos clínicos implementados en Holguín, así como la caracterización de la intensidad, la extensión y los factores asociados al daño neurodegenerativo. En este contexto se enmarcó la presente investigación, la cual tuvo como **Objeto de Estudio** a los enfermos y descendientes con riesgo de SCA2 en Cuba.

Su **Novedad Científica** radica en el hecho de enriquecer la caracterización epidemiológica de la SCA2 en Cuba, basado por primera vez en un estudio de pesquisa activa a nivel nacional, y en la utilización del diagnóstico molecular confirmativo que garantizó una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica. Este permitió estimar los indicadores de morbilidad y mortalidad, así como

identificar la distribución territorial de los enfermos y descendientes con riesgo, lo que facilita la planificación de los servicios de salud. Se identificaron a la bronconeumonía y el suicidio como las principales causas de muerte, lo que permite sugerir la incorporación de acciones específicas en el programa de neurorrehabilitación integral.

Se describió por primera vez la presencia de un síndrome disautonómico en enfermos con diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, corroborado por alteraciones electrofisiológicas de la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC), lo que constituye un aporte universal a la caracterización fenotípica de la SCA2. Se identificaron nuevos aspectos de interés, con aplicabilidad en el asesoramiento genético del programa de diagnóstico predictivo prenatal y presintomático; entre ellos se encuentra la caracterización del fenómeno de la inestabilidad meiótica del gen SCA2 mutado, así como su relación con la herencia paterna y la no influencia de la edad del progenitor en el momento de la concepción.

Se identificaron factores relacionados y/o asociados a la intensidad del daño neurodegenerativo, el cual se evaluó a través de la edad de inicio de la enfermedad, edad de fallecimiento, duración de la enfermedad, así como la intensidad de las alteraciones clínicas somáticas y autonómicas. La edad de inicio de la enfermedad se relacionó con el tamaño de la mutación, y con la presencia de antecedentes perinatales fetales; la edad de fallecimiento se redujo con el aumento del tamaño de la mutación, y la duración de la enfermedad fue menor en la herencia materna; la intensidad del daño clínico, somático y autonómico, estuvo influenciada

por el tamaño de la expansión poliglutamínica, la edad de inicio y el tiempo de evolución de la enfermedad. Estos elementos son de interés a considerar en las futuras investigaciones terapéuticas sobre la SCA2, y permiten generar y/o contrastar nuevas hipótesis etiológicas.

Entre otros aportes, esta investigación permitió ampliar el número de muestras biológicas para la creación, en Cuba, del Banco de ADN más grande del mundo sobre la SCA2. De igual manera, se generó una base de datos sobre la que se implementó un sistema de vigilancia epidemiológica para todo el país, el cual brinda cobertura para el desarrollo de los programas de alta prioridad que actualmente se ejecutan para la SCA2. La disponibilidad de estos productos facilita la ejecución de novedosas investigaciones científicas y la correcta planificación de los servicios de salud. El estudio de la distribución de la enfermedad a nivel nacional, también permite reunir nuevos elementos que enriquecen la hipótesis del efecto fundador de la SCA2 en la provincia de Holguín.

La **Actualidad** del tema radica en que la investigación se enmarca dentro de los programas de pesquisaje activo que propone y desarrolla el Ministerio de Salud Pública en Cuba (MINSAP). Al considerar el aspecto relacionado con la política científica, el estudio clínico-epidemiológico de la SCA2 constituye parte de un problema del MINSAP, en el lineamiento “Enfermedades crónicas no transmisibles”, y en el tema “Enfermedades genéticas y discapacitados”.

La **Hipótesis** de trabajo se basó en los siguientes elementos: la ataxia espinocerebelosa tipo 2 es una enfermedad autosómica dominante que prevalece

en la provincia de Holguín, pero se distribuye en todo el país; el proceso neurodegenerativo afecta a múltiples estructuras del sistema nervioso, incluyendo las del sistema autonómico; y, la intensidad de la neurodegeneración se relaciona con la interacción de factores genéticos y no genéticos.

Se esperó encontrar una mayor prevalencia de enfermos y familiares con riesgo en Holguín, independientemente de que se identificaran en el resto del país; así como diagnosticar alteraciones clínicas neurológicas somáticas (cerebelosas y no cerebelosas) y disautonómicas, y anomalía en la VRC. También se supuso que la intensidad del cuadro clínico y de la VRC, las edades de inicio y de fallecimiento, y la duración de la enfermedad, se relacionaran y/o asociaran con el tamaño de la mutación, tiempo de evolución, sexo, tipo de herencia y con los antecedentes patológicos personales.

Con la realización de esta investigación nos propusimos los siguientes **Objetivos:**

General:

- Caracterizar el comportamiento epidemiológico, clínico y molecular de los enfermos y descendientes con riesgo de SCA2 en Cuba durante el año 2005.

Específicos:

1. Determinar los indicadores de morbilidad y mortalidad para la SCA2.
2. Describir las principales manifestaciones clínicas y moleculares de la SCA2.
3. Relacionar las variables clínicas y moleculares de la SCA2.
4. Identificar factores asociados a la edad de inicio y la severidad de la SCA2.

Para dar salida a los objetivos planteados, se realizó un estudio observacional analítico de tipo transversal, orientado a caracterizar la epidemiología de la SCA2 a nivel nacional y la existencia de factores asociados al daño neurodegenerativo. Se combinaron la pesquisa activa y el método clínico, el cual incluyó al estudio electrofisiológico de la VRC y a las técnicas de genética molecular como exámenes paraclínicos.

La intensidad del daño neurodegenerativo en los enfermos se evaluó a través de la edad de inicio de los síntomas, el estadio clínico de la enfermedad, la cuantificación del cuadro clínico neurológico somático y autonómico (a través de escalas cuantitativas), y del estudio electrofisiológico de la VRC. Con este mismo fin, la intensidad del daño neurodegenerativo también se evaluó en un grupo de fallecidos mediante la edad al fallecer y el tiempo de duración de la enfermedad.

Los datos obtenidos se procesaron de forma computarizada. Se utilizó el paquete estadístico "Statistics for Windows" (Release 6, 2003). Después de observar una distribución normal de las variables analizadas, se efectuó el cálculo de medidas descriptivas: media y desviación estándar para las variables cuantitativas, así como tasas y porcentajes para las cualitativas. Para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas, entre las medias de las diferentes variables, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes; en todos los casos se verificó el cumplimiento del presupuesto relativo a la homogeneidad de varianzas a través de la prueba de Levene; para el caso de la edad de inicio de la enfermedad,

entre las diferentes generaciones, se realizó el análisis de varianza con test de separación de medias de Newman-Keuls.

Para determinar la relación entre variables se realizó la correlación simple de Pearson para las variables paramétricas, y la de Spearman para las no paramétricas. A las variables que mostraron correlación significativa se les realizó un análisis de regresión lineal simple o múltiple; esto permitió evaluar la fuerza de relación existente entre la variable dependiente y una o varias variables independientes predefinidas con interés a estudiar.

Para el análisis de factores asociados se calculó la razón de disparidad (OR, del inglés Odds Ratio) entre las diferentes variables dependientes e independientes previamente definidas. Se consideró la existencia de una asociación estadísticamente significativa cuando el OR fue diferente a la unidad (no incluido en el rango de 1 a -1) y el intervalo de confianza al 95 % no incluyó el valor de dicha unidad.

En todos los análisis efectuados se consideró significación estadística para valores de $p \leq 0,05$. Los resultados se presentaron en forma de tablas de distribución de frecuencias simples, de mapas y de gráficos.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes históricos universales sobre las ataxias hereditarias

El conocimiento científico sobre las ataxias hereditarias transitó por diferentes etapas, desde las primeras observaciones clínicas durante el siglo XIX, hasta el desarrollo de la genética molecular en el siglo XX. En 1863, Nicolás Friedreich ⁽²⁴⁾ comunicó la primera descripción clínica de una ataxia familiar que observó en los habitantes de la región de Heidelberg, en Alemania. Esta se caracterizó por una herencia autosómica recesiva, inicio en la infancia, y características clínicas de un síndrome ataxo-tabeto-piramidal asociado a alteraciones sistémicas.

En 1893, Pierre Marie ⁽²⁵⁾ publicó bajo el término “Ataxia hereditaria tipo Pierre Marie” a un grupo de ataxias familiares previamente descritas por otros autores. Estas se distinguían de la ataxia de Friedreich ⁽²⁴⁾, por la herencia autosómica dominante, edad de inicio tardía y un cuadro neurológico puro. Posteriormente, las principales investigaciones se basaron en aspectos clínicos, anatomopatológicos y bioquímicos, realizándose diversos intentos de clasificación ⁽²⁶⁻³⁰⁾. A partir de la última década del siglo XX, con el advenimiento de la “Era Genómica”, se identificaron varios genes relacionados con esas enfermedades ^(1-3, 31-44).

1.2. Antecedentes históricos sobre las ataxias hereditarias en Cuba

A finales de la década de 1960, publicado posteriormente ^(5, 45), el Dr. Rafael Estrada realizó las primeras observaciones sobre la alta cantidad de enfermos, con

ataxias hereditarias, que procedían de la región oriental de Cuba y solicitaban atención en el Instituto de Neurología y Neurocirugía. En 1970, publicado en 1978, Vallés L y cols. ⁽⁵⁾ estudiaron a 72 familias con 11 505 miembros; de ellas, 64 pertenecían a regiones la antigua provincia Oriente Norte.

En 1990, Orozco DG y cols. ⁽⁶⁾ publicaron la caracterización clínica neurológica somática de la ataxia cubana. En 1993, Gispert S y cols. ⁽³¹⁾ comunicaron que el gen de la enfermedad lo habían mapeado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q23-24.1). A esta enfermedad se le nombró “Ataxia espinocerebelosa tipo 2”, y se le atribuyó un lugar en la clasificación de las ataxias hereditarias en el Handbook of Clinical Neurology. En 1995, Gispert S ⁽³²⁾ publicó la reducción de la región candidata del gen a menos de 1 cM; esto facilitó el descubrimiento de la mutación por laboratorios independientes de Francia, Japón y los Estados Unidos ⁽³³⁻³⁵⁾.

A partir del año 1998, surgió una nueva etapa investigativa sobre las ataxias hereditarias en Cuba. Esta se inició con el primer estudio neuroepidemiológico que abarcó a la totalidad de los casos de la provincia de Holguín ⁽⁷⁾. En este período, para la SCA2, se instauró la neurorrehabilitación ⁽²⁰⁾, se caracterizó la neurofisiología ^(8-10, 12, 16, 18, 19, 46), se identificaron genes modificadores de la severidad de la enfermedad ^(47, 48), se instauró un programa de diagnóstico prenatal y presintomático ⁽²¹⁻²³⁾, y se obtuvo un ratón transgénico ⁽¹¹⁾.

1.3. Clasificación de las ataxias hereditarias

Los criterios actuales de clasificación de las ataxias hereditarias son múltiples ^(1-4, 30, 49). El patrón de herencia es uno de los que más se utiliza; este permite clasificarlas

en autosómicas dominantes o recesivas, y ligadas al cromosoma X; a la vez, cada una de ellas tiene sus propias subclasificaciones ⁽¹⁾. Según la edad de inicio de los síntomas, estas se clasifican en inicio temprano y tardío; las de inicio temprano generalmente se heredan con un patrón autosómico recesivo, mientras que las de inicio tardío suelen presentarse con un patrón autosómico dominante ⁽³⁰⁾. Las ataxias autosómicas dominantes se clasifican en ataxias espinocerebelosas (SCA), ataxias episódicas, y otros síndromes ⁽¹⁻⁴⁾.

Las SCA, antes de la “Era Genómica”, se clasificaron en base a criterios clínicos, anatomopatológicos, bioquímicos y de otra índole ⁽²⁶⁻³⁰⁾; Harding AE ⁽³⁰⁾ las clasificó clínicamente en cuatro tipos. En 1974, con la comunicación del vínculo existente entre el genotipo de la SCA1 y el sistema HLA ⁽⁵⁰⁾, se inició la nueva era de clasificación de las SCA. Actualmente, como fue señalado, se conocen 29 genes causantes de SCA, y se estima que el 30 % falta por identificarse ^(1, 2).

1.4. Ataxia espinocerebelosa tipo 2

1.4.1. Epidemiología de la SCA2

La SCA2 representa el 15 % de todas las SCA a nivel internacional, y el 33 % de las producidas por expansiones del trinucleótido CAG ⁽¹⁻³⁾. Se diagnostica con mayor frecuencia en Cuba ⁽⁷⁾, México ⁽⁵¹⁾, y en algunas regiones de Europa y Asia, fundamentalmente en Italia, China, Corea y la India ⁽⁵²⁻⁵⁷⁾. Sin embargo, en Holguín existe la mayor prevalencia internacional ⁽⁷⁾.

En Cuba, en la antigua provincia Oriente, Vallés L y cols. ⁽⁵⁾ identificaron una prevalencia de 41,3 enfermos con ADCA por 100 mil habitantes. Posteriormente,

Orozco DG y cols. ⁽⁶⁾ confirmaron que la mayoría de esos casos pertenecían a la SCA2, y estimaron una tasa de 41 por 100 mil habitantes en la provincia de Holguín, lo que se demostró en el estudio de Velázquez-Pérez L y cols. ⁽⁷⁾.

1.4.2. Cuadro clínico de la SCA2

El cuadro clínico de la SCA2 fue descrito por Orozco DG y cols. ⁽⁶⁾ en 1990, en enfermos procedentes de Holguín. Establecieron como criterios diagnósticos el síndrome cerebeloso, asociado a movimientos oculares sacádicos (MOS) lentos y a reflejos osteotendinosos anormales. Describieron la ausencia de rigidez, espasticidad, atrofia óptica, retinopatía y demencia. Años más tarde, se encontraron el parkinsonismo y la demencia en enfermos de otros países ⁽⁵⁸⁻⁶²⁾. Sin embargo, el estado clínico del sistema nervioso autónomo en la SCA2 no se ha caracterizado.

La edad de inicio de los síntomas es variable y se relaciona con el tamaño de la mutación ^(7, 63), aunque se han identificado otros factores que la modifican ^(47, 48). En las familias cubanas existe la anticipación genética ^(6, 7), pero no se cuenta con reportes precisos de su magnitud. No hay rasgos clínicos que permitan un diagnóstico con certeza; la combinación del síndrome cerebeloso con MOS lentos y alteraciones de los reflejos es frecuente, pero no patognomónico de la SCA2 ^(1, 52-57, 63-66). Esta enfermedad clasifica en el Grupo I de Anita Harding ⁽³⁰⁾.

1.4.3. Aspectos moleculares y papel fisiopatológico de la mutación SCA2

El gen SCA2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.1), y está constituido por 25 exones dentro de una secuencia génica de 130 Kb ⁽⁶⁷⁾. En condiciones fisiológicas, el primer exón tiene menos de 32 repeticiones de CAG, las

que se interrumpen por repeticiones de CAA (Citosina-Adenina-Adenina) ^(67, 33-35). En condiciones patológicas, se incrementa el número de CAG por encima de 31 unidades y se pierden las interrupciones de CAA ⁽³³⁻³⁵⁾. El tamaño de la expansión se relaciona con el fenómeno de la anticipación genética ^(6, 52-57). Este gen codifica para la síntesis de la proteína ataxina-2 ^(67, 68).

La ataxina-2 normal tiene una expresión ubicua en el organismo, y su localización subcelular es variada. En el sistema nervioso se expresa intensamente en neuronas de Purkinje, de la corteza y del tallo cerebral; pero su función fisiológica no se conoce ⁽⁶⁸⁾. Este polipéptido presenta dos sitios de unión al ARN, un sitio de reconocimiento a la Caspasa 3 y un dominio poliglutamínico; para un alelo de 22 CAG, está compuesto por 1 312 aminoácidos, tiene un peso molecular de 140 kD y un punto isoeléctrico de 9,6 ⁽⁶⁷⁾.

El carácter poliglutamínico de la ataxina-2 mutada, al igual que en las otras enfermedades por CAG, origina la formación de agregados proteicos en forma de inclusiones citoplasmáticas y/o nucleares. Aunque no se conocen los aspectos moleculares por los que estos agregados inducen la neurodegeneración, se piensa que la muerte neuronal se relaciona con la activación de uno o varios mecanismos comunes para dichas enfermedades ^(2, 3, 63, 69-80).

Entre los mecanismos neurodegenerativos propuestos para las SCA, se encuentra la neurotoxicidad directa de la proteína agregada, debido a su plegamiento anormal, su inestabilidad y dificultad para eliminarse. Otro mecanismo se relaciona con alteración de la detoxificación celular mediada por el sistema ubiquitín-

proteasoma, pues existe un trastorno para el reconocimiento y la degradación de las proteínas poliglutamínicas por parte del proteasoma, lo cual origina un acúmulo tóxico de la proteína mutada. También se plantean el papel de las chaperonas moleculares, la alteración de la homeostasis del calcio, el estrés mitocondrial, la desregulación transcripcional, la exitotoxicidad, y otros factores ^(2, 3, 80-92).

La inestabilidad de los genes, durante la transmisión intergeneracional de la herencia, constituye una característica genética observada en algunas SCA ^(1, 2, 4). Sin embargo, no se encontraron reportes sobre las características de la estabilidad de la mutación SCA2 durante la transmisión intergeneracional, ni de su relación con el sexo y la edad del progenitor en el momento de la concepción. Estos aspectos tienen un valor práctico para el asesoramiento genético y la búsqueda de factores relacionados con el fenotipo clínico. Para poder estudiar estos elementos, fue necesario cuantificar el tamaño de la mutación en un número elevado de enfermos y asintomáticos, y evaluar su relación con variables clínicas.

1.4.4. Estrés oxidativo y oligoelementos en la SCA2

El estrés oxidativo se define como un estado en el que la producción de radicales libres, y el daño que estos generan, sobrepasan las capacidades de las células para eliminar las especies reactivas del oxígeno y promover una eficiente reparación de sus moléculas más importantes (ADN, proteínas y lípidos) ⁽⁹³⁾. Este fenómeno se asocia frecuentemente a las enfermedades neurodegenerativas, debido a las propias características del cerebro humano, como son el alto contenido de ácidos grasos fácilmente peroxidables, el elevado consumo de oxígeno y la baja

concentración de enzimas antioxidantes ^(3, 93). En la ataxia de Friedreich existe estrés oxidativo ^(94, 95). En los enfermos con SCA2 existe un bajo nivel de la capacidad antioxidante enzimática y una reducción en la capacidad antioxidante no enzimática ⁽⁹⁶⁾. Por otro lado, se identificó que el polimorfismo del gen del complejo I mitocondrial se asocia con un inicio temprano de la enfermedad ⁽⁴⁸⁾.

Los oligoelementos juegan un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis del organismo ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. El Zn interviene en más de 100 reacciones químicas a nivel cerebral; este metal modula la neurotransmisión glutamatérgica por acción en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), y se asocia con la plasticidad neuronal ⁽⁹⁷⁾. El Fe es otro cofactor esencial de muchas enzimas del sistema nervioso central (SNC), como la tiroxina hidroxilasa; esta participa en la síntesis de la dopamina ⁽⁹⁹⁾. En los pacientes con SCA2 existe una reducción del Zn y el Fe, en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) ⁽¹⁰⁰⁾; esto se relaciona con la ataxina-2 mutada, la cual puede atrapar a los metales divalentes (Cu, Fe y Zn), formando complejos poco solubles en los agregados intracelulares que se presentan en esta enfermedad ⁽¹⁰¹⁾. La disminución del Zn pudiera alterar la lisis de la proteína mutada, por relacionarse con la familia de las endopeptidasas Zn dependientes ⁽⁹⁷⁾.

1.4.5. Caracterización electrofisiológica de la SCA2

La electrofisiología del sistema nervioso somático en la SCA2 ha sido ampliamente caracterizada ^(9, 12, 16, 18, 19, 102-106); sin embargo, no sucede lo mismo con el sistema nervioso autónomo. Los estudios de conducción muestran un daño axonomielínico en los nervios periféricos y craneales; las alteraciones nerviosas periféricas

sensitivas aparecen preclínicamente, y se relacionan con trastornos de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal; las anomalías en los nervios motores se evidencian después de 10 años de evolución, y se relacionan con una lesión de la motoneurona espinal ^(12, 19, 46). Las alteraciones de los nervios craneales, VII, XI y XII, se relacionan con el daño de sus núcleos ^(9, 16).

Las modificaciones de los potenciales evocados, similares a los estudios de conducción, correlacionan con el tiempo de evolución, pero no con el tamaño de la mutación; los trastornos de los potenciales somatosensoriales indican desmielinización en los cordones posteriores y en las raíces dorsales de la médula espinal; en los potenciales auditivos de tallo cerebral existe aumento de la latencia en los componentes I, III y V, y de los interpicos I-III y III-V, con trastornos en la morfología y replicabilidad; los potenciales visuales son normales ^(12, 19, 46).

La electrooculografía demuestra una disminución de la velocidad ocular sacádica, desde estadios presintomáticos, que correlaciona con el tamaño de la mutación; este trastorno refleja una degeneración de las estructuras generadoras de los MOS ⁽¹⁸⁾. También existen incremento de la latencia sacádica y signos de dismetría; estas alteraciones se relacionan con degeneración de las estructuras corticales y cerebelosas que participan en la génesis de las sácadas ^(18, 46).

En los enfermos de SCA2 se identificó un deterioro de la sensibilidad y capacidad discriminativa olfativa ⁽⁸⁾. Los estudios de polisomnografía revelan diversos trastornos del sueño REM en los enfermos, relacionados con la degeneración nigroestriatal, talámica y del locus coeruleus ^(107, 108). Boesch SM y cols. ⁽¹⁰⁸⁾

encontraron movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño. La tomografía con emisión de positrones evidenció alteraciones de los receptores dopaminérgicos estriatales en pacientes con esas alteraciones del sueño ⁽¹⁰⁹⁾.

1.4.6. Neuropatología de la SCA2

Las primeras descripciones anatomopatológicas de la SCA2 la realizaron Estrada R y cols. ^(45, 110). Ellos encontraron alteraciones en el cerebelo, tallo cerebral y médula espinal. En el cerebelo reportaron la disminución del peso global y pérdida marcada de las células de Purkinje, fundamentalmente en la corteza del paleo y neocerebelo. Estas células mostraron disminución del árbol dendrítico, formaciones de torpedo y pobre densidad en las fibras de los pedúnculos cerebelosos.

En el tallo cerebral existe disminución del peso y el volumen, y reducción de las fibras olivocerebelosas y pontinas del pedúnculo cerebeloso medio. Se presenta una marcada disminución neuronal en la oliva inferior, el puente, los núcleos precerebelares y los relacionados con la ingestión ^(45, 110-112). A nivel del mesencéfalo, las neuronas de la sustancia negra y del locus coeruleus están reducidas ⁽¹¹⁰⁾. En los nervios craneales existe disminución neuronal en sus núcleos, atrofia y pérdida de mielina ⁽¹¹³⁾.

En la médula espinal existe desmielinización en los cordones posteriores, los haces espinocerebelosos dorsales, las raíces anteriores y posteriores, y las fibras intraganglionares. Las neuronas motoras del asta anterior, las de las columnas de Clarke y las sensitivas de los ganglios dorsales están disminuidas ^(45, 110, 114). También existe degeneración de los núcleos talámicos ventrales anterior, lateral,

latero-posterior y medial-posterior; así como del núcleo reticular extraterritorial y el cuerpo geniculado posterior ⁽¹¹⁵⁾.

1.4.7. Aspectos teóricos sobre el tratamiento de la SCA2

En las SCA se han realizado varios intentos terapéuticos, sin obtenerse resultados alentadores ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾. No obstante, en pacientes con varias SCA, se demostró ligera mejoría de los síntomas cerebelosos con el uso de la gabapentina ⁽¹²⁰⁾. En un caso de SCA2, el temblor de intención se mejoró con el uso de la estimulación talámica crónica ⁽¹²¹⁾. La neurorrehabilitación produjo mejoría de varios parámetros motores en enfermos cubanos con SCA2 ⁽²⁰⁾; Oliveira APR y Freitas AM ⁽¹²²⁾ también reportaron el efecto beneficioso de la rehabilitación. No obstante, aún no existen medicamentos que frenen la progresión de la enfermedad, por lo que se necesita profundizar en el conocimiento clínico y epidemiológico, lo que facilitará la identificación de factores modificadores de la expresión del gen.

En teoría, la mejor solución terapéutica para la SCA2 puede ser la sustitución del gen defectuoso o de su transcrito, mediante terapia génica. En tal sentido, los resultados preclínicos con ARN-interferente producen una mejoría en los modelos transgénicos de SCA1 y SCA3 ⁽¹²³⁾. El empleo de células madres constituye otra alternativa terapéutica que se investiga en las neurodegeneraciones ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾. Sin embargo, primero se necesitan resolver múltiples aspectos científicos y técnicos que permitan el uso efectivo de ambas estrategias terapéuticas en humanos. Por tal motivo, los resultados obtenidos en otras neurodegeneraciones acaparan el interés científico encaminado a la búsqueda de alternativas de tratamientos ⁽¹²⁷⁻¹³³⁾.

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño de la investigación

Se realizó un estudio observacional analítico transversal sobre la SCA2 en Cuba. Este incluyó el pesquiasaje activo de enfermos y familiares con riesgo de enfermar a nivel nacional, la evaluación clínica, el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco y los exámenes de genética molecular. La investigación se gerenció por el CIRAH y se ejecutó en el primer semestre del año 2006. Se consideró como período de estudio al comprendido entre el 1^{ro} de enero y el 31 de diciembre del año 2005.

2.2. Definición de la enfermedad estudiada

El diagnóstico de enfermo o descendiente con riesgo de SCA2 se basó en criterios clínicos, genealógicos y moleculares ^(6, 33-35):

- Criterios clínicos: presencia de manifestaciones cerebelosas (ataxia de la marcha, disartria, adiadococinesia, disimetría y otras) asociadas o no a movimientos oculares sacádicos lentos, trastornos de los reflejos osteotendinosos y otras alteraciones neurológicas somáticas.
- Criterios genealógicos: pertenecer genéticamente, según el análisis del árbol genealógico, a una familia con confirmación molecular de SCA2.
- Criterios moleculares: presentar una expansión superior a 31 unidades de CAG en el primer exón del gen SCA2. Se pudo obtener un diagnóstico cualitativo o cuantitativo según se describe en el subacápite “2.5.4.”.

Se clasificó como enfermo de SCA2 cuando presentó alguna de las siguientes posibilidades:

- Cuadro clínico típico (presencia de una o más de las siguientes manifestaciones cerebelosas: ataxia de la marcha, disartria, adiadococinesia y disimetría; asociadas a movimientos oculares sacádicos lentos, trastornos de los reflejos osteotendinosos, u otras alteraciones neurológicas somáticas) + presencia de criterios genealógicos.
- Cuadro clínico no típico (presencia de solo una manifestación cerebelosa u otras alteraciones no cerebelosas somáticas) + presencia de criterios genealógicos + presencia de criterios moleculares.
- Cuadro clínico típico o no típico + ausencia de criterios genealógicos (casos esporádicos) + presencia de criterios moleculares.

Se clasificó como descendiente con riesgo de SCA2 a toda aquella persona que reunió los criterios genealógicos previamente comentados, pero no los criterios clínicos, presentando un examen clínico neurológico normal en el momento de la investigación. Los descendientes con riesgo, se subclasificaron en:

- Descendiente directo (con 50 % de riesgo): el hijo (a) de un enfermo, vivo o fallecido, de SCA2; y, el nieto (a) de un enfermo confirmado, cuyo padre falleció sin diagnosticarse.
- Descendiente no directo (con 25 % o menos de riesgo): el hijo (a) y otros integrantes de generaciones descendentes, de un descendiente directo.

2.3. Sujetos estudiados

2.3.1. Población de referencia

La población de referencia estuvo constituida por los 11 242 519 habitantes proyectados al 30 de junio del 2005 como población media del país ⁽¹³⁴⁾.

2.3.2. Universo de estudio

El universo lo integraron los 6 026 individuos relacionados con la SCA2 que vivían en Cuba durante el período de estudio. De ellos, 578 estaban enfermos y 5 448 eran descendientes con riesgo (2 060 descendientes directos y 3 388 no directos).

2.3.3. Muestra de estudio

2.3.3.1. Sujetos del estudio genealógico

Para la caracterización epidemiológica de la SCA2, se estudió la genealogía del total del universo (578 enfermos y 5 448 descendientes en riesgo). Los criterios de inclusión se basaron en los criterios diagnósticos de enfermos y descendientes con riesgo de SCA2, abordados en el acápite "2.2.". No existieron criterios de exclusión.

Los enfermos tuvieron un rango de edad entre 9 y 90 años ($47,36 \pm 15,45$ años); el 51,90 % perteneció al sexo masculino (300 casos) y el 48,10 % al femenino (278 casos). Los familiares asintomáticos presentaron edades entre 19 días y 93 años ($38,12 \pm 16,28$ años); el 53,91 % perteneció al sexo masculino (2 937 descendientes) y el 46,09 % al femenino (2 511 descendientes).

Para estimar la prevalencia de la mutación SCA2, entre enfermos y descendientes directos, se estudiaron molecularmente a 1 614 descendientes directos residentes

en todas las provincias y el municipio especial (78,35 % de los 2 060 descendientes directos). El total de los descendientes directos fue inicialmente incluido en el estudio (censo), con la intención de investigarlos a todos; de los 446 restantes, 427 no se pudieron contactar, y 19 casos no estuvieron de acuerdo en estudiarse. Por razones lógicas, basado en los criterios diagnósticos, se consideró que los enfermos presentaban la mutación SCA2, y no hay motivos para pensar que los descendientes no incluidos tengan un comportamiento diferente. Es más, los descendientes estudiados superaron el número de casos necesarios a estudiar (1 378 casos), en caso de haberse seleccionado una muestra (Anexo 1-A).

2.3.3.2. Sujetos del estudio clínico del sistema nervioso somático

Se estudiaron 545 enfermos con SCA2, del total de 578 existentes en Cuba en el período de estudio (94,29 %). Tuvieron un rango de edad entre 9 y 90 años ($46,97 \pm 15,31$ años); el 51,19 % perteneció al sexo masculino (279 casos) y el 48,81 % al femenino (266 casos). Los criterios de inclusión se basaron en los criterios diagnósticos de enfermos de SCA2, abordados en el acápite “2.2.”. El criterio de exclusión se basó en la presencia de otras enfermedades concomitantes, neurológicas o sistémicas, que pueden expresarse con alteraciones clínicas del sistema nervioso somático. Se excluyeron 10 casos por diabetes mellitus, 9 casos por epilepsia, 4 casos por insuficiencia arterial periférica oclusiva, 3 casos por psicosis en tratamiento con neurolepticos, 3 casos por manifestaciones de radiculopatía compresiva (espondiloartropatía degenerativa cervical y hernia discal lumbar), 2 casos por migraña y 2 casos por cáncer; todos en estadio no confinado.

2.3.3.3. Sujetos del estudio clínico y neurofisiológico del sistema autonómico

Se estudió una muestra de 121 enfermos (20,93 % del total de enfermos con SCA2), 57 del sexo masculino y 64 del femenino; presentaron edades entre 18 y 52 años ($33,2 \pm 11,1$ años), y un tiempo de evolución entre 1 y 18 años ($12,9 \pm 4,3$ años). Los criterios de inclusión se basaron en los criterios diagnósticos de enfermos de SCA2, abordados en el acápite “2.2.”.

Se consideraron diversos criterios de exclusión. Para ello se tuvo en cuenta la elevada sensibilidad que tiene el sistema nervioso autónomo (SNA) para responder clínicamente ante múltiples estímulos, y que gran parte de las disautonomías se pueden presentar con características clínicas similares a las de otras condiciones no dependientes del estado funcional del SNA. Estos criterios fueron los siguientes: la presencia de enfermedad o estado morbosos agudo en el momento del examen, antecedente personal de presentar alguna patología crónica, haber recibido cierto tipo de intervención quirúrgica, adicción alcohólica o a psicofármacos, uso de medicamentos con acción sobre el SNA, y edad mayor o igual a 60 años ^(135, 136). Las causas de exclusión de los 457 casos se resumen en el Anexo 2.

Para comparar los resultados del estudio neurofisiológico, también se estudió la VRC en 121 sujetos controles seleccionados aleatoriamente de la población de Holguín. Se tuvo en cuenta que no pertenecieran a familias de ataxia. Se parearon según sexo y edad (± 1 año) con los enfermos; 57 pertenecieron al sexo masculino y 64 al femenino, presentaban edades entre 18 y 52 años ($32,9 \pm 10,6$ años). Se utilizaron los mismos criterios de exclusión aplicados a los enfermos ^(135, 136).

2.3.3.4. Sujetos del estudio de genética molecular

Para el estudio de la epidemiología genética, se cuantificó el número de repeticiones de CAG, en el primer exón del gen SCA2, en una muestra equiprobabilística de 906 individuos enfermos o con un 50 % de riesgo de enfermar. Esta superó a los 883 casos precalculados como muestra mínima a estudiar (Anexo 1-B). Se estudiaron 286 enfermos y 620 descendientes directos con riesgo de enfermar, seleccionados a través de un muestreo simple aleatorio a partir de la lista de enfermos y descendientes directos de todo el país; 418 individuos pertenecieron al sexo masculino y 488 al femenino, presentaron edades entre 3 y 88 años ($41,63 \pm 15,22$ años). Los criterios de inclusión se basaron en los criterios diagnósticos de enfermos y descendientes con riesgo de enfermar de SCA2, comentados previamente. Después de obtener el consentimiento informado del sujeto a investigar, o de su tutor, no existieron criterios de exclusión.

2.4. Metodica

La metódica aplicada se determinó por los objetivos, general y específicos. Se utilizaron los siguientes métodos de obtención del conocimiento científico:

I. Del nivel teórico

- **Análisis y síntesis:** en el estudio de la bibliografía relacionada con el objeto de la investigación, para conformar el marco teórico y contextual, así como en la formulación de las conclusiones. Permitió considerar manifestaciones clínicas no descritas previamente, conocer los diferentes factores relacionados y/o asociados con la entidad estudiada, revelar los elementos

cualitativos y cuantitativos de ella, y poner en claro los vínculos entre sí y en su relación con la situación problema.

- Histórico-lógico: para valorar el objeto en su desarrollo y fundamentar el comportamiento de su proyección y esencia. Facilitó profundizar en la evolución y desarrollo del objeto de estudio, y su concatenación lógica con los estudios epidemiológicos que históricamente se han realizado sobre la enfermedad en Cuba; así como entre las características, causas y esencia de las diferencias entre los grupos formados con desigualdad clínica en el contexto histórico-concreto y las condiciones concurrentes.
- Hipotético-deductivo: en el proceso de formulación de las preguntas e hipótesis científicas para arribar a conclusiones sobre la base de los resultados estadísticos obtenidos. Ayudó a comprobar la veracidad de la hipótesis que sirvió de premisa para emprender la investigación.
- Inducción y deducción: para llegar a generalizaciones a partir de hechos singulares, y a partir de un conocimiento general llegar a otro de menor nivel de generalidad. Propició realizar una adecuada interpretación de los rasgos y esencialidades propias que caracterizan a la entidad estudiada.

II. Del nivel empírico

- Observación: para establecer características epidemiológicas y clínicas de los sujetos investigados. Permitió describir atributos esenciales de la entidad en investigación y agrupar a los enfermos según diferencias clínicas y moleculares observadas. Dentro de este método se utilizó una observación de tipo ajena, aplicada por el propio autor.

- Medición: para comparar, relacionar y asociar elementos pertenecientes a los grupos originados a partir de las propias diferencias observadas. Favoreció la búsqueda de diferencias esenciales entre ellos, así como aspectos relacionados y/o asociados al proceso neurodegenerativo.

2.5. Técnicas y procedimientos de los estudios realizados

2.5.1. Estudio genealógico de las familias con SCA2 en Cuba

Para realizar el estudio genealógico se efectuó un pesquisaje activo de enfermos y familiares con riesgo de SCA2 en todo el país, cuya metodología se expone en el Anexo 3. El mismo se inició en el año 2002, con una primera etapa que permitió localizar territorialmente a los integrantes de las familias afectadas a nivel nacional. Posteriormente, en la segunda etapa, a través de una sistemática vigilancia activa, se mantuvo la actualización epidemiológica hasta el año 2006 cuando se logró confirmar molecularmente al total de las familias, momento en que se conoció con mayor exactitud la epidemiología de la SCA2 en Cuba.

Las fuentes que se utilizaron, para el inicio del pesquisaje, fueron las siguientes:

- Bases de datos y árboles genealógicos existentes en el CIRAH sobre el registro de las familias con ataxias hereditarias.
- Registros de movimientos hospitalarios referentes a: ingresos y egresos, consulta externa y de fallecidos.
- Registro de policlínicos sobre la dispensarización de la población.
- Registro de los médicos de familia sobre la dispensarización de la población.
- Listados provinciales de discapacitados físico-motores.
- Pesquisaje activo en cada área de salud.

A partir de los nuevos enfermos que aparecieron en el estudio nacional, se actualizaron los árboles genealógicos existentes y se elaboraron los de las nuevas familias. Primeramente, se realizó el diagnóstico presuntivo de ataxia hereditaria o esporádica, basado en criterios clínicos y genealógicos; posteriormente se procedió a la clasificación de los enfermos según el patrón de herencia. Finalmente, a los casos con ataxia autosómica dominante, y a los enfermos con ataxia esporádica, se les realizaron los estudios de genética molecular para identificar la mutación SCA2.

A partir de cada enfermo, ubicados en los árboles genealógicos definitivos e integrados por familias, se identificaron los descendientes con riesgo y los casos previamente fallecidos. Para obtener los datos relacionados con las causas de muerte ^(137, 138) y el tiempo de duración de la enfermedad, se recolectó la información adecuadamente registrada en las historias clínicas y en los archivos de anatomía patológica de 163 fallecidos con SCA2.

2.5.2. Estudio clínico de los enfermos de SCA2

2.5.2.1. Estudio clínico del sistema nervioso somático

La evaluación clínica del sistema nervioso somático se realizó según la metodología establecida por la Clínica Mayo ⁽¹³⁹⁾; los hallazgos clínicos se vaciaron en una planilla creada para este fin (Anexo 4). Para cuantificar la intensidad de las alteraciones neurológicas somáticas se aplicó la escala clínica ICARS (del inglés International Cooperative Ataxia Rating Scale) ⁽¹⁴⁰⁾ (Anexo 5). La demencia se diagnosticó con la versión de 30 puntos del Mini-Examen-Cognoscitivo (MEC) validado por Lobo A y cols. ⁽¹⁴¹⁾ (Anexo 6); se consideró demencia confirmada

cuando la puntuación total fue menor de 12 puntos; para ello se tuvo en cuenta el ajuste del resultado final según la edad y la escolaridad del paciente.

