

Manifestaciones clínicas e imagenológicas tempranas en presintomáticos de Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. Mayo (2010- 2012).

Dra. Jandy Lilia Campíns Alí

Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Iñiguez Landín”, provincia de Holguín.

Comunicación: jandy@hcqho.hlg.sld.cu

PREMIO PROVINCIAL CONCURSO “MEJOR TESIS EN SALUD”

CATEGORÍA TRABAJO DE TERMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD

SINOPSIS

Las ataxias hereditarias son enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y 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 y dentro de ellas están las autosómicas dominantes, que son las más frecuentes, conociéndose actualmente 36 formas moleculares diferentes. El estudio presentado aborda la ataxia espinocerebelosa tipo 2, la que constituye una de las ADCA más prevalentes al nivel mundial, representando el 15% de todas las SCA al nivel internacional. Se diagnostica con mayor frecuencia en Cuba, México, y en algunas regiones de Europa y Asia, fundamentalmente en Italia, China, Corea y la India.

En el norte de Cuba existe una gran concentración de enfermos con esa forma molecular de ataxia, específicamente en la provincia de Holguín donde se reporta la tasa más elevada en el ámbito internacional. Tomando en consideración la importancia de dicha enfermedad y su predominante incidencia en la provincia de Holguín, se hizo alusión, al surgimiento en el año 2000, del Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) como respuesta a ese serio problema local de salud. En esa institución se desarrollan investigaciones científicas que permiten conocer la expresión fenotípica y las características genotípicas de la enfermedad lo que permitió que en Holguín 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 al nivel nacional brindando asistencia médica integral a las familias cubanas, así como a enfermos procedentes de otras latitudes. Además se realizan diagnóstico prenatal y presintomático, en éste último se han inscrito voluntariamente más de 1000 descendientes en riesgos, diagnóstico que se realiza en pocas partes del mundo y es el único de su tipo en nuestro país, lo cual fue motivo para la realización de este trabajo. Se tuvo en cuenta las alteraciones tempranas que anteceden a las manifestaciones cerebelosas en más de 10 años en sujetos portadores de la mutación SCA2, los cuales fueron evidenciadas previamente en estudios de sueño y de las funciones autonómicas, estudios de conducción nerviosa periférica, registros electronistagmográficos de antisácadas y estudios de neuroimagen, para mejorar la calidad de vida del paciente y sus familiares por lo que se planteó como Problema Científico: el desconocimiento del comportamiento clínico e imagenológico temprano en presintomáticos de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, dificulta el desarrollo de estrategias de intervención y manejo más exhaustivo y anticipado de los portadores de dicha mutación y como Objeto de Estudio, los sujetos presintomáticos de la enfermedad del municipio de Holguín.

Se realizó una amplia caracterización de las principales manifestaciones clínicas e imagenológicas durante el período Mayo (2010-2012), lo cual se tomó como objetivo general del estudio y como específicos, identificar las principales manifestaciones clínicas que anteceden a los trastornos cerebelosos en los portadores de la mutación SCA2 y describir los cambios morfológicos a través de estudios simples de imágenes de resonancia magnética nuclear. Como método, se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal en el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) “Carlos Juan Finlay” de Holguín, en el período señalado. Como universo, los 200 sujetos presintomáticos de SCA2 del municipio de Holguín que fueron atendidos en la consulta de Neurología del CIRAH y la muestra estuvo representada por 40 personas que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión. Como criterio de inclusión se tomó la edad comprendida entre 20 y 80 años, tener resultados de IRM de cráneo y que dieran su consentimiento informado y como criterio de exclusión, aquellos individuos con otras