2.5.2.2. Estudio clínico del sistema nervioso autónomo

La evaluación clínica del SNA se basó en la metodología establecida por la Clínica Mayo ⁽¹⁴²⁾; la misma se enriqueció con un grupo de aspectos semiotécnicos incorporados por el aspirante a punto de partida de una extensa revisión bibliográfica. Esto permitió realizar una evaluación integral de las funciones autonómicas centrales y periféricas, en los enfermos con diferentes estadios evolutivos, similar a lo publicado con anterioridad para enfermos en estadio confinado ⁽¹⁴³⁾. Los resultados del examen clínico se vaciaron en una planilla creada para este fin (Anexo 7). Para cuantificar la intensidad de las alteraciones clínicas autonómicas se aplicó la escala clínica SCOPA (del inglés SCales for Outcomes in PArkinson's disease) ⁽¹⁴⁴⁾ (Anexo 8).

Las alteraciones del peso corporal se identificaron según el cálculo del Índice de Masa Corporal ($IMC = \text{Peso en kg} / \text{Talla en m}^2$); se utilizó una pesa China, con calibración certificada; se consideró obesidad si el $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, y desnutrición si el $IMC \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ ⁽¹⁴⁵⁾. Teniendo en cuenta las alteraciones motoras de los enfermos, el diagnóstico de la hipotensión postural se efectuó durante la realización de la prueba de ortostasis pasiva, descrita en el subacápite “2.5.3.”. Para la toma de la tensión arterial (TA) se cumplió con los requisitos que posteriormente estableció la “Comisión nacional técnica asesora del programa de hipertensión arterial del MINSAP” ⁽¹⁴⁶⁾. Se utilizó un esfigmomanómetro aneroide de producción China, con

calibración certificada. La TA se monitoreó intermitentemente en la proyección de la arteria radial derecha, cada dos minutos en supino y cada 30 segundos durante la ortostasis. Se definió hipotensión postural cuando la TA se redujo en cualquier momento de la ortostasis, con relación al promedio de la TA durante el supino, de al menos 20 mmHg en la sistólica y de 5 mmHg en la diastólica ⁽¹⁴⁷⁾.

2.5.3. Estudio electrofisiológico de la variabilidad del ritmo cardiaco

Dentro del estudio clínico se introdujo un nuevo conocimiento sobre la caracterización fenotípica de la SCA2: la presencia de manifestaciones disautonómicas. Para fundamentar y justificar dichas manifestaciones clínicas, se realizó el examen neurofisiológico de la VRC. Para ello se utilizó la metodología establecida por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología ⁽¹⁴⁸⁾.

El estudio se realizó en el Departamento de Neurofisiología Clínica del CIRAH. Se obtuvo un registro electrocardiográfico continuo, con el equipo cubano Pasek-3. El período de muestreo fue de cinco milisegundos (ms). Se utilizaron electrodos de superficie, del tipo discoidales de Ag-AgCl, y pasta electrolítica para garantizar un buen contacto con la piel. La detección y edición de los intervalos RR se realizó con el programa informático Ritmocard (Versión 3.2), también de producción nacional.

Previo al estudio, se tuvieron en cuenta las siguientes precauciones ^(142, 148, 149): 72 horas previas, no ingerir medicamentos que modifican la función simpática o parasimpática; 24 horas previas, no ingerir bebidas alcohólicas; 12 horas previas, no fumar; 4 horas previas, no ingerir bebidas con cafeína ni té; 2 horas previas, se

administró la última alimentación, que consistió en un vaso de leche; 1 hora previa, reposo en una habitación aledaña al local del estudio. En el local de registro se garantizó una temperatura de 20 a 25 °C, silencio adecuado y baja iluminación. A continuación se resumen las características del registro electrocardiográfico en cada prueba ⁽¹⁴⁸⁾:

1. Prueba de respiraciones espontáneas: se registró durante dos minutos, en la posición de sentado, respirando tranquila y espontáneamente. Permitió evaluar la arritmia sinusal respiratoria (ASR) en condiciones de reposo (equilibrio neurovegetativo).
2. Prueba de respiraciones profundas: se registró durante un minuto, en la posición de sentado, respirando profundamente a un ciclo predefinido de seis respiraciones por minutos. Cada inspiración y espiración duró cinco segundos, para lo que se guió al paciente con un estímulo visual. Permitió evaluar la ASR ante un estímulo parasimpático.
3. Prueba de ortostasis pasiva: se realizó en una mesa basculante mecánica. Se registró un período de 20 minutos, los primeros 10 minutos en la posición de decúbito supino para evaluar la VRC en reposo, y los restantes en ortostasis de 45 grados para evaluar la respuesta ante un estímulo simpático. La basculación se ejecutó en cinco segundos.

La señal digital se analizó en el dominio del tiempo y de las frecuencias. Para el estudio en el dominio de las frecuencias se realizó un análisis espectral, utilizando la Transformada Rápida de Fourier; se empleó el registro de las respiraciones espontáneas, y se obtuvo con un período de muestreo de 220 ms, con un mínimo

de 512 muestras, obteniéndose una resolución de 8,8778 mili hertzios (mHz). Esto permitió evaluar las bandas de baja (40-149 mHz) y alta frecuencia (150-400 mHz).

2.5.4. Estudio molecular

Se investigó el ADN nuclear, obtenido a partir de leucocitos sanguíneos, con el propósito de confirmar y cuantificar la mutación SCA2. Este ADN se analizó con la técnica “Reacción en cadena de la polimerasa” (PCR, del inglés Polimerase Chain Reaction), para amplificar la región de interés del gen SCA2 (primer exón). Posteriormente, se cuantificó la mutación SCA2 en un secuenciador de genes a través de la técnica “Análisis de fragmentos de ADN”.

2.5.4.1. Obtención y conservación de la muestra de sangre

Se extrajeron 20 ml de sangre venosa periférica, siguiendo las medidas de asepsia y antisepsia, sin la necesidad del estado de ayunas. La muestra biológica se depositó en dos tubos plásticos de 10 ml cada uno, con tapa de rosca, que contenían 2 ml de EDTA para evitar su coagulación. Para su conservación se congelaron a -8 °C, hasta que se transportaron en frío hasta el CIRAH.

2.5.4.2. Aislamiento del ADN

En el laboratorio de Aislamiento de ADN del CIRAH, se obtuvo el ADN nuclear utilizándose protocolos estandarizados ⁽¹⁵⁰⁾.

2.5.4.3. Reacción en cadena de la polimerasa

El primer exón del gen SCA2 se amplificó a través de la técnica de PCR, para lo que se usó un Termociclador (Perkin Elmer 9600, USA). Se utilizaron los siguientes

oligonucleótidos: SCA2A (5'-gggcccctcaccatgtcg-3', marcado con fluorescencia) y SCA2B (5'-cgggcttgccgacattgg-3'). Se efectuó de acuerdo al siguiente protocolo: 1 ciclo de 4 minutos a 95 °C, 35 ciclos de 1 minuto a 94 °C, 35 ciclos de 1 minuto a 65 °C, 35 ciclos de 1 minuto a 72 °C, y un último ciclo de 10 minutos a 72 °C ⁽³⁵⁾.

Al producto de PCR se le realizó una electroforesis en gel de agarosa. La señal se captó a través de una cámara fotográfica (Kodak, 2 MegaPixel) acoplada a un transiluminador de luz ultravioleta y a una computadora. Para el análisis del resultado se utilizó el Software KODAK 1D Image Analysis for XP-Operating system. Este estudio permitió el diagnóstico cualitativo de la mutación SCA2, a través de la comparación del patrón de migración electroforético con relación a marcadores de pesos moleculares conocidos (escaleras de 100 pares de bases), con muestras sin ADN, y con controles positivos y negativos de la mutación.

2.5.4.4. Análisis de fragmentos del gen SCA2

Para cuantificar el tamaño de la mutación SCA2, los productos de PCR se analizaron en el Secuenciador de Genes Alfexpress II (Amersham, Pharmacia Biotech, Suecia), a través de la técnica "Análisis de fragmentos de ADN". Se utilizaron geles de poliacrilamida y marcadores de peso molecular (SIZER) de 50 a 500 pares de bases como patrón externo, y de 100 y 300 pares de bases como patrones internos. Para el control de la electroforesis, la recogida y el análisis de datos, se utilizaron los programas informáticos ALFwin, Sequence Analyser 2.00, y AlleleLinks 1.00 (Amersham Pharmacia Biotech), respectivamente.

2.6. Operacionalización de las variables

A continuación se resumen las variables a través de las cuales se evaluaron los resultados. Por la extensión del contenido de este acápite, la completa operacionalización de las diferentes variables se describe en el Anexo 9.

2.6.1. Variables epidemiológicas

2.6.1.1. Variables epidemiológicas de los enfermos

1. Edad: se expresó en años.
2. Sexo: se clasificó en Masculino y Femenino.
3. Herencia: se clasificó en Paterna y Materna.
4. Origen ancestral: se clasificó en Holguín, Las Tunas y en otras provincias.
5. Edad concepcional: se expresó en años.
6. Antecedentes patológicos personales: se consideró presente, ausente o desconocido. Se clasificó en antecedentes prenatales (maternos y fetales), perinatales (maternos y fetales), y posnatales (tempranos y tardíos).
7. Generación: se clasificó de la I a la VII.

2.6.1.2. Variables epidemiológicas de los descendientes en riesgo

1. Edad: se expresó en años.
2. Sexo: se clasificó en Masculino y Femenino.
3. Herencia: se clasificó en Paterna y Materna.
4. Generación: se clasificó de la II a la VIII.

2.6.1.3. Variables epidemiológicas de los fallecidos

1. Edad al fallecer: se expresó en años.

2. Sexo: se clasificó en Masculino y Femenino.
3. Herencia: se clasificó en Paterna y Materna.
4. Tiempo de duración de la enfermedad: se expresó en años. Se clasificó en dos grupos: 0 a 24 años y mayor o igual a 25 años.
5. Causa de muerte: se clasificó en bronconeumonía, suicidio y otras causas.

2.6.2. Variables clínicas

2.6.2.1. Variables clínicas generales

1. Edad de inicio de la enfermedad: se expresó en años. Se clasificó en dos grupos: 0 a 24 años (temprana) y mayor o igual a 25 años (tardía).
2. Tiempo de evolución de la enfermedad: se expresó en años. Se clasificó en dos grupos: 0 a 14 años y mayor o igual a 15 años.
3. Cambio intergeneracional de la edad de inicio de la enfermedad: se clasificó en ausente y presente.
4. Anticipación genética: se expresó en años.
5. Retraso genético: se expresó en años.
6. Estadio clínico de la enfermedad: se clasificó en cuatro estadios: Estadio I (Ligero), Estadio II (Moderado o con apoyo externo), Estadio III (Severo o confinado a la silla de ruedas) y Estadio IV (Severo o confinado a la cama).

2.6.2.2. Variables clínicas del sistema nervioso somático

1. Síntomas somáticos: se consideraron como ausente y presente.
2. Signos somáticos: se consideraron como ausente y presente.

3. Puntuación de ataxia (ICARS): se expresó en puntos. Se clasificó en dos grupos: cifras de 0 a 52 puntos (baja) y de 53 a 100 puntos (alta).

2.6.2.3. Variables clínicas del sistema nervioso autónomo

Después de descartar otras causas de las alteraciones detectadas, se consideraron como disautonomías las siguientes variables:

1. Síntomas autonómicos: se consideraron como ausente y presente.
3. Signos autonómicos: se consideraron como ausente y presente.
4. Arritmias cardíacas: se clasificó en ausente y presente.
5. Puntuación autonómica (SCOPA): se expresó en puntos. Se clasificó en dos grupos: cifras de 0 a 7 puntos (baja) y de 8 a 69 puntos (alta).

2.6.3. Variables electrofisiológicas de la variabilidad del ritmo cardíaco

1. Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR): se clasificó en normal y anormal.
2. Desviación Estándar de las Diferencias Sucesivas (DSDS): se expresó en ms.
3. Cociente Espiración/Inspiración (Cociente E/I): se expresó en unidad adimensional.
4. Índice de aceleración: se expresó en ms^2 .
5. Energía total: se expresó en ms^2 .
6. Energía absoluta de la banda de alta frecuencia: se expresó en ms^2 .
7. Energía absoluta de la banda de baja frecuencia: se expresó en ms^2 .
8. Índice de Baja Frecuencia/Alta Frecuencia: se expresó en unidad adimensional.

2.6.4. Variables moleculares

1. CAG: se expresó en unidades de CAG. Se clasificó en tres grupos: menor de 32 CAG (normal), 32-39 CAG (pequeña expansión) y 40 o más CAG (grande expansión).
2. Inestabilidad intergeneracional de la mutación: se clasificó en ausente y presente.
3. Intensidad de la inestabilidad intergeneracional de la mutación: se expresó en unidades de CAG. Se clasificó en pequeña (1 CAG) y grande (≥ 2 CAG).

2.7. Variables dependientes e independientes

Para los análisis de la relación y asociación de variables, con vistas a dar salida a los objetivo 3 y 4, estas se clasificaron en dependientes e independientes.

2.7.1. Variables dependientes

Las variables dependientes que se utilizaron para evaluar la intensidad de la neurodegeneración en los enfermos fueron: edad de inicio y estadio clínico de la enfermedad, anticipación y retardo genético de la edad de inicio, puntuación de ataxia, puntuación autonómica, y las variables electrofisiológicas cuantitativas. Para evaluar la intensidad de la neurodegeneración en los fallecidos, las variables dependientes fueron: edad al fallecer y tiempo de duración de la enfermedad. La intensidad de la inestabilidad intergeneracional también fue variable dependiente.

2.7.2. Variables independientes

Las variables independientes fueron: edad, edad concepcional, sexo, herencia, antecedentes patológicos personales, tiempo de evolución, CAG del alelo normal y

del alelo expandido. En determinados análisis estadísticos, la edad de inicio de la enfermedad también se consideró como variable independiente para evaluar la relación y/o asociación de ella con la intensidad de la neurodegeneración.

2.8. Aspectos éticos

Antes de iniciar la investigación se contó con la aprobación del Comité de Ética del CIRAH. Se obtuvieron los consentimientos informados oral y escrito, de los enfermos y los familiares con riesgo, o sus tutores (Anexo 10), así como de los sujetos controles incluidos en la investigación. Se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos. Se cumplieron las normas éticas de las investigaciones en humanos, según lo establecido en la Declaración de Helsinki, así como para la manipulación de resultados genómicos.

2.9. Análisis y procesamiento de la información

2.9.1. Cálculo de los indicadores epidemiológicos

Para el cálculo de los indicadores epidemiológicos se tuvo en cuenta a la población media proyectada a mitad del año 2005 para cada territorio investigado ⁽¹³⁴⁾. La población cubana total fue de 11 242 519 habitantes. Los indicadores estudiados fueron los siguientes:

1. Tasa de incidencia: se estimaron la tasa nacional y las tasas por provincias, correspondientes al período de estudio. Se obtuvo por la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{Nuevos enfermos en la región en el período de estudio}}{\text{Población media de esa región en el período de estudio}} \times 100\,000 \text{ habitantes}$$

2. Tasa de prevalencia de enfermos: se estimaron la tasa nacional y las tasas provinciales. También se estimaron las tasas para los municipios de la provincia más afectada (Holguín); esto permitió determinar el sitio del país de mayor prevalencia. Se obtuvo por la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de prevalencia de enfermos} = \frac{\text{Total de enfermos en la región en el período de estudio}}{\text{Población media de esa región en el período de estudio}} \times 100\,000 \text{ habitantes}$$

3. Tasa de prevalencia de la mutación SCA2, entre enfermos y descendientes directos: se estimó para todo el país. Se obtuvo por la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de prevalencia de la mutación} = \frac{\text{Total de portadores de la mutación en Cuba durante el período de estudio}}{\text{Población media en Cuba en el período de estudio}} \times 100\,000 \text{ habitantes}$$

El total de portadores de la mutación se obtuvo por la sumatoria del número de enfermos y del estimado de descendientes directos portadores del gen. Para estimar el número de descendientes directos portadores, se estudiaron molecularmente a 1 614 casos (subacápite “2.3.3.1.”). Se multiplicó el total de descendientes directos existentes en Cuba por el número de descendientes directos que molecularmente demostraron portar el gen, y este múltiplo se dividió por el número de descendientes directos en los que el estudio molecular confirmó un resultado positivo o negativo.

4. Tasa de mortalidad: se estimó para todo el país, y se analizó la mortalidad correspondiente al período de estudio. Se obtuvo por la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de mortalidad} = \frac{\text{Enfermos fallecidos en la región en el período de estudio}}{\text{Población media de esa región en el período de estudio}} \times 100\,000 \text{ habitantes}$$

5. Tasa de letalidad: se estimó para todo el país, en el período de estudio. Se obtuvo por la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de letalidad} = \frac{\text{Enfermos fallecidos en la región y en el período de estudio}}{\text{Total de enfermos en esa región en el período de estudio}} \times 100 \text{ enfermos}$$

2.9.2. Procesamiento estadístico

Los datos se introdujeron en una base automatizada, para lo que se utilizó el paquete estadístico "Statistics for Windows" (Release 6, 2003). Antes de aplicar los métodos de estadística descriptiva y analítica, se realizaron diagramas de dispersión (Scatter plots) para los diferentes datos, lo que demostró una distribución normal de las variables analizadas.

Se efectuó el cálculo de medidas descriptivas, media y desviación estándar para las variables cuantitativas, así como tasas y porcentajes para las variables cualitativas. Para comprobar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas, entre las medias de las diferentes variables, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes; en todos los casos se verificó el cumplimiento del presupuesto relativo a la homogeneidad de varianzas a través de la prueba de Levene. La comparación de medias se realizó entre las siguientes variables:

- Intensidad de la anticipación genética con la del retraso genético.
- Intensidad de la anticipación genética en la herencia paterna con la materna.
- Tiempo de evolución de los enfermos masculinos con los femeninos.
- Tiempo de duración de la enfermedad en la herencia paterna con la materna.
- Tiempo de duración de la enfermedad en los fallecidos masculinos con los femeninos.
- ICARS del sexo masculino con el femenino.
- SCOPA del sexo masculino con el femenino.
- Variables cuantitativas de la VRC de los enfermos con los controles sanos.
- CAG expandido del sexo masculino con el femenino.
- CAG expandido en la herencia paterna con la herencia materna.
- CAG de los enfermos con antecedentes perinatales fetales y sin ellos.
- Expansión intergeneracional en las transmisiones paternas con las transmisiones maternas.
- Expansión intergeneracional de los hermanos mayores con los menores.

Para establecer comparaciones de medias de la edad de inicio de la enfermedad, entre las diferentes generaciones, se realizó un análisis de varianza con test de separación de medias de Newman-Keuls.

Para determinar la relación de variables se realizó la correlación simple de Pearson para variables paramétricas, y la de Spearman para las no paramétricas. A las variables que mostraron correlación significativa se les realizó un análisis de regresión lineal simple o múltiple, para evaluar la fuerza de relación existente entre

la variable dependiente y una o varias variables independientes predefinidas. La correlación simple de Pearson se realizó entre las siguientes variables:

- Edad de inicio de la enfermedad con: CAG del alelo expandido y CAG del alelo normal, del enfermo.
- Anticipación genética con: edad de inicio de la enfermedad del progenitor, CAG del alelo expandido y del alelo normal del enfermo, e intensidad del cambio intergeneracional de CAG.
- Edad al fallecer con: edad de inicio de la enfermedad, CAG del alelo expandido y CAG del alelo normal, del fallecido.
- Tiempo de duración de la enfermedad con: edad de inicio, edad al fallecer, CAG expandido y CAG del alelo normal, del fallecido.
- ICARS con: edad, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, CAG del alelo expandido y del alelo normal, del enfermo.
- SCOPA con: edad, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, ICARS, CAG del alelo expandido y del alelo normal, del enfermo.
- Variables cuantitativas de la VRC del enfermo con: edad, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, ICARS, SCOPA, CAG del alelo expandido y del alelo normal, del enfermo.
- Intensidad del cambio intergeneracional de CAG con: CAG expandido del progenitor y edad concepcional.

La correlación simple de Spearman se realizó para las siguientes variables:

- Edad de inicio de la enfermedad, ICARS y SCOPA con: sexo y herencia del enfermo.
- Edad al fallecer y tiempo de duración de la enfermedad con: sexo y herencia del fallecido.

El análisis de regresión lineal simple se realizó entre la edad de inicio y el CAG del alelo expandido del paciente. La regresión lineal múltiple se realizó entre las siguientes variables:

- Edad al fallecer con: edad de inicio de la enfermedad del fallecido + CAG del alelo expandido del fallecido.
- ICARS con: CAG del alelo expandido + edad de inicio de la enfermedad + tiempo de evolución de la enfermedad (las tres variables pertenecientes al enfermo).
- SCOPA con: CAG del alelo expandido + edad de inicio de la enfermedad (ambas variables pertenecientes al enfermo).

Para el análisis de factores asociados a la edad de inicio, la severidad y la duración de la enfermedad se calculó la razón de disparidad (OR, del inglés Odds Ratio) entre las diferentes variables dependientes e independientes previamente definidas. Se consideró la existencia de una asociación estadísticamente significativa cuando el OR fue diferente a la unidad (no incluido en el rango de 1 a -1) y el intervalo de confianza al 95 % no incluyó el valor de dicha unidad. Las variables relacionadas fueron las siguientes:

- Edad de inicio de la enfermedad con: sexo, herencia, antecedentes patológicos prenatales, perinatales y posnatales, CAG del alelo normal y CAG del alelo expandido, de los enfermos.
- Tiempo de duración de la enfermedad con: sexo, herencia, edad de inicio de la enfermedad, CAG del alelo normal y CAG del alelo expandido, de los fallecidos.
- Estadio clínico de la enfermedad con: sexo, herencia, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes patológicos prenatales, perinatales y posnatales, CAG del alelo normal y CAG del alelo expandido, de los enfermos.
- ICARS con: sexo, herencia, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes patológicos prenatales, perinatales y posnatales, CAG del alelo normal y CAG del alelo expandido, de los enfermos.
- SCOPA con: sexo, herencia, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes patológicos prenatales, perinatales y posnatales, CAG del alelo normal y CAG del alelo expandido, de los enfermos.

El OR también se calculó para la intensidad de la inestabilidad intergeneracional de CAG con relación a la edad del progenitor en el momento de la concepción. En este aspecto, la edad del progenitor en el momento de la concepción se clasificó en dos grupos, en dependencia de la edad de la pareja de los hermanos mayores y menores a comparar.

En todos los análisis se consideró significación estadística para valores de $p \leq 0,05$.

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Epidemiología de la SCA2 en Cuba

3.1.1. Frecuencia de presentación de la SCA2 en Cuba

En Cuba se diagnosticaron 753 enfermos y 7 173 descendientes asintomáticos con riesgo de enfermar de diferentes tipos de ataxias hereditarias. Los enfermos se clasificaron en ataxia autosómica dominante (666 casos, pertenecientes a 147 familias), ataxia autosómica recesiva (69 casos, pertenecientes a 50 familias), y ataxia sin patrón de herencia definido (18 casos); todos los casos con ADCA fueron del tipo SCA.

De las ataxias autosómicas dominantes, el 86,78 % de los enfermos (578 casos) y el 83,89 % de los descendientes con riesgo (5 448 de 6 494 casos) pertenecieron a la SCA2; estos se agruparon en 106 familias (72,10 % de las familias con ADCA), y 2 enfermos fueron esporádicos (0,34 %). Este resultado demostró la elevada frecuencia de presentación de la SCA2 en Cuba con respecto a otras SCA, superando los reportes internacionales que oscilan entre el 15 % y el 30 %^(1, 2). En otras regiones, la SCA2 también es relativamente frecuente; en la India representó el 57 % de las familias con ADCA⁽⁵³⁾, y en México el 45 %⁽⁵¹⁾.

En Italia, la SCA2 osciló entre el 24 % y el 47 % de los enfermos, y se manifestó en el 29 % de las familias con ADCA^(55, 151). En Corea representó el 33 % de los 52 enfermos con expansiones de CAG⁽⁵⁶⁾. En Martinica⁽¹⁵²⁾, Australia⁽¹⁵³⁾ y Tunisia

⁽¹⁵⁴⁾ varió entre el 12 % y el 18 % de las familias estudiadas. En China fue el 12 % de las 75 familias ⁽¹⁵⁵⁾, en Alemania ⁽¹⁵⁶⁾ y en Taiwán el 10 % ⁽¹⁵⁷⁾. Giunti P y cols. ⁽⁵²⁾ estudiaron a 77 familias afectadas por ADCA tipo I, con orígenes en más de 14 países; ellos encontraron que el 40,25 % de las familias pertenecían a la SCA2, las que procedían de Italia, Reino Unido, la India, Martinica, Dinamarca, Etiopía y Nigeria. Otras SCA también tienen orígenes diversos ⁽¹⁵⁸⁻¹⁶²⁾.

En España se reportó una baja frecuencia de la SCA2, con cifras inferiores al 15 % ⁽¹⁶³⁾. Esta fue una de las razones para considerar que la elevada frecuencia de la SCA2 en la población mexicana mestiza, se relacionó con una mayor influencia genética de la población nativa americana, que con la de los genes españoles o africanos ⁽⁵¹⁾. Esto es interesante teniendo en cuenta que el efecto fundador de la SCA2 en Cuba se ha vinculado con la colonización española ⁽⁶⁾.

Los enfermos esporádicos se pueden relacionar con la presencia de nuevas mutaciones. Esto se basa en los resultados moleculares que obtuvieron Yu F y cols. ⁽¹⁶⁴⁾ en la población europea; ellos demostraron la posibilidad del surgimiento de nuevas mutaciones de SCA2 en las poblaciones que presentan una pre-expansión natural. En México se diagnosticaron seis enfermos esporádicos con SCA2, y lo relacionaron con nuevas mutaciones ⁽⁵¹⁾. Los casos esporádicos son más frecuentes en otras SCA que en la SCA2 ^(1-3, 165-167).

3.1.2. Distribución por familias y herencia de la SCA2 en Cuba

En las 106 familias de SCA2, los enfermos pertenecieron a seis generaciones (de la II a la VII) y los descendientes con riesgo a siete generaciones (de la II a la VIII); el

número de enfermos varió entre 1 y 63 casos por familia ($5,43 \pm 8,22$ pacientes); predominaron las familias con 3 o más enfermos (49,05 %). Se identificaron otras 5 familias sin enfermos vivos. La herencia fue paterna en 259 enfermos (44,81 %), materna en 314 (54,32 %), doble en 3 (0,52 %) y desconocida en 2 casos esporádicos (0,35 %).

La presencia de 5 familias sin enfermos vivos se relaciona con la anticipación genética ^(6, 7), lo que pudiera constituir un mecanismo de autocontrol natural de la enfermedad. Sin embargo, el gran número de descendientes en riesgo que existen, permite plantear que se mantendrán elevadas las prevalencias. En los tres enfermos con doble herencia se identificó la consanguinidad de los padres.

3.1.3. Distribución territorial y origen ancestral de la SCA2 en Cuba

Los 578 enfermos se distribuyeron en 10 provincias y en el municipio especial (Figura 1); el 93,77 % se diagnosticó en las provincias orientales. En la provincia de Holguín se concentró el 71,28 % de los enfermos del país, los que se localizaron en 12 de sus 14 municipios, sin diagnosticarse casos en Moa y Sagua de Tánamo (Figura 2).

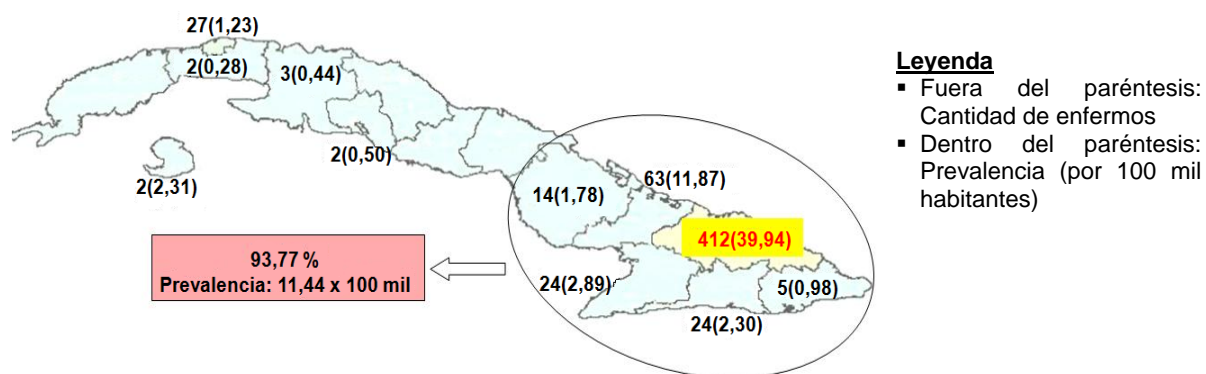


Figura 1. Distribución de los enfermos y prevalencia de la SCA2 en Cuba

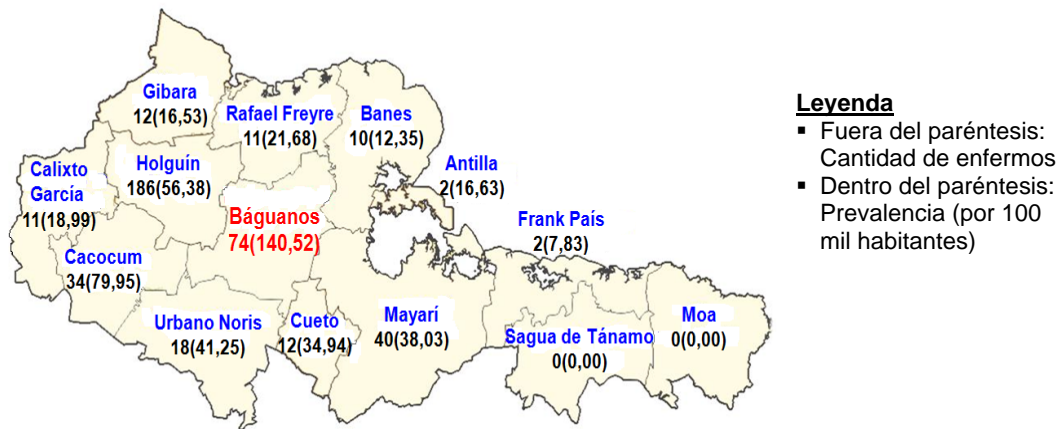


Figura 2. Distribución de los enfermos y prevalencia de la SCA2 en Holguín

El 95,50 % (552 casos) de los enfermos cubanos tuvo su origen ancestral en la provincia de Holguín; el resto procedió ancestralmente de otras provincias: 12 casos de Las Tunas, 8 de Camagüey, 2 de Ciudad de la Habana, 2 de Cienfuegos y 2 de Santiago de Cuba.

De los 5 448 descendientes asintomáticos con SCA2, 2 060 eran directos y 3 388 no directos. El 94,19 % (5 132 casos) se localizó en la provincia de Holguín, por lo que en dicho territorio, entre enfermos y descendientes, se identificaron 5 544 personas relacionadas con la SCA2 (0,53 % de la población holguinera total). El 87,33. % de los descendientes directos perteneció a la región oriental (Figura 3).

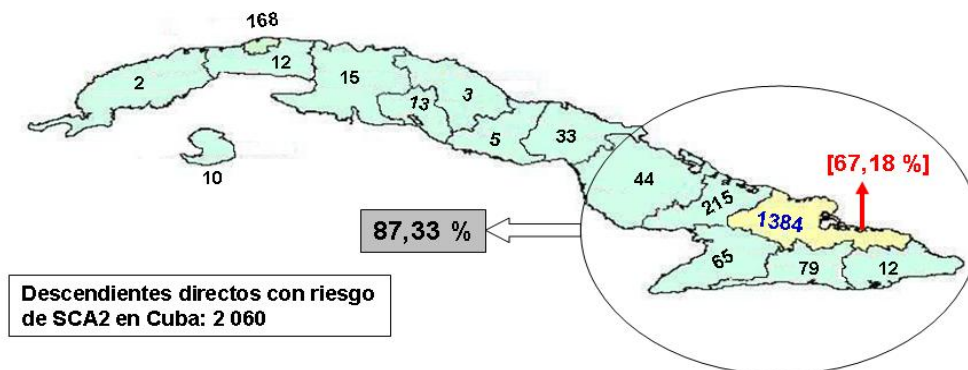


Figura 3. Distribución de los descendientes directos de SCA2 en Cuba

Esta investigación demostró que los enfermos y portadores de la mutación se concentran en la provincia de Holguín, de donde procede ancestralmente la mayoría de los enfermos. Estos resultados se relacionan con el efecto fundador de la SCA2 en Holguín ⁽⁶⁾, cuyo fenómeno se observa en pocas partes del mundo para diferentes enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, en Maracaibo para la Corea de Huntington ⁽¹⁶⁸⁾, en Colombia para la enfermedad de Alzheimer ⁽¹⁶⁹⁾, en Portugal para la SCA3 ⁽¹⁷⁰⁾, y en Japón para la DRPLA (siglas en inglés, Dentatorubral pallidoluysian atrophy) ⁽¹⁷¹⁾.

Un resultado significativo de este estudio, es que a diferencia de los enfermos, los portadores asintomáticos de la mutación están dispersos en todas las provincias y en el municipio especial. Esto constituye una alarma epidemiológica, debido a que en los próximos años la enfermedad continuará expandiéndose por todo el país; de ahí la importancia de esta investigación, para alertar a las autoridades de salud y diseñar acciones específicas en los diferentes territorios.

3.1.4. Prevalencia de la SCA2 en Cuba

Los enfermos mostraron una prevalencia nacional de 5,14 por 100 mil habitantes. Sin embargo, en la provincia de Holguín fue de 39,94 por 100 mil habitantes (Figura 1); el municipio Báguanos mostró la mayor prevalencia de todo el país (140,52 enfermos por 100 mil habitantes) (Figura 2).

Para estimar la prevalencia de la mutación SCA2 se realizó el estudio molecular a 1 614 descendientes directos de todo el país. Este fue positivo en 479 casos (Tabla 1), de los que el 72,86 % (349 individuos) procedió de Holguín. Estos

resultados, sumado al número de enfermos, permitió estimar un total de 1 189 portadores de la mutación en Cuba, para una prevalencia nacional de 10,58 por 100 mil habitantes, y de 78,52 por 100 mil habitantes en la provincia de Holguín.

Tabla 1. Estudio molecular en los descendientes directos con riesgo de SCA2

Descendientes directos de SCA2 con riesgo	N	%
No Estudiados	446	21,65
Estudiados	1 614	78,35
<i>Subtotal de estudiados</i>		
<i>Positivo</i>	479	29,68
<i>Negativo</i>	1 107	68,59
<i>No Informativo</i>	28	1,73
Total	2 060	100,00

Los estudios epidemiológicos de las ataxias, a nivel internacional, se han limitado a regiones geográficas específicas. Estos no consideraron a los familiares portadores asintomáticos, por lo que en ellos no se ha podido conocer la prevalencia de las mutaciones; otra deficiencia es que no han empleado los métodos de pesquijaje activo. Por estas razones, la presente investigación no tiene precedentes históricos en la epidemiología de las ataxias en general, y de la SCA2 en particular.

Para todas las SCA, a nivel internacional se plantea una prevalencia de 3 a 5 enfermos por 100 mil habitantes ⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, en Cuba, solo para la SCA2 la prevalencia fue de 5,14 enfermos por 100 mil habitantes. En la provincia de Holguín

se diagnosticó la mayor prevalencia mundial. Para todas las ataxias hereditarias, Pratt RTL ⁽¹⁷²⁾ estimó una prevalencia de enfermos por 100 mil habitantes, de 1 en Suiza, 2 en Suecia y en Rumania, 7 en Carlisle (Inglaterra), y 17 en una región de Noruega. En Islandia, Gundmundsson RK ⁽¹⁷³⁾ reportó 2,7 casos por 100 mil habitantes. En Lakut, una región del este de la Siberia, Goldfarb LG y cols. ⁽¹⁷⁴⁾ comunicaron una prevalencia de 13 por 100 mil habitantes. En Holanda, se estimó una prevalencia de 2,8 enfermos por 100 mil habitantes ⁽¹⁷⁵⁾.

La prevalencia de Holguín fue similar a la reportada, en ese territorio, durante los últimos 30 años ⁽⁵⁻⁷⁾. En 1978, Vallés L y cols. ⁽⁵⁾, comunicaron una prevalencia de 41,3 enfermos por 100 mil habitantes en diferentes regiones de la antigua provincia Oriente Norte; ellos predijeron que el 0,4 % de la población estaba afectada. Similares resultados se encontraron en el estudio nacional en Holguín. En 1990, Orozco DG y cols. ⁽⁶⁾ reportaron una prevalencia de 133 enfermos por 100 mil habitantes en una región del municipio de Báguanos. En el pesquisaje nacional, para ese municipio se diagnosticó una prevalencia de 140,52 enfermos por 100 mil habitantes. En el 2001, Velázquez-Pérez L y cols. ⁽⁷⁾ reportaron en la provincia de Holguín una prevalencia de 43 enfermos por 100 mil habitantes.

3.1.5. Incidencia, mortalidad y letalidad de la SCA2 en Cuba

En el período de estudio enfermaron 28 pacientes, para una incidencia nacional de 0,25 por 100 mil habitantes. El 67,85 % perteneció a la provincia de Holguín, para una tasa de 1,83 por 100 mil habitantes; el municipio holguinero de Cacocum mostró la tasa más elevada a nivel nacional (4,52 enfermos por 100 mil habitantes).

En el año de estudio fallecieron 23 pacientes, para una tasa de mortalidad de 0,20 por 100 mil habitantes, y de letalidad del 3,97 %. La similitud de las tasas de incidencia y de mortalidad, observada en el año de estudio, justifica la estabilidad de la prevalencia en Holguín durante las tres últimas décadas ⁽⁵⁻⁷⁾. A nivel nacional se diagnosticó una incidencia similar a la comunicada por Kurtzke JF ⁽¹⁷⁶⁾ para todos los tipos de ataxias hereditarias, que es de 0,4 por 100 mil habitantes. Sin embargo, la incidencia internacional de la SCA2 no está reportada.

En Cuba, la mayor incidencia se diagnosticó en la provincia de Holguín. Esta tasa fue similar a la reportada internacionalmente para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una de las neurodegeneraciones más frecuentes a nivel internacional, que es de 1 a 2 casos por 100 mil habitantes ⁽¹⁷⁷⁾. En Cacocum se duplicó la tasa de incidencia de Holguín, lo que se relacionó con la existencia de una gran cantidad de descendientes en riesgo. En el estudio de Vallés L y cols. ⁽⁵⁾ se diagnosticaron 44 nuevos enfermos con ataxia tipo Pierre Marie. En el 2001, Velázquez-Pérez L y cols. ⁽⁷⁾ reportaron una incidencia de 4,39 por 100 mil habitantes en la provincia de Holguín, pero los criterios diagnósticos de casos incidentes fueron diferentes.

No se encontraron reportes sobre la tasa de mortalidad de las ataxias hereditarias a nivel internacional. En Cuba, la tasa de mortalidad de la SCA2 fue similar a la que se describe internacionalmente para la enfermedad de Parkinson con tratamiento ⁽¹⁷⁸⁾, y superior a la mortalidad por enfermedad de Huntington en España, donde se encontró una tasa promedio de 0,1 por 100 mil habitantes en el período 1981-2004 ⁽¹⁷⁹⁾.

En la bibliografía consultada tampoco se encontraron reportes sobre la letalidad en las ataxias. En la SCA2 cubana la letalidad anual fue cercana al 4 %, inferior a la de la ELA a nivel internacional ^(177, 178); esto se relaciona con la evolución crónica de la SCA2, mientras que la ELA evoluciona más rápidamente hacia la muerte.

3.1.6. Causas de muerte de la SCA2 en Cuba

En 163 fallecidos (edades entre 33 y 96 años, media de 62,21±13,58 años; 80 pertenecieron al sexo masculino y 83 al femenino; 79 con herencia materna y 84 con herencia paterna), pertenecientes a seis generaciones (I a la VI), las causas de muerte fueron las siguientes: bronconeumonía (63,19 %), suicidio (9,82 %), enfermedad cardiovascular (7,36 %), neoplasia (6,75 %), enfermedad cerebrovascular (5,52 %), insuficiencia renal aguda (1,84 %), broncoaspiración (1,84 %), politraumatismo (1,84 %), parto complicado (0,61 %), insuficiencia renal crónica (0,61 %) y dengue hemorrágico (0,61 %).

En la bibliografía consultada no se encontraron reportes sobre las causas de muerte en las SCA. La bronconeumonía fue la principal causa de muerte de la SCA2 en Cuba. La misma se explica por las alteraciones anatomopatológicas del tallo cerebral que se reportaron en la SCA2 ^(45, 110, 113), las que predisponen a la broncoaspiración, como sucede en la ELA ⁽¹⁷⁷⁾. Las infecciones pulmonares también se relacionan con el encamamiento crónico del estadio final, similar a lo que se presenta en otras neurodegeneraciones ⁽¹⁷⁸⁻¹⁸¹⁾. En este sentido, en la SCA2 y otras SCA ⁽¹⁸²⁾, al igual que en la ataxia telangiectasia ^(183, 184), la atrofia multisistémica ⁽¹⁸⁵⁾, la enfermedad de Parkinson ⁽¹⁸⁶⁾, y la ELA ⁽¹⁸⁷⁾, existen disfunciones

pulmonares restrictivas subclínicas que constituyen factores de riesgo para la bronconeumonía. Este constituye un aspecto que se debe considerar en el programa de neurorrehabilitación.

El suicidio fue la segunda causa de muerte más frecuente, lo que se relaciona con los trastornos mentales diagnosticados por Reynaldo-Armiñán RD y cols.⁽¹⁸⁸⁾. Ellos encontraron trastornos adaptativos o del estado de ánimo, con intentos suicida en más del 20 % de los enfermos estudiados. El 46 % de los enfermos europeos con diferentes tipos de SCA presentó trastornos de ansiedad o depresión⁽¹⁸⁹⁾. Los enfermos con ataxias hereditarias presentan un alto riesgo de caídas y traumatismos⁽¹⁹⁰⁾, pero estos no constituyeron factores de importancia en la mortalidad de la SCA2 cubana. Las otras causas de muerte se presentaron con cifras similares o inferiores a las de la población cubana en general⁽¹⁹¹⁾.

En la ataxia de Friedreich, la miocardiopatía tiene una gran relevancia en la morbilidad y mortalidad⁽¹⁹²⁾. En la ataxia telangiectasia está alterado el mecanismo de reparación del ADN; esto conduce a una disfunción inmunológica, por lo que las infecciones respiratorias y las neoplasias tienen altos índices de morbilidad y mortalidad en esta ataxia recesiva⁽¹⁹³⁾.

3.1.7. Antecedentes patológicos personales de los enfermos con SCA2

De los 578 enfermos, el 21,28 % (123 casos) presentó al menos una patología crónica en el momento del estudio (hipertensión arterial en 75, asma bronquial en 32, cardiopatía isquémica en 12, diabetes mellitus en 10, epilepsia en 9, insuficiencia arterial periférica oclusiva en 4, psicosis en 3, radiculopatía compresiva

en 3, cáncer en 2, enfisema pulmonar en 2 y migraña en 2). Los hábitos tóxicos se identificaron en el 15,57 % de los casos (90 enfermos: 75 fumadores y 30 ingerían alcohol; de ellos, 15 tenían ambos hábitos).

En solo 169 casos (29,23 %) se pudo recoger la totalidad de los antecedentes, prenatales, perinatales y posnatales (tempranos y tardíos). Estos fueron los casos utilizados para los análisis de asociación. De ellos, 90 pertenecieron al sexo masculino y 79 al femenino, 76 tuvieron una herencia paterna y 93 materna, la expansión de CAG varió entre 32 y 79 unidades ($39,82 \pm 4,46$ CAG), la edad fue entre 9 y 83 años ($47,12 \pm 14,97$ años), la edad de inicio entre 3 y 68 años ($31,18 \pm 12,44$ años), y el tiempo de evolución entre 1 y 44 años ($15,82 \pm 7,99$ años). En 55 casos (32,54 %) se identificó al menos un antecedente.

Los antecedentes pre y perinatales se diagnosticaron en 34 casos (20,11 %). Los antecedentes prenatales maternos fueron: anemia en 4, hipertensión del embarazo en 4 (1 con eclampsia, cesareada), diabetes mellitus en 2 y desnutrición en 1 caso; los perinatales maternos fueron: cesárea en 11 casos, incluyendo la eclampsia. No se diagnosticaron antecedentes prenatales fetales; los perinatales fetales, en 13 casos, fueron: sufrimiento fetal en 10 casos y nacimiento pretérmino con bajo peso al nacer en 3 casos; uno con sufrimiento fetal también presentó neumonía perinatal.

Los antecedentes posnatales tempranos no se diagnosticaron. Los posnatales tardíos se identificaron en 41 casos: hipertensión arterial en 26, asma bronquial en 10, anemia crónica en 7, cardiopatía isquémica en 2, enfisema pulmonar en 1 y meningoencefalitis viral en 1; de ellos, 11 eran fumadores y 8 ingerían alcohol.

En la bibliografía consultada no se encontraron reportes sobre los hábitos tóxicos y los antecedentes patológicos personales, en los enfermos de SCA2 u otro tipo de ataxia hereditaria. La frecuencia de estos antecedentes, en los enfermos de SCA2, fue inferior a la reportada para la población cubana en general ⁽¹⁹¹⁾. La presencia de antecedentes prenatales y posnatales tempranos o tardíos, analizados aisladamente o en grupo, no se relacionó con la edad de inicio, ni con la severidad de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con antecedentes perinatales fetales (sufrimiento fetal y bajo peso) presentaron un mayor riesgo de iniciar tempranamente la enfermedad, aspecto que se discutirá en el subacápite “3.2.1.”.

3.2. Cuadro clínico de la SCA2

3.2.1. Edad de inicio de los síntomas de la SCA2

En los 578 enfermos, la edad de inicio varió entre 3 y 79 años ($32,96 \pm 13,10$ años). En 166 pacientes (28,71 %) los síntomas iniciaron antes de los 25 años. El enfermo que inició a los 3 años, tuvo una mutación de 79 CAG; en el momento del estudio tenía 9 años de edad y se encontraba en estado vegetativo. El análisis de varianza, con test de separación de medias, demostró una reducción significativa ($p < 0,05$) en la edad de inicio de una generación con relación a la precedente.

El análisis de correlación simple demostró una correlación negativa ($r = -0,6735$; $p = 0,0000$) entre la edad de inicio y el CAG del alelo expandido (Figura 4). El análisis de regresión lineal simple demostró que solo el 45 % de la variación de la edad de inicio se debe al efecto del CAG ($r^2 = 0,4536$). Sin embargo, la edad de inicio no correlacionó ($p > 0,05$) con el CAG del alelo normal, el sexo ni la herencia.

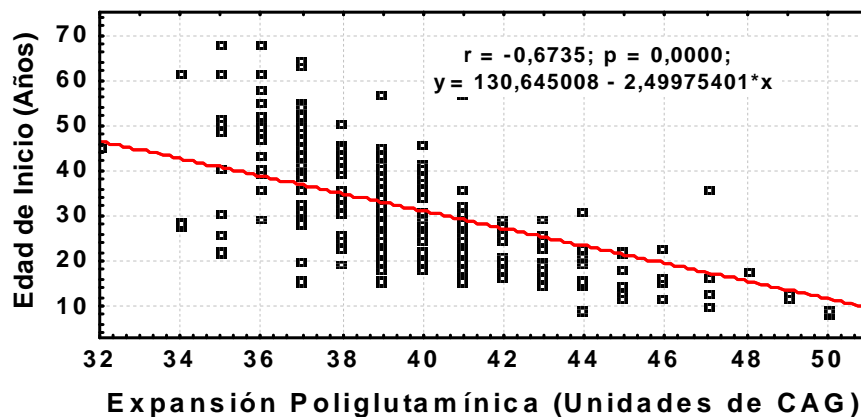


Figura 4. Análisis de correlación entre la edad de inicio y la expansión de CAG

La edad de inicio mostró asociación estadísticamente significativa con el CAG del alelo expandido (OR=12,47; intervalo de 6,82-22,80; $p=0,0000$), y con los antecedentes perinatales fetales (OR=5,21; intervalo de 1,53-17,78; $p=0,0080$), pero no con las otras variables. Los enfermos con grandes expansiones aumentaron en 12,47 veces el riesgo para iniciar la enfermedad antes de los 25 años de edad, comparado con los que tenían pequeñas expansiones. El riesgo de los pacientes con antecedentes perinatales fue de 5,21 veces mayor al de los que no presentaron esos antecedentes; estos enfermos con antecedentes perinatales presentaron mayor expansión de CAG que el grupo sin antecedentes ($41,67 \pm 5,97$ CAG y $39,43 \pm 2,95$ CAG, respectivamente), pero sin diferencias significativas ($t=1,8125$; $p=0,0836$; Diferencia de la media=3,52; IC al 95 %: -0,50 a 7,55).

La característica fundamental de la edad de inicio, en la SCA2 cubana, fue su reducción a medida que aumentó el CAG en el alelo expandido. Esto se relaciona con una mayor toxicidad de la ataxina-2 mutada; pues, a mayor repetición de CAG se incrementa la glutamina en la proteína mutada ⁽⁶³⁾. El aumento de la expansión

poliglutamínica, por encima de cierto umbral (32 CAG), le confiere el carácter neurotóxico a esta proteína ^(2, 3, 63). Resultados similares reportaron otros autores en la SCA2 ⁽⁵²⁾, y en otras enfermedades causadas por expansiones de CAG ^(2, 57, 158, 160). Por estas mismas razones se explica el aumento, en 12,47 veces, del riesgo de enfermar antes de los 25 años en los enfermos con grandes expansiones de CAG.

Otra característica de la edad de inicio en los enfermos cubanos, fue su gran variabilidad, la que se presentó fundamentalmente en los enfermos con pequeñas expansiones de CAG; se observaron casos con inicio temprano y pequeñas repeticiones. Otros autores encontraron resultados similares en la SCA2 ^(52, 151, 154). Este aspecto se relaciona con la presencia de factores modificadores de la edad de inicio de la SCA2, como ocurre en otras enfermedades por poliglutamina ⁽²⁻⁴⁾.

El antecedente de sufrimiento fetal y bajo peso al nacer se asoció con el inicio temprano de los síntomas, independientemente de la expansión de CAG. Esto puede explicarse por el daño cerebral, anatómico o funcional, que se produce en los niños con estos antecedentes ⁽¹⁹⁴⁾. Es probable que la disfunción cerebral, en etapas tempranas de la vida, contribuya a la sobreexpresión del gen SCA2 mutado, actuando por diferentes mecanismos fisiopatológicos; entre ellos puede encontrarse la sobreactivación de proteínas relacionadas con la ataxina-2, las cuales se expresan fundamentalmente en el cerebro en desarrollo ⁽¹⁹⁵⁾. No se conocen estudios previos al respecto, pero este hallazgo constituye el punto de partida para diseñar investigaciones relacionadas con la fisiopatología de la SCA2, y para tener en cuenta sobre el manejo de las embarazadas con riesgo de transmitir la SCA2.

Entre los factores genéticos que modifican la edad de inicio de la SCA2 cubana, se han identificado al gen SCA6⁽⁴⁷⁾ y el polimorfismo 10398G en el gen del complejo I mitocondrial⁽⁴⁸⁾; pero estos no explican toda su variabilidad. El gen SCA6 codifica para la síntesis de la subunidad Alfa 1-A, de los canales de calcio dependientes del voltaje, que existen en las células nerviosas; esta subunidad, crea un poro en la membrana de la neurona que permite la entrada de calcio, con el consecuente efecto excitador, e interviene en la comunicación celular⁽⁴⁷⁾. Por ese efecto, se justifica el papel del gen SCA6 en la fisiopatología de la neurodegeneración en la SCA2, mediado por un mecanismo dependiente del calcio⁽⁴⁷⁾.

La presencia del polimorfismo 10398G, en el gen del complejo I mitocondrial⁽⁴⁸⁾, puede influir en la disfunción mitocondrial⁽⁶³⁾ y el daño tóxico-oxidativo que se ha encontrado en los enfermos de SCA2⁽⁹⁶⁾. Por otro lado, Bauer PO y cols.⁽¹⁹⁶⁾ se refirieron al papel de la metilación *de novo* del ADN en el tamaño de la expansión de la ataxina-2 mutada, y su relación con la variabilidad de la edad de inicio de la SCA2 en individuos con una misma talla de CAG en el alelo mutado.

Anita Harding clasificó a las SCA en dependencia de la edad de inicio, y las agrupó en ataxias de inicio temprano (antes de los 25 años) y de inicio tardío (25 ó más años)⁽³⁰⁾. El 28,71 % de los enfermos cubanos clasificó en el grupo de inicio temprano; de ellos, 35 casos enfermaron a edades pediátricas. Estos resultados no coinciden con la descripción de Pierre Marie en 1893⁽²⁵⁾, cuando describió que las ataxias dominantes se iniciaban en la edad adulta. En otras investigaciones también se identificaron niños con SCA2^(52, 53, 174). La edad de inicio promedio fue similar a

otros estudios ^(52, 54). Esta fue parecida a la de la SCA1 y menor que en la SCA3 ^(2, 3, 54), lo que se relaciona con los diferentes umbrales tóxicos de las proteínas causantes de estas enfermedades ⁽⁴⁾. La reducción progresiva de la edad de inicio en las diferentes generaciones se relaciona con la anticipación genética.

3.2.1.1. Cambio intergeneracional en la edad de inicio de la SCA2

De las 213 parejas de padres e hijos (92 herencias paternas y 121 maternas), en el 98,59 % (210 casos) existió un cambio intergeneracional en la edad de inicio. El 90,14 % (192 casos) de los descendientes se anticipó en la edad de inicio, el 8,45 % (18 casos) se retrasó, y el 1,41 % no cambió (3 casos). La intensidad de la anticipación ($15,93 \pm 9,45$ años, de 1 a 49 años) fue significativamente superior ($t=5,7311$; $p=0,0002$; Diferencia de la media=8,54; IC al 95 %: 5,48 a 11,60) a la del retraso ($7,38 \pm 5,62$ años, de 1 a 24 años). La anticipación fue significativamente mayor ($t=3,5888$; $p=0,0012$; Diferencia de la media=3,91; IC al 95 %: 3,08 a 9,60) en la herencia paterna (Figura 5). La intensidad de la anticipación correlacionó con la edad de inicio del progenitor ($r=0,6371$; $p=0,0000$), pero no con el CAG expandido o normal del enfermo ($p>0,05$); también correlacionó ($p<0,05$) con la intensidad del cambio intergeneracional de CAG (ver subacápite “3.4.2.”).

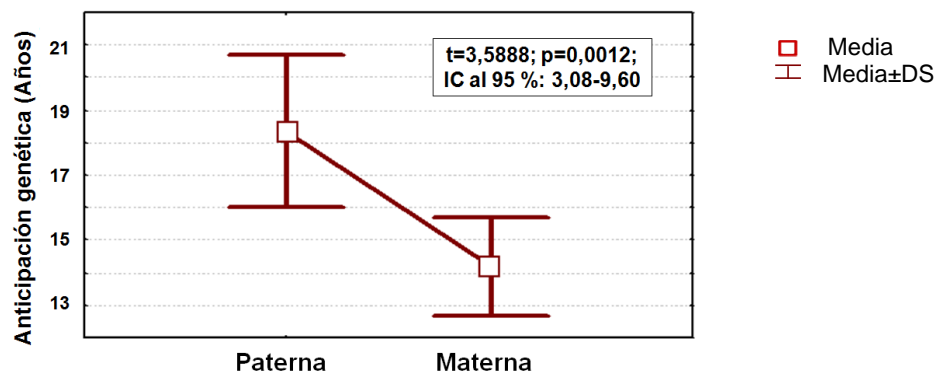


Figura 5. Comparación de medias de la anticipación genética según herencia

La anticipación genética es la reducción en la edad de inicio de los síntomas, de un enfermo con relación a la de su padre; se describió por primera vez en 1918 en la Distrofia Miotónica ⁽¹⁹⁷⁾, y posteriormente se observó en otras neurodegeneraciones ^(1, 2, 4). La elevada frecuencia de la anticipación genética, justifica la reducción de la edad de inicio de la SCA2 de una generación con relación a la precedente. Este hallazgo también explica que algunos pacientes iniciaran la enfermedad en la niñez.

Se constató un aumento de la intensidad de la anticipación con relación a la del retardo, de la edad de inicio de los síntomas; este resultado permite afirmar que las causas que modifican la severidad de la enfermedad, independientemente de las que sean, ejercen un mayor efecto sobre la potencialización de la neurodegeneración que sobre la neuroprotección.

El aumento de la intensidad de la anticipación en la herencia paterna, se explica por el mecanismo de inestabilidad meiótica ^(2, 198), el cual también se observó en la SCA2 cubana y se discutirá en el subacápite “3.4.2.”. En otras enfermedades poliglutamínicas también existe relación entre la anticipación genética y el sexo del progenitor; en la corea de Huntington la anticipación es mayor en las transmisiones paternas, mientras que en la distrofia miotónica ocurre en las maternas ⁽¹⁹⁸⁾.

3.2.2. Tiempo de evolución y de duración de la enfermedad

En los 578 enfermos, el tiempo de evolución varió entre 3 meses y 51 años ($14,14 \pm 8,47$ años), sin diferencias significativas entre ambos sexos ($t=1,2781$; $p=0,2021$; Diferencia de la media=0,90; IC al 95 %: -0,48 a 2,28); en el 55,36 % (320 casos) y el 88,92 % (514 casos) fue menor de 15 y 25 años, respectivamente.

Este también fue variable en enfermos europeos (1-30±9,5 años) ^(52, 55) e indios (1-27±8,2 años) ⁽⁵³⁾; la media en los casos chinos fue de 10 años ⁽⁵⁴⁾. No se encontraron reportes de evolución superior a los 51 años del enfermo cubano. Se diagnosticaron varios casos con poco tiempo de evolución debido al pesquisaje activo. El diagnóstico temprano permite prescribir de manera precoz la neurorrehabilitación como alternativa terapéutica ⁽²⁰⁾. El tiempo de evolución prolongado se relaciona con el carácter crónico de la enfermedad.

En los 163 fallecidos estudiados, el tiempo de duración de la enfermedad varió entre 1 y 49 años (24,12±9,14 años), sin diferencias significativas entre los sexos (t=1,6333; p=0,1160; Diferencia de la media=6,90; IC al 95 %: -1,82 a 15,62), pero con una reducción significativa (t=2,6093; p=0,0210; Diferencia de la media=10,50; IC al 95 %: 1,82 a 19,17) en los de herencia materna (19,50±4,70 años) comparado con los de herencia paterna (30,00±13,24 años). En el 58,28 % (95 fallecidos) la enfermedad duró menos de 25 años. La duración de la enfermedad solo mostró correlación significativa con la herencia del fallecido (r=0,5799; p=0,0024). El análisis de asociación también, y solo, fue significativo con la herencia (OR=39,00; intervalo de 3,47- 437,49; p=0,003); la herencia materna aumentó en 39 veces el riesgo de fallecer antes de los 25 años de evolución, con relación a la paterna.

La edad al fallecer correlacionó significativamente con el CAG expandido (r=-0,7833; p=0,0000) y con la edad de inicio (r=0,6733; p=0,0000), pero no con las otras variables (p>0,05); en el análisis de regresión múltiple, ambas variables influyeron significativamente sobre la edad al fallecer (R=0,8072; p=0,0000),

explicando el 65 % de su variación ($R^2=0,6514$); el CAG ejerció una mayor influencia ($\beta=0,6053$) que la edad de inicio ($\beta=0,2621$). Este fenómeno se explica por el efecto tóxico de la carga poliglutamínica, como determinante en la edad de inicio y la duración de la enfermedad.

En los seis fallecidos que Gierka K y cols. ⁽¹¹³⁾ estudiaron anatomopatológicamente, el promedio de duración de la enfermedad fue de 19 años, con rango de 5 a 33 años; de ellos, 3 casos eran cubanos, 2 alemanes y 1 holandés. En la literatura revisada no se encontraron otros reportes relacionados con la duración de la SCA2 que permitan establecer comparaciones sobre este tópico.

Los fallecidos con herencia materna incrementaron el riesgo de morir antes de los 25 años de duración de la enfermedad. Este es el primer reporte sobre dicho aspecto en una SCA, y puede explicarse por la herencia mitocondrial que solo se adquiere por vía materna ⁽¹⁹⁹⁾. Es posible que algunos genes mitocondriales estén involucrados en la fisiopatología de la SCA2, lo que abre un camino para futuras investigaciones relacionadas con el origen y la supervivencia de la enfermedad.

3.2.3. Manifestaciones clínicas del sistema nervioso somático de la SCA2

En los 545 enfermos, el 47,34 % (258 casos) presentó un estadio clínico ligero, el 32,48 % necesitaba apoyo externo (177 pacientes), y el 20,18 % estaba confinado (89 en la silla de ruedas y 21 en la cama). El síntoma inicial predominante fue la ataxia de la marcha (522 casos; 95,77 %). En la tabla 2 se resumen las alteraciones clínicas somáticas diagnosticadas; existió homogeneidad interfamiliar y heterogeneidad intrafamiliar.

Tabla 2. Alteraciones neurológicas somáticas de los enfermos con SCA2

Síntomas y signos	N	%
Ataxia de la marcha	429	98,62*
Disartria cerebelosa	487	89,35
Temblor cinético	438	80,36
Movimientos oculares sacádicos lentos	427	78,34
Dismetría	404	74,12
Adiadococinesia	396	72,66
Reflejos osteotendinosos alterados	383	70,27
Contracturas musculares dolorosas	381	69,90
Temblor postural de miembros o cabeza	366	67,15
Alteraciones de la facies	357	65,50
Hipo o apalestesia	270	49,54
Amiotrofia distal	225	41,28
Disfagia	211	38,71
Oftalmoparesia	207	37,98
Hipotonía de miembros	176	32,29
Signo de Romberg	98	22,52*
Ataxia de tronco	69	12,66
Fasciculaciones o movimientos parecidos	59	10,82
Manifestaciones extrapiramidales/Parkinsonismo	50/6	9,17/1,10
Pie cavo/Dedos en martillo/Mano en garra	42/12/9	7,70/2,20/1,65
Nistagmo horizontal	41	7,52
Demencia	23	4,22
Clonus/ Babinski	16/7	2,93/1,28

*N=545; * % obtenido en base a los 435 enfermos no confinados que se examinaron*

El cuadro somático se caracterizó por la combinación de alteraciones cerebelosas, MOS lentos, trastornos de los reflejos osteotendinosos y otras. Esto demuestra que la ataxina-2 mutada ejerce un efecto neurotóxico no selectivo sobre múltiples estructuras neurológicas centrales y periféricas. A excepción de la demencia y el parkinsonismo, el resto de las alteraciones tuvieron un comportamiento similar al descrito originalmente por Orozco DG y cols. ⁽⁶⁾ en la SCA2 cubana, y por diferentes autores en enfermos de otras regiones ⁽⁵²⁻⁵⁶⁾. En este sentido, las alteraciones somáticas de la SCA2 han sido ampliamente estudiadas desde el punto de vista clínico ^(6, 51-65), electrofisiológico ^(19, 46, 63) y anatomopatológico ⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾. Por tanto, no se profundizará en la discusión individual de cada alteración clínica diagnosticada.

En ninguna de las SCA, estas alteraciones se presentan como un signo patognomónico; sin embargo, parte de las mismas son más frecuentes en algunas SCA que en otras ^(1, 4, 200, 201); las neuropatías periféricas predominan en la SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA18 y SCA25; las oftalmoparesias se describen fundamentalmente en la SCA1, SCA2 y SCA3; el piramidalismo es más frecuente en la SCA1 y SCA3, que en la SCA2, pero también se diagnostica en la SCA4, SCA7, SCA8, SCA11, SCA12, SCA13 y SCA15; las mioclonías son muy frecuentes en la DRPLA, aunque también se describen en la SCA2, SCA14 y SCA19.

3.2.3.1. Síndrome cerebeloso

En el 100 % de los enfermos se diagnosticaron, al menos, dos manifestaciones cerebelosas. El síndrome cerebeloso se caracterizó por la combinación de manifestaciones de daño en el vermis y en los hemisferios ⁽²⁰²⁾; entre las

alteraciones vermianas predominaron los trastornos de la marcha y de la estabilidad postural (ataxia y temblor postural de cabeza o tronco); las alteraciones hemisféricas fueron bilaterales, y se caracterizaron por la dismetría, adiadococinesia, temblor cinético, disartria e hipotonía. Estas manifestaciones se deben fundamentalmente al daño de las neuronas de Purkinje ^(45, 110).

El síndrome cerebeloso es la característica común para las ADCA ^(1, 2, 4), y no existen manifestaciones específicas para alguna de ellas; no obstante, ciertas alteraciones cerebelosas son más frecuentes en determinadas SCA. Por ejemplo, el nistagmo es más frecuente en la SCA1, SCA3 y SCA6, aunque se puede diagnosticar en todas las SCA; el temblor es más frecuente en la SCA2, SCA8 y SCA12. La presencia de un síndrome cerebeloso puro, sin la asociación de manifestaciones extracerebelosas, es más frecuente en la SCA5 y SCA6, pero también se presenta en la SCA8, SCA11, SCA14, SCA15, SCA16 y SCA22 ^(1, 4, 200, 203).

3.2.3.2. Movimientos oculares sacádicos lentos

La alteración no cerebelosa más frecuente fue el movimiento ocular sacádico lento (78,34 %). Este signo clínico se constató en todos los estadios evolutivos de la enfermedad, y fue más severo en los casos confinados. Los MOS lentos se han identificado por técnicas electrofisiológicas en el 98 % de los enfermos ⁽⁴⁶⁾; se establecieron como un marcador endofenotípico de la SCA2, presente desde los estadios presintomáticos ⁽¹⁸⁾. Esta alteración se explica por las anomalías histológicas encontradas en estructuras generadoras de los MOS a nivel de la

corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales, el cerebelo y el tallo cerebral ^(45, 110, 113); se diagnostica en la SCA1, SCA2, SCA3, SCA7 y SCA17, pero la mayoría de los autores coinciden que los MOS lentos son más frecuentes en la SCA2 ^(2, 4). Sinha KK y cols. ⁽⁵³⁾ los identificaron en el 81 % de los casos con SCA2 y en el 57 % con SCA1, mientras que Giunti P y cols. ⁽⁵²⁾ los describieron en el 57 % de los enfermos con SCA2 y en el 10 % con SCA1.

3.2.3.3. Alteraciones de los reflejos osteotendinosos

Entre las alteraciones de los reflejos osteotendinosos se diagnosticó afectación de las cuatro extremidades, con hiporreflexia en 112 enfermos (29,24 %), arreflexia en 62 (16,19 %), e hiperreflexia en 24 (6,27 %); otros 83 casos (21,67 %) presentaron hiporreflexia en algunas extremidades, 75 (19,58 %) evidenciaron hiporreflexia combinada con arreflexia, y 27 (7,05 %) manifestaron la combinación de hiporreflexia con hiperreflexia.

Estas alteraciones se relacionan con la degeneración neuronal del ganglio de la raíz dorsal, demostrado por estudios anatomopatológicos ⁽¹¹⁰⁾ y electrofisiológicos ^(12, 19). Otros autores comunicaron resultados similares en la SCA2 ^(6, 52-54), y también observaron la combinación de exaltación y reducción de los reflejos. Las alteraciones de los reflejos, por polineuropatía, se presentan en varias SCA, pero son más frecuentes en la SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA18 y SCA25 ^(2, 4, 200).

3.2.3.4. Alteraciones de la facies

Las alteraciones en la facies se caracterizaron por pérdida de la grasa periorbitaria, exageración de la hendidura palpebral, atrofia de los músculos faciales y

pronunciamiento de los relieves óseos. Estas alteraciones también se diagnostican en otras SCA ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾, pero constituyen un importante elemento clínico en la SCA2. Las mismas se justifican por las alteraciones histológicas ⁽¹¹³⁾ y electrofisiológicas ^(16, 204), de los nervios craneales y sus respectivos núcleos, descritas en la SCA2.

Gierka K y cols. ⁽¹¹³⁾ encontraron reducción neuronal de los núcleos motores y sensitivos del tallo cerebral, atrofia y desmielinización de sus nervios. Medrano MJ y cols. ^(16, 204) identificaron alteraciones electrofisiológicas de los nervios craneales en enfermos cubanos, y cuantificaron las alteraciones morfométricas de la cara. Estas alteraciones clínicas Orozco DG y cols. ⁽⁶⁾ las describieron como una “facies de asombro”. Giunti P y cols. ⁽⁵²⁾ reportaron “mirada llamativa” en el 21 % de los enfermos de SCA2, en el 17 % de SCA1 y en el 14 % de SCA3. El aumento de la hendidura palpebral también puede relacionarse con la hiperexcitabilidad simpática que se describe en la discusión del subacápite “3.2.4.1.1.”.

3.2.3.5. Otras alteraciones somáticas

Las otras manifestaciones neurológicas diagnosticadas fueron menos frecuentes. Estas se relacionan con alteraciones de los nervios craneales y periféricos, de las vías piramidales y extrapiramidales, de la motoneurona espinal y de la vía cordonal posterior. Todas pueden encontrarse en los diferentes tipos de SCA ^(1, 4, 200, 203), fundamentalmente en las clasificadas como grupo I por Anita Harding ⁽³⁰⁾.

La alteración de la vibración fue el único trastorno sensitivo que se diagnosticó. Se identificaron la hipopalestesia y apalestesia global, en 84 (31,11 %) y 69 casos (25,56 %), respectivamente; también se observó alguna de ellas en extremidades

aisladas o la combinación de ambas en 117 casos (43,33 %). Estos trastornos de la sensibilidad profunda se relacionan con la afectación cordonal posterior ^(19, 45, 110, 114), aunque también pueden justificarse por la polineuropatía periférica ⁽²⁰⁵⁾. Esta última, contribuiría en las contracturas musculares dolorosas que se diagnosticaron.

La taxia estática de pie mostró diferentes alteraciones en 381 enfermos de los 435 con estadio I y II que se pudieron examinar (87,58 %). Entre ellas se observó el signo de Romberg, con ojos abiertos o cerrados, en 98 casos (25,72 %); este puede relacionarse con el cuadro cordonal posterior ^(19, 45, 110, 114, 205). En otros 283 enfermos (74,28 %) también se diagnosticaron oscilación del tronco y/o la imposibilidad para mantenerse en la posición de pie por más de 30 segundos; estos se presentaron tanto con los ojos abiertos como cerrados, y pueden justificarse por el cuadro cordonal posterior o por la propia inestabilidad postural cerebelosa.

El clonus del tobillo y el signo de Babinski fueron signos piramidales que solo se diagnosticaron en enfermos confinados; sin embargo, no se han demostrado alteraciones histológicas en la vía piramidal ^(45, 110). Por tanto, será necesario realizar estudios de estimulación magnética transcraneal, u otros, que permitan investigar el comportamiento de esta vía en la SCA2.

Las alteraciones de la motoneurona espinal se caracterizaron por atrofia muscular distal, fasciculaciones musculares, manos en garra, dedos en martillo y pie cavo; estas se relacionan con las anormalidades histológicas observadas por Estrada R y cols. ^(45, 110), y con las anomalías electrofisiológicas descritas en la SCA2 ^(46, 105). No existieron manifestaciones de paraplejía, lo que la diferencia de otras SCA ⁽²⁰⁶⁻²⁰⁸⁾.

Las oftalmoparesias fueron de grado variable y mostraron diferentes combinaciones; los movimientos oculares estuvieron limitados aisladamente hacia arriba en 54 enfermos (26,09 %), hacia los lados en 46 (22,22 %) y hacia abajo en 18 (8,70 %); en los otros 89 casos (42,99 %) se combinaron estas alteraciones. La disfagia fue intermitente o persistente, predominantemente para los líquidos y en los enfermos confinados; en el 14,69 % de los que la presentaron (31 casos), también se diagnosticó alteración del reflejo faríngeo o de la motilidad del velo del paladar. Las oftalmoparesias y la disfagia, al igual que la atrofia de los músculos faciales, se justifican por los trastornos de los nervios craneales ^(16, 45, 113, 204).

Las manifestaciones extrapiramidales se diagnosticaron en el 35,45 % de los enfermos confinados (39 casos) y en el 2,52 % de los no confinados (11 casos). Se caracterizaron por mioclonías en la cara, el tronco y las extremidades. En otros 6 enfermos (1,10 %) también se diagnosticaron manifestaciones parkinsonianas; estos casos presentaron menos de 50 años de edad, diferentes tiempos de evolución y estadios clínicos (2 en estadio I, 3 en estadio II y 1 en estadio IV). Cuando las mioclonías se asocian a la demencia, coreoatetosis, distonía o convulsiones, debe establecerse el diagnóstico diferencial con la SCA14, SCA17, DRPLA y la corea de Huntington ⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾.

La identificación del parkinsonismo en la SCA2 cubana constituyó un aporte de esta investigación; pues, aunque previamente se describió en la SCA2 de otras regiones del mundo ⁽⁵⁸⁻⁶²⁾, en la descripción clínica original de la SCA2 cubana fue negado ⁽⁶⁾. El parkinsonismo se explica por las alteraciones de la sustancia negra, identificadas

en fallecidos de SCA2 ^(45, 110, 113). En este mismo sentido, en pacientes con SCA2 se ha demostrado anormalidad en la neurotransmisión dopaminérgica ⁽²¹²⁾. En enfermos de otros países, el parkinsonismo fue más frecuente que en los casos cubanos ^(60, 61). Estas alteraciones también se diagnostican en la SCA1, SCA3, SCA12, SCA17 y SCA21 ^(1, 200). El parkinsonismo en la SCA2 se ha relacionado con la presencia de las interrupciones de CAA en la cadena de CAG expandida ^(61, 62).

El 73,91 % de los enfermos con demencia (17 casos) se encontraba confinado; se caracterizó por alteraciones del pensamiento abstracto y de la memoria de trabajo, dificultades en el reconocimiento espacial, la organización y la memoria visuoespacial, cambios de conducta y toma de la afectividad.

La identificación de la demencia constituyó otro aporte en esta investigación, pues al igual que el parkinsonismo, se había negado en la descripción original de la SCA2 cubana ⁽⁶⁾. Sin embargo, otros autores, también la reportaron en enfermos de SCA2 de diferentes países, con una frecuencia de presentación que varió entre el 14 % y el 42 % ^(52, 54). La demencia es más frecuente en la SCA17 y en la DRPLA, pero también se presenta en la SCA13, SCA19 y SCA21 ^(1, 200). Sus características permitieron clasificarla como una demencia no especificada, la que predominó en los pacientes confinados. A diferencia de este resultado, Le Pira F y cols. ⁽²¹³⁾ no encontraron asociación entre el trastorno motor y el cognitivo.

En la SCA2, al igual que en la corea de Huntington, se han identificado otros trastornos cognitivos desde los estadios preclínicos de la enfermedad ⁽²¹⁴⁻²¹⁸⁾. En la SCA2 se han explicado fundamentalmente por la degeneración neuronal

cerebelosa ^(45, 110); a este cuadro, Shmahmann JD y Sherman JC ⁽²¹⁹⁾ lo denominaron “síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo”. No obstante, en las alteraciones del aprendizaje y la memoria, se considera que un trastorno en las amígdalas o el hipocampo constituye el mecanismo celular inicial ⁽²²⁰⁻²²²⁾; en un modelo knock-out, del gen SCA2, se corroboró la coexistencia de alteraciones morfológicas en las amígdalas y conductuales cognitivas ⁽²²³⁾.

3.2.3.6. Intensidad del cuadro neurológico somático con relación al CAG y el tiempo de evolución

El estadio clínico (investigado en los 545 enfermos) solo presentó asociación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución (OR=5,45; intervalo de 3,80-7,81; $p=0,0000$). Los enfermos con un tiempo de evolución mayor o igual a 15 años, incrementaron en 5,45 veces el riesgo de encontrarse en estadio clínico avanzado (con apoyo externo o confinado), al compararlos con los de menos de 15 años de evolución.

El valor de la ICARS varió entre 8 y 95 puntos ($52,46 \pm 17,70$ puntos), sin diferencias significativas entre ambos sexos ($p > 0,05$). Esta variable correlacionó positivamente ($r=0,4004$; $p=0,0003$) con el CAG expandido (Figura 6) y con el tiempo de evolución ($r=0,4741$; $p=0,0000$), y negativamente ($r=-0,3333$; $p=0,0024$) con la edad de inicio de los síntomas. No existió correlación significativa ($p > 0,05$) del ICARS con la edad de los enfermos, el CAG del alelo normal, el sexo, ni la herencia.

El análisis de regresión múltiple del ICARS con el CAG expandido, el tiempo de evolución y la edad de inicio, demostró que solo el CAG expandido y el tiempo de

evolución influyen significativamente sobre el ICARS ($p=0,0000$; $R=0,5494$), mostrando que el 30 % de la variación del ICARS se debe al efecto conjunto de esas dos variables ($R^2=0,3017$); el tiempo de evolución ($\beta=0,4424$) ejerció una mayor influencia que el CAG expandido ($\beta=0,2783$).