enfermedades neurológicas o sistémicas que secundariamente afectaran al sistema nervioso. Se tuvo en consideración los aspectos bioéticos, solicitándoles a los pacientes, objeto de estudio, su consentimiento para determinar manifestaciones tempranas de esa enfermedad, teniendo en cuenta que los datos obtenidos sólo fueran usados para la investigación y el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Científica del Centro y se desarrolló siguiendo la Declaración de Helsinki. Como técnicas y procedimientos, se estableció la coordinación de trabajo con la dirección del CIRAH y con el personal médico y paramédico de trabajadores en esa Institución, donde están ubicadas las Historias Clínicas y los resultados de los estudios moleculares de CAG así como el seguimiento de las consultas de Neurología. Una vez confirmado el diagnóstico molecular de presintomático de SCA2 y obtenido el consentimiento informado de cada paciente, les fueron programadas dos consultas médicas por el equipo de investigación (autor – tutor) con la finalidad de obtener los elementos necesarios para caracterizar a cada uno de ellos y se realizó un examen Físico Neurológico completo, la escala SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson Disease Autonomic) para las manifestaciones autonómicas por ser de gran utilidad en esta enfermedad y la planilla para la recogida de los datos del examen clínico del sistema nervioso autonómico, Test de Minimental Folstein (MMSE) para el estado cognitivo general y Resonancia Magnética Nuclear (IRM), para identificar las alteraciones en el Sistema Nervioso Central. Todos los individuos fueron sometidos a un examen neurológico completo. Para el estudio de los movimientos oculares antisacádicos se utilizó un electronistagmógrafo de fabricación alemana (Otoscreen AC; Jaeger-Toennies, Alemania; 2000).

Las funciones frontoexecutivas se estudiaron mediante la versión Victoria del test de interferencia de Stroop, la versión modificada del test de clasificación de cartas de Wisconsin (WSCT) y el test de fluencia verbal fonológica. Como variables se analizaron las edades de 20 a 30; 31 – 40; 41 – 50; 51 – 60; 61 – 70 y 71 – 80 y se relacionaron en femenino y masculino. Se consideraron como presintomáticos aquellos individuos con estudios moleculares de SCA2 positivos y ausencia de síntomas y signos neurológicos de la enfermedad. También se estudió el Scopa Aut, donde la puntuación total va desde 0 a 69 puntos, reflejándose el peor

funcionamiento autonómico mientras mayor fuera la puntuación y las variables examinadas fueron, Gastrointestinal, Urinario, Cardiovascular, Termorregulador, Pupilmotor y Sexual.

El Test Minimental de Folstein se tomó como puntuación de 0 a 35 y se consideró menor en la medida que se acentuaban los trastornos cognitivos generales y anormal cuando era menor a 27 puntos. Se hicieron Estudios Electronistagmográficos para verificar los movimientos sacádicos y la puntuación anormal fue por encima al 20 %. En las alteraciones del sueño se tuvo en cuenta presentes y ausentes; en las manifestaciones sensitivas, elementos como, Parestesias, Hipoestesia, Hipoalgesia, Hipopalestesia y Apalestesia y se utilizó la Resonancia Magnética nuclear (IRM), para identificar las alteraciones cerebrales, con previos informes que nos facilitaba el radiólogo en ese campo. Analizando la atrofia cortical, atrofia cerebelosa, atrofia cortical y cerebelosa y atrofia de tallo cerebral. Para evitar errores por omisión de datos, se revisó minuciosamente la historia clínica de cada paciente donde se archivaron los resultados de cada uno de los exámenes realizados, plasmando los datos de interés en un modelo diseñado de acuerdo con los propósitos de la investigación, utilizándose la Planilla de Vaciamiento y los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos diseñada con Microsoft Excel de Office 2003. Para la evaluación de los resultados se realizó una detallada revisión bibliográfica en las bases de datos MEDLINE, LILACS, PUB MED. y se comparó con los reportados en la literatura internacional. Como resultados finales se llegó a que los estudios de prevalencia en las ataxias hereditarias autosómicas dominantes son poco frecuentes al nivel internacional.