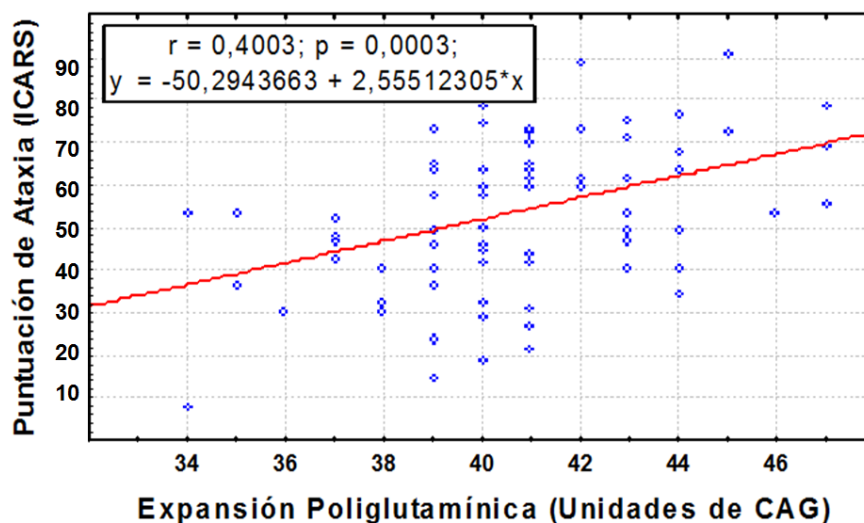


Figura 6. Análisis de correlación entre las alteraciones somáticas y el CAG

El ICARS solo presentó asociación significativa con el tiempo de evolución; los casos con 15 o más años de evolución aumentaron 7,69 veces el riesgo de tener un alto valor del ICARS, en comparación con los de menor evolución ($OR=7,69$; intervalo de $3,14-18,83$; $p=0,000$).

La intensidad del cuadro clínico somático (evaluado a través del estadio clínico y el ICARS) se relacionó fundamentalmente con el tiempo de evolución; en menor medida el ICARS se relacionó con el tamaño de la mutación. La correlación que existió entre el ICARS y la edad de inicio, se relaciona con un efecto de covariable entre la edad de inicio y el número de CAG. Netravathi M y cols. ⁽²²⁴⁾, utilizando el

ICARS, y otros autores con la aplicación de diversas escalas clínicas ⁽²²⁵⁻²³¹⁾, obtuvieron resultados similares en enfermos de SCA2 y de otros tipos de ataxia.

Se observó un incremento del riesgo de encontrarse en estadio clínico avanzado de la enfermedad, y de presentar mayores alteraciones del ICARS, en aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución al compararlos con los de menor tiempo evolutivo. No se encontraron reportes de estudios de asociación de estas variables, en la SCA2 u otras SCA, que permitieran establecer comparaciones.

Estos resultados demuestran que el tamaño de la expansión de glutamina en la ataxina-2, y fundamentalmente el tiempo de exposición a esa proteína, influyen en la severidad de las alteraciones somáticas de la SCA2; esto explica el carácter progresivo de la neurodegeneración. El CAG del alelo normal, el sexo, la herencia y la presencia de hábitos tóxicos o antecedentes patológicos personales no influyeron en la intensidad del cuadro neurológico somático. Por tanto, el porcentaje de la variación del ICARS que no se explica por el efecto conjunto del tiempo de evolución y el CAG expandido, puede deberse al efecto que tienen otras variables genéticas o no genéticas, no investigadas, sobre la intensidad del daño neurológico, similar a lo que ocurre entre la edad de inicio y los genes modificadores ^(47, 48, 232).

3.2.4. Manifestaciones clínicas del sistema nervioso autónomo de la SCA2

Se estudiaron 61 enfermos en estadio I, 32 en estadio II, 12 en estadio III y 16 en estadio IV. Las alteraciones clínicas autonómicas se diagnosticaron en 94 casos (77,68 %); en el 100 % de los pacientes confinados se diagnosticaron al menos tres manifestaciones disautonómicas; el síntoma inicial predominante fue el trastorno de

la frecuencia urinaria (polaquiuria o nicturia), referido por 51 enfermos (54,25 %). La descripción clínica de la SCA2, durante 20 años, se limitó fundamentalmente a las alteraciones somáticas ⁽⁶⁾. Por tanto, las disautonomías que se describen por primera vez en esta investigación constituyen un aporte universal a la caracterización clínica de la enfermedad.

3.2.4.1. Síndrome disautonómico

Las disautonomías viscerales fueron las alteraciones más frecuentes (Tabla 3); se diagnosticaron alteraciones urinarias en 65 enfermos (53,71 %), digestivas en 59 (48,76 %) y cardíacas en 32 casos (26,44 %). Las alteraciones urinarias fueron la polaquiuria en 61 casos (50,41 %), nicturia en 59 (48,76 %), micción imperiosa en 28 (23,14 %), y la incontinencia vesical en 26 casos (21,48 %). Las disautonomías digestivas fueron la constipación en 49 casos (40,49 %), digestiones lentas en 37 (30,57 %), y la incontinencia fecal en 11 casos (9,09 %). Las cardíacas fueron las palpitaciones en 29 casos (23,96 %) y la taquicardia en reposo en 26 (21,48 %); 14 de estos enfermos (11,57 %) presentaron disminución o ausencia de los reflejos oculocardiaco y del seno carotídeo; por otro lado, 5 enfermos (4,13 %) presentaron extrasístoles supraventriculares durante la fase de supino en la prueba de ortostasis pasiva, y 25 casos (20,66 %) durante la fase de basculación.

Los trastornos del sueño fueron: disomnias en 44 enfermos (36,36 %) y parasomnias en 5 (4,13 %). El 78,26 % de los casos con trastornos sexuales (36 enfermos) también presentó trastornos urinarios o digestivos; el 40,62 % de las mujeres (26 de 64 casos) refirió dispareunia o hipolubricación vaginal, y el 35,08 %

de los hombres (20 de 57 casos) refirió disfunción eréctil. Las disautonomías del ciclo apetito-saciedad, y conservación del peso corporal, fueron las siguientes combinaciones: bulimia y desnutrición en 31 casos (25,61 %), anorexia y desnutrición en 9 (7,43 %), así como bulimia y obesidad en 5 pacientes (4,13 %).

Tabla 3. Manifestaciones disautonómicas en los enfermos con SCA2

Manifestaciones disautonómicas	Total	
	N	%
Viscerales	72	59,50
Sueño	49	40,49
Sexo	46	38,01
Apetito-Peso corporal	45	37,19
Vasomotoras	41	33,88
Pupilares	41	33,88
Glandulares exocrinas	38	31,40
Nutritivas tisulares	30	24,79

N = 121

Las alteraciones vasomotoras fueron la palidez distal en 28 enfermos (23,14 %), frialdad de extremidades en 27 (22,31 %), fenómeno de Raynaud en 6 (4,95 %), acrocianosis en 5 (4,13 %), y el *livedo reticularis* en 3 enfermos (2,47 %). En la prueba de ortostasis pasiva no se diagnosticó hipotensión postural. Las alteraciones pupilares fueron la midriasis unilateral combinada con alteraciones del reflejo fotomotor en 26 casos (21,48 %), del consensual en 7 (5,78 %) y de la

acomodación en 5 (4,13 %); también se constató la midriasis bilateral con respuesta lenta al estímulo luminoso en 3 pacientes (2,47 %), los que referían presentar molestias oculares a la exposición solar.

La hiposecreción exocrina, de uno o varios tipos de glándulas, se diagnosticó en 33 casos: hiposecreción sudoral generalizada en 26 casos (21,48 %), salival en 18 (14,87 %) y lagrimal en 13 (10,74 %); la hiposecreción en 2 o 3 tipos de glándulas se diagnosticó en 17 casos (14,04 %), sin encontrarse lesiones por ojo o boca seca. También se diagnosticó hipersecreción sudorípara generalizada en 3 casos (2,47 %), salival en 1 (0,82 %), y lagrimal en 1 (0,82 %).

Las alteraciones nutritivas tisulares se caracterizaron por trastornos tróficos de la piel en 21 casos (17,35 %), de las uñas en 11 (9,09 %) y del pelo en 11 (9,09 %); los tres tipos de atrofia se diagnosticaron en 9 casos (7,43 %). Los trastornos tróficos se identificaron en las porciones distales de las extremidades. Entre ellos se observaron máculas hipocrómicas, caída del pelo, piel fina y brillante; además de uñas quebradizas con cambios del color, la forma y la consistencia. No se diagnosticó alteración en la regulación central de la temperatura corporal.

Las alteraciones clínicas, previamente comentadas, fueron compatibles con las de un síndrome disautonómico mixto, con la combinación de manifestaciones neurovegetativas periféricas y centrales ^(135, 233, 234). La presencia de las disautonomías, junto al síndrome cerebeloso y a los trastornos extrapiramidales, nos demuestra que el comportamiento clínico de la SCA2 se puede considerar

como el de la atrofia multisistémica ⁽²³⁵⁾. Sin embargo, el cuadro clínico de esta última está bien definido, y es diferente al de la SCA2 ⁽²³⁵⁾.

Las principales descripciones de disautonomías, asociadas a los síndromes cerebelosos, se han realizado en las llamadas atrofias olivopontocerebelosas (OPCA, del inglés Olivopontocerebellar atrophy) ⁽²³⁵⁻²³⁷⁾; entre ellas habitualmente se incluye a la atrofia multisistémica ⁽²³⁵⁾. En la SCA2 nunca se habían reportado alteraciones clínicas del SNA, pero sí en otras SCA ^(238, 239). No obstante, en ninguna de ellas se ha caracterizado completamente el cuadro clínico del SNA como se realizó en esta investigación. En la SCA3 se comunicaron alteraciones de la termorregulación ⁽²³⁸⁾. Lin IS y cols. ⁽²³⁹⁾ describieron un cuadro clínico similar a la atrofia multisistémica en la SCA17. En la ataxia de Friedreich se reportó un cuadro vasomotor mesentérico que condujo a innecesarias cirugías abdominales ⁽²⁴⁾.

Estas manifestaciones clínicas se justifican por las alteraciones histológicas descritas en fallecidos de SCA2 a nivel de estructuras con funciones vegetativas conocidas, como son el tallo cerebral ⁽¹¹³⁾, la médula espinal ⁽¹⁰¹⁾, el cerebelo ^(45, 110) y el tálamo ⁽¹¹⁵⁾. El carácter extenso de la neurodegeneración en la SCA2 ⁽¹¹⁰⁻¹¹⁵⁾, también se ha observado en otras SCA ⁽²⁴⁰⁻²⁴²⁾.

3.2.4.1.1. Síndrome disautonómico periférico por alteración del tallo cerebral y de sus nervios craneales

En los núcleos autonómicos del tallo cerebral, Gierka K y cols. ⁽¹¹³⁾ encontraron una reducción del número de neuronas, específicamente a nivel de los núcleos dorsal del vago y ambiguo. También identificaron alteraciones morfológicas y bajo

contenido de gránulos de lipofusina en sus células neurales, y astrocitosis reactiva. En las fibras vagales y del tracto solitario, demostraron atrofia y pérdida de mielina.

Las alteraciones del nervio vago ⁽¹¹³⁾ justifican la presencia de las disautonomías digestivas altas (digestiones lentas y otros síntomas dispépticos) que traducen una hipomotilidad gastrointestinal ^(233, 234); estas también explican la disautonomía cardíaca, dada por las palpitaciones, taquicardia en reposo, extrasístoles supraventriculares que se incrementaron con la ortostasis, y las alteraciones de los reflejos cardíacos vagales. Las extrasístoles se interpretan como un estado de hipersensibilidad simpática cardíaca, en respuesta a la denervación vagal ^(233, 234).

Otras manifestaciones clínicas de la SCA2, que se relacionan con el daño de las estructuras autonómicas del tallo cerebral, son las alteraciones pupilares, así como, la hiposecreción salival y lagrimal ^(233, 234). Los trastornos pupilares se explican por el daño neuronal del núcleo Edinger-Westphal, y por la desmielinización de las fibras del III par craneal ⁽¹¹³⁾. La hiposecreción salival y lagrimal puede obedecer a un daño en los núcleos salivatorio inferior y superior del puente ^(233, 234); sin embargo, Gierka K y cols. ⁽¹¹³⁾ no se refirieron al estado de los mismos.

3.2.4.1.2. Síndrome disautonómico periférico por alteración medular espinal y de sus nervios periféricos

En las astas laterales de la médula espinal, Pang JT y cols. ⁽¹⁰¹⁾ encontraron una reducción en el número de neuronas. Estas alteraciones, en los segmentos sacros, permiten explicar parte de las disautonomías de los enfermos con SCA2, como son las alteraciones urinarias vesicales, la incontinencia fecal y la constipación, similar a

lo que se presenta en otras patologías ^(243, 244). Las disfunciones sexuales, diagnosticadas en ambos sexos, también se pueden relacionar con el daño de las neuronas sacras ^(233, 243, 244). No obstante, las alteraciones psíquicas que se presentan en la SCA2 ⁽¹⁸⁸⁾, igualmente pueden influir en los trastornos sexuales.

La reducción de las neuronas simpáticas de las astas laterales, en los segmentos medulares torácicos ⁽¹⁰¹⁾, permite explicar la hiposecreción sudoral que se diagnosticó. No obstante, la propia neuropatía periférica sensitiva que presentan los enfermos de SCA2 ⁽¹⁹⁾, también puede influir en este trastorno de la sudoración, similar a lo que ocurre en otras neuropatías ⁽²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾; esto último se explica, porque los estímulos sudorales aferentes viajan por los nervios somáticos sensitivos. Cualquiera de estas dos hipótesis justifica las alteraciones de la respuesta simpática de la piel que se reportaron en los enfermos cubanos con SCA2 ⁽¹⁰⁾.

La hipersudoración se relaciona con un incremento de la función simpática colinérgica, y aunque no se conoce su causa, puede obedecer a mecanismos metabólicos o de otras etiologías, similar a lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson ⁽²⁴⁸⁾. Se descarta la hiperactividad glandular refleja, por dos razones ⁽²⁴⁹⁾: no hay hiperactividad refleja a la denervación parasimpática porque la regulación sudoral es simpática; y, la ley de Cannon no se aplica a las glándulas sudoríparas, pues cuando estas se desnervan, pierden su actividad en corto período de tiempo.

Los trastornos vasomotores que se diagnosticaron en la SCA2, también se pueden explicar por la reducción neuronal simpática de la médula torácica ⁽¹⁰¹⁾; pero en este caso, se justificarían por un aumento del tono simpático vasomotor mediado por un

mecanismo de hipersensibilidad posterior a la denervación ⁽²⁴⁹⁾. También es posible su relación con una disfunción endotelial ⁽²⁵⁰⁾, originada por la ataxina-2 mutada. Estas pudieran ser las causas por las que no se diagnosticó la hipotensión postural, como se presenta en otras alteraciones neurovegetativas ^(233-235, 251-253).

Las alteraciones tróficas de la piel y de sus anejos, que se diagnosticaron en las porciones distales de las extremidades, también se explican por los mismos mecanismos de la hiposudoración ^(19, 101). Esto demuestra que las fibras finas autonómicas de los nervios periféricos, también sufren una alteración similar a la de las fibras somáticas, como ocurre en las neuropatías periféricas ⁽²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾.

3.2.4.1.3. Síndrome disautonómico central por alteración encefálica

Los trastornos del sueño se relacionan con una disfunción del hipotálamo, ya sea por lesión directa de este o por alteración en estructuras que interactúan con el mismo ⁽²⁵⁴⁾. Las disfunciones del sueño, en la SCA2, se pueden explicar por las alteraciones que encontraron Rüb U y cols. ⁽¹¹⁵⁾ en los núcleos talámicos y subtalámicos; ellos observaron pérdida neuronal, astrocitosis reactiva y depósito extraneural de lipofusina. No obstante, estos trastornos también pueden relacionarse con las anomalías anatómicas identificadas en la corteza cerebral, el tálamo, tallo cerebral y cerebelo ^(45, 110, 113). Reimold M y cols. ⁽¹⁰⁹⁾ evidenciaron una disfunción de los receptores estriatales dopaminérgicos D2, en pacientes con SCA1, SCA2 y SCA3 que manifestaban un síndrome de las piernas inquietas.

Tuin I y cols. ⁽¹⁰⁷⁾ observaron alteraciones compatibles con un trastorno conductual del sueño REM en enfermos de SCA2, lo que clínicamente se traduciría en

parasomnias; también encontraron una reducción de la densidad del sueño REM y un incremento de las fases III y IV del sueño no REM; estas alteraciones las justificaron por la atrofia de las proyecciones talámicas procedentes de los núcleos nigroestriatales, del puente y del locus coeruleus. En enfermos de SCA2 y SCA6, Boesch SM y cols. ^(108, 255) diagnosticaron trastornos subclínicos de la conducta del sueño REM, movimientos mioclónicos en esta fase, y movimientos periódicos de las piernas en diversas fases del sueño; ellos relacionaron esas alteraciones con una disfunción dopaminérgica y/o de las vías cerebelosas y del tallo cerebral.

La ingestión de alimentos se regula por factores neurógenos, nutricionales, psicológicos y otros. El hipotálamo es el centro nervioso que la controla, aunque otras estructuras influyen en su regulación (corteza cerebral, amígdalas, sistema límbico y tallo cerebral) ⁽²⁵⁴⁾. La estimulación de los núcleos laterales del hipotálamo incrementa la sensación del hambre, mientras que la de los núcleos ventromediales la disminuye; la destrucción de estas áreas origina efectos contrarios ^(249, 254).

Las combinaciones de anorexia con caquexia y de obesidad con aumento del apetito, en los enfermos de SCA2, también se relacionan con una disfunción hipotalámica ^(249, 254). Sin embargo, la combinación de caquexia y bulimia, se asocia con otros factores que pueden originar la pérdida paulatina del peso corporal; a la vez, la pérdida de peso puede constituir un estímulo compensador del apetito ⁽²⁵⁶⁾. En Egipto se reportó un niño con SCA2 que presentaba polifagia y obesidad ⁽²⁵⁷⁾. En la SCA2 no se conocen los factores causales de la pérdida de peso; pero, es probable que se relacione con el papel patológico de la ataxina-2 mutada y con una

alteración del metabolismo energético celular. En los modelos nock-out se pierde el papel fisiológico de la ataxina-2, y se han obtenido ratones obesos con alteraciones del metabolismo lipídico y el receptor de la insulina ^(223, 258, 259).

Por otro lado, la atrofia del cerebelo también puede mediar en el mecanismo fisiopatológico de varias de las alteraciones disautonómicas que se diagnosticaron en la SCA2. Entre ellas se encuentran la disautonomía cardíaca, las alteraciones vasomotoras y los desórdenes pupilares. De igual manera, se puede relacionar con las manifestaciones justificadas por desórdenes del hipotálamo, tales como: alteraciones del sueño, sexuales, y de la regulación apetito-peso corporal.

La corteza del vermis y de otras regiones, así como los núcleos interpósito y fastigio, establecen conexiones autonómicas recíprocas con el hipotálamo, el tallo cerebral, y con otras estructuras ⁽²⁶⁰⁾. Los núcleos profundos del cerebelo, entre ellos el interpósito y el fastigio, reciben un control inhibitorio por la acción gabaérgica de las neuronas de Purkinje ⁽²⁶¹⁾. En la SCA2 no existe una significativa degeneración de estos núcleos, pero sí de la capa de Purkinje ^(45, 110). Por tanto, la disfunción autonómica en la SCA2 se explica, en parte, por la liberación del control inhibitorio que ejerce la capa de células de Purkinje sobre dichos núcleos.

En animales de experimentación se ha demostrado la influencia que tienen la corteza del vermis cerebeloso ⁽²⁶²⁾, y el núcleo fastigio ⁽²⁶³⁾ en el control de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Por otro lado, el estímulo del núcleo fastigio induce una activación simpática con respuesta vasopresora periférica, e influye en la regulación del tamaño pupilar ^(262, 263).

Los trabajos de Haines DE y cols. ⁽²⁶⁰⁾ en monos, evidenciaron una comunicación directa y bidireccional entre el hipotálamo y el cerebelo. Se refirieron a conexiones de los lóbulos ansiforme, paramedial y paraflocus, con las áreas del hipotálamo posterior y lateral; así como, a conexiones del lóbulo anterior con regiones del hipotálamo lateral, ventromedial, dorsomedial y dorsal. Encontraron que todas las proyecciones hipotalámicas terminan en la corteza cerebelosa y en los núcleos cerebelosos profundos; de igual manera, que todos los núcleos profundos del cerebelo proyectan a los núcleos hipotalámicos posterior y lateral del lado opuesto.

3.2.4.2. Intensidad del cuadro disautonómico con relación al CAG, la edad de inicio y el daño somático

La SCOPA mostró valores entre 0 y 26 puntos (media de $7,29 \pm 6,27$ puntos), sin diferencias significativas entre el valor de ambos sexos ($p > 0,05$). Esta variable solo correlacionó significativamente con el CAG expandido ($r = 0,5188$; $p = 0,0000$) (Figura 7) y la edad de inicio ($r = -0,4403$; $p = 0,0000$); sin embargo, la regresión múltiple demostró que solo la edad de inicio tiene una influencia significativa ($p = 0,0006$; $R = 0,3718$; $\beta = -0,37$), la cual explica el 13 % de su variación ($R^2 = 0,1382$).

La SCOPA presentó asociación significativa con el CAG expandido (OR=4,96; intervalo de 1,63-15,09; $p = 0,005$), la edad de inicio (OR=3,95; intervalo de 1,34-9,13; $p = 0,011$) y el ICARS (OR=2,59; intervalo de 1,03-6,51; $p = 0,042$), pero no con otras variables. Los enfermos con grandes expansiones elevaron en 4,96 veces el riesgo de tener un elevado valor de la SCOPA; los de edad de inicio temprana y gran daño somático, elevaron en 3,95 y 2,59 veces el riesgo, respectivamente.

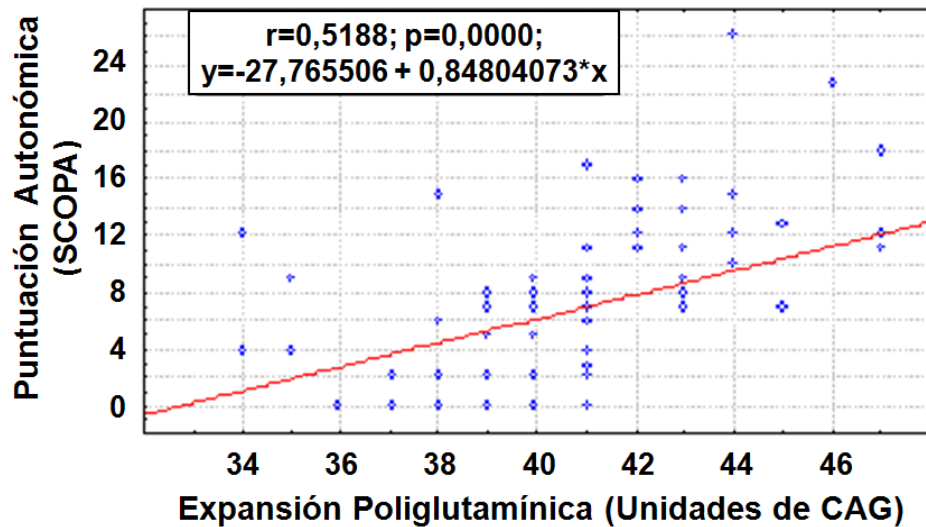


Figura 7. Análisis de correlación entre las alteraciones autonómicas y el CAG

Las alteraciones disautonómicas (SCOPA) fueron más intensas a medida que aumentó el CAG expandido y disminuyó la edad de inicio; siendo esta última, la variable que mayormente influenció sobre la SCOPA. De igual manera, el riesgo de presentar una elevada puntuación de la SCOPA se incrementó en los enfermos con grandes expansiones de CAG, y en los que tenían edad de inicio temprana. Estos resultados demuestran que a mayor carga poliglutamínica en la ataxina-2, se produce un mayor daño del sistema vegetativo; y, que entre más temprano se inicia la enfermedad, será mayor ese daño. En estudios experimentales, se demostró que el tamaño de la expansión repetida de glutamina en la ataxina-2 se relaciona con la formación de agregados proteicos y la intensidad del daño citotóxico ⁽²⁶⁴⁾.

De igual manera, el daño autonómico se asoció estadísticamente con el daño somático; y, desde el punto de vista clínico, se observó una mayor intensidad del cuadro disautonómico en los enfermos con mayor grado de discapacidad. También se identificaron disautonomías en todos los enfermos confinados. Esto se interpreta

como un fenómeno en el que, cuando el enfermo presenta una severa alteración somática, también presenta una severa alteración autonómica. No se encontraron reportes, en la SCA2 u otras SCA, que permitan comparar estos resultados.

3.3. Variabilidad del ritmo cardíaco relacionado con el tiempo de evolución y el daño somático

La ASR fue anormal, en las pruebas de respiraciones espontáneas y profundas, en el 69,42 % de los enfermos (84 casos). En otros 12 casos (9,91 %) solo fue anormal en las respiraciones espontáneas. El análisis de la comparación de medias mostró diferencias significativas de todas las variables de la VRC, entre los enfermos y los sujetos controles sanos (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de medias de la variabilidad del ritmo cardíaco

Variables	SCA2	Controles	p
	Media±DS	Media±DS	
DEDS (ms)	11,84±8,58	55,47±12,31	0,0000
Cociente Espiratorio/Inspiratorio	1,15±0,13	1,56±0,89	0,0001
Índice de aceleración (ms)	7,87±1,81	1,96±0,93	0,0000
Energía Absoluta BF (ms ²)	64,94±61,32	122,06±102,01	0,0000
Energía Absoluta AF(ms ²)	38,35±31,49	142,72±61,16	0,0000
Energía Total (ms ²)	103,29±18,50	264,78±41,09	0,0000
Índice Baja/Alta Frecuencia	2,07±1,79	0,98±1,37	0,0000

N=121 SCA2 y controles; DEDS: Desviación Estándar de las Diferencias Sucesivas; BF: Baja Frecuencia; AF: Alta Frecuencia

El análisis de correlación simple demostró significación estadística negativa del tiempo de evolución con la DEDS ($r=-0,3421$; $p=0,0005$) (Figura 8) y con el cociente Espiratorio/Inspiratorio ($r=-0,3617$; $p=0,0003$), y positiva con el índice de aceleración ($r=0,3524$; $p=0,0041$); la energía total correlacionó con el ICARS ($r=-0,2655$; $p=0,0166$). Las otras correlaciones no fueron significativas ($p>0,05$).

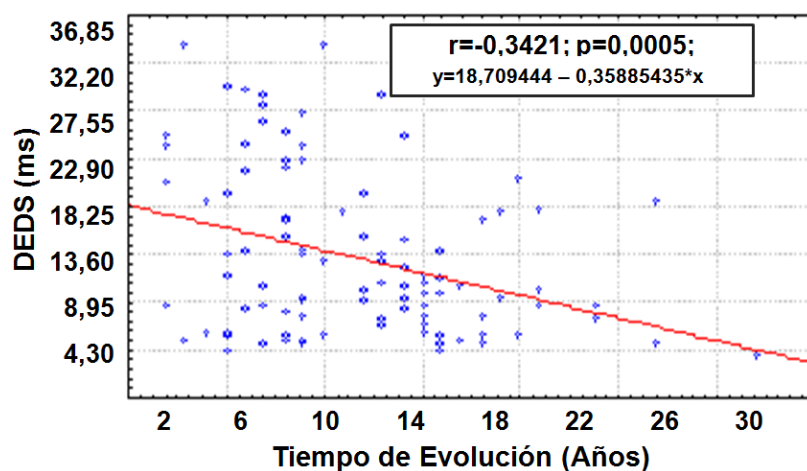


Figura 8. Análisis de correlación entre el tiempo de evolución y la desviación estándar de las diferencias sucesivas

La ASR es un evento fisiológico en el cual la frecuencia cardíaca varía con cada ciclo respiratorio, se incrementa con la inspiración y disminuye con la espiración. Los mecanismos por los que este fenómeno se produce se relacionan con la integridad de las neuronas vagales aferentes y eferentes ⁽¹⁴⁸⁾. Por tanto, su evaluación permite el diagnóstico de la neuropatía cardíaca vagal ^(148, 234). La alteración de la ASR encontrada, demuestra una reducción de la función vagal cardiorrespiratoria en los enfermos de SCA2; esta se asocia con los trastornos histológicos que Gierka K y cols. ⁽¹¹³⁾ describieron en el núcleo dorsal del vago y en las fibras de su nervio. En el 10 % de los enfermos, la ASR fue anormal solo

durante las respiraciones espontáneas; esto se interpreta como un daño vagal de menor severidad que responde a un estímulo fisiológico, la respiración profunda.

El análisis cuantitativo de la VRC demostró un daño cardioautonómico en los enfermos comparados con los sujetos controles. Se evidenció que la intensidad del daño se relaciona con el tiempo de evolución, lo que ocurre tanto para la reducción de la función vagal como para la función simpática, ya sea en reposo o estimulada. La función vagal en reposo se evaluó a través de la variable DEDS, la cual se vincula con la ASR; la respuesta vagal al estímulo respiratorio se evaluó con el cociente Espiratorio/Inspiratorio ⁽¹⁴⁸⁾. Esto se interpreta como un daño vagal progresivo, que aumenta con el tiempo de exposición a la ataxina-2 expandida.

La respuesta simpática, al estímulo basculante, se evaluó con la variable índice de aceleración. Este índice se incrementa a medida que es mayor la respuesta simpática ante el cambio postural, como ocurre en la neuropatía diabética ⁽²⁶⁵⁾. Por tanto, el resultado obtenido demuestra que el incremento del tiempo de evolución conduce a un aumento de la hiperactividad simpática postural; esta observación justifica no haber encontrado hipotensión postural en los casos estudiados. Por otro lado, también se demostró que a mayor intensidad del cuadro clínico somático se presentan mayores alteraciones del flujo autonómico; esto se evidenció por la reducción paulatina de la energía total, a medida que aumentó el ICARS.

La intensidad de las alteraciones de la VRC no correlacionó con el número de repeticiones de CAG, similar a lo encontrado para las alteraciones neurofisiológicas del sistema nervioso somático ^(12, 19). Esto demuestra que los estudios

neurofisiológicos, somáticos y autonómicos, no son útiles para evaluar el efecto tóxico dependiente de la repetición de CAG, pero sí para identificar y cuantificar la extensión del daño neurológico. En la SCA2 nunca se había estudiado la VRC; sin embargo, después de la comunicación pública de los resultados obtenidos en esta investigación ^(10, 266-270), otros autores replicaron los resultados en enfermos cubanos ⁽²⁷¹⁾ y de otras regiones ⁽²⁷²⁻²⁷⁴⁾.

En la SCA3 se han reportado alteraciones semejantes ^(238, 275, 276). Yeh TH y cols. ⁽²³⁸⁾ comunicaron que el 71 % de los enfermos presentó anormalidad en la VRC; ellos concluyeron que la disfunción autonómica es frecuente en la SCA3 y se relaciona con la progresión clínica de la enfermedad. La principal similitud fisiopatológica entre la SCA2 y la SCA3, es la expansión poliglutamínica ⁽²⁻⁴⁾. Por tanto, estos hallazgos nos permiten plantear que la poliglutamina no solo ejerce un efecto neurotóxico sobre las estructuras somáticas, sino que también es tóxica para los componentes del sistema autonómico, al menos en estas dos enfermedades producidas por expansiones de CAG.

3.4. Genética molecular de la SCA2

3.4.1. Distribución de frecuencias y repetición de CAG en los alelos SCA2

De los descendientes estudiados molecularmente, el 44,19 % (274 casos) presentó expansión de CAG en al menos un alelo. Se diagnosticaron 5 casos con expansiones en ambos alelos (0,89 % de homocigosis, en los 560 casos mutados): 2 enfermos (34/34 y 35/35 CAG) y 3 portadores asintomáticos (33/43; 34/34, y 34/39 CAG). Estos enfermos iniciaron la enfermedad después de los 50 años, y los

asintomáticos tenían más de 25 años de edad; las características clínicas no los diferenciaron de los casos heterocigóticos con igual expansión de CAG.

En total, se identificaron 1 247 alelos normales y 565 alelos patológicos. Los alelos normales presentaron entre 13 y 31 CAG ($22,62 \pm 1,95$ CAG); predominó el alelo de 22 CAG (70,69 %) (Figura 9-A). Los alelos patológicos oscilaron entre 32 y 79 CAG ($38,64 \pm 3,67$ CAG); predominó el alelo de 37 CAG (12,78 %) (Figura 9-B). El 35,22 % de los alelos expandidos (199 alelos) presentó 40 o más unidades de CAG.

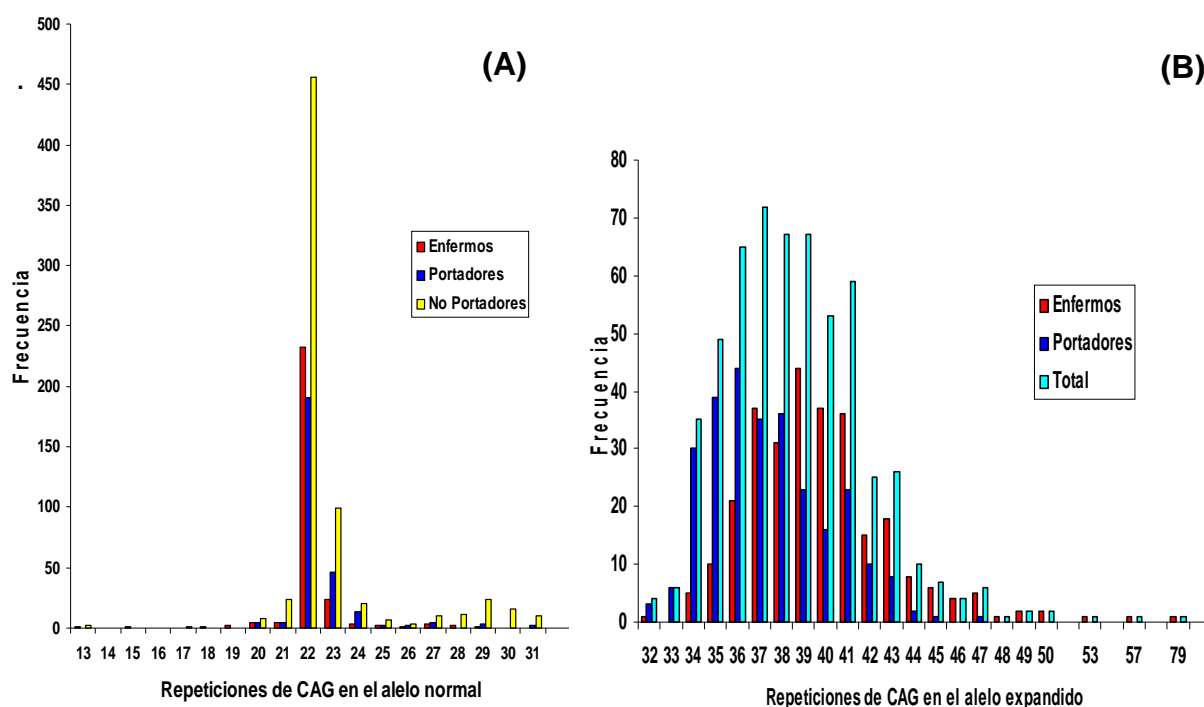


Figura 9. Distribución del número de CAG en los alelos SCA2 normales (A) y expandidos (B)

La comparación de medias del número de CAG de los alelos expandidos no demostró diferencias significativas para el sexo ($40,14 \pm 4,32$ CAG en el masculino, y $39,65 \pm 3,65$ CAG en el femenino; $t=1,8255$; $p=0,0692$; Diferencia de la media=0,56; IC al 95 %: -0,04 a 1,17); tampoco mostró diferencias significativas con relación a la

herencia ($40,03 \pm 4,83$ CAG en la paterna, y $39,79 \pm 3,18$ CAG en la materna; $t=0,9012$; $p=0,3680$; Diferencia de la media= $0,33$; IC al 95 %: $-1,06$ a $0,39$).

Los alelos SCA2 no expandidos, considerados normales, en los enfermos cubanos tuvieron menos de 32 repeticiones de CAG, similar a lo reportado por otros autores ^(34, 52, 53); Giunti P y cols. ⁽⁵²⁾ comunicaron variaciones entre 17 y 30 CAG; los casos estudiados por Sampei K y cols. ⁽³⁴⁾ presentaron entre 15 y 29 CAG; otros investigadores ^(52, 53) también encontraron que el alelo de 22 CAG es el más frecuente. Las expansiones homocigóticas se explican por la consanguinidad encontrada en esas familias cubanas; Goldfarb LG y cols. ⁽¹⁷⁴⁾ también encontraron 3 enfermos con expansiones homocigóticas del gen SCA2.

En el alelo normal, la repetición de CAG fue menor a la reportada en otras poblaciones ^(34, 52-56), lo cual se relaciona con la gran cantidad de personas que se incluyeron en esta investigación. No obstante se identificaron casos con repeticiones cercanas a la mutación, lo que pudiera considerarse como una premutación; este elemento debe considerarse para el futuro desarrollo de investigaciones relacionadas con el efecto fundador de la enfermedad en Cuba. En los reportes consultados, las muestras estudiadas incluyeron a pocas personas; excepto el de Goldfarb LG y cols. ⁽¹⁷⁴⁾, que estudiaron a 78 enfermos y 881 descendientes con riesgo, pertenecientes a una región de la Siberia.

Se demostró que 32 unidades de CAG fue la menor repetición capaz de producir las anormalidades clínicas. Este resultado se relaciona con la necesidad de una expansión de CAG, por encima de un nivel umbral, para que se exprese

clínicamente la enfermedad ⁽²⁾. Un mecanismo similar se presenta en las otras enfermedades producidas por poliglutamina, pero el nivel patogénico de la expansión de CAG es menor en la SCA2 que en la SCA1 (39-83 CAG), SCA3 (55-84 CAG) y SCA7 (34->300); esto se interpreta como una mayor toxicidad de la ataxina-2 con respecto a las otras ataxinas ^(3, 4, 80).

El valor máximo de la repetición de CAG mutado, para la SCA2, es variable en los diversos estudios ^(34, 52, 53, 167, 224). La expansión de 79 CAG, en el caso cubano, es una de las más grandes que se ha comunicado a nivel internacional. Sin embargo, un niño de los Estados Unidos de América presentó más de 200 CAG ⁽²⁷⁷⁾. En el niño egipcio la expansión osciló entre 69 y 75 CAG ⁽²⁵⁷⁾. En los enfermos cubanos predominó la mutación de 37 CAG, con un promedio menor al reportado por Giunti P y cols. ⁽⁵²⁾, que fue alrededor de 42 CAG.

La mayoría de los autores plantean que los alelos con repeticiones de 32 hasta 34 CAG presentan una penetrancia reducida, pues no producen la enfermedad en todos los individuos ^(2, 33-35, 52). En ningún enfermo cubano se diagnosticó menos de 32 CAG, lo que confirmó a esta repetición como el nivel mínimo de toxicidad. No obstante, la presencia de asintomáticos con repeticiones inferiores, pero cercanas, a 32 CAG permite el desarrollo de estudios clínicos y/o electrofisiológicos prospectivos para evaluar la capacidad tóxica de esas repeticiones. De igual manera, el diagnóstico de sujetos asintomáticos con expansiones entre 32 y 34 CAG, permitirá desarrollar en Cuba estudios de seguimiento para evaluar el nivel de penetrancia, así como las edades promedios a que se inician los síntomas. Esto

facilitará el desarrollo de modelos predictivos con valor práctico para el asesoramiento genético del programa de diagnóstico prenatal y presintomático.

Por otra parte, existen diversos factores que pueden justificar la reducción de la penetrancia para esos “alelos intermedios”. Entre ellos se encuentran la falsa reducción de la penetrancia, por el fallecimiento precoz debido a otras causas. También es posible que el nivel de penetrancia dependa de la presencia de factores modificadores de la edad de inicio de la enfermedad ^(47, 48, 96, 232). Actualmente se investigan otros factores moleculares relacionados con el nivel de penetrancia de los genes en otras SCA, y con el grado de toxicidad de las proteínas resultantes de la mutación; entre ellos se encuentran los estudios que comparan el tamaño de la expansión de nucleótidos en el ADN con el tamaño del transcrito al ARNm, y la ganancia de expansiones en este último ⁽²⁷⁸⁻²⁸⁰⁾.

3.4.2. Inestabilidad intergeneracional del gen SCA2

En 102 parejas de padres e hijos, clínicamente enfermos, la mutación fue inestable en el 80,39 % (82 casos); predominó la expansión (89,02 %) sobre la contracción (10,97 %). La intensidad del cambio intergeneracional varió entre -6 y +38 CAG (+2,12±4,98 CAG); el tamaño de las contracciones osciló entre -1 y -6 CAG (-3,22±1,92 CAG), y el de las expansiones entre 1 y 38 CAG (3,36±4,68 CAG) (Figura 10). El cambio que predominó fue de 1 unidad de CAG (en el 33,33 % de las contracciones y el 28,76 % de las expansiones). Las expansiones de 7 o más CAG solo se presentaron en transmisiones paternas. La expansión intergeneracional fue significativamente mayor (t=2,4076; p=0,0215; Diferencia de

la media=2,46; IC al 95 %: 0,39 a 4,53) en las transmisiones paternas (4,55±6,17 CAG) que en las maternas (2,08±1,29 CAG).

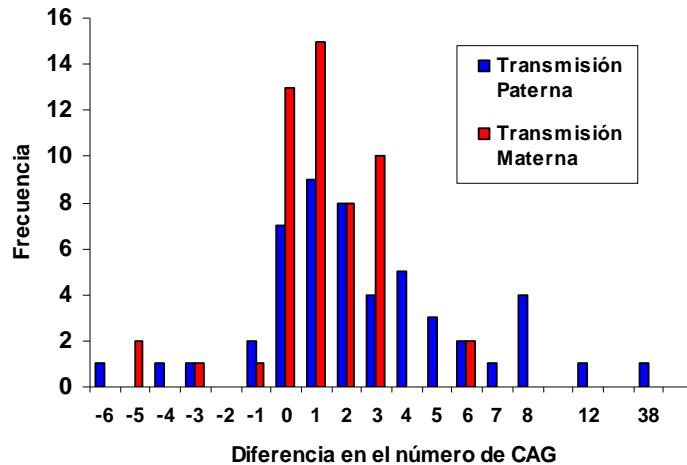


Figura 10. Distribución de la intensidad del cambio intergeneracional del CAG expandido en dependencia del sexo del progenitor

El cambio intergeneracional correlacionó positivamente con la anticipación genética ($r=0,3425$; $p=0,0010$) (Figura 11) y con el CAG expandido del progenitor ($r=0,9145$; $p=0,0000$). El 89,04 % de los casos con expansión intergeneracional de CAG (65 casos) también se anticipó en la edad de inicio de la enfermedad.

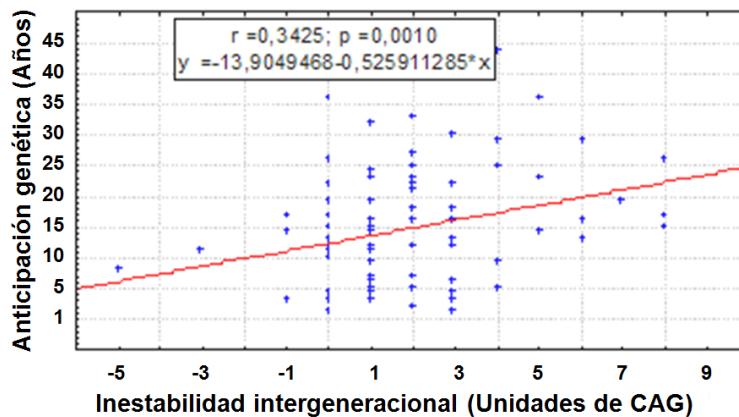


Figura 11. Análisis de correlación entre la inestabilidad intergeneracional y la anticipación genética

Para analizar el efecto de la edad del progenitor en el momento de la concepción, sobre la inestabilidad intergeneracional, también se estudió la expansión de CAG en 78 parejas de hermanos procedentes de 33 madres y en 47 procedentes de 21 padres. El 51,07 % de los hermanos menores tuvo un incremento del CAG; aunque, la media de la intensidad de la expansión no mostró diferencias significativas con relación a los hermanos mayores ($t=0,5372$; $p=0,3382$; Diferencia de la media=1,29; IC al 95 %: -0,83 a 3,47). La correlación simple, entre la edad del progenitor en el momento de la concepción y la intensidad de la expansión intergeneracional, no demostró correlación significativa para los progenitores masculinos ($r=0,1226$; $p=0,2161$), ni femeninos ($r=0,1417$; $p=0,1337$). El análisis de asociación entre la edad concepcional y la inestabilidad intergeneracional no fue significativo ($p>0,05$).

El incremento de la anticipación genética, con relación al aumento de la inestabilidad intergeneracional de CAG, constituye la explicación molecular de la disminución de la edad de inicio en una generación con relación a la precedente. La inestabilidad intergeneracional, o inestabilidad meiótica, es el cambio de nucleótidos que se produce en el segmento genómico, de un determinado gen, durante el proceso molecular de transmisión de la herencia. Se caracteriza por una expansión o una contracción, de determinados nucleótidos. Este descubrimiento condujo al concepto de “mutaciones dinámicas”, y revolucionó el concepto de mutaciones, el que las consideraba como cambios estables en la molécula de ADN ^(2, 281).

En los enfermos cubanos, el gen SCA2 mutado fue inestable en el 80,39 % de las transmisiones intergeneracionales. La expansión de CAG predominó sobre la

contracción. El mecanismo por el que se explica esta inestabilidad, se relaciona con las estructuras secundarias que forman las repeticiones expandidas de trinucleótidos en la cadena de ADN; entre ellas se encuentra la estructura de CAG en forma de pelos (hairpin), que le confiere inestabilidad al ADN, originando errores en los diversos niveles de su metabolismo ^(2, 3, 80, 282). El cambio de CAG, en las familias cubanas, fue superior al identificado por Giunti P y cols. ⁽⁵²⁾; esto puede relacionarse con la interacción de factores genéticos, ambientales o de otro tipo.

El sexo del progenitor no influyó en la frecuencia de las expansiones, ni de las contracciones; pero, sí en la severidad de la expansión, con mayor intensidad del cambio en las transmisiones paternas. Giunti P y cols. ⁽⁵²⁾ encontraron resultados similares, aunque a diferencia de las familias cubanas, la estabilidad intergeneracional solo se observó en las transmisiones maternas.

En las enfermedades producidas por “pequeñas” expansiones de nucleótidos, como las originadas por repeticiones de CAG, la inestabilidad intergeneracional frecuentemente se asocia con la herencia paterna ^(2, 282-284). Sin embargo, en la SCA1 también existe una tendencia a las contracciones en las transmisiones maternas ⁽²⁸³⁾. En contraste, las enfermedades que se relacionan con “grandes” expansiones se asocian a la transmisión materna, como ocurre en la SCA8 ^(282, 283).

Este fenómeno, de la mayor inestabilidad asociada con la transmisión paterna, en las enfermedades por CAG se relaciona con el mayor número de divisiones celulares que presentan los gametos masculinos ^(2, 281-284). Por ejemplo, todos los ovocitos humanos sufren 22 divisiones mitóticas y 2 meióticas, antes de ser

fecundados, independientemente de la edad de la mujer en el momento de la concepción; sin embargo, los espermatozoides de un hombre de 35 años de edad pueden sufrir más de 540 divisiones celulares antes de la maduración, con un incremento del número de divisiones a medida que pasa la edad ^(281, 283). Por tanto, también aumenta la posibilidad de expandirse el número de CAG en su ADN.

Otra hipótesis para explicar este fenómeno se basa en el mecanismo de selección positiva de la célula sexual a fertilizar. Los ovocitos con grandes expansiones son más propensos a ser eliminados, antes de fecundarse, durante su larga vida. Por el contrario, los espermatozoides tienen una corta vida como célula madura, por lo que aun con grandes expansiones presentan mayor posibilidad de fecundar ^(281, 283).

Lo anterior se sustenta en la observación del aumento del CAG en los hijos menores de un mismo hombre con corea de Huntington ^(284, 285). Sin embargo, este fenómeno no tuvo significación en la SCA2 cubana, lo que se explica por los resultados comunicados por Kovtun IV y cols. ⁽²⁸⁶⁾. Estos autores demostraron que la mutación somática en la enfermedad de Huntington, dependiente de la edad, ocurre durante el proceso de reparación del ADN. La misma se produce al tratar de retirarse las lesiones de las bases nitrogenadas oxidadas, lo cual depende de la enzima reparadora de la lesión en una sola base, la 7,8-dihydro-8-oxoguanine-DNA glycosylase. Esos resultados soportan un modelo de “oxidación tóxica”, en el cual esta enzima inicia un ciclo de oxidación-escisión que lleva a la expansión progresiva de CAG, dependiente de la edad. Esta expansión se relaciona molecularmente con el daño oxidativo y la toxicidad neuronal posmitótica ⁽²⁸⁶⁾.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Los enfermos y descendientes con riesgo de SCA2 se distribuyen en todo el país, encontrándose en la provincia de Holguín las tasas de prevalencia más elevadas y un predominio del origen ancestral de las familias afectadas, lo que se vincula al efecto fundador de la mutación en dicha provincia.
- Las tasas de incidencia y mortalidad para la SCA2 en Cuba están equilibradas, lo que unido a la posible existencia de alelos premutados que originan nuevas expansiones, pueden justificar la estabilidad de la prevalencia de la enfermedad en Holguín durante las tres últimas décadas.
- Las principales manifestaciones que definen el cuadro clínico de la SCA2, en Cuba, se caracterizan por la combinación de un síndrome cerebeloso asociado a movimientos sacádicos lentos, neuropatía periférica y manifestaciones disautonómicas, expresando el carácter neurotóxico no selectivo de la ataxina-2 mutada.
- La descripción del síndrome disautonómico, con manifestaciones centrales y periféricas, en todos los estadios clínicos de la enfermedad, constituye un aporte a la caracterización fenotípica de la SCA2.

- La edad de inicio de la enfermedad es variable; el incremento de la expansión poliglutamínica y los antecedentes perinatales fetales contribuyen a su aparición más temprana.
- Las alteraciones electrofisiológicas de la VRC demuestran una neuropatía cardíaca vagal, concomitante con hiperactividad simpática ante el cambio postural, lo que concuerda con los hallazgos clínicos.
- La intensidad de las alteraciones cerebelosas y disautonómicas está influenciada por el tamaño de la expansión poliglutamínica, la edad de inicio y el tiempo de evolución, reflejando el carácter neurodegenerativo por efecto tóxico de la mutación que progresa con la evolución de la enfermedad.
- Las características moleculares de la enfermedad evidencian una marcada inestabilidad intergeneracional de los alelos expandidos, incrementándose en las transmisiones paternas y con el tamaño de la mutación del progenitor, sin relacionarse con la edad concepcional, siendo esta la base molecular de la anticipación genética que caracteriza a la edad de inicio en la SCA2.
- El incremento en el tamaño de la expansión de CAG y la herencia materna, disminuyen la edad de muerte y la duración de la enfermedad, respectivamente, siendo la bronconeumonía y el suicidio las principales causas de fallecimiento de los enfermos cubanos.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Proponer al MINSAP el establecimiento de un programa nacional de atención médica para la SCA2, en el cual se integren la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico predictivo y la rehabilitación comunitaria.
- Incluir los resultados de esta tesis como aspectos a informar a las parejas y personas en riesgo que optan por el programa de diagnóstico prenatal y presintomático, para que los asesorados cuenten con una mayor información científica sobre el comportamiento de la enfermedad, lo que les facilitará la toma de decisiones respecto a su permanencia en dichos programas.
- Desarrollar investigaciones analíticas que permitan demostrar etiológicamente los aspectos relacionados con el proceso neurodegenerativo de la SCA2, lo que facilitará establecer pautas de intervención.
- Proponer a la Dirección Provincial de Salud de Holguín que se establezca una estrategia para garantizar la correcta y uniforme recolección de los datos relacionados con los fallecidos.
- Incorporar al programa de neurorrehabilitación integral, que se aplica en el CIRAH, aspectos relacionados con la fisioterapia respiratoria y la psicoterapia, con vistas a reducir las principales causas de muerte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neuromuscular [Internet]. Washington University School of Medicine: Ataxias, Classification; c2006-2010 [actualizado 12 Dic 2010; citado 14 Dic 2010]. [aprox. 10 pantallas]. Disponible en: <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia/aindex.html>
2. Dürr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):885-94.
3. Matilla DA, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain.* 2006;129:1357-70.
4. Manto M, Marmolino D. Cerebellar ataxias. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:419-29.
5. Vallés L, Estrada GL, Bastecherrea SL. Algunas formas de heredoataxia en una región de Cuba. *Rev Neurol Cub.* 1978;27:163-76.
6. Orozco DG, Nodarse FA, Cordovés R, Aurburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology.* 1990;40(90):1369-75.
7. Velázquez-Pérez L, Santos FN, García R, Paneque HM, Hechavarría PR. Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana. *Rev Neurol.* 2001;32(7):606-11.
8. Velázquez-Pérez L, Fernández-Ruiz J, Díaz R, Pérez-González R, Canales-Ochoa N, Sánchez-Cruz G, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory

- impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. *J Neurol*. 2006;253(9):1165-9.
9. Medrano MJ, Velázquez PL, Canales ON. Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Estudios de conducción nerviosa del nervio hipogloso. *Rev Mex Neuroci*. 2006;7(5):380-4.
 10. Sánchez-Cruz G, Velázquez-Pérez L, Almaguer-Mederos L, Rodríguez-Díaz JC, Canales-Ochoa N, Tejeda R. Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with spinocerebellar ataxia type 2 [resumen]. *Clin Auton Res*. 2006;16(2):167.
 11. Aguiar J, Fernández J, Aguilar A, Mendoza Y, Vázquez M, Suárez J, et al. Ubiquitous expression of human SCA2 gene under the regulation of the SCA2 self promoter cause specific Purkinje cell degeneration in transgenic mice. *Neurosci Lett*. 2006;392:202-6.
 12. Velázquez PL, Sánchez CG, Canales ON, Rodríguez LR, Rodríguez DJ, Almaguer ML, et al. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci*. 2007;263:158-64.
 13. Fernández-Ruiz J, Velázquez-Pérez L, Díaz R, Drucker-Colín R, Pérez-González R, Canales N, et al. Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychol*. 2007;45:2692-8.
 14. Almaguer-Mederos LE, Almira YR, Góngora EM, Gotay DA, Zaldívar YG, Pupo RE, et al. Antigliadin antibodies in Cuban patients with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:315-7.

15. Almaguer-Mederos LE, Proenza CL, Rodríguez Almira Y, Escalona Batallán K, Santos Falcón N, Martínez Góngora E, et al. Age-dependent risks in genetic counseling for spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Genet.* 2008;74:571-3.
16. Medrano-Montero J, Velázquez-Pérez L, Canales ON, Rodríguez LR, González ZY. Electroneurografía de nervios craneales en ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol.* 2009;49(5):278-9.
17. Almaguer-Mederos LE, Falcón NS, Almira YR, Zaldívar YG, Almarales DC, Góngora EM, et al. Estimation of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 2 Cuban patients by survival analysis. *Clin Genet.* 2010;78:169-74.
18. Velázquez-Pérez L, Seifried C, Abele M, Wirjatijasa F, Rodríguez-Labrada R, Santos-Falcón N, et al. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:632-5.
19. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Sánchez-Cruz G, Fernández-Ruiz J, Medrano Montero J, et al. Progression markers of spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. *J Neurol Sci.* 2010;290:22-6.
20. Rodríguez JC, Velázquez L, Sánchez G, Almaguer L, Almaguer D, García JC, et al. Evaluación de la restauración neurológica en pacientes con ataxia SCA2 cubana. *Plast and Rest Neurol.* 2008;7(1):13-8.
21. Paneque M, Lemos C, Escalona K, Prieto L, Reynaldo R, Velázquez M, et al. Psychological follow-up of presymptomatic genetic testing for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Cuba. *J Genet Couns.* 2007;16:469-79.

22. Paneque HM, Prieto AL, Reynaldo RR, Cruz MT, Santos FN, Almaguer ML, et al. Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Community Genet.* 2007;10(3):132-9.
23. Paneque M, Lemos C, Sousa A, Velázquez L, Fleming M, Sequeiros J. Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *J Genet Couns.* 2009;18:483-93.
24. Friedreich N. Ueber degenerative atrophie der spinalen hinterstrange. *Virchows Arch.* 1863;26:391-419. Alemán.
25. Marie P. Sur l'heredoataxie cerebelleuse. *Semaines de Medicine.* 1893;13:444-7. Francés.
26. Dejerine J, Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cerebelleuse. *Nouv Iconogr Salptr.* 1900;13:330-70. Francés.
27. Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain.* 1907;30:545-7.
28. Eadie MJ. Olivoponto-cerebellar atrophy (Menzel type). En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: North Holland Publishing; 1975. p. 433-9.
29. Eadie MJ. Cerebello-olivary atrophy (Holmes type). En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: North Holland Publishing; 1975. p. 403-14.

30. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. En: Harding AE, Deufel T, editores. Inherited ataxias. New York: Raven; 1993. p. 1-14.
31. 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 12q23-24.1. *Nat Genet.* 1993;4:295-9.
32. Gispert S. Localization of the candidate gene D- Amino acid oxidase outside the refined I-cM region of spinocerebellar ataxia-2. *Am J Hum Genet.* 1995;57:972-5.
33. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Troyyier Y, Garnier JM, et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet.* 1996;14:285-91.
34. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet.* 1996;14:277-84.
35. Pulst MS, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gisper S, Chen NX, Cendes LI, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet.* 1996;14:269-76.
36. Ikeda Y, Daughters RS, Ranum LP. Bidirectional expression of the SCA8 expansion mutation: one mutation, two genes. *Cerebellum.* 2008;7:150-8.

37. Knight MA, Hernández D, Diede SJ, Dauwerse HG, Rafferty I, van de Leemput J, et al. A duplication at chromosome 11q12.2-11q12.3 is associated with spinocerebellar ataxia type 20. *Hum Mol Genet.* 2008;17:3847-53.
38. Delplanque J, Devos D, Vuillaume I, De Becdelievre A, Vangelder E, Maurage CA, et al. Slowly progressive spinocerebellar ataxia with extrapyramidal signs and mild cognitive impairment (SCA21). *Cerebellum.* 2008;7:179-83.
39. Mariotti C, Brusco A, Di Bella D, Cagnoli C, Seri M, Gellera C. Spinocerebellar ataxia type 28: a novel autosomal dominant cerebellar ataxia characterized by slow progression and ophthalmoparesis. *Cerebellum.* 2008;7:184-8.
40. Verbeek DS. Spinocerebellar ataxia type 23: a genetic update. *Cerebellum.* 2009;8:104-7.
41. Storey E, Bahlo M, Fahey M, Sisson O, Lueck CJ, Gardner RJ. A new dominantly inherited pure cerebellar ataxia, SCA 30. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 2009;80:408-11.
42. Sato N, Amino T, Kobayashi K, Asakawa S, Ishiguro T, Tsunemi T, et al. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)_n. *Am J Hum Genet.* 2009;85(5):544-57.
43. Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, Plumari M, Battaglia G, Pastore A, et al. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28. *Nat Genet.* 2010;42(4):313-21.
44. Yuan Y, Zhou X, Ding F, Liu Y, Tu J. Molecular genetic analysis of a new form of spinocerebellar ataxia in a Chinese Han family. *Neurosci Lett.* 2010;479(3):321-6.

45. Estrada R, Vallés L, Galarraga J. Heredoataxias. Estudio neuropatológico en 3 casos. *Rev Cub Medic.* 1980;19:225-37.
46. Velázquez PL. Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad. Holguín: Ediciones Holguín; 2008.
47. Pulst SM, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velázquez L, et al. Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain.* 2005;128:2297-303.
48. Simon DK, Zheng K, Velázquez L, Santos N, Almaguer L, Figueroa KP, et al. Mitochondrial complex I Gene variant associated with early age at onset in spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol.* 2007;64(7):1042-4.
49. He XH, Lin F, Qin ZH. Current understanding on the pathogenesis of polyglutamine diseases. *Neurosci Bull.* 2010;26(3):247-56.
50. Yakura H. Hereditary ataxia and HLA genotypes. *N Engl Med.* 1974;291:154-5.
51. Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord.* 2007;22(7):1050-3.
52. Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, Davis MB, Veneziano L, Mantuano E, et al. The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families frequency, clinical and genetic correlates. *Brain.* 1998;121:459-67.

53. Sinha KK, Worth PF, Jha DK, Sinha S, Stinton VJ, Davis MB, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: SCA2 is the most frequent mutation in eastern India. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2004;75:448-52.
54. Tang B, Liu C, Shen L, Dai H, Pan Q, Jing L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol.* 2000;57:540-4.
55. Pareyson D, Gellera C, Castellotti B, Antonelli A, Riggio MC, Mazzucchelli F, et al. Clinical and molecular studies of 73 Italian families with autosomal dominant cerebellar ataxia type I: SCA1 and SCA2 are the most common genotypes. *J Neurol.* 1999;246:389-93.
56. Lee WY, Jin DK, Oh MR, Lee JE, Song SM, Lee EA, et al. Frequency analysis and clinical characterization of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Korean patients. *Arch Neurol.* 2003;60:858-63.
57. Krishna N, Mohan S, Yashavantha BS, Rammurthy A, Kiran Kumar HB, Mittal U, et al. SCA1, SCA2 & SCA3/MJD mutations in ataxia syndromes in southern India. *J Med Res Indian.* 2007;126:465-70.
58. Lim SW, Zhao Y, Chua E. Genetic analysis of SCA2, 3 and 17 in idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2006;403(1-2):11-4.
59. Modoni A, Contarino MF, Bentivoglio AR. Prevalence of spinocerebellar ataxia type 2 mutation among Italian Parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2007;22(3):324-7.

60. Tan EK, Tong J, Pavanni R, Wong MC, Zhao Y. Genetic analysis of SCA2 and 3 repeat expansions in essential tremor and atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22:1971-4.
61. Jong-Min K, Hong S, Gyoung PK, Yoon JC, Yu KK, Sung SP, et al. Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 parkinsonism. *Arch Neurol.* 2007;64(10):1510-8.
62. Charles P, Camuzat A, Benammar N, Sellal F, Deste'e A, Bonnet AM, et al. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology.* 2007;69:1970-5.
63. Lastres-Becker I, Rub U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum.* 2008;7:115-24.
64. Rosa AL, Molina I, Kowaljow V, Conde CB. Brisk deep-tendon reflexes as a distinctive phenotype in an Argentinean spinocerebellar ataxia type 2 pedigree. *Mov Disord.* 2006;21:66-8.
65. Globas C, du Montcel ST, Baliko L, Boesch S, Depondt C. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord.* 2008;23:2232-8.
66. Christova P, Anderson JH, Gómez CM. Impaired eye movements in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol.* 2008;65(4):530-6.
67. Sahba S, Nechiporuk A, Figueroa KP, Nechiporuk T, Pulst SM. Genomic structure of the human gene for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) on chromosome 12q24.1. *Genomics.* 1998;47:359-64.

68. Huynh DP, Yang HT, Vakharia H, Nguyen D, Pulst SM. Expansion of the polyQ repeat in ataxin-2 alters its Golgi localization, disrupts the Golgi complex and causes cell death. *Hum Mol Genet.* 2003;12(13):1485-96.
69. Satterfield TF, Pallanck LJ. Ataxin-2 and its Drosophila homolog, ATX2, physically assemble with polyribosomes. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2523-32.
70. Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabo G, Rual JF, et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell.* 2006;125:801-14.
71. Helmlinger D, Tora L, Devys D. Transcriptional alterations and chromatin remodeling in polyglutamine diseases. *Trends Genet.* 2006;22:562-70.
72. Friedman MJ, Shah AG, Fang ZH, Ward EG, Warren ST, Li S, et al. Polyglutamine domain modulates the TBP-TFIIB interaction: implications for its normal function and neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2007;10:1519-28.
73. Schmitt I, Linden M, Khazneh H, Evert BO, Breuer P. Inactivation of the mouse *Atxn3* (ataxin-3) gene increases protein ubiquitination. *Biochem Biophys Res Comm.* 2007;362:734-9.
74. Nonhoff U, Ralser M, Welzel F, Piccini I, Balzereit D. Ataxin-2 interacts with the DEAD/H-box RNA helicase DDX6 and interferes with P-bodies and stress granules. *Mol Biol Cell.* 2007;18:1385-96.
75. Zhang H, Das S, Li QZ, Dragatsis I, Repa J. Elucidating a normal function of huntingtin by functional and microarray analysis of huntingtin-null mouse embryonic fibroblasts. *BMC Neurosci.* 2008;9:38-43.

76. Liu J, Tang TS, Tu H, Nelson O, Herndon E, Huynh DP, et al. Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurosci*. 2009;29(29):9148-62.
77. Mookerjee S, Papanikolaou T, Guyenet SJ, Sampath V, Lin A, Vitelli C, et al. Posttranslational modification of ataxin-7 at lysine 257 prevents autophagy-mediated turnover of an N-terminal caspase-7 cleavage fragment. *J Neurosci*. 2009;29(48):15134-44.
78. Tan CF, Yamada M, Toyoshima Y, Yokoseki A, Miki Y, Hoshi Y, et al. Selective occurrence of TDP-43-immunoreactive inclusions in the lower motor neurons in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol*. 2009;118(4):553-60.
79. Seidel K, Brunt ER, de Vos RA, Dijk F, van der Want HJ, Rüb U, et al. The p62 antibody reveals various cytoplasmic protein aggregates in spinocerebellar ataxia type 6. *Clin Neuropathol*. 2009;28(5):344-9.
80. McCullough SD, Grant PA. Histone acetylation, acetyltransferases, and ataxia-alteration of histone acetylation and chromatin dynamics is implicated in the pathogenesis of polyglutamine-expansion disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2010;79:165-203.
81. Huynh DP, Nguyen DT, Pulst-Korenberg JB, Brice A, Pulst SM. Parkin is an E3 ubiquitin-ligase for normal and mutant ataxin-2 and prevents ataxin-2-induced cell death. *Exp Neurol*. 2007;203:531-41.
82. Saegusa H, Wakamori M, Matsuda Y, Wang J, Mori Y, Zong S, et al. Properties of human Cav2.1 channel with a spinocerebellar ataxia type 6 mutation expressed in Purkinje cells. *Mol Cell Neurosci*. 2007;34:261-70.

83. Goold R, Hubank M, Hunt A, Holton J, Menon RP, Revesz T, et al. Down-regulation of the dopamine receptor D2 in mice lacking ataxin 1. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2122-34.
84. Garden GA, La Spada AR. Molecular pathogenesis and cellular pathology of spinocerebellar ataxia type 7 neurodegeneration. *Cerebellum.* 2008;7:138-49.
85. Riess O, Rub U, Pastore A, Bauer P, Schols L. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum.* 2008;7:125-37.
86. Verbeek DS, Goedhart J, Bruinsma L, Sinke RJ, Reits EA. PKC gamma mutations in spinocerebellar ataxia type 14 affect C1 domain accessibility and kinase activity leading to aberrant MAPK signaling. *J Cell Sci.* 2008;121:2339-49.
87. Adachi N, Kobayashi T, Takahashi H, Kawasaki T, Shirai Y, Ueyama T, et al. Enzymological analysis of mutant protein kinase Cgamma causing spinocerebellar ataxia type 14 and dysfunction in Ca²⁺ homeostasis. *J Biol Chem.* 2008;283:19854-63.
88. Matilla-Dueñas A, Goold R, Giunti P. Clinical, genetic, molecular, and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum.* 2008;7:106-14.
89. Shakkottai VG, Xiao M, Xu L, Wong M, Nerbonne JM, Ornitz DM, et al. FGF14 regulates the intrinsic excitability of cerebellar Purkinje neurons. *Neurobiol Dis.* 2009;33:81-8.
90. Duncan C, Papanikolaou T, Ellerby LM. Autophagy: polyQ toxic fragment turnover. *Autophagy.* 2010;6(2):312-4.

91. Krol HA, Krawczyk PM, Bosch KS, Aten JA, Hol EM, Reits EA. Polyglutamine expansion accelerates the dynamics of ataxin-1 and does not result in aggregate formation. PLoS ONE [Internet]. 2008 Jan [citado 10 Oct 2010];3(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.plosone.org/mmwrr/preview/mmwrrhtml/0001503.htm>
92. Lory P, Mezghrani A. Calcium channelopathies in inherited neurological disorders: relevance to drug screening for acquired channel disorders. *J Drugs*. 2010;13(7):467-71.
93. Calabrese V, Cornelius C, Stella AM, Calabrese EJ. Cellular stress responses, mitostress and carnitine insufficiencies as critical determinants in aging and neurodegenerative disorders: role of hormesis and vitagenes. *Neurochem Res*. 2010;35(12):1880-915.
94. Santos R, Lefevre S, Sliwa D, Seguin A, Camadro JM, Lesuisse E. Friedreich ataxia: molecular mechanisms, redox considerations, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(5):651-90.
95. Sparaco M, Gaeta LM, Santorelli FM, Passarelli C, Tozzi G, Bertini E, et al. Friedreich's ataxia: oxidative stress and cytoskeletal abnormalities. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):111-8.
96. Delgado R, García JC, Márquez L, Martínez I, Rodríguez J, Garrido G, et al. Estudio de algunos parámetros relacionados con el equilibrio redox en pacientes atáxicos tipo SCA2 de la provincia de Holguín. *Rev Cub Farm*. 2002;36(2):15-9.

97. Kodirov SA, Takizawa S, Joseph J, Kandel ER, Shumyatsky GP, Bolshakov VY. Synaptically released zinc gates long-term potentiation in fear conditioning pathways. *Biol Sci*. 2006;103(41):15218-23.
98. Baum L, Chan IH, Cheung SK, Goggins WB, Mok V, Lam L, et al. Serum zinc is decreased in Alzheimer's disease and serum arsenic correlates positively with cognitive ability. *Biometals*. 2010;23(1):173-9.
99. Zhou ZD, Lan YH, Tan EK, Lim TM. Iron species-mediated dopamine oxidation, proteasome inhibition, and dopaminergic cell demise: Implications for iron-related dopaminergic neuron degeneration. *Free Radic Biol Med*. 2010;49(12):1856-71.
100. González C, Sánchez G, González QA, Delgado R, Velázquez L, García Rodríguez JC, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of copper, iron and zinc in patients with ataxia type SCA-2 from the province of Holguin in Cuba. *Therapeutic basic. Dialog Clin Neurosci*. 2005;13(4):12-6.
101. Pang JT, Giunti P, Chamberlain S, An SF, Vitaliani R, Scaravilli T, et al. Neuronal intranuclear inclusions in SCA2: a genetic, morphological and immunohistochemical study of two cases. *Brain*. 2002;125:656-63.
102. Ludger-Schö LS, Linnemann C, Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum*. 2007;6:1-6.
103. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Sánchez-Cruz G, Galicia-Polo L, García-Aguilera R, et al. Sleep pathology characterization in

- the asymptomatic carriers of the SCA2 mutation [resumen]. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(S):161.
104. Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Siegfried C, Ziemann U, Sánchez-Cruz G, Canales-Ochoa N, et al. Saccadic movements in SCA2. From disorders to electrophysiological biomarkers for genetic and clinical research [resumen]. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(S):176.
105. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, Sánchez-Cruz G, Canales-Ochoa N, Torres-Parra C, et al. Patrón electromiográfico en enfermos y portadores asintomáticos de la mutación SCA2 [carta]. *Rev Neurol.* 2009;49(1):55-6.
106. García A, Álvarez S, Infante J, Berciano J. Masseter reflex in the study of spinocerebellar ataxia type 2 and type 3. *Rev Musc and Nerv.* 2009;40(4):640-2.
107. Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rüb U, Nolte D, et al. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology.* 2006;67:1966-72.
108. Boesch SM, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Hogl B, Poewe W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord.* 2006;21(10):1751-4.
109. Reimold M, Globas C, Gleichmann M, Schulze M, Gerloff C, Bares R, et al. Spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3 and restless legs syndrome: striatal dopamine D2 receptor status investigated by [¹¹C] raclopride positron emission tomography. *Mov Disord.* 2006;21:1667-73.

110. 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.
111. Rüb U, Brunt ER, Petrasch-Parwez E, Schöls L, Theegarten D, Auburger G, et al. Degeneration of ingestion-related brainstem nuclei in spinocerebellar ataxia type 2, 3, 6 and 7. *J Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32:635-49.
112. Hoche F, Seidel K, Brunt ER, Auburger G, Schöls L, Bürk K. Involvement of the auditory brainstem system in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2), type 3 (SCA3) and type 7 (SCA7). *J Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008;34:479-91.
113. Gierka K, Burk K, Bauer M, Orozco DG, Auburger G, Schultz C, et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol.* 2005;109:617-31.
114. Rüb U, Seidel K, Özerden I, Gierka K, Brunt ER, Schöls L, et al. Consistent affection of the central somatosensory system in spinocerebellar ataxia type 2 and type 3 and its significance for clinical symptoms and rehabilitative therapy. *Brain Res Rev.* 2007;53:235-49.
115. Rüb U, Del Turco D, Del Tredici K, de Vos RAI, Brunt ER, Reifenberger G, et al. Thalamic involvement in a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) and a spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) patient, and its clinical relevance. *Brain.* 2003;126:2257-72.
116. Matilla-Dueñas A. The highly heterogeneous spinocerebellar ataxias: from genes to targets for therapeutic intervention. *Cerebellum.* 2008;7:97-100.

117. Trujillo-Martin M, Serrano-Aguilar P, Monton-Alvarez F, Carrillo-Fumero R. Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord.* 2009;24:1111-24.
118. Shakkottai VG, Paulson HL. Physiologic alterations in ataxia: channeling changes into novel therapies. *Arch Neurol.* 2009;66(10):1196-201.
119. Assadi M, Campellone JV, Janson CG, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Leone P. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci.* 2007;260(1-2):143-6.
120. Gazulla J, Errea JM, Benavente I, Tordesillas CJ. Treatment of ataxia in cortical cerebellar atrophy with the GABAergic drug gabapentin. A preliminary study. *Eur Neurol.* 2004;52:7-11.
121. Pirker W, Back C, Gerschlager W, Laccone F, Alesch F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord.* 2003;18:222-5.
122. Oliveira APR, Freitas AM. Effects of a physical therapy intervention on balance and functional abilities of a patient with spinocerebellar ataxia: case report. *Fisiot Pesq.* 2006;13(3):43-7.
123. Farah MH. RNAi silencing in mouse models of neurodegenerative diseases. *Curr Drug Deliv.* 2007;4(2):161-7.
124. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders: time for clinical translation? *J Clin Invest.* 2010;120(1):29-40.
125. Srivastava AS, Malhotra R, Sharp J, Berggren T. Potentials of ES cell therapy in neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des.* 2008;14(36):3873-9.

126. Chintawar S, Hourez R, Ravella A, Gall D, Orduz D, Rai M, et al. Grafting neural precursor cells promotes functional recovery in an SCA1 mouse model. *J Neurosci*. 2009;29(42):13126-35.
127. Gatchel JR, Watase K, Thaller C, Carson JP, Jafar-Nejad P, Shaw C, et al. The insulin-like growth factor pathway is altered in spinocerebellar ataxia type 1 and type 7. *Proc Nat Acad Sci*. 2008;105:1291-6.
128. Watase K, Gatchel JR, Sun Y, Emamian E, Atkinson R, Richman R; et al. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type 1 mouse model. *PLoS Med* [Internet]. 2007 May [citado 10 Oct 2010];4(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.plosmed.org/mmwr/preview/mmwrhtml/0000182.htm>
129. Strupp M, Kalla R, Glasauer S, Wagner J, Hufner K, Jahn K, et al. Aminopyridines for the treatment of cerebellar and ocular motor disorders. *Prog Brain Res*. 2008;171:535-41.
130. Thomas EA, Coppola G, Desplats PA, Tang B, Soragni E, Burnett R, et al. The HDAC inhibitor 4b ameliorates the disease phenotype and transcriptional abnormalities in Huntington's disease transgenic mice. *Proc Nat Acad Sci*. 2008;105:15564-9.
131. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Feb [citado 12 Oct 2010];10:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/mmwr/preview/mmwrhtml/006455.htm>

132. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;372:207-15.
133. Bordet T, Buisson B, Michaud M, Drouot C, Galea P, Delaage P, et al. Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J Pharm Exp Ther*. 2007;322:709-20.
134. Oficina Nacional de Estadísticas. Anuario estadístico de Cuba 2005. La Habana: ONE; 2006.
135. Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven; 1997.
136. Mathias CJ. Orthostatic hypotension and orthostatic intolerance. En: De Groot LJ, Jameson JL, de Kretser D, Grossman AB, Marshall JC, Melmed S, et al, editores. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 2613-32.
137. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, 10^{ma} revisión. Washington: OPS; 1995.
138. Hurtado de Mendoza AJ, Álvarez SR, Borrejo MI. Base de datos de autopsias en Cuba. Utilización del SARCAP. *EJ Autopsy*. 2005;3:11-7.
139. Miembros de la Clínica Mayo, Departamento de Neurología. Exploración neurológica. En: Wiebers DO, Dale AJD, Kokmen E, Swanson JW, editores.

Clínica Mayo: Exploración clínica en neurología. 7^{ma} ed. Barcelona: Editorial Médica JIMS; 1999. p. 1-408.

140. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1997;145:205-11.
141. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen-Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin.* 1999;112:767-74.
142. Low PA. Clinical evaluation of autonomic function. En: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders: Evaluation and Management.* 1st ed. Boston: Little-Brown; 1993. p. 157-67.
143. Sánchez CG, Velázquez PL, Gómez PL, Martínez GE, Castellano SG, Santos FN. Manifestaciones disautonómicas en pacientes de ataxia espino-cerebelosa tipo 2 cubana. *Rev Neurol.* 2001;33(5):428-33.
144. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord.* 2004;11(19):1306-12.
145. Di Girolamo M. Body composition-roundtable. *Phys Sportsmed.* 1986;60:144-62.

146. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial, MINSAP, Cuba. Hipertensión arterial: Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
147. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev.* 2008;16(1):4-20.
148. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17:354-81.
149. Schwartzman RJ. The autonomic nervous system. En: Schwartzman RJ, editor. *Neurologic Examination.* 1st ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. p. 254-60.
150. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual.* 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
151. Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, et al. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia. Mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol.* 2004;61:727-33.
152. Dürr A, Smadja D, Cancel G, Lezin A, Stevanin G, Mikol J, et al. 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;118:1573-81.