Antes de la identificación de los loci responsables de las diferentes SCA, los estudios epidemiológicos incluían a grupos heterogéneos sin separar a las Ataxias Autosómicas Dominantes de las Recesivas, no tenían en cuenta la definición nosológica, o simplemente las descripciones se limitaban a regiones muy específicas. Por tanto, no existían los estudios del estadio preclínico de estas enfermedades, siendo el equipo de investigadores de Holguín los pioneros en esos estudios. Se ejemplificaron las características generales con la muestra estudiada, la cual fue de 40 y de ellos 19 hombres y 21 mujeres, es decir la distribución fue similar en frecuencias lo cual se relaciona con el patrón de

herencia de tipo autosómico. En cuanto a las edades de más participación, oscilaron entre 41 a 50 (35.0%), seguida de 31 a 40 años (27.5%), lo cual coincide con los resultados de la literatura consultada. De los pacientes analizados, 31 (77.5%) mostraron incremento de la tasa de errores antisacádicos, por encima del rango normal, lo que sugiere la existencia de alteraciones en la supresión sacádica en esos individuos. A su vez, demuestra la existencia de alteraciones frontoejecutivas en estadios preclínicos de la SCA2, específicamente, a la memoria de trabajo. Es el primer estudio que muestra la alteración temprana de los movimientos oculares antisacádicos en sujetos presintomáticos de una forma de ataxia espinocerebelosa. No todos los presintomáticos de SCA2 mostraron síntomas autonómicos, teniendo en cuenta el cuestionario Scopa Aut. y la planilla de vaciamiento de estos datos respectivamente. Se diagnosticaron alteraciones urinarias en 21 sujetos (52.5%), seguidas de las digestivas en 15 (37.5%) y cardiovasculares en 6 (15.0%) casos y en menor proporción los trastornos pupilomotores y sexuales con iguales cifras, 3 (7.5%) personas. Esas alteraciones autonómicas, se manifiestan antes que las alteraciones cerebelosas, por lo cual se consideran de gran importancia en la evaluación fenotípica de los mismos. Por tanto, es de esperar que en los presintomáticos se estén produciendo cambios degenerativos precoces en esas estructuras, debido al efecto acumulativo de la ataxina 2 expandida. Por otro lado, la atrofia del cerebelo también puede mediar en el mecanismo fisiopatológico de varias de las alteraciones autonómicas que se diagnosticaron en los presintomáticos de SCA2, pues existe una degeneración de las células de Purkinje que se explica, en parte, por la liberación del control inhibitorio que ejerce ésta sobre dichos núcleos. Existieron variaciones del sueño en 35 (87.5%) casos y dentro de ellos se detectó como manifestación fundamental el insomnio y contracturas musculares dolorosas. Dentro de las principales alteraciones sensitivas, las parestesias fueron las más frecuentes en 26 (65.0%) presintomáticos, seguida de hipoestesia e hipoalgesia en 15 (37.5%) de igual forma y la apalestesia apareció, sólo en 2 (5.0%) casos. En 35 (87.5) pacientes se demostró que existían alteraciones cognitivas, fundamentalmente las de tipo frontoejecutivas manifestadas por el test de Stroop que se corresponde con los movimientos antisacádicos enlentecidos expuestos anteriormente. Se evidenció un

incremento significativo del tiempo de ejecución y del número de errores durante la tarea de conflicto, lo que exige un alto grado de atención selectiva, capacidad de inhibición de respuestas automáticas y velocidad de procesamiento de la información, funciones atribuidas a la corteza orbitofrontal y prefrontal medial. Los estudios de resonancia magnética en la SCA2 son escasos, sin embargo, coinciden con un patrón típico de una atrofia olivopontocerebelosa, por tanto predomina una atrofia cerebelosa difusa severa y del tallo cerebral, en ambos de marcada intensidad. Esa predominó en 16 (40.0%) sujetos, seguida de la atrofia cortical en 5 (12.5%). Se señala que no se reportaron pacientes con atrofia de tallo cerebral, lo que se debe a que el principal efecto patogénico de la ataxina 2 mutada se expresa en las neuronas Purkinje, localizadas en la corteza cerebelosa. Es importante señalar que a pesar de existir un alto porcentaje de individuos con atrofia cerebelosa, no se evidencian las manifestaciones cerebelosas, lo que puede ser explicado por dos razones fundamentales. Primero, es necesario aclarar que el nivel de sensibilidad de la IRM de 0,23 t es reducido en comparación con otros métodos imagenológicos, por lo que es posible que la técnica no sea capaz de detectar los cambios morfológicos incipientes en el tallo cerebral de los presintomáticos. Segundo, es conocido que el cerebelo tiene mayores capacidades