153. Storey E, du Sart D, Shaw JH. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6 and 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia. *Am J Med Genet.* 2000;95:351-7.
154. Belal S, Cancel G, Stevanin G, Hentati F, Khati C, Ben Hamida C, et al. Clinical and genetic analysis of a Tunisian family with autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 linked to the SCA2 locus. *Neurology.* 1994;44:1423-6.
155. Zhou YX, Qiao WH, Gu WH, Xie H, Tang BS, Zhou LS, et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in China: molecular analysis and genotype-phenotype correlation in 5 families. *Arch Neurol.* 2001;58:789-95.
156. Schöls L, Amoiridis G, Buttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol.* 1997;42:924-32.
157. Tsai HF, Liu CS, Leu TM, Wen FC, Lin SJ, Liu CC, et al. Analysis of trinucleotide repeats in different SCA loci in spinocerebellar ataxia patients and in normal population of Taiwan. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(5):355-60.
158. Teive HAG, Munhoz RP, Raskin S, Werneck LC. Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *J Neuropsiq Arg.* 2008;66(3b):691-4.
159. Teive HAG, Arruda WO, Raskin S, Ashizawa T, Werneck LC. The history of spinocerebellar ataxia type 10 in Brazil: travels of a gene. *J Neuropsiq Arg.* 2007;65(4a):965-8.
160. Rojas JI, Romano M, Patrucco L, Zurrú MC, Igarreta P, Cristiano E. Spinocerebellar ataxia 7: Clinical and genetic investigation in an Argentine family. *J Med Buenos Aires.* 2007;67(2):147-50.

161. Salomão LC, Wagner HG, Wilson MJ. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): family princeps' history, genealogy and geographical distribution. *J Neuropsiq Arg.* 2006;64(2a):222-7.
162. van de Leemput J, Wavrant-De VF, Rafferty I, Bras JM, Giunti P, Fisher EM, et al. Sequencing analysis of the ITPR1 gene in a pure autosomal dominant spinocerebellar ataxia series. *Mov Disord.* 2010; 2(6):763-5.
163. Pujana MA, Corral J, Gratacos M. Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: genetic analysis of familial and sporadic cases. *Hum Genet.* 1999;104:516-22.
164. Yu F, Sabeti PC, Hardenbol P, Fu Q, Fry B, Lu X, et al. Positive selection of a pre-expansion CAG repeat of the human SCA2 gene. *PLoS Genet* [Internet]. 2005 Sep [citado 10 Oct 2010];1(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.plosgen.org/mmwr/preview/mmwrhtml/0010041.htm>
165. Song XW, Tang BS, Jiang H, Shen L, Yang Q, Liao SS, et al. Frequency of different subtypes of spinocerebellar ataxia in the Han nationality of Hunan province in China. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao.* 2006;31(5):702-5.
166. Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M. Sporadic ataxias in Japan-a population-based epidemiological study. *Cerebellum.* 2008;7:189-97.
167. Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Hikichi M, Ikeda Y, Jackson M, Wakasaya Y, et al. Prevalence of autosomal dominant cerebellar ataxia in Aomori, the northernmost prefecture of Honshu, Japan. *Intern Med.* 2010;49(22):2409-14.

168. Paradisi I, Hernández A, Arias S. Huntington disease mutation in Venezuela: age of onset, haplotype analyses and geographic aggregation. *J Hum Genet.* 2008;53(2):127-35.
169. Forero DA, Benítez B, Arboleda G, Yunis JJ, Pardo R, Arboleda H. Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT and UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neurosci Res.* 2006;55(3):334-41.
170. Vale J, Bugalho P, Silveira I, Sequeiros J, Guimarães J, Coutinho P. Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):124-8.
171. Wardle M, Majounie E, Williams NM, Rosser AE, Morris HR, Robertson NP. Dentatorubral pallidoluysian atrophy in South Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(7):804-7.
172. Pratt RTL. *The genetics of neurological disorders.* London: Oxford University Press; 1967.
173. Gundmundsson RK. Prevalence and occurrence of some rare neurological diseases in Iceland. *Acta Neurol Scand.* 1969;45:114-9.
174. Goldfarb LG, Chumakov MP, Petrov PA, Fedorova NI, Gajdusek DC. Olivopontocerebellar atrophy in a large Lakut kinship in Eastern Siberia. *Neurology.* 1989;39:1527-30.
175. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren–Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology.* 2002;58:702-8.

176. Kurtzke JF. Neuroepidemiology. *Ann Neurol.* 1984;16:265-77.
177. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg.* 2008;79:6-11.
178. Baade PD, Fritschi L, Freedman DM. Mortality due to amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. *Neuroepidemiol.* 2007;28(1):16-20.
179. Romalle EG, González MA, Perucha M, Quiñones C, Lezaun ME, Posada de la Paz M. Mortalidad por la enfermedad de Huntington en España en el período 1981-2004. *Rev Neurol.* 2007;45(2):88-90.
180. Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP, Appel SH. Slower disease progression and prolonged survival in contemporary patients with amyotrophic lateral sclerosis is the natural history of amyotrophic lateral sclerosis changing? *Arch Neurol.* 2006;63:1139-43.
181. Dickerson BC, Sperling RA, Hyman BT, Albert MS, Blacker D. Clinical Prediction of Alzheimer Disease Dementia Across the Spectrum of Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiat.* 2007;64:1443-50.
182. Sriranjini SJ, Pal PK, Krishna N, Sathyaprabha TN. Subclinical pulmonary dysfunction in spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3. *J Acta Neurol Scand.* 2009;122(5):323-8.
183. Bott L, Lebreton J, Thumerelle C, Cuvellier J, Deschildre A, Sardet A. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *J Acta Paediat.* 2007;96:1021-4.
184. McGrath-Morrow S, Lefton-Greif M, Rosquist K. Pulmonary function in adolescents with ataxia telangiectasia. *J Paediat Pulm.* 2008;43:59-66.

185. Glass GA, Josephs KA, Ahlskog JE. Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple system atrophy. *Arch Neurol*. 2006;63:978-81.
186. Pal PK, Sathyaprabha TN, Tuhina P, Thennarasu K. Pattern of subclinical pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease and the effect of levodopa. *Mov Disord*. 2007;22:420-4.
187. Pérez T. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): evaluation of respiratory function. *Rev Neurol Paris*. 2006;162(4):188-94.
188. 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(9):818-21.
189. Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, et al. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia-results from a European multicenter study. *Mov Disord*. 2010;25(5):587-95.
190. Fonteyn EM, Schmitz-Hübsch T, Verstappen CC, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, et al. Falls in spinocerebellar ataxias: results of the EuroSCA fall study. *Cerebellum*. 2010;72:123-55.
191. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud, 2009. La Habana: MINSAP; 2010.
192. Ribaï P, Pousset F, Tanguy ML, Rivaud-Pechoux S, Le Ber I, Gasparini F, et al. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich' ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol*. 2007;64:558-64.

193. Lee KW, Tsai YS, Chiang FY, Huang JL, Ho KY, Yang YH, et al. Lower ataxia telangiectasia mutated (ATM) mRNA expression is correlated with poor outcome of laryngeal and pharyngeal cancer patients. *Ann Oncol.* 2010;112(12):2756-64.
194. Girard S, Sébire G, Kadhim H. Proinflammatory orientation of the interleukin 1 system and downstream induction of matrix metalloproteinase 9 in the pathophysiology of human perinatal white matter damage. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(11):1116-29.
195. Figueroa KP, Pulst SM. Identification and expression of the gene for human ataxin-2-related protein on chromosome 16. *Exp Neurol.* 2003;184:669-78.
196. Bauer PO, Zumrova A, Matoska V, Mitsui K, Goetz P. Can ataxin-2 be down-regulated by allele-specific de novo DNA methylation in SCA2 patients? *Med Hypotheses.* 2004;63:1018-23.
197. Fleischer B. Uber myotonische dystrophie mit katarakt Graefes. *Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1918;96:91-133. Holandés.
198. Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 2. En: Wells RD, Ashizhawa T, editores. *Genetic instabilities and neurological diseases.* California: Elsevier; 2006. p. 351-61.
199. Hagemann R. The foundation of extranuclear inheritance: plastid and mitochondrial genetics. *Mol Genet Genomics.* 2010;283(3):199-209.
200. Paulson HL. The spinocerebellar ataxias. *J Neuroophthalmol.* 2009;29(3):227-37.

201. Martins S, Calafell F, Gaspar C, Wong VCN, Silveira I, Nicholson GA, et al. Asian origin for the worldwide-spread mutational event in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*. 2007;64:1502-8.
202. Ropper AH, Samuels MA, editores. Cardinal manifestations of neurologic disease: Incoordination and other disorders of cerebellar function. En: Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed [CD-ROM]. USA: McGraw-Hill; 2009.
203. Klockgether T. Ataxias. En: Goetz CG, editor. Textbook of clinical neurology, vol 1. Toronto: Saunder; 2007. p. 741–57.
204. Medrano MJ. Características electrofisiológicas de nervios craneales en descendientes asintomáticos y enfermos de ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas]. Holguín: Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello", Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba; 2006.
205. Schwartzman RJ. Common patterns of abnormal sensation. En: Schwartzman RJ, editor. Neurologic Examination. 1st ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. p. 168-88.
206. Wang YG, Du J, Wang JL, Chen J, Chen C, Luo YY, et al. Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic. *J Neurol Sci*. 2009;285:121-4.
207. Gan SR, Zhao K, Wu ZY, Wang N, Murong SX. Chinese patients with Machado-Joseph disease presenting with complicated hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2009;16:953-6.

208. Lukas C, Hahn HK, Bellenberg B, Hellwig K, Globas C, Schimrigk SK, et al. Spinal cord atrophy in spinocerebellar ataxia type 3 and 6: impact on clinical disability. *J Neurol*. 2008;255:1244-9.
209. Foncke EM, Beukers RJ, Tijssen CC, Koelman JH, Tijssen MA. Myoclonus-dystonia and spinocerebellar ataxia type 14 presenting with similar phenotypes: trunk tremor, myoclonus, and dystonia. *Parkins Relat Disord*. 2010;16(4):288-9.
210. Wardle M, Morris HR, Robertson NP. Clinical and genetic characteristics of non-Asian dentatorubral-pallidoluysian atrophy: a systematic review. *Mov Disord*. 2009;24:1636-40.
211. Stevanin G, Brice A. Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17) and Huntington's disease-like 4 (HDL4). *Cerebellum*. 2008;7:170-8.
212. Boesch SM, Donnemiller E, Muller J. Abnormalities of dopaminergic neurotransmission in SCA2: a combined 123I-CIT and 123I-IBZM SPECT study. *Mov Disord*. 2004;19(11):1320-5.
213. Le Pira F, Giuffrida S, Maci T, Marturano L, Tarantello R. Dissociation between motor and cognitive impairments in SCA2: evidence from a follow-up study. *J Neurol*. 2007;254:1455-6.
214. Velázquez-Pérez L, Díaz R, Pérez-González R, Rodríguez-Labrada R, Medrano J, Sánchez G, et al. Motor decline in clinically presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *PLoS ONE* [Internet]. 2009 Apr [citado 10 Oct 2010]; 4(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.plosone.org/mmwr/preview/mmwrhtml/0005398.htm>

215. Verny C, Allain P, Prudean A, Malinge MC, Gohier B. Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *Eur J Neurol.* 2007;14:1344-50.
216. Farrow M, Chua P, Churchyard A, Bradshaw JL, Chiu E. Proximity to clinical onset influences motor and cognitive performance in presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Cogn Behav Neurol.* 2006;19:208-16.
217. Feigin A, Ghilardi MF, Huang C, Ma Y, Carbon M. Preclinical Huntington's disease: compensatory brain responses during learning. *Ann Neurol.* 2006;59:53-9.
218. Robins-Wahlin TB, Lundin A, Dear K. Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease. *Neuropsychol.* 2007;21:31-44.
219. Shmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998;4:561-79.
220. Sigurdsson T, Doyere V, Cain CK, LeDoux JE. Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory. *J Neuropharm.* 2007;52:215-27.
221. Miranda MI, Quirarte GL, Rodriguez-Garcia G, McGaugh JL, Roozendaal B. Glucocorticoids enhance taste aversion memory via actions in the insular cortex and basolateral amygdala. *J Learn Mem.* 2008;15:468-76.
222. Miranda MI, Rodríguez-García G, Reyes-López JV, Ferry B, Ferreira G. Differential effects of beta-adrenergic receptor blockade in basolateral amygdala or insular cortex on incidental and associative taste learning. *J Neurobiol Learn Mem.* 2008;90:54-61.

223. Huynh DP, Maalouf M, Silva AJ, Schweizer FE, Pulst SM. Dissociated fear and spatial learning in mice with deficiency of ataxin-2. PLoS ONE [Internet]. 2009 Jul [citado 10 Oct 2010];4(7):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.plosone.org/mmwrr/preview/mmwrrhtml/0006235.htm>
224. Netravathi M, Kumar PP, Purushottam M, Thennarasu K, Mukherjee M, Jain S. Spinocerebellar ataxias types 1, 2 and 3: age adjusted clinical severity of disease at presentation correlates with size of CAG repeat lengths. J Neurol Sci. 2009;277:83-6.
225. Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology. 2006;66:1717-20.
226. Weyer A, Abele M, Schmitz-Hubsch T. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. Mov Disord. 2007;22:1633-7.
227. Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6. Disease severity and nonataxia symptoms. Neurology. 2008;71:982-9.
228. Schmitz-Hubsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Sacca F, et al. SCA functional index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. Neurology. 2008;71:486-92.
229. du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A, Labauge P, et al. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. Brain. 2008;131:1352-61.

230. Kieling C, Rieder CRM, Silva ACF, Saute JAM, Cecchin CR, Monte TL, et al. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Europ Journal of Neurology*. 2008;15:371-6.
231. Schmahmann JD, Gardner R, MacMore J, Vangel MG. Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) based on a modified form of the ICARS. *Mov Disord*. 2009;24(12):1820-8.
232. Almaguer MLE, González ZY, Cuello AD, Almaguer GD, Laffita MJ, Aguiar SJ, et al. Age at onset in spinocerebellar ataxia type 2 Cuban patients is affected by junctophilin-3 CTG repeat polymorphism [resumen]. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(2):S173.
233. Mathias CJ. Autonomic dysfunction. En: Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S, editores. *Neurology: A Queen Square Textbook*. London: Blackwell Publishing; 2009. p. 871-92.
234. Ropper AH, Samuels MA, editores. Cardinal manifestations of neurologic disease: Disorders of the autonomic nervous system, respiration and swallowing. En: Adams and Victor's *Principles of Neurology*. 9th ed [CD-ROM]. USA: McGraw-Hill; 2009.
235. Wenning GK, Colosimo C. Diagnostic criteria for multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Rev Neurol*. 2010;166(10):829-33.
236. Berciano J, Boesch S, Pérez-Ramos JM, Wenning GK. Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. *Mov Disord*. 2006;21:1607-13.
237. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. En: Gilman S, editor. *Neurobiology of the disease*. California: Elsevier; 2007. p. 95-104.

238. Yeh TH, Lu CS, Chou YH, Chong CC, Wu T, Han NH, et al. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol.* 2005;62:630-6.
239. Lin IS, Wu RM, Lee-Chen GJ, Shan DE, Gwinn-Hardy K. The SCA17 phenotype can include features of MSA-C, PSP and cognitive impairment. *Parkins Relat Disord.* 2007;13:246-9.
240. Hellenbroich Y, Gierga K, Reusche E, Schwinger E, Deller T, de Vos RA, et al. Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4): initial pathoanatomical study reveals widespread cerebellar and brainstem degeneration. *J Neural Transm.* 2006;113:829-43.
241. Rüb U, Brunt ER, Seidel K, Gierga K, Mooy CM, Kettner M, et al. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): widespread brain damage in an adult onset patient with progressive visual impairments in comparison to an adult onset patient without visual impairments. *J Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;29:365-79.
242. Gierga K, Schelhaas HJ, Brunt ER, Seidel K, Scherzed W, Egensperger R, et al. Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6): neurodegeneration goes beyond the known brain predilection sites. *J Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35(5):515-27.
243. Clarke CE. Parkinson's disease. *Br Med J.* 2007;335:441-5.
244. Lapointe NP, Ung RV, Guertin PA. Plasticity in sublesionally located neurons following spinal cord injury. *J Neurophysiol.* 2007;98:2497-500.

245. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev.* 2006;86:1309-79.
246. Botez SA, Herrmann DN. Sensory neuropathies, from symptoms to treatment. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(5):502-8.
247. Grantz M. Unusual peripheral neuropathies. Part II: intrinsic reactive causes. *Semin Neurol.* 2010;30(4):396-404.
248. Zhang ZX, Dong ZH, Román GC. Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Arch Neurol.* 2006;63:782-4.
249. Appenzeller O, Oribe E, editores. The autonomic nervous system. An introduction to basic and clinical concepts. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 1997.
250. Davidson SM, Duchon MR. Endothelial mitochondria: contributing to vascular function and disease. *Circ Res.* 2007;100:1128-41.
251. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Saeed B, Grubb BP. Autonomic dysfunction presenting as orthostatic intolerance in patients suffering from mitochondrial cytopathy. *Clin Cardiol.* 2010;33(10):626-9.
252. Aydin MA, Salukhe TV, Wilke I, Willems S. Management and therapy of vasovagal syncope: a review. *World J Cardiol.* 2010;2(10):308-15.
253. Del Sorbo F, Elia AE, De Joanna G, Romito LM, Garavaglia B, Albanese A. Normal cardiovascular reflex testing in patients with parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:528-32.

254. Ropper AH, Samuels MA, editores. The hypothalamus and neuroendocrine disorders. En: Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed [CD-ROM]. USA: McGraw-Hill; 2009.
255. Boesch SM, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Hogl B, Poewe W. Restless legs syndrome and motor activity during sleep in spinocerebellar ataxia type 6. *Sleep Med.* 2006;7:529-32.
256. Clarke C, Lemon R. Nervous system structure and function. En: Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S, editores. *Neurology: A Queen Square Textbook.* London: Blackwell Publishing; 2009. p. 13-74.
257. Abdel-Aleem A, Zaki MS. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in an Egyptian family presenting with polyphagia and marked CAG expansion in infancy. *J Neurol.* 2008;255(3):413-9.
258. Kiehl TR, Nechiporuk A, Figueroa KP, Keating MT, Huynh DP, Pulst SM. Generation and characterization of SCA2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochem Biophys Res Comm.* 2006;339:17-24.
259. Lastres-Becker I, Brodesser S, Lutjohann D, Azizov M, Buchmann J. Insulin receptor and lipid metabolism pathology in ataxin-2 knock-out mice. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1465-81.
260. Haines DE, Dietrichs E, Mihailoff GA, McDonald EF. The cerebellar/hypothalamic axis: basic circuits and clinical observations. En: Schmahmann JD, editor. *The Cerebellum and Cognition.* San Diego: Academic Press; 1997. p. 83-107.

261. Cheron G, Servais L, Dan B. Cerebellar network plasticity: from genes to fast oscillation. *Neurosci*. 2008;153:1-19.
262. Wiggers K. The influence of the cerebellum on the vegetative functions. A review. *Arch Néerl Physiol*. 1943;27:286-300.
263. Andrezik JA, Dormer KJ, Foreman RD, Person RJ. Fastigial nucleus projections to the brain stem in beagles: pathways for autonomic regulation. *Neurosci*. 1984;11:497-507.
264. Popiel HA, Nagai Y, Onodera O, Inui T, Fujikake N, Urade Y, et al. Disruption of the toxic conformation of the expanded polyglutamine stretch leads to uppression of aggregate formation and cytotoxicity. *Bioch and Biophys Res Commun*. 2004;317:1200-6.
265. Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. Decrease heart rate variability may predict the progresion of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Auton Res*. 2006;16(3):228-34.
266. Sánchez-Cruz G, Velázquez-Pérez L, Martínez-Góngora E, Velázquez-Manresa M. Phenotipical characterization of the Cuban SCA2 [resumen]. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(5,6):278.
267. Sánchez-Cruz G, Velázquez-Pérez L, Montes-Brown J, Almaguer-Mederos L, Rodríguez-Díaz JC, Canales-Ochoa N, et al. Autonomic nervous system function is controlled by the polyglutamine size and the time evolution in spinocerebellar ataxia type 2 [resumen]. *Clin Auton Res*. 2005;15(5):320.

268. Sánchez-Cruz G, Velázquez-Pérez L, Almaguer-Mederos L, Canales-Ochoa N. Cuban spinocerebellar ataxia type 2 as multisystemic atrophy: phenotypical and genotypical manifestations [resumen]. *Clin Auton Res*. 2006;16(5):333.
269. Sánchez-Cruz G, Velázquez PL, Rodríguez JC, Canales N, Almaguer LE. Efecto de la poliglutamina sobre el sistema nervioso autónomo en las enfermedades neurodegenerativas hereditarias. *Rev Cub Genet Comun*. 2006;1(Suppl Esp):74-5.
270. Sánchez-Cruz G, Velázquez-Pérez L. Spinocerebellar ataxia type 2: preclinical endophenotypical neurophysiological markers [resumen]. *J Societ Neurosci*. 2007;446:6.
271. Montes-Brown J, Sánchez-Cruz G, García AM, Báez ME, Velázquez-Pérez L. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta Neurol Scand*. 2010; 122(5):329-35.
272. De Joanna G, De Rosa B, Salvatore E, Castaldo I, De Luca N, Izzo R, et al. Autonomic nervous system abnormalities in spinocerebellar ataxia type 2: a cardiovascular neurophysiologic study. *J Neurol Sci*. 2008;275:60-3.
273. Pradhan C, Yashavantha BS, Pal PK, Sathyaprabha TN. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand*. 2008;117:337-42.
274. 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;120:204-9.

275. 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(2):130-6.
276. Asahina M, Katagiri A, Yamanaka Y, Akaogi Y, Fukushima T, Kanai K, et al. Spectral analysis of heart rate variability in patients with Machado-Joseph disease. *Auton Neurosci*. 2010;154(1-2):99-101.
277. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Patterson MC, Michels VV. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. *Am J Med Genet*. 1998;79(5):383-7.
278. Bettencourt C, Santos C, Montiel R, Kay T, Vasconcelos J, Maciel P, et al. The (CAG)_n tract of Machado-Joseph disease gene (ATXN3): a comparison between DNA and mRNA in patients and controls. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(5):621-3.
279. Bettencourt C, Santos C, Montiel R, Costa MC, Cruz-Morales P, Santos LR, et al. Increased transcript diversity: novel splicing variants of Machado-Joseph disease gene (ATXN3). *Neurogenet*. 2010;11(2):193-202.
280. Daughters RS, Tuttle DL, Gao W, Ikeda Y, Moseley ML, Ebner TJ, et al. RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *PLoS Genet* [Internet]. 2009 Aug [citado 10 Oct 2010];5(8):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.plosgen.org/mmwr/preview/mmwrhtml/1000600.htm>
281. Mirkin SM. DNA structures, repeat expansions and human hereditary disorders. *Curr Opin Struct Biol*. 2006;16:351-8.

282. Liu G, Chen X, Bissler JJ, Sinden RR, Leffak M. Replication-dependent instability at (CTG) x (CAG) repeat hairpins in human cells. *Nat Chem Biol.* 2010;6(9):652-9.
283. Kovtun IV, McMurray CT. Genetic instabilities and hereditary neurological diseases. *Acad Press.* 2006;1:679-90.
284. Wheeler WC, Persichetti F, McNeil SM, Mysore JS, Mysore SS, MacDonald ME, et al. Factors associated with CAG repeat instability HD in Huntington disease. *J Med Genet.* 2007;44:695-701.
285. Aziz NA, van Belzen MJ, Roos RA. Intergenerational CAG repeat instability is highly heritable in Huntington's disease. *J Med Genet.* 2008;45(11):766-71.
286. Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, Klungland A, Wilson SH, McMurray CT. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature.* 2007;447(7143):447-52.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1. METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO MUESTRAL

Anexo 1-A. Cálculo de la muestra necesaria a estudiar molecularmente para estimar la prevalencia de la mutación SCA2 en los descendientes directos con riesgo de enfermar existentes en Cuba en el año 2005

De haberse decidido estudiar una muestra, se hubiese utilizado la fórmula establecida para el cálculo del tamaño de la muestra (**n**) en estudios que determinan parámetros, específicamente para hacer inferencias a valores poblacionales de proporciones (en poblaciones finitas con **N** conocida). La fórmula a emplear sería la siguiente:

$$n = \frac{n_o}{1 + \frac{n_o - 1}{N}} \quad \text{donde } n_o = \frac{(C)^2 pq}{E_o^2}$$

- **n** es el número de casos a estudiar.
- **N** es el total de la población sobre la que se quiere inferir. En este caso, existían 2 060 descendientes directos con riesgo de enfermar (**N=2 060**).
- **C** es el coeficiente del nivel de confianza con que se predefine trabajar, es igual al error aleatorio. En este caso se predefinió trabajar con un nivel de confianza o de seguridad (1- α) del 99 %, el cual da lugar a un coeficiente de confiabilidad de **C=2,58**.

- E_0 es la proporción del error máximo admisible. Para ello se deseó una precisión para el estudio de un 98 %, con un error máximo admisible de un 2 %. Esto dio lugar a un valor de $E_0=0,02$.
- p es la proporción esperada del parámetro que se quiere medir. Se estimó un 50 % de casos positivos, por tratarse de una enfermedad autosómica dominante y estudiarse a descendientes directos de enfermos. Esto dio lugar a un valor de $p=0,5$.
- q es $1-p$, en este caso ($q=1-0,5$) $q=0,5$.

Sustituyendo y calculando:

$$n_0 = \frac{2,58^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,02^2} = \frac{1,6641}{0,0004} = 4\,160,25$$

$$n = \frac{4\,160,25}{1 + \frac{4\,160,25 - 1}{2\,060}} = \frac{4\,160,25}{3,019} = 1\,378,025$$

A esta muestra equiprobabilística no hubiese sido necesario calcularle el efecto de diseño, pues los individuos se hubiesen seleccionado a través de un muestreo simple aleatorio por contarse con un listado de los mismos.

Anexo 1-B. Cálculo de la muestra necesaria a estudiar molecularmente, en el secuenciador de genes, para estimar parámetros de proporciones referentes a la epidemiología genética en los enfermos y sus descendientes directos con riesgo de enfermar

Se utilizó la misma fórmula comentada en el Anexo 1-A. En este caso se decidió reducir el nivel de confianza y aumentar el nivel del error máximo admisible, con el fin de disminuir el número de la muestra a estudiar, dentro de parámetros aceptables que permitan hacer inferencias sobre la población. Para esto se tuvo en cuenta que los estudios de análisis de fragmentos en un secuenciador de genes, los que permiten cuantificar las repeticiones de unidades de CAG en el primer exón del gen SCA2, requieren de una gran cantidad de reactivos extremadamente costosos en el mercado internacional.

En este caso se trabajó con los siguientes parámetros:

- **$N=2\ 638$** . Esta población está constituida por los 2 060 descendientes directos con riesgo de enfermar y los 578 enfermos de SCA2 que existían en el país en el período de estudio.
- **$C=2,24$** . En este caso se predefinió trabajar con un nivel de confianza o de seguridad $(1-\alpha)$ del 97,5 %.
- **$E_0=0,03$** . Se deseó una precisión para el estudio de un 97 %, con un error máximo admisible de un 3 %.
- **$p=0,61$** . Se estimó un 61 % de casos positivos (portadores de la expansión mutada). Se tuvo en cuenta que todos los enfermos tendrían la mutación, y que

por tratarse de una enfermedad autosómica dominante, la mitad de los descendientes directos debían portar la mutación. Por tanto, se estimó que alrededor de 1 608 casos presentarían la mutación, representando el 60,95 % del total de la población (compuesta por 2 638 individuos).

- **q=0,39**. Donde q es 1-p, en este caso (q=1-0,61).

Sustituyendo y calculando:

$$n_0 = \frac{2,24^2 \times 0,61 \times 0,39}{0,03^2} = \frac{1,1936}{0,0009} = 1\,326,22$$

$$n = \frac{1\,326,22}{1 + \frac{1\,326,22 - 1}{2\,638}} = \frac{1\,326,22}{1,502} = 882,96$$

ANEXO 2. CAUSAS POR LAS QUE SE EXCLUYERON A LOS ENFERMOS PARA EL ESTUDIO CLÍNICO Y ELECTROFISIOLÓGICO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Criterio de exclusión		Total	%
Criterio	Especificidades	N	
Edad ≥60 años		127	27,79
	Sanos	59	
	Con enfermedades crónicas	50	
	Adicción (psicofármaco/alcohol)	17/5	
Enfermedad crónica		172	37,64
	<i>Cardiovascular</i>		
	Hipertensión arterial	40	
	Cardiopatía isquémica	6	
	<i>Psiquiátrica</i>		
	Neurosis ansiosa y/o depresiva	36	
	Psicosis	3	
	<i>Respiratoria</i>		
	Asma bronquial	21	
	EPOC*	2	
	<i>Vascular oclusiva</i>		
	Insuficiencia venosa	19	
	Insuficiencia arterial	4	

Visual		
	Retinosis pigmentaria	7
	Catarata de cualquier etiología	6
	Miopía	2
Neurológica		
	Epilepsia	7
	Migraña	1
Digestiva		
	Gastroduodenitis crónica	8
	Úlcera péptica	3
	Hernia hiatal	2
Endocrina		
	Diabetes mellitus	4
Otras		
	Fibroma uterino	3
	Hernia inguinal/escrotal	2/1
	Cáncer	2
	Espondilopatía degenerativa	2
	Hernia discal	1
Adicciones		123 26,91
	Psicofármacos	119
	Alcohol	25

Cirugía anterior		29	6,35
	Cesárea	8	
	Vía digestiva	7	
	Próstata	7	
	Histerectomía/anexectomía	5/2	
	Hernia inguinal/escrotal	4/1	
Eventos agudos		6	1,31
	Dolor traumático	2	
	Enfermedad respiratoria	2	
	Enfermedad diarreica	1	
	Dolor odontálgico	1	
Total		457	100

EPOC*: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Nota: La sumatoria de la N de las especificidades, en algunas ocasiones es superior al total de casos para ese criterio, debido a que un mismo paciente presentaba más de una especificidad.

ANEXO 3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS GENERALES DEL ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO NACIONAL SOBRE LA SCA2 EN CUBA

El estudio epidemiológico nacional, sobre la SCA2 en Cuba, se realizó por la necesidad de conocer el número de personas relacionadas con esta enfermedad en todo el país, así como la distribución de los enfermos y descendientes con riesgo de enfermar en las diferentes provincias, con el fin de:

- 1. *Generalizar a todo el país el programa de diagnóstico predictivo prenatal y presintomático de la ataxia espinoocerebelosa tipo 2.*** Este programa se brindaba solo a las familias de la provincia de Holguín desde el año 2000; esto generaba conflictos éticos asistenciales al no poderseles garantizar el servicio a la población del resto del país, por la carencia de infraestructura organizativa y material. Para ello era necesario conocer el número y la distribución de los descendientes con riesgo en todo el país, pues se imponía la necesidad de planificar la cantidad de reactivos primordiales para darle cobertura al programa nacional. También era necesario organizar una Red Nacional, y capacitar a sus integrantes, con vistas a brindar un servicio especializado que garantizara el adecuado funcionamiento del programa. Se trataba de un servicio novedoso en Cuba, con características especiales por contener aspectos éticos de vital importancia, como son la manipulación del genoma humano, el diagnóstico de adultos sanos antes de presentar síntomas, y el diagnóstico prenatal de una enfermedad de inicio “tardío”, entre otros.

2. Generalizar a todo el país el programa de neurorrehabilitación para

enfermos con ataxia espinocerebelosa tipo 2. Al igual que para el programa de diagnóstico predictivo, era necesario organizar la rehabilitación integral intensiva para los enfermos de SCA2 a nivel nacional, pues se había demostrado el efecto beneficioso de la rehabilitación, constituyendo la única alternativa terapéutica para la enfermedad. Con la infraestructura del CIRAH (capacidad de ingreso de 30 camas, entre otras limitantes), y la duración de cada ciclo de rehabilitación (mínimo de seis semanas), era imposible brindar sistemáticamente el programa terapéutico rehabilitatorio a los enfermos de la provincia de Holguín, y menos posible a los de otras provincias. Esto constituía un motivo de inconformidad para la población de enfermos. En ese mismo sentido, habiéndose demostrado científicamente el efecto positivo de la rehabilitación, se hacía necesario extenderla a la totalidad de los enfermos del país, sugiriéndose su instauración desde los estadios precoces o presintomáticos de la enfermedad.

3. Diagnosticar molecularmente a los otros tipos de ataxias hereditarias

que existían en Cuba. Para arribar al diagnóstico de la SCA2, y para identificar la frecuencia de la misma con relación a otras SCA, era necesario diagnosticar a todos los casos con cualquier tipo de ataxia hereditaria. El diagnóstico de las otras SCA (no SCA2), también permitiría instaurar los programas de diagnóstico prenatal y presintomático específicos para cada patología, pues en Cuba solo se tenía tipada molecularmente a la ataxia espinocerebelosa tipo 2. Esto constituía un conflicto ético que enfrentaba el

CIRAH, al no poderseles brindar el diagnóstico predictivo a las familias con ataxia no SCA2, por no conocerse el gen afectado.

4. Diseñar estrategias de intervención médico-social. Estarían dirigidas a mejorar la calidad de vida de las familias afectadas, en dependencia de las necesidades individuales y de las características de cada territorio. Previamente, las autoridades políticas y administrativas de la provincia Holguín instauraron, de manera priorizada, un programa de atención integral al enfermo y la familia con ataxias hereditarias. Una vez identificado el cuadro epidemiológico y social de estas enfermedades, a nivel nacional, se pretendía transpolar dicha experiencia al resto de las provincias.

Antes del inicio de la investigación, fue necesario importar tecnología y reactivos que permitieron ampliar la capacidad de diagnóstico molecular en el CIRAH. Para ello se contó con un financiamiento de 90 000,00 CUC, otorgado por el Consejo de Estado de la República de Cuba. También se diseñó un cronograma de trabajo, el cual se coordinó con la dirección del Viceministerio de los Programas de la Revolución del MINSAP.

La investigación se inició en la provincia de Holguín, y posteriormente se extendió al resto del país. Para ello se ejecutaron las siguientes fases:

1. Creación y capacitación de la Red Nacional de Ataxia. Previo al inicio del pesquisaje, y en coordinación con el MINSAP, los especialistas del CIRAH capacitaron en cada provincia a un grupo multidisciplinario de técnicos y

profesionales. Posteriormente, los grupos provinciales capacitaron a los grupos municipales, y estos a los de las diferentes áreas de salud.

2. Elaboración de los listados preliminares de pacientes y familiares con riesgo a estudiar. En cada provincia se elaboraron los listados preliminares, de enfermos con diagnóstico presuntivo de ataxia hereditaria, y de sus familiares con riesgo. Para ello se utilizaron como documentos fuentes a las bases de datos genealógicas disponibles en el CIRAH, los registros médicos en los diferentes niveles de atención de salud (estadísticas hospitalarios y de los policlínicos, registros de dispensarización de los médicos de familias), los listados de discapacitados físico-motores diagnosticados en el estudio nacional de discapacitados, y el pesquiasaje activo. Esta información se envió al CIRAH, donde se integró y actualizó, confeccionándose una base de datos única para el país, la cual constituyó la guía fundamental para la pesquisa.

3. Pesquiasaje activo, de enfermos y familiares con riesgo, a nivel comunitario en todo el país. El estudio se desarrolló a través de la entrevista clínica y el examen físico de los enfermos y los familiares con riesgo. Se ejecutó en sus domicilios o en los Consultorios del Médico de la Familia. Se realizó con el objetivo de diagnosticar a los nuevos enfermos, examinar los conocidos, y evaluar a la totalidad de ellos. En esta fase se actualizaron o elaboraron los árboles genealógicos; y previo consentimiento informado, también se realizó la extracción de 20 ml de sangre venosa para la realización de los estudios moleculares en el CIRAH. En cada provincia participaron los investigadores del CIRAH, con vistas a asesorar, controlar y fiscalizar el desarrollo de la actividad. A partir de los nuevos

casos que aparecieron en el estudio nacional, se actualizaron los árboles genealógicos existentes y se elaboraron los de las nuevas familias. Esto permitió identificar a los descendientes con riesgo, a partir de los casos índices, así como a los casos previamente fallecidos. Posterior al diagnóstico clínico-genealógico de ataxia hereditaria, se procedió a la clasificación según el patrón de herencia. Finalmente, a los enfermos con ataxia autosómica dominante y ataxia esporádica, se les realizaron los estudios moleculares para identificar la mutación SCA2.

4. Ingreso en el CIRAH de los sujetos enfermos con diagnóstico dudoso de ataxia hereditaria. Los enfermos con diagnóstico dudoso o sin historia familiar de ataxias hereditarias fueron ingresados en el CIRAH, simultáneamente al desarrollo del pesquiasaje activo, con el propósito de excluir las causas de ataxia secundaria. Se les realizaron múltiples estudios clínicos, bioquímicos, radiológicos, neurofisiológicos y de genética molecular.

5. Confirmación molecular del tipo de ataxia y cuantificación de la repetición de CAG en el gen SCA2. En el Departamento de Genética Molecular del CIRAH, se realizaron los estudios moleculares para el gen SCA2, en un grupo de enfermos y familiares con riesgo. Esto permitió confirmar o excluir la presencia de este gen, con el fin de establecer confirmación diagnóstica de la enfermedad; así como, estudiar la prevalencia y las características moleculares del gen SCA2. Los sujetos con resultados negativos para el gen SCA2, también fueron estudiados molecularmente para otros tipos de ataxia, tales como SCA1, SCA3, SCA6, SCA7, SCA10 y SCA12; así como para la DRPLA.

Se realizó el diagnóstico cualitativo en gel de agarosa, a través de la técnica de PCR; en los casos que fue necesario, se cuantificó la repetición de CAG en el primer exón del gen SCA2, a través del análisis de fragmento del gen. Se estudiaron a los 753 enfermos diagnosticados con algún tipo de ataxia hereditaria, así como a 1 614 descendientes directos con riesgo de enfermar de SCA2.

Se estudió el ADN nuclear obtenido a partir de un concentrado de leucocitos sanguíneos. Para ello, previamente se obtuvo y conservó la muestra de sangre a estudiar. Se extrajeron 20 ml de sangre venosa periférica, siguiendo las medidas de asepsia y antisepsia, sin la necesidad del estado de ayunas. La muestra biológica se depositó en dos tubos plásticos de 10 ml cada uno, con tapa de rosca, que contenían 2 ml de EDTA para evitar su coagulación. Para su conservación se congelaron a -8 °C, hasta que se transportaron en frío hasta el CIRAH. En el CIRAH, la muestra de sangre se admitió en el Banco de ADN siguiendo las Normas y Procedimientos establecidos, enumerando y codificando cada muestra, con su respectivo registro en una base de datos confidencial.

El aislamiento del ADN se basó en un método químico, a través del uso de reactivos del DNA Isolation kit (PuregeneGentra). Se utilizaron protocolos estandarizados internacionalmente. Para el examen molecular, el ADN se procesó con la prueba de PCR. Para amplificar el tamaño del primer exón del gen SCA2, que fue la región de interés de estudio, se utilizó el reactivo SuperTag-Pol kit (Perkin Elmer, USA). Se utilizaron los siguientes oligonucleótidos: SCA2A (5'-gggcccctcacatgtcg-3', marcado con fluorescencia) y SCA2B (5'-cgggcttgccgacattgg-3'). Se efectuó de acuerdo al siguiente protocolo: 1 ciclo de 4

minutos a 95 °C, 35 ciclos de 1 minuto a 94 °C, 35 ciclos de 1 minuto a 65 °C, 35 ciclos de 1 minuto a 72 °C, y un último ciclo de 10 minutos a 72 °C.

Al producto de PCR se le realizó una electroforesis estándar en gel de agarosa. La señal se captó a través de una cámara fotográfica (Kodak, 2 MegaPixel) acoplada a un transiluminador de luz ultravioleta y a una computadora, en la que se almacenó la información. Para el análisis del resultado se utilizó el Software KODAK 1D Image Analysis for XP-Operating system. Este estudio permitió el diagnóstico cualitativo de la mutación SCA2, a través de la comparación del patrón de migración electroforético con relación a marcadores de pesos moleculares conocidos (escaleras de 100 pares de bases), con muestras sin ADN, y con controles positivos y negativos de la mutación. Después de obtener una replicación del resultado (dos estudios con iguales respuestas), los casos se concluyeron como:

- a. Normal (no expandido): las bandas de ambos alelos fueron de tamaño menor al del patrón positivo de 32 unidades de CAG.
- b. Patológico (expandido): la banda de al menos un alelo fue de igual o mayor tamaño al del patrón positivo de 32 unidades de CAG.
- c. No informativo: cuando no se pudo determinar.

Para cuantificar el tamaño de la repetición de CAG en el primer exón del gen SCA2, los productos de PCR se analizaron en el Secuenciador de Genes (Alfexpress II, Amersham-Pharmacia Biotech, Suecia), a través de la técnica “Análisis de fragmentos de ADN”. Se utilizaron geles de poliacrilamida y marcadores de peso molecular (SIZER) de 50 a 500 pares de bases como patrón externo, y de 100 y

300 pares de bases como patrones internos. Para el control de la electroforesis, la recogida y el análisis de datos, se utilizaron los programas informáticos ALFwin, Sequence Analyser 2.00, y AlleleLinks 1.00 (Amersham-Pharmacia Biotech), respectivamente. El resultado se obtuvo en unidades de CAG. Al igual que para la interpretación del resultado cualitativo, después de replicar el resultado, los casos se concluyeron como:

- a. Normal (no expandido): ambos alelos de 31 ó menos unidades de CAG.
- b. Patológico (expandido): al menos un alelo de 32 ó más CAG.
- c. No informativo: cuando no se pudo determinar.

Para el estudio de los otros tipos de ataxia (SCA1, SCA3, SCA6, SCA7, SCA10 y SCA12) y de la DRPLA, se siguieron los mismos pasos técnicos generales que se describieron previamente para el diagnóstico de la SCA2, excepto que se utilizaron oligonucleótidos y protocolos de termociclaje, en el PCR, específicos para cada gen investigado.

En el caso de los enfermos fallecidos, por el interés de investigar la relación y/o asociación del tamaño de la expansión de CAG con la intensidad neurodegenerativa, se utilizaron los resultados moleculares, o el ADN, existentes en el Departamento de Genética Molecular del CIRAH, de los casos que habían sido estudiados previamente para otros fines. Para ello se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del CIRAH, y se consideró que los procedimientos éticos, técnicos y metodológicos del CIRAH se encuentran estandarizados, por lo que se garantizó que existiese un consentimiento informado previo para el uso con fin investigativo del ADN, o de su resultado molecular. Esa estandarización también garantizó que la

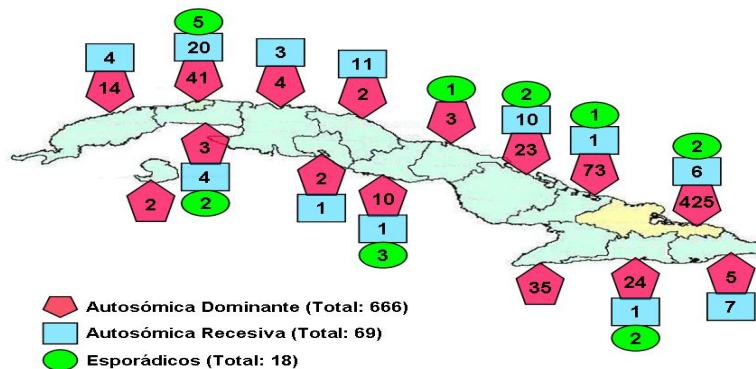
metodología técnica del laboratorio, utilizada previamente para obtener el resultado molecular, fuese similar o igual a la utilizada en esta investigación. De los 163 fallecidos se logró obtener el resultado molecular en 56 casos.

6. Estudios de la variabilidad del ritmo cardiaco. En el CIRAH se ingresaron a los enfermos seleccionados para el estudio electrofisiológico de la VRC. Los casos controles se seleccionaron de la población sana de Holguín que laboraba en instituciones de salud, o en otras instituciones, aledañas al CIRAH; esto facilitó la ejecución de la investigación sin la necesidad de ingresarlos.

RESULTADOS GENERALES DEL PESQUISAJE ACTIVO DE ATAXIAS

HEREDITARIAS EN CUBA

1. En Cuba se diagnosticaron 753 enfermos con diferentes tipos de ataxias hereditarias, distribuidos en todas las provincias del país, para una prevalencia de 6,69 por 100 mil habitantes.
2. En base al patrón de herencia, los enfermos se clasificaron en ataxias autosómicas dominantes (666 pacientes), ataxias autosómicas recesivas (69 pacientes), y ataxias esporádicas (18 pacientes).



3. A partir de los enfermos se elaboraron los árboles genealógicos, y se identificaron 7 173 familiares asintomáticos con riesgo en todo el país.

Familiares en riesgo	N	%	Prevalencia*
Autosómicas Dominantes	6 494	90,53	57,76
<i>50% de riesgo</i>	2 417	33,69	21,49
<i>25% de riesgo</i>	4 077	56,84	36,26
Autosómicas Recesivas	111	1,55	0,98
Esporádicas	568	7,92	5,05
Total	7 173	100	63,80

**Prevalencia: por 100 mil habitantes*

4. A los enfermos se les realizaron estudios moleculares para los siguientes tipos de ataxias: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA10, además para la DRPLA. Se identificaron 578 enfermos con SCA2 y 4 con SCA3. Actualmente se realizan estudios para otras SCA, y recientemente se instauró el diagnóstico molecular para la ataxia de Friedreich.

ANEXO 4. PLANILLA PARA LA RECOGIDA DE LOS DATOS DEL EXAMEN CLÍNICO DEL SISTEMA NERVIOSO SOMÁTICO

I. Datos Generales

Nombre del paciente: _____

Historia clínica: _____ Familia: _____ Generación: _____

Dirección del paciente: _____

Estadio clínico: _____ Edad de inicio: _____ Tiempo de evolución: _____

Sexo: _____ Raza: _____ Manualidad: _____

APP: _____

APF: _____

Hábitos tóxicos: _____

II. Síntomas (Signos subjetivos)

Síntoma inicial: _____ Fecha de inicio: _____

Síntomas neurológicos: _____

III. Examen físico general

Facies: _____

Piel: _____

Mucosas: _____

SOMA: _____

Nervios periféricos: _____

IV. Función mental

Atención: _____

Memoria: _____

Lenguaje: _____

Praxia: Transitiva _____ Intransitiva _____ Imitativa _____

Función visuoespacial y percepción: _____

Otros: _____

Test Mini-Examen-Cognoscitivo: _____/Puntos

V. Lenguaje y articulación motora del habla

Comprensión: _____

Expresión oral: _____

Expresión escrita: _____

Lenguaje extraverbal: _____

Disartria: _____

Apraxia del habla: _____

Afasia: _____ Motora _____ Sensitiva _____ Mixta _____

Otros: _____

VI. Pares craneales (Porciones motoras, sensitivas y sensoriales)

I par: _____

II par: Agudeza visual- Cerca _____ Lejos _____

Pericampimetría _____

Visión en colores _____ Fondo de ojo _____

III, IV y VI pares (Motilidad extrínseca):

	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo	Conjugada
Alteración palpebral	_____	_____	
Limitación de movimientos:			
Arriba	_____	_____	_____
Abajo	_____	_____	_____
Horizontal	_____	_____	_____
Oblicuo	_____	_____	_____
Rotativo	_____	_____	_____
Nistagmo	_____	_____	_____
Estrabismo	_____	_____	_____
Movimientos sacádicos	_____	_____	_____
Seguimiento lento	_____	_____	_____
Vergencia	_____	_____	_____

V par: Porción sensitiva: Sensibilidad táctil-térmica-dolorosa (cara)_____

 Reflejos: Corneal (V par sensitivo)____ Conjuntival (V par sensitivo)____

 Orbicular de los párpados (V par sensitivo)____

Porción motora: Músculos masticadores

	Masetero		Temporal		Pterigoideo	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Simetría	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Trofismo	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Fasciculaciones	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Tono _____

Fuerza _____

Reflejos: Mandibular (V par sensitivo y motor) _____

Estornutatorio (V par sensitivo y motor) _____

VII par: Porción sensitiva: _____

Porción motora: _____

	Derecho	Izquierdo
Reflejo corneal (VII par motor)	_____	_____
Reflejo conjuntival (VII par motor)	_____	_____
Orbicular de los párpados (VII par motor)	_____	_____

Porción sensorial: (Gustativa $2/3$ anteriores) _____

VIII par: Rama coclear- Agudeza auditiva: Derecha: _____ Izquierda: _____

Rama vestibular: Nistagmo: _____ Marcha _____

Prueba del índice, de Bárány _____

Estrella de Babinski _____

Romberg (Taxia estática): Simple _____ Sensibilizado _____

Prueba calórica modificada (Bárány): Derecha _____ Izquierda _____

Prueba de identificación del nistagmo posicional (Nylén-Bárány):

Derecha _____ Neutra _____ Izquierda _____

IX par: Porción sensitiva: Reflejo faríngeo (IX par sensitivo) _____

Porción motora: Fenómeno de Vernet _____

Porción sensorial: (Gustativa $1/3$ posterior) _____

X par: Porción sensitiva: (somática) Oreja y conducto auditivo externo _____

Porción motora: Voz_____ Laringoscopia (cuerdas vocales)_____

Motilidad del velo del paladar_____ Úvula_____

Reflejo faríngeo (X par motor)_____

Deglución_____

XI par: Músculos -

Esternocleidomastoideo

Trapezio

Derecho

Izquierdo

Derecho

Izquierdo

Simetría _____

Trofismo _____

Fasciculaciones _____

Tono _____

Fuerza _____

XII par: Examen de la lengua

Derecho

Izquierdo

Simetría _____ Posición de la punta_____

Trofismo _____ Velocidad de movimiento_____

Fasciculaciones_____

Tono _____

Fuerza _____

VII. Función motora: Integración central

Miembro superior

Miembro inferior

Tono muscular

Derecho

Izquierdo

Derecho

Izquierdo

(motilidad estática)

Inspección _____

Palpación	_____	_____	_____	_____
Resistencia al				
movimiento pasivo	_____	_____	_____	_____
Oscilación	_____	_____	_____	_____
Fijación postural	_____	_____	_____	_____
Kerning	_____	_____	_____	_____
Brudzinski	_____	_____	_____	_____

Coordinación dinámica (Taxia dinámica)_____

Inspección general_____

	Derecho	Izquierdo
Prueba dedo-nariz (índice-nariz)	_____	_____
Prueba nariz-dedo-nariz	_____	_____
Prueba dedo-dedo (dedo-pulgar)	_____	_____
Prueba pronación-supinación	_____	_____
Prueba talón-rodilla	_____	_____
Prueba dedo del pie-dedo de la mano	_____	_____

Velocidad de movimiento alternado

Prueba pronación-supinación _____

Movimiento rápido de los dedos (mano)_____

Prueba Golpe con el pie _____

Movimientos involuntarios anormales-hipercinesias (motilidad activa involuntaria)

Provocados por un impulso incontrolable: Tics__ Acatisia__ Piernas inquietas__

Iniciados sin un conocimiento consciente: Disonía___ Corea___ Balismo___
 Mioclonías___ Asterixis___ Espasmos___ Discinesias tardías___

Temblor_____	Cabeza	Tronco	Miembro Superior		Miembro Superior	
			Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Reposo _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Postural _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Acción _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Terminal _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Actitud acostado_____

Actitud sentado_____

Actitud de pie: Ojos abiertos_____ Ojos cerrados_____

Oscilaciones_____ Base sustentación_____

Signo de Romberg_____

Marcha: Ritmo_____ Velocidad_____

Coordinación_____ Movimientos de brazos_____

Longitud del paso_____ Dirección rectilínea_____

Giros_____ Marcha hacia atrás_____

Marcha de lado_____ Marcha sobre talones_____

Marcha de puntillas_____ Marcha en tándem_____

VIII. Función motora: Músculo

Trastornos del tamaño (trofismo muscular)	Miembro superior		Miembro inferior	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Atrofia proximal	_____	_____	_____	_____

Atrofia distal	_____	_____	_____	_____
Hipertrofia proximal	_____	_____	_____	_____
Hipertrofia distal	_____	_____	_____	_____
Mano garra	_____	_____		
Pie cavo			_____	_____

Movimientos musculares intrínsecos

	Miembro superior		Miembro inferior		Tronco	Cuello/Cara
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo		
Fasciculaciones	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Calambres	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Mioquimia	_____	_____	_____	_____	_____	____/____

Respuesta a la percusión

Normal	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Miotónica	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Mioedema	_____	_____	_____	_____	_____	____/____

Palpación del músculo

Dolor	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Consistencia	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Contractura	_____	_____	_____	_____	_____	____/____

Fuerza muscular Derecho Izquierdo Fuerza muscular Derecho Izquierdo
(motilidad activa voluntaria)

Trapezio	_____	_____	Romboides	_____	_____
Serrato mayor	_____	_____	Supraespinoso	_____	_____

Infraespinoso	_____	_____	Pectoral mayor	_____	_____
Dorsal ancho	_____	_____	Redondo mayor	_____	_____
Deltoides	_____	_____	Subescapular	_____	_____
Bíceps braquial	_____	_____	Tríceps braquial	_____	_____
Supinador largo	_____	_____	Supinador corto	_____	_____
Extensor radial largo carpo	_____	_____	Extensor radial corto carpo	_____	_____
Extensor cubital carpo	_____	_____	Extensor común dedos	_____	_____
Abductor largo pulgar	_____	_____	Extensor corto pulgar	_____	_____
Extensor largo pulgar	_____	_____	Pronador redondo	_____	_____
Flexor radial carpo	_____	_____	Palmar largo	_____	_____
Flexor cubital carpo	_____	_____	Flexor común superf dedos	_____	_____
Flexor común prof dedos	_____	_____	Flexor largo pulgar	_____	_____
Abductor corto pulgar	_____	_____	Oponente del pulgar	_____	_____
Flexor corto pulgar	_____	_____	Músculos hipotenares	_____	_____
Interóseos	_____	_____	Aductor del pulgar	_____	_____
Flexores del cuello	_____	_____	Extensores del cuello	_____	_____
Diafragma	_____	_____	Músculos intercostales	_____	_____
Abdominales anteriores	_____	_____	Extensores de espalda	_____	_____
Iliopsoas	_____	_____	Aductor mayor	_____	_____
Abductores del muslo	_____	_____	Rotadores internos muslo	_____	_____
Rotadores externos muslo	_____	_____	Glúteo mayor	_____	_____
Cuádriceps femoral	_____	_____	Tendones de la corva	_____	_____
Tibial anterior	_____	_____	Extensor largo dedo gordo	_____	_____

Extensor largo dedos_____	Extensor corto dedos_____
Peroneo largo, corto_____	Gemelos, sóleo _____
Tibial posterior _____	Flexores largos dedos pie___
Intrínsecos del pie_____	

IX. Reflectividad

Reflejos de distensión muscular (**Normal**, **Arreflexia**, **Hiporreflexia**, **Hiperreflexia**)

	Derecho	Izquierdo		Derecho	Izquierdo
Mandibular (V par)_____			Orbicular Parpado (V-VII par)___		
Bicipital _____			Supinador largo_____		
Tricipital _____			Cuádriceps (rotuliano)_____		
Aductor _____			Gemelos-sóleo (aquileo)___		
Tend corva internos_____			Medio pubiano_____		
Tend corva externos_____			Hoffmann _____		
Rossolimo _____					
Clonus del pie _____			Clonus de la rótula_____		

Reflejos superficiales (**Normal**, **Arreflexia**, **Hiporreflexia**, **Hiperreflexia**)

	Derecho	Izquierdo		Derecho	Izquierdo
Corneal (V-VII par) _____			Faríngeo (IX-X par)_____		
Cremastérico _____			Anal _____		
Bulbocavernoso _____			Cutaneoplantar _____		
Cutaneoabdominal epigástrico (superior)			_____		
Cutaneoabdominal medio			_____		
Cutaneoabdominal hipogástrico (inferior)			_____		

Reflejos patológicos (**Normal**, **Arreflexia**, **Hiporreflexia**, **Hiperreflexia**)

	Derecho	Izquierdo		Derecho	Izquierdo
Babinski	_____	_____	Oppenheim	_____	_____
Schäffer	_____	_____	Gordon	_____	_____
Chaddock	_____	_____	Stransky	_____	_____
Succión	_____	_____	Masticación	_____	_____
Preensión	_____	_____			

X. Sensibilidad

Sensibilidad superficial (**Normal**, **Abolida**, **Hiposensibilidad**, **Hipersensibilidad**)

	Miembro superior		Miembro inferior		Tronco	Cuello/Cara
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo		
Táctil	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Térmica	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Dolorosa	_____	_____	_____	_____	_____	____/____

Sensibilidad profunda (**Normal**, **Abolida**, **Hiposensibilidad**, **Hipersensibilidad**)

	Miembro superior		Miembro inferior		Tronco	Cuello/Cara
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo		
Articular posicional y mov. pasivo (batiestesia)	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Peso (barognosia)	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Presión (barestesia)	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Dolor profundo	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Vibración (palestesia)	_____	_____	_____	_____	_____	____/____

Sensibilidad combinada (**N**ormal, **A**bolida, **H**iposensibilidad, **H**ipersensibilidad)

	Miembro superior		Miembro inferior		Tronco	Cuello/Cara
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo		
Discriminar 2 puntos	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Trazado # en piel	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Asociación (estereognosia)	_____	_____	_____	_____	_____	____/____
Doble estímulo simultáneo	_____	_____	_____	_____	_____	____/____

Nombre y firma del médico examinador: _____

ANEXO 5. ESCALA CLÍNICA PARA EL ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO SOMÁTICO

INTERNATIONAL COOPERATIVE ATAXIA RATING SCALE (ICARS)

I- Trastornos de la postura y la marcha. *Puntuación de:-----/34.*

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 tambaleo, dificultad en la media vuelta.

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

5= solo es posible caminar con un bastón.

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

7= solo es posible caminar con una persona acompañante.

8= es imposible caminar, aun con una persona acompañante (confinado a la silla de ruedas o a la cama).

2- Velocidad de la marcha.

Observar en pacientes con puntuación precedente de 1 a 3. Si puntuación precedente igual o mayor de 4, dar automáticamente en esta prueba una puntuación de 4.

0= normal.

1=ligeramente reducida.

2= marcadamente reducida.

3= extremadamente lenta.

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

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 durante más de 10 segundos (seg).

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

2= es 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= es capaz de permanecer parado en posición natural sin soporte, con considerable oscilación y considerables correcciones.

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

6= es incapaz de permanecer de pie, aun con soporte fuerte de 2 brazos.

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 ambos maléolos mediales).

0 = normal (<10 cm).

1= ligeramente agrandado (10-24 cm).

2= claramente agrandado (25-34 cm).

3= severamente agrandado (\geq 35 cm).

4= es imposible pararse en posición natural.

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.

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.

7- Calidad en la posición de sentado.

Sentado sobre una superficie dura, sin espaldar, con muslos juntos y los brazos entrecruzados sobre el pecho.

0= normal.

1= con oscilaciones ligeras del tronco.

2= con oscilaciones moderadas del tronco y las piernas.

3= con desequilibrio severo.

4= imposible.

II- Función cinética *para la coordinación de miembros. Puntuación de:-----/52.*

8- Prueba rodilla-tibia

Para evaluar la descomposición del movimiento y el temblor de intención. El test se desarrolla 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 movimiento 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 real, 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 fuerte o prueba imposible.

Puntuación derecho:-----

Puntuación Izquierdo:-----.

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

La misma prueba a 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; control visual es requerido.

0= no problema.

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

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

3= temblor continuando por más de 10 seg 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, antes del comienzo del movimiento la mano está en reposo sobre la rodilla; 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 tocar 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 seg, 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 considerable 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 o imposible.

III- Desórdenes del lenguaje (disartria). Puntuación de:-----/8.

15- Disartria: fluencia del lenguaje.

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 con disartria.

4= no habla.

16-Disartria: claridad del lenguaje.

0= normal.

1= sugestión de pronunciación indistinta (comerse sílaba).

2= pronunciación indistinta definida, muchas palabras no se entienden

3=pronunciación indistinta severa, habla no entendible.

4= no habla.

IV- Desórdenes Oculomotores (Movimientos oculares). Puntuación de:-----/6.

17-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= transitorio.

2= persistente moderado.

3= persistente severo.

18-Anormalidades del seguimiento ocular.

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

0= normal.

1= ligeramente sacádico.

2= claramente sacádico.

19-Dismetría de la sácada.

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, si el ojo no llega o rebasa el punto que debe mirar se estima.

0= ausente.

1= la sácada no llega o rebasa claramente el punto de examen (bilateral).

Puntuación total:-----/100.

ANEXO 6. TEST CLÍNICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA

TEST MINI-EXAMEN-COGNOSCITIVO (MEC)

Nombre del paciente: _____

Fecha nacimiento: ___/___/___ Fecha del estudio: ___/___/___ Sexo: ___

Grado escolar: _____ ocupación: _____

Familia: _____ Generación: _____ Historia clínica: _____

Observaciones: _____

Orientación temporal: ___/5 puntos				
¿En qué año estamos? 0_ 1_		¿En qué estación estamos? 0_ 1_		
¿En qué día estamos? (fecha) 0_ 1_		¿En qué mes estamos? 0_ 1_		
¿En qué día de la semana estamos? 0_ 1_				
Orientación espacial: ___/5 puntos				
¿En qué hospital (lugar) estamos? 0_ 1_		¿En qué sala estamos? 0_ 1_		
¿En qué pueblo o ciudad estamos? 0_ 1_		¿En qué provincia estamos? 0_ 1_		
¿En qué país estamos? 0_ 1_				
Fijación-Recuerdo inmediato ¹: ___/3 puntos				
Peseta 0_ 1_		Caballo 0_ 1_		Manzana 0_ 1_
Atención-Cálculo ²: ___/5 puntos				
30 (O) 0_ 1_	27 (D) 0_ 1_	24 (N) 0_ 1_	21 (U) 0_ 1_	18 (M) 0_ 1_
Recuerdo diferido ³: ___/3 puntos				
Peseta 0_ 1_		Caballo 0_ 1_		Manzana 0_ 1_

Lenguaje: ___/9 puntos		
Denominar ⁴ : Lápiz 0_ 1_	Denominar ⁴ : Reloj 0_ 1_	Repetición ⁵ 0_ 1_
Orden ⁶ : coger un papel con la mano derecha 0_ 1_	Orden ⁶ : doblarlo por la mitad 0_ 1_	Orden ⁶ : ponerlo en el piso 0_ 1_
Lectura ⁷ 0_ 1_	Escritura ⁸ 0_ 1_	Copia de dibujo ⁹ 0_ 1_
TOTAL: ___/30 PUNTOS		

- ¹ Fijación-Recuerdo inmediato: el examinador repite tres palabras (peseta-caballo-manzana, o balón-bandera-árbol) a razón de una por segundo. Luego se le pide al paciente que la repita; esta primera repetición otorga la puntuación, un punto por cada palabra correcta, independientemente del orden en que las repita. Se continúa ejecutándose hasta que el paciente repita las tres palabras, con un máximo de seis intentos.
- ² Atención-Cálculo: se le pregunta que si tiene 30 pesos y me va dando de tres en tres, ¿cuántos le van quedando? La prueba se detiene a la quinta sustracción. Si el paciente no puede realizar la prueba se le pide que deletree la palabra MUNDO al revés. Por cada respuesta correcta se le da un punto.
- ³ Recuerdo diferido: preguntarle por las tres palabras repetidas anteriormente, otorgándole un punto por cada una de ellas, independientemente del orden en que las repita.
- ⁴ Denominación: mostrarle un objeto y pedirle que lo denomine, y posteriormente se repite el examen con otro objeto común ((lápiz, reloj u otros).

- ⁵ Repetición: pedirle que repita una frase (“En un trigal habían cinco perros”, o “Ni sí, ni no, ni pero”).
- ⁶ Órdenes: se le muestra una hoja de papel y se le ordena que cumpla estrictamente la indicación suya. “Cójalo con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el piso”. Se le dará un punto por cada ejecución correcta.
- ⁷ Lectura: se le pide que cumpla lo que leerá en una tarjeta que se le mostrará. En la misma aparecerá escrito legiblemente “CIERRE LOS OJOS”.
- ⁸ Escritura: se le pide que escriba una frase (debe contener sujeto y predicado).
- ⁹ Copia de dibujo: se le mostrará durante 10 segundos una tarjeta con dos pentágonos interceptados. Se le pedirá que lo dibuje. Para otorgarle el punto, deberá dibujar los 10 ángulos y la intersección.

Nota: para la evaluación se otorgará un punto por cada respuesta correcta. La puntuación total máxima es 30 puntos. Excluimos las preguntas que se hallan eliminado, básicamente por analfabetismo o por imposibilidad física de cumplir un ítem (por ejemplo: ceguera). Entonces calculamos la puntuación total corregida: la obtenida por regla de tres después de ajustar la puntuación total. Por ejemplo, si el paciente es ciego y no puede acceder a 4 de los 30 puntos posibles, la puntuación final se calculará sobre los 26 puntos posibles. Imaginemos que la puntuación total ha sido 20, aplicando la corrección obtenemos una puntuación $(20 \times 30 / 26)$ de 23.07 (redondearemos al número entero más próximo, en este caso 23).

ANEXO 7. PLANILLA PARA LA RECOGIDA DE LOS DATOS DEL EXAMEN CLÍNICO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Nombre del paciente: _____

Dirección del paciente: _____

Familia: _____ Generación: _____ Historia clínica: _____

Estadio clínico: _____ Edad de inicio: _____ Tiempo de evolución: _____

Peso: _____ kg Talla: _____ m IMC: _____ kg/m² Fecha: _____

I-Antecedentes patológicos.

Personales: _____

Familiares: _____

II-Hábitos Tóxicos.

Café: _____ No. _____ Sí-Cantidad _____ Tiempo de expuesto _____

Tabaco _____ No. _____ Sí-Cantidad _____ Tiempo de expuesto _____

Alcohol _____ No. _____ Sí-Cantidad _____ Tiempo de expuesto _____

Medicamentos _____ No. _____ Sí- Cuáles? _____

Cantidad _____ Tiempo de expuesto _____

Otros _____ No. _____ Sí-Cuáles? _____

Cantidad _____ Tiempo de expuesto _____

III- Síntomas o signos identificados:

Número	Signos clínicos	No	Sí *	T. Evolución	Observación
I.	Visceral				

a.	Digestivo				
1.	Eructo				
2.	Reflujo gastroesofágico				
3.	Cólico esofágico				
4.	Vómito				
5.	Plenitud gástrica				
6.	Digestión lenta				
7.	Distensión abdominal				
8.	Borborigmo				
9.	Diarrea				
10.	Constipación				
11.	Diarrea+Constipación				
12.	Incontinencia anal				
b.	Urinario				
13.	Nicturia				
14.	Polaquiuria				
15.	Micción imperiosa				
16.	Chorro lento				
17.	Retención urinaria				
18.	Urgencia urinaria				
19.	Incontinencia vesical				
20.	Globo vesical				

c.	Cardiaco				
21.	Palpitación				
22.	Taquicardia				
23.	Bradicardia				
24.	Arritmia cardiaca				
25.	Reflejo oculocardíaco ¹				
26.	Reflejo del seno carotídeo ²				
II.	Vasomotor				
a.	Barorreceptor				
27.	Síntoma ortostático ³				
28.	Decaimiento ⁴				
29.	Hipotensión postural				
b.	Periférico				
30.	Fenómeno de Raynaud				
31.	Livedo reticularis				
32.	Alteración distal ⁵				
33.	Rubor facial/corporal				
III.	Pupilar (uni o bilateral)				
34.	Intolera luz brillante				
35.	Miosis ⁶				
36.	Midriasis ⁷				
37.	Reflejo fotomotor ⁸				

38.	Reflejo consensual ⁸				
39.	Reflejo acomodación ⁸				
40.	Hippus pupilar patológico ⁹				
IV.	Nutritiva tisular				
41.	Alteración de la piel ¹⁰				
42.	Alteración del pelo ¹¹				
43.	Alteración de uñas ¹²				
V.	Glandular exocrino ¹³				
44.	Salival aumentado				
45.	Salival disminuido				
46.	Reflejo salival ¹⁴				
47.	Sudoral aumentado				
48.	Sudoral disminuido				
49.	Lagrimal aumentado				
50.	Lagrimal disminuido				
51.	Lesión ojo/boca seca				
52.	Reflejo lagrimal ¹⁵				
VI.	Sexual				
53.	Disfunción eréctil ¹⁶				
54.	Pérdida de eyaculación ¹⁶				
55.	Hipolubricación vaginal ¹⁷				
56.	Pérdida del orgasmo ¹⁷				

VI.	Apetito/Saciedad				
57.	Anorexia				
58.	Bulimia				
VII.	Sueño/Vigilia ¹⁸				
59.	Disomnia				
60.	Parasomnia				
VIII.	Peso corporal				
61.	Caquexia				
62.	Obesidad				
IX.	Temperatura corporal				
63.	Hipertermia maligna				
64.	Hiperpirexia				
65.	Hipotermia				
X.	Sed				
66.	Polidipsia				
67.	Hipodipsia				

¹ Reflejo oculocardiaco (V par-X par): con el sujeto acostado en decúbito supino y con sus ojos cerrados durante cinco minutos, primeramente se mide el pulso radial durante 20 segundos (frecuencia cardiaca basal), posteriormente se hace presión mantenida sobre los dos globos oculares con la yema de los dedos pulgares durante un minuto; se mide el pulso radial por segunda ocasión, durante 20 segundos continuos, comenzando 10 segundos antes de finalizar la presión ocular

y continúa midiéndose durante los 10 segundos posteriores a la presión ocular. Al explorar este reflejo se tendrá en cuenta realizar una presión cuidadosa, no muy intensa, para evitar lesionar la córnea y estar atento ante el riesgo de parada cardíaca u otro signo de alarma. Solo se realizará por un especialista bien entrenado en su ejecución; se realizará 2 horas después de la última comida. Después de la compresión ocular debe registrarse una bradicardia, tanto más intensa cuanto mayor sea el tono vagal del sujeto. Si no se obtiene respuesta se repite seguidamente la prueba, con tres minutos de intervalo entre cada intento, pudiéndose ejecutar hasta tres veces la misma; en el segundo intento el tiempo de presión se incrementará a dos minutos, y en el tercero a tres minutos. Respuesta normal: bradicardia entre el 10 % y el 15 % con relación a la frecuencia cardíaca basal, asintomática o síntomas leves que no lleven a interrumpir la prueba (náuseas, palidez y frialdad cutánea). Respuesta disminuida: bradicardia menor al 10 %. Respuesta aumentada: bradicardia superior al 15 % o bradicardia normal asociada a síntomas motiven interrumpir la prueba (vómitos, precordialgia, hipotensión sintomática, síncope). Ausencia de respuesta: no cambio en la frecuencia cardíaca. Vía aferente (exteroceptiva visceral táctil y dolorosa): rama oftálmica del nervio trigémino. Centro reflexógeno: núcleo dorsal del vago en el bulbo. Vía eferente (parasimpática motora visceral): nervio vago.

² Reflejo del seno carotídeo (IX par-X par): este reflejo solo se explorará en los casos que el reflejo oculocardiaco mostró una respuesta ausente o disminuida. Para la exploración de este reflejo se tendrán en cuenta los mismos cuidados y la misma metodología que para el reflejo oculocardiaco, pero en este caso se aplicará

masaje sobre el seno carotídeo de un solo lado; de no obtenerse respuesta, posteriormente se explorará el otro lado. Vía aferente (exteroceptiva visceral táctil): el nervio glosofaríngeo. Centro reflexógeno: núcleo dorsal del vago en el bulbo. Vía eferente (parasimpática motora visceral): nervio vago.

³ Síntomas ortostáticos: expresados al cambio postural de acostado o sentado a la posición de pie (palpitaciones, fatiga, precordalgia; cefalea occipital o dolor en la nuca con sensación de peso, ligera y mantenida; trastornos cognitivos, mareo, visión borrosa y pérdida del conocimiento).

⁴ Decaimiento intermitente patológico: decaimiento matinal, después de las comidas, en medioambiente caluroso o después de baños calientes.

⁵ Alteraciones distales: sensación subjetiva, o evidencia objetiva, de cambio de temperatura en la parte distal de las extremidades; cambio del color distal de las extremidades (cianosis, eritema y palidez); trastornos tróficos de la piel, fanera y el SOMA en los segmentos distales de las extremidades.

⁶ Miosis: tamaño pupilar menor a 2 mm con iluminación natural adecuada.

⁷ Midriasis: tamaño pupilar mayor a 5 mm con iluminación natural adecuada.

⁸ Reflejos pupilares (fotomotor, consensual y de acomodación): estos reflejos se explorarán en una habitación con poca luz artificial que no incida directamente sobre la cara del paciente (de espalda a ella), pero que permita poder observar la pupila; el sujeto estará sentado. Para el reflejo fotomotor se explorará primero un ojo y luego otro; se realizará con el sujeto mirando hacia un objeto colocado a la distancia de tres metros; se incidirá lateralmente un haz de luz sobre la pupila

explorada mientras se mantiene tapado el ojo no examinado con la mano del investigado; se obtendrá como respuesta normal a la aparición de miosis en el ojo iluminado y la “dilatación” pupilar al retirar el haz de luz. El reflejo consensual se examina posterior al fotomotor; se obtendrá como respuesta normal a la contracción pupilar de un ojo mientras se hace incidir el haz de luz sobre la pupila contraria, así como la “dilatación” pupilar al retirar el haz de luz. Para el reflejo de acomodación se indica que primeramente se mire fijo al objeto colocado a la distancia de tres metros y luego hacia otro colocado frente de la cara, a la distancia de 30 cm; se explora como respuesta normal a la dilatación pupilar cuando se mira a distancia y la contracción pupilar cuando se mira de cerca; igual que para el reflejo fotomotor, primero se explora un ojo y luego el otro, tapándose el ojo no examinado. Vía aferente (sensorial visual): nervio óptico. Centro reflexógeno: núcleo de Edinger-Westphal en el mesencéfalo. Vía eferente: parasimpática motora pupilar a través de las fibras vegetativas del nervio oculomotor común.

⁹ Hippus pupilar patológico: cuando es evidente el ciclo de relajación-contracción pupilar con cada movimiento respiratorio (hippus pupilar respiratorio), o cuando es muy exagerado al estímulo fotomotor.

¹⁰ Alteración de la piel: piel fina, frágil, con cicatrización defectuosa; úlceras por presión, fáciles de aparecer y difíciles de curar.

¹¹ Alteración del pelo: pelo fino, quebradizo, escaso, con caída fácil, calvicie y canas precoces.

¹² Alteración de las uñas: uñas anómalas (quebradizas, con cambios en su forma y consistencia).

¹³ Glandular exocrino: aumento (A) o disminución (D) anormal de las secreciones salival, sudoral y lagrimal.

¹⁴ Reflejo salival (V-VII, V-IX): con el examinado sentado se ejecutan ordenadamente los siguientes pasos: enjuagar la boca con agua potable a temperatura ambiente, deglutir la saliva, abrir y mantener abierta la boca, el examinador seca la boca con torundas estériles de algodón que deshecha, produce estímulos táctiles en la orofaringe con otra torunda de algodón durante 10 a 30 segundos, observa la presencia de saliva en la cavidad bucal para lo que puede auxiliarse de un espejo y otros instrumentos de examen bucal. Si no se obtiene respuesta, después de haber realizado los pasos iniciales hasta secar la boca, se indica al paciente que realice varios movimientos masticatorios y de autoestimulación de los orificios de drenaje de las glándulas salivales con la lengua, durante 10 segundos, y luego se comprueba la secreción salival. Vía aferente (exteroceptiva táctil): nervio trigémino. Centro reflexógeno: núcleo salivatorio superior del nervio facial en la protuberancia y núcleo salivatorio inferior del nervio glossofaríngeo en el bulbo. Vía eferente: parasimpática secretora salival, a través de las fibras vegetativas del nervio facial en el caso de las glándulas salivales submandibular y sublingual, y a través de las fibras vegetativas del nervio glossofaríngeo en el caso de la glándula salival parótida.

¹⁵ Reflejo lagrimal (V-VII): con el paciente sentado se realiza la eversión manual del párpado superior o se estimula con un algodón la conjuntiva ocular con el fin de observar lagrimeo. Vía aferente (exteroceptiva táctil): rama oftálmica del nervio trigémino. Centro reflexógeno: núcleo lagrimal del nervio facial en la protuberancia. Vía eferente: parasimpática secretora lagrimal, a través de las fibras vegetativas del nervio facial.

¹⁶ En los hombres.

¹⁷ En las mujeres.

¹⁸ Trastornos del ciclo sueño/vigilia: cualquier trastorno del inicio, mantenimiento y duración del sueño, del despertar u otra alteración.

* **Nota:** Para el diagnóstico positivo de los síntomas (subjetivos) se consideraron los últimos seis meses. Se necesitó que estos estuvieran presentes en al menos dos ocasiones mensuales, manifestándose como mínimo durante dos de los últimos seis meses, de manera consecutiva o no (continua o intermitente), excepto para el síncope que se consideró presente cuando se presentó en más de una ocasión con características neurogénicas.

ANEXO 8. ESCALA CLÍNICA PARA EL ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

SCOPA-AUT (SCales for Outcomes in PArkinson's disease AUTonomic)

El SCOPA-AUT consiste en un cuestionario de 25 aspectos que exploran los siguientes sistemas: gastrointestinal (7), urinario (6), cardiovascular (3), termorregulador (4), motor pupilar (1), y sexual (2 para los hombres y 2 para las mujeres). En fin, se evalúan 23 aspectos en el hombre y 23 en la mujer.

Se realiza en forma de preguntas simples que evalúan la frecuencia del problema.

El paciente cuenta con cuatro opciones de respuesta (nunca, a veces, regularmente, a menudo), las que van desde 0 (nunca) a 3 (a menudo) puntos. El aspecto sexual no se evalúa si no ha tenido una sexualidad activa. En el aspecto urinario, si usa catéter se da la máxima puntuación. La puntuación total va desde 0 a 69 puntos, reflejándose peor funcionamiento autonómico entre mayor sea la puntuación.

I. Gastrointestinal

1. ¿En el último mes ha tenido dificultad para tragar o se ha “ahogado”, o atragantado?____ Puntos.
2. ¿En el último mes se le ha salido la saliva de la boca?____ Puntos.
3. ¿En el último mes, alguna vez la comida se le ha pegado o atorado en la garganta?____ Puntos.
4. ¿En el último mes ha sentido durante las comidas que se llenaba muy rápidamente?____ Puntos.
5. ¿En el último mes ha defecado menos de tres veces por semana?____ Puntos.

6. ¿En el último mes ha tenido que esforzarse (pujar) para defecar? ____ Puntos.
7. ¿En el último mes ha tenido pérdida involuntaria de heces fecales? ____ Puntos.

Puntuación: _____/21 puntos

II. Urinario (Punto extra: si usa catéter).

1. ¿En el último mes ha tenido dificultad para retener la orina? ____ Puntos.
2. ¿En el último mes ha tenido pérdida involuntaria de orina? ____ Puntos.
3. ¿En el último mes ha sentido que después orinar le queda orina en la vejiga?
____ Puntos.
4. ¿En el último mes ha notado débil el chorro de orina? ____ Puntos.
5. ¿En el último mes ha tenido que volver a orinar a las 2 horas de la última vez?
____ Puntos.
6. ¿En el último mes ha tenido que orinar por las noches, después de acostares?
____ Puntos.

Puntuación: _____/18 puntos

III. Cardiovascular

1. ¿En el último mes, cuando se pone de pie ha sentido mareos, visión borrosa, o dificultad para pensar? ____ Puntos.
2. ¿En el último mes ha sentido mareos después de permanecer de pie por algún tiempo? ____ Puntos.
3. ¿Se ha desmayado en los últimos 6 meses? ____ Puntos.

Puntuación: _____/9 puntos

IV. Termorregulador

1. ¿En el último mes ha sudado excesivamente durante el día? ____ Puntos.

2. ¿En el último mes ha sudado excesivamente durante la noche? ____ Puntos.
3. ¿En el último mes con qué frecuencia ha tenido intolerancia al frío? ____ Puntos.
4. ¿En el último mes con qué frecuencia ha tenido intolerancia al calor? ____ Puntos.

Puntuación: _____/12 puntos

V. Pupilar motor

1. ¿En el último mes ha sentido molestia en los ojos ante una luz brillante? ____ Puntos.

Puntuación: _____/3 puntos

VI. Sexual

Hombres

1. ¿En el último mes ha tenido impotencia (no lograr o no mantener la erección)? (No aplicable si usa catéter). ____ Puntos.
2. ¿En el último mes con qué frecuencia no ha podido eyacular? (No aplicable si usa catéter). ____ Puntos.

Puntuación: _____/6 puntos

Mujeres

1. ¿En el último mes, su vagina ha estado demasiado seca durante la actividad sexual? (No aplicable si usa catéter). ____ Puntos.
2. ¿En el último mes, usted ha tenido dificultad para alcanzar el orgasmo? (No aplicable si usa catéter). ____ Puntos.

Puntuación: _____/6 puntos

PUNTUACIÓN TOTAL _____/69 puntos

ANEXO 9. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Anexo 9-A. Operacionalización de las variables epidemiológicas evaluadas en los enfermos y descendientes en riesgo

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
Edad	Cuantitativa continua	Se consideró la edad en años cumplidos según lo obtenido del interrogatorio al enfermo y a sus familiares.	Se expresó en años
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideró según el género biológico de pertenencia encontrado al examen físico de los enfermos y de los familiares en riesgo que se encontraban vivos. Para el caso de los fallecidos, se obtuvo a través de la entrevista a los familiares y la revisión de la historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Masculino ▪ Femenino

Herencia	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideró según el sexo del progenitor que transmitió el gen mutado. Se obtuvo a través del análisis de los árboles genealógicos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paterna ▪ Materna
Generación	Cualitativa ordinal	Se consideró como la primera generación de una familia, a la generación más vieja en la que hubo un enfermo vivo o fallecido. Se obtuvo a partir del análisis de los árboles genealógicos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Generación I ▪ Generación II ▪ Generación III ▪ Generación IV ▪ Generación V ▪ Generación VI ▪ Generación VII ▪ Generación VIII

Anexo 9-B. Operacionalización de otras variables epidemiológicas evaluadas en los enfermos

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
Origen ancestral	Cualitativa nominal politómica	Se consideró como la provincia cubana de origen de la SCA2 en la familia del enfermo investigado. Para ello se tomó la provincia donde nació el primer enfermo (caso índice) diagnosticado en dicha familia. Se obtuvo a través del interrogatorio (del caso investigado y de sus familiares), basado en el análisis de los árboles genealógicos y de los registros históricos existentes en el CIRA. Las provincias se nombraron según la división político-administrativa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pinar del Río ▪ Ciudad de la Habana ▪ Habana ▪ Matanzas ▪ Cienfuegos ▪ Villa Clara ▪ Sancti Spíritus ▪ Ciego de Ávila ▪ Camagüey ▪ Las Tunas ▪ Holguín ▪ Granma ▪ Santiago de Cuba ▪ Guantánamo

		existente en el momento de la investigación, incluyendo al municipio especial.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isla de la Juventud
Edad concepcional	Cuantitativa continua	Se consideró la edad en años cumplidos, del progenitor que transmitió la enfermedad, al momento estimado de concebirse el embarazo del enfermo investigado. Se obtuvo a partir del interrogatorio al enfermo y a sus familiares. Para su cálculo se aplicó la fórmula descrita al final de la tabla.	Se expresó en años
Antecedentes patológicos personales	Cualitativa nominal politómica	Se consideraron a los antecedentes patológicos que presuntamente pudieron influir sobre la severidad de la neurodegeneración. Se obtuvieron a través del interrogatorio del paciente, la madre y los demás familiares, apoyados en el examen físico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedentes prenatales (maternos y fetales) ▪ Antecedentes perinatales (maternos y fetales) ▪ Antecedentes

		<p>y en la revisión de las historias clínicas individuales. Se consideraron como ausente, presente y desconocido.</p> <p>Nota: Al final de este cuadro se argumenta al respecto.</p>	<p>posnatales (tempranos y tardíos)</p>
--	--	---	---

Fórmula utilizada para el cálculo de la variable **Edad concepcional**:

$$\text{Edad de la Concepción} = \frac{[(\text{Año Nacimiento Hijo} - \text{Año Nacimiento Padre}) \times 12 \text{ meses}] + (\text{Mes Nacimiento Hijo} - \text{Mes Nacimiento Padre}) - 9 \text{ Meses}}{12 \text{ Meses}}$$

Justificación del uso de la variable Antecedentes patológicos personales:

como se expone en el libro Propedéutica clínica y semiología médica, de Llanio NR y cols. ⁽¹⁾, en el capítulo 22. “Factores y mecanismos productores de enfermedad”, los factores etiológicos de enfermedades se clasifican de diversas maneras en dependencia de su contribución al comportamiento de las mismas; existe un grupo de factores contribuyentes al factor fundamental, que pueden predisponer, desencadenar, acelerar, retardar, o simplemente accionar a través de diversos mecanismos patogénicos para influir en variada magnitud sobre el comportamiento clínico de determinada enfermedad. En fin, la expresión clínica de un estado

¹ Llanio NR, Perdomo GG, Arús SE, Fernández NA, Fernández SJA, Matarama PM, et al. Factores y mecanismos productores de enfermedad. En: Llanio NR, Perdomo GG, editores. Propedéutica clínica y semiología médica. Tomo 1. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003. p. 281-308.

patológico depende de la interacción de factores biológicos, psicológicos y medioambientales.

En este sentido, el crecimiento, desarrollo, la maduración y el envejecimiento del sistema nervioso son aspectos que se inician desde las primeras semanas posteriores a la fecundación, y transitan por una serie de etapas durante los períodos de vida prenatal y posnatal, dependiendo de la expresión de genes particulares en sitios y momentos específicos del desarrollo neural ^(2, 3). Este modelo espacial y temporal, de la expresión de los genes, está regulado por dos aspectos importantes, los eventos moleculares y los factores epigenéticos; los procesos que controlan el neurodesarrollo dependen de la interacción de mecanismos celulares internos, del embrión o el individuo, con mecanismos externos medioambientales ⁽³⁾. La SCA2 tiene un factor etiológico fundamental, la expansión de CAG en el gen SCA2 mutado, pero la expresión clínica del daño neurológico es variada en extensión e intensidad ⁽⁴⁾. Por tal motivo, basado en los comentarios anteriores, y conociéndose que el cuadro clínico de las neurodegeneraciones puede modificarse por factores asociados ⁽⁵⁾, se decidió investigar en los enfermos de SCA2 la presencia o ausencia de determinados

² Ropper AH, Samuels MA, editores. Normal development and deviations in development of the nervous system. En: Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed [CD-ROM]. USA: McGraw-Hill; 2009.

³ Gilliam TC, Kandel ER, Jessell TM. The Development of the Nervous System. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Mack S, Dodd J, Butler J, et al, editores. Principles of Neural Science. 4th ed [CD-ROM]. New York: McGraw-Hill; 2000.

⁴ Lastres-Becker I, Rub U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum*. 2008;7:115-24.

⁵ Ropper AH, Samuels MA, editores. Developmental diseases of the nervous system. En: Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed [CD-ROM]. USA: McGraw-Hill; 2009.

antecedentes personales pre, peri y posnatales, y evaluar su asociación con la intensidad del daño neurodegenerativo (edad de inicio de los síntomas, estadio clínico de la enfermedad, intensidad del cuadro somático y autonómico). Se investigaron antecedentes que por mecanismos vasculares, isquémicos, hipóxicos, carenciales, tóxicos, inflamatorios, traumáticos o de otra índole, supuestamente puedan contribuir al daño neurodegenerativo causado por la ataxina-2 expandida.

Definición conceptual de los antecedentes patológicos personales:

- Antecedentes prenatales maternos y fetales ^(6, 7, 8, 9): basado en diversos criterios de clasificación del riesgo obstétrico y perinatal, se consideraron las afecciones maternas y fetales desarrolladas durante el embarazo del enfermo, que pudieran originar directa o indirectamente un retardo en la maduración y el desarrollo del sistema nervioso del producto de la concepción en las etapas embrionarias, fetal y posnatal. Entre otras afecciones maternas, se exploraron las siguientes: desnutrición, poca ganancia de peso, anemia aguda o crónica que requirió tratamiento (con drogas orales o parenterales, o transfusión sanguínea), anestesia general o raquídea, cirugía mayor, infección viral (papera, rubeola, sarampión y herpes zoster), infección respiratoria grave que necesitó oxigenoterapia, infección del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis,

⁶ Rigol RO, Cutié LE, Santisteban AS, Cabezas CE, Farnot CU, Vázquez CJ, et al, editores. Obstetricia y Ginecología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 113-97.

⁷ Botella LJ, Clavero NJA, editors. Tratado de ginecología. Tomo II: Patología obstétrica. La Habana: Editorial Revolución; 1993. p. 5-770.

⁸ Barness EG, Spicer DD, editores. Embryo and fetal pathology. 1st ed. Edimburgo: Cambridge University Press; 2004.

⁹ World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. WHO systematic review of randomised controlled trials of routine antenatal care. Lancet. 2001;19(357):1565-70.

meningoencefalitis, otras), septicemia, hipertensión arterial crónica o del embarazo, diabetes mellitus, asma bronquial, otras enfermedades crónicas, hábito de fumar (independientemente de la dosis), alcoholismo, e intoxicaciones y enfermedades por agentes físicos según lo conceptualizado en el contenido de la “Quinta Parte” del libro Temas de Medicina Interna de Roca GR y cols. ⁽¹⁰⁾. También se consideraron el trauma abdominal y otras alteraciones de la gestación. Entre las afecciones fetales se consideraron aquellas alteraciones del feto, la placenta, el líquido amniótico o de otra índole que se presentaron en la etapa prenatal, tales como el crecimiento intrauterino retardado, oligohidramnios o polihidramnios, gestorragia, placenta previa y otras alteraciones.

- Antecedentes perinatales maternos y fetales ^(6, 7, 8, 9): de igual manera, basado en diversos criterios de clasificación del riesgo obstétrico y perinatal, se consideraron las afecciones maternas y fetales desarrolladas alrededor del parto, así como las alteraciones fetales que se presentaron en los primeros siete días de vida posnatal. Estas alteraciones pudieron estar originadas por los antecedentes prenatales maternos y fetales, o por otras etiologías. Entre las alteraciones maternas se evaluaron el trabajo de parto muy rápido o prolongado, la hipotensión arterial o shock materno durante el parto, el parto instrumentado, la cesárea, la rotura prematura de membranas y otras. Entre las afecciones fetales se investigaron los signos de sufrimiento fetal (meconio, cianosis, llanto ausente o débil, depresión respiratoria, hipotermia neonatal, hipoglucemia

¹⁰ Roca GR, Smith SVV, Paz PE, Losada GJ, Serret RB, Llamas SN, et al. Intoxicaciones y enfermedades por agentes físicos. En: Roca GR, editor. Temas de medicina interna. Tomo 2. 9na ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 524-95.

neonatal y convulsiones neonatales), el cefalohematoma u otro trauma fetal, la circular del cordón al cuello, infección perinatal, anemia que requirió transfusión de glóbulos rojos, íctero tratado con fototerapia, exanguíneo transfusión, convulsiones, anestesia general, cirugía mayor y la internación en cuidados intensivos del recién nacido por cualquier causa. Entre otras, también se consideraron las alteraciones del término de la gestación y del crecimiento fetal, tales como: parto pre o postérmino y bajo peso al nacer.

- Antecedentes posnatales tempranos ⁽¹¹⁾: se consideraron las alteraciones que se presentaron durante la etapa de recién nacido entre 8 y 30 días de edad. Entre otras se investigaron las siguientes: infección del recién nacido, anemia que requirió transfusión de glóbulos rojos, íctero tratado con fototerapia, exanguíneo transfusión, convulsiones, anestesia general, cirugía mayor, internación en cuidados intensivos del recién nacido por cualquier causa, y otras.
- Antecedentes posnatales tardíos ^(3, 5, 10, 11): se consideraron a los antecedentes patológicos personales que se presentaron posterior a los 30 días de nacido hasta el momento del examen, se indagó si estaban presentes antes del inicio de la enfermedad. Se recogieron aquellos eventos que por diferentes mecanismos (isquémico, hipóxico, tóxico, inflamatorio, traumático, otros) pudieran alterar (anatómica o funcionalmente) la maduración, el desarrollo y la supervivencia del sistema nervioso en las etapas posteriores al evento. Entre otras, se evaluaron las siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma

¹¹ Dworkin PH. Pediatrics. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.

bronquial, enfermedades inflamatorias de la vía aérea, cardiopatías de cualquier tipo, enfermedades del colágeno y otras enfermedades inmunológicas de cualquier tipo, anemia aguda o crónica que requirió tratamiento (con drogas orales o parenterales, o transfusión sanguínea), infección del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, otras), neumonía grave que necesitó oxigenoterapia; trauma craneal que produjo pérdida del conocimiento, fractura o convulsiones; ahogamiento o ahorcamiento incompleto, intoxicaciones y otras enfermedades por agentes físicos ⁽¹⁰⁾; también se añadieron a los que por alguna razón recibieron ventilación asistida, anestesia general o regional, o ingreso en unidades de cuidado intensivo. Se incluyeron a los enfermos con patologías neurológicas concomitantes (epilepsia, migraña u otras). De igual manera, se consideraron el hábito de fumar (independientemente de la dosis y el tiempo de exposición al cigarro o al tabaco), y el consumo de alcohol establecido como “Consumo de Riesgo” para el desarrollo de enfermedades vasculares ⁽¹²⁾, considerándose la ingestión superior a 1 onza de etanol diario, tomando como referencia el equivalente diario a 350 ml de cerveza, 150 ml de vino o 45 ml de ron. En caso de que la ingestión no fuese diaria, se consideró el consumo de alcohol establecido como “Consumo de Riesgo” para el desarrollo de la dependencia alcohólica ⁽¹³⁾, dada por el consumo en frecuencia y cantidad superior al de las normas establecidas socialmente: la frecuencia normal se

¹² Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial, MINSAP, Cuba. Hipertensión arterial: Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 13-22.

¹³ González R. Contra las adicciones, clínica y terapéutica. La Habana: Científico-Técnica; 2002.

refiere a no más de dos veces por semana, en tanto la cantidad a no más de un cuarto de botella de ron, o una botella de vino, o cinco latas de cerveza por cada día de consumo; este riesgo de dependencia también se consideró cuando se llegaba al estado de embriaguez ligera más de una vez por mes ⁽¹⁴⁾.

¹⁴ González R. El consumo peligroso de alcohol. Rev Cubana Med Gen Integr. 1995;11(3):253-84.

Anexo 9-C. Operacionalización de las variables epidemiológicas evaluadas en los fallecidos

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
Edad al fallecer	Cuantitativa continua	Se consideró la edad en años cumplidos al momento del fallecimiento. Se obtuvo a través del interrogatorio de los familiares y del análisis de la historia clínica.	Se expresó en años
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideró según el género biológico de pertenencia del fallecido. Se obtuvo a través del interrogatorio a los familiares, la revisión de las historias clínicas y el análisis de los árboles genealógicos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Masculino ▪ Femenino

Herencia	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideró según el sexo del progenitor, del fallecido, que le transmitió el gen mutado. Se obtuvo a través del análisis de los árboles genealógicos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paterna ▪ Materna
Tiempo de duración de la enfermedad	Cuantitativa continua	Se calculó a través de la diferencia de la edad de inicio con relación a la edad cronológica al fallecer. Se expresó en años. A partir del cálculo de la media del tiempo de duración de la enfermedad en los fallecidos, esta se clasificó en dos grupos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-24 años ▪ 25 o más años
Causa de muerte	Cualitativa nominal politómica	Se consideró como la causa básica (o la causa intermedia fundamental, en caso de que existiera) que produjo la causa directa de la muerte,	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infección respiratoria ▪ Enfermedad cardiovascular ▪ Enfermedad cerebrovascular

		<p>según se encontró documentado en las historias clínicas y/o informes de necropsias. Para ello se utilizaron los criterios del Certificado de Defunción utilizado en Cuba, el cual se basa en las recomendaciones de la OMS contenidas en el libro CIE-10 ⁽¹⁵⁾; pues, como expresa Hurtado de Mendoza AJ ⁽¹⁶⁾, esta constituye la metodología establecida en Cuba. Se clasificó en presente o ausente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neoplasia ▪ Suicidio ▪ Accidente ▪ Otras causas
--	--	--	--

¹⁵ Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, 10^{ma} revisión. Washington: OPS; 1995.

¹⁶ Hurtado de Mendoza AJ. Sistema automatizado de registro y control en anatomía patológica. En: Hurtado de Mendoza AJ, editor. Autopsia. Garantía de calidad en la medicina. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 53-61.

Según el CIE-10 (Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión) ⁽¹⁵⁾, las causas de muerte se clasificaron en presente o ausente; entre otras, se investigaron las siguientes:

- Infección respiratoria (CIE-10. Capítulo X-Enfermedades del sistema respiratorio: J00-J99): neumonía, bronconeumonía, influenza y bronquitis aguda.
- Enfermedad cardiovascular (CIE-10. Capítulo IX-Enfermedades del sistema circulatorio: I00-I52): infarto agudo del miocardio y otras cardiopatías isquémicas, arritmias cardíacas y cardiopatía congestiva aguda o crónica.
- Enfermedad cerebrovascular (CIE-10. Capítulo IX-Enfermedades del sistema circulatorio: I60-I69): isquemias y hemorragias cerebrales.
- Neoplasia (CIE-10. Capítulo II-Tumores: C00-D48): cualquier tipo de neoplasia complicada con toxemia cancerígena, hemorragias, infecciones u otras.
- Suicidio (CIE-10. Capítulo XX-Causas externas de morbilidad y de mortalidad: X60-X84): ahorcamiento, envenenamiento y cualquier otro tipo de suicidio.
- Accidente (CIE-10. Capítulo XX-Causas externas de morbilidad y de mortalidad: V01-X59): politraumatismo, broncoaspiración y otros tipos de accidentes.
- Otras causas de muerte (CIE-10. Capítulos correspondientes): insuficiencia renal, dengue, parto complicado y otras. Se clasificó en presente o ausente.

Anexo 9-D. Operacionalización de las variables clínicas generales

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
Edad de inicio de la enfermedad	Cuantitativa continua	Se consideró la edad en años cumplidos al momento de iniciar las primeras alteraciones clínicas somáticas. Se obtuvo a través del exhaustivo interrogatorio del enfermo y los familiares, además del examen físico y la revisión de las historias clínicas. Se distribuyó por generación del enfermo y se expresó en años. Se clasificó en dos grupos ⁽¹⁷⁾ . El primer grupo se denominó temprana y el segundo tardía.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-24 años ▪ 25 o más años

¹⁷ Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. En: Harding AE, Deufel T, editores. Inherited ataxias. New York: Raven; 1993. p. 1-14.

Tiempo de evolución de la enfermedad	Cuantitativa continua	Se consideró como los años que el enfermo había padecido la enfermedad hasta el momento del examen. Se obtuvo a partir del cálculo de la diferencia de la edad cronológica del enfermo en el momento del estudio con relación a la edad de inicio de los síntomas. Se expresó en años, y a partir del cálculo de la media del tiempo de evolución en los enfermos estudiados, esta se clasificó en dos grupos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-14 años ▪ 15 o más años
Cambio intergeneracional de la edad de inicio de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideró como la diferencia de la edad de inicio del enfermo con relación a la de su progenitor. Se clasificó en dos grupos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente
Anticipación genética	Cuantitativa continua	Se consideró cuando el cambio intergeneracional de	Se expresó en años

		la edad de inicio mostró que el hijo enfermó a una edad más temprana que su progenitor.	
Retraso genético	Cuantitativa continua	Se consideró cuando el cambio intergeneracional de la edad de inicio mostró que el hijo enfermó a una edad más tardía que su progenitor.	Se expresó en años
Estadio clínico de la enfermedad	Cualitativa ordinal	Se consideró en base a la intensidad de la ataxia de la marcha y al grado de validismo para realizar las actividades de la vida diaria. Se obtuvo a partir del interrogatorio y el examen físico de los enfermos. Se clasificó similar a lo efectuado con anterioridad ⁽¹⁸⁾ . Cada estadio se define al final de la tabla.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estadio I ▪ Estadio II ▪ Estadio III ▪ Estadio IV

¹⁸ Velázquez-Pérez L, Santos FN, García R, Paneque HM, Echavarría PR. Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana. Rev Neurol. 2001;32(7):606-11.

Conceptualización de los estadios clínicos de la enfermedad:

- Estadio I (Ligero): paciente con trastornos ligeros de la marcha, que podía desempeñar de forma independiente las actividades de la vida diaria.
- Estadio II (Moderado o con apoyo externo): paciente que necesitó apoyo intermitente o permanente para caminar y para realizar las actividades de la vida diaria.
- Estadio III (Severo o confinado a la silla de ruedas): paciente que no logró deambular, confinado en la silla de ruedas, y dependiente para realizar parte de las actividades de la vida diaria.
- Estadio IV (Severo o confinado a la cama): paciente que no logró sentarse por sí solo, confinado en la cama, y dependiente para las actividades de la vida diaria.

Nota: A los enfermos del estadio I se consideraron como estadio inicial, y a los del estadio II, III y IV se consideraron como estadio avanzado.

Anexo 9-E. Operacionalización de las variables clínicas del sistema nervioso somático

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
Síntomas somáticos	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideraron los síntomas clínicos nerviosos somáticos (subjetivos) obtenidos al interrogatorio del enfermo. Según lo establecido en la metodología empleada ⁽¹⁹⁾ , se investigaron los síntomas cerebelosos y no cerebelosos (piramidal, extrapiramidal, cordonal posterior, motoneurona periférica, neuropático periférico, neuropático craneal, neurocognitivo y otros).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente
Signos somáticos	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideraron los signos clínicos nerviosos somáticos (objetivos) obtenidos al examen físico del enfermo. Según lo establecido en la	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente

¹⁹ Miembros de la Clínica Mayo, Departamento de Neurología. Exploración neurológica. En: Wiebers DO, Dale AJD, Kokmen E, Swanson JW, editores. Clínica Mayo: Exploración clínica en neurología. 7ma ed. Barcelona: Editorial Médica JIMS; 1999. p. 1-408.

		metodología empleada ⁽¹⁹⁾ se investigaron los signos cerebelosos y no cerebelosos.	
Puntuación de ataxia (ICARS)	Cuantitativa continua	Se obtuvo la puntuación total de la escala ICARS ⁽²⁰⁾ . Se expresó en puntos; se pudo obtener un valor entre 0 y 100 puntos. A mayor puntuación, existió mayor alteración clínica somática. Según el cálculo de la puntuación promedio obtenida en los enfermos, esta se clasificó en dos grupos. Se denominó baja a la puntuación menor de 53 y alta a la de 53 o más puntos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-52 puntos ▪ 53-100 puntos

²⁰ Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. J Neurol Sci. 1997;145:205-11.

Anexo 9-F. Operacionalización de las variables clínicas del sistema nervioso autónomo

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
Síntomas autonómicos	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideraron los síntomas clínicos nerviosos autonómicos (subjetivos) obtenidos al interrogatorio del enfermo. Según lo establecido en la metodología empleada ⁽²¹⁾ se investigaron los síntomas periféricos (viscerales, vasomotores, pupilares, nutritivos tisulares, exocrinos y sexuales) y centrales (de los ciclos apetito/saciedad y sueño/vigilia, de la sed, del peso y la temperatura corporal).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente
Signos autonómicos	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideraron los signos clínicos nerviosos autonómicos (objetivos) obtenidos al examen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente

²¹ Low PA. Clinical evaluation of autonomic function. En: Low PA, editor. Clinical autonomic disorders: Evaluation and Management. 1st ed. Boston: Little-Brown; 1993. p. 157-67.

		físico del enfermo. Según lo establecido en la metodología empleada ⁽²¹⁾ se investigaron los signos periféricos y centrales.	
Arritmias cardiacas	Cualitativa nominal dicotómica	Se consideraron los eventos relacionados con los trastornos del ritmo cardiaco según los criterios establecidos ^(22, 23) . Se obtuvo a través del análisis del registro electrocardiográfico continuo obtenido durante la prueba de ortostasis pasiva.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente

²² Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:385-484.

²³ Blomström-Lundquist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary- a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias. *Circulation*. 2003;108(15):1871-909.

Puntuación autonómica (SCOPA)	Cuantitativa continua	Se obtuvo la puntuación total de la escala SCOPA ⁽²⁴⁾ . Se expresó en puntos; se pudo obtener un valor entre 0 y 69 puntos. A mayor puntuación, existió mayor alteración clínica somática. Según el cálculo de la puntuación promedio obtenida en los enfermos, esta se clasificó en dos grupos. Se denominó baja a la puntuación menor de 8 y alta a la de 8 o más puntos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-7 puntos ▪ 8-69 puntos
-------------------------------	-----------------------	--	---

²⁴ Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord.* 2004;11(19):1306-12.

Anexo 9-G. Operacionalización de las variables electrofisiológicas de la VRC

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR)	Cualitativa nominal dicotómica	<p>Se consideró como la conservación fisiológica de la variabilidad del ritmo cardíaco. Se obtuvo a través del análisis descriptivo de los histogramas secuenciales obtenidos de la VRC durante las pruebas de respiraciones espontáneas y profundas.</p> <p>Se clasificó como normal cuando el histograma en las respiraciones espontáneas mostró un trazado polifásico, y en las respiraciones profundas fue ondulado (aumento de la VRC en la espiración y disminución en la inspiración); se clasificó como anormal cuando los histogramas de las pruebas de respiraciones espontáneas y</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal ▪ Anormal

		profundas mostraron un trazado lineal (ver figuras de este Anexo).	
Desviación Estándar de las Diferencias Sucesivas (DSDS)	Cuantitativa continua	Se obtuvo automáticamente del análisis de la VRC en el dominio del tiempo durante la prueba de respiraciones espontáneas ⁽²⁵⁾ . A menor DSDS, mayor daño vagal.	Se expresó en milisegundos (ms)
Cociente Espiración/ Inspiración (Cociente E/I)	Cuantitativa continua	Se obtuvo automáticamente del análisis de la VRC en el dominio del tiempo durante la prueba de respiraciones profundas ⁽²⁵⁾ . Es el promedio de la división del RR más largo de cada espiración (ms) por el RR más corto de cada inspiración (ms), de los seis ciclos respiratorios realizados. A menor cociente, mayor daño vagal.	Se expresó en unidad adimensional

²⁵ Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 1996;17:354-81.

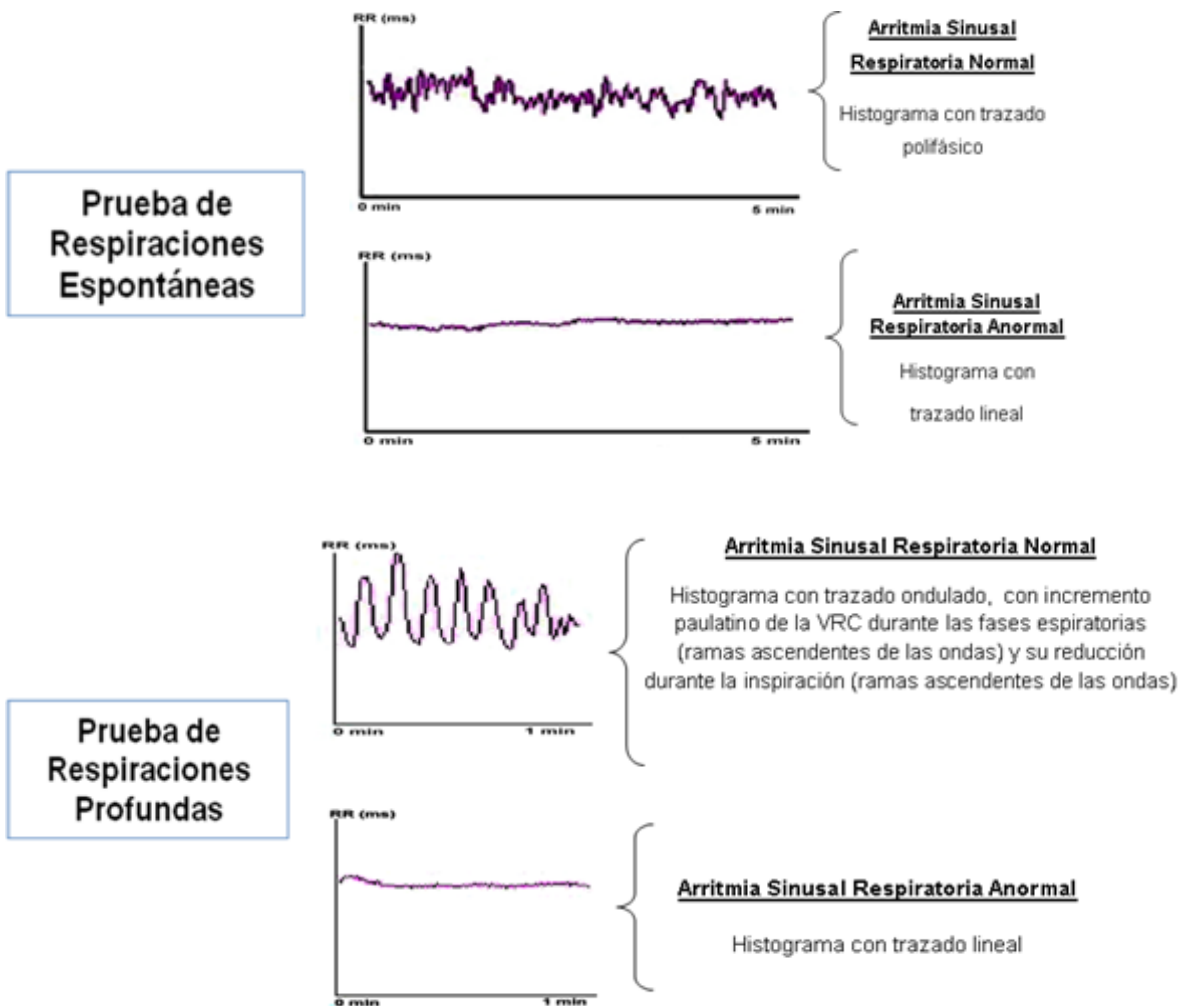
Índice de aceleración	Cuantitativa continua	Se obtuvo del análisis de la VRC en el dominio del tiempo durante la prueba de ortostasis pasiva ⁽²⁶⁾ . Se calculó por la siguiente fórmula $[(A-B)/Ax100]$, donde A es la media de los intervalos RR en supino, y B es el intervalo RR más pequeño durante la aceleración que se produce inmediatamente después de la basculación. A mayor índice, mayor reactividad simpática postural.	Se expresó en ms ²
Energía total	Cuantitativa continua	Se obtuvo del análisis de la VRC en el dominio de las frecuencias de la prueba de respiraciones espontáneas ⁽²⁵⁾ . Es la sumatoria de las energías absolutas del espectro. A menor energía, menor flujo autonómico (mayor daño cardiaco autonómico).	Se expresó en ms ²

²⁶ Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. Decrease Heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. Clin Auton Res 2006; 16(3):228-34.

Energía absoluta de la banda de alta frecuencia	Cuantitativa continua	Se obtuvo del análisis de la VRC en el dominio de las frecuencias durante la prueba de respiraciones espontáneas ⁽²⁵⁾ . Es el total de energía acumulada en los límites de la banda de alta frecuencia del espectro. A menor energía, menor flujo simpático (mayor daño cardiaco simpático).	Se expresó en ms ²
Energía absoluta de la banda de baja frecuencia	Cuantitativa continua	Se obtuvo del análisis de la VRC en el dominio de las frecuencias durante la prueba de respiraciones espontáneas ⁽²⁵⁾ . Es el total de energía acumulada en los límites de la banda de baja frecuencia del espectro. A menor energía, menor flujo vagal (mayor daño cardiaco vagal).	Se expresó en ms ²
Índice de Baja Frecuencia/ Alta Frecuencia	Cuantitativa continua	Se obtuvo del análisis de la VRC en el dominio de las frecuencias durante la prueba de respiraciones espontáneas ⁽²⁵⁾ . Es el cociente obtenido de las energías	Se expresó en unidad adimensional

		absolutas, de la banda de baja frecuencia dividido por la de alta frecuencia $[BF(ms^2)/AF(ms^2)]$. A mayor índice, mayor desequilibrio neurovegetativo cardíaco (simpático-parasimpático).	
--	--	--	--

FIGURAS DEL ANEXO 9-G. ARRITMIA SINUSAL RESPIRATORIA EN LOS HISTOGRAMAS SECUENCIALES DE LOS INTERVALOS RR



Anexo 9-H. Operacionalización de las variables moleculares

Nombre de las variables	Naturaleza de las variables	Definición	
		Conceptual	Operacional
CAG	Cuantitativa discreta	Se refiere al número de repeticiones del trinucleótido CAG existente en el primer exón del gen SCA2. Se cuantificó en ambos alelos del gen SCA2 (alelos normales y alelos mutados), de enfermos y descendientes con riesgo. Se consideró al gen como normal (no mutado) cuando el resultado fue menor de 32 CAG, y como patológico (mutado) cuando presentó 32 o más CAG. Se realizó a través de la técnica "Análisis de fragmentos de ADN", en un Secuenciador de genes. Se expresó en unidades de CAG.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <32 CAG ▪ 32 a 39 CAG ▪ ≥40 CAG
		Según el promedio de CAG	

		obtenido, en las familias cubanas, se consideró como una pequeña expansión (32-39 CAG) o una grande expansión (40 o más CAG).	
Inestabilidad intergeneracional de la mutación	Cualitativa nominal dicotómica	Se refiere a la capacidad que tiene el gen SCA2 mutado para variar en unidades de CAG durante el proceso de transmisión de la herencia de una generación a la siguiente. Se obtuvo a partir del análisis del número de CAG en el alelo expandido del caso investigado con respecto al de su progenitor. Se consideró presente cuando el número de CAG expandido fue diferente entre el padre y el hijo.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente
Intensidad de la inestabilidad intergeneracional de la mutación	Cuantitativa discreta	Se cuantificó a partir de la diferencia de CAG del alelo expandido del caso investigado con respecto al de su	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 CAG (+ o -) ▪ ≥ 2 CAG (+ o -)

		<p>progenitor. Se expresó en unidades de CAG. Se clasificó en dos grupos: expansión intergeneracional (mayor mutación de CAG en el hijo con respecto a la de su progenitor; es decir, inestabilidad positiva) y contracción intergeneracional (menor mutación de CAG en el hijo con respecto a la de su progenitor; es decir, inestabilidad negativa). Independientemente de si fue expansión o contracción de CAG, la intensidad del cambio se clasificó en grande cuando el cambio positivo o negativo fue de dos o más CAG, y pequeña cuando el cambio fue de solo un CAG.</p>	
--	--	---	--

ANEXO 10. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, vecino de _____, estoy plenamente de acuerdo en participar en el proyecto de investigación “**Caracterización clínico-epidemiológica de enfermos y descendientes con riesgo de ataxia espino-cerebelosa tipo 2 en Cuba**”. Conozco que existe el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH), en Holguín, y que por los logros obtenidos en las investigaciones clínicas, neurofisiológicas, moleculares y de otro tipo, 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 pertenezca a mi familia.

MI PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA. He sido informado (a) 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 del CIRAH. Los resultados del estudio pueden ser publicados y presentados ante la comunidad científica nacional e internacional, pero no así la identidad de ninguna de las personas participantes.

Yo he tenido la oportunidad de hacer las preguntas que 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 el CIRAH, y con los profesionales encargados para aclarar cualquier duda que surja en el transcurso de la investigación.

Estoy de acuerdo a que se me realicen las siguientes investigaciones:

Tipo de examen	Sí	No	Firma del investigado o de su tutor
Entrevista clínica	___	___	
Examen físico	___	___	
Estudios de genética molecular	___	___	
Estudios neurofisiológicos	___	___	
Otros estudios (¿Cuáles?) _____ _____ _____	___	___	

Fecha: _____ **Hora:** _____ **Lugar:** _____

Nombre y firma del participante o tutor: _____

Nombre y firma del testigo: _____

Nombre y firma del investigador: _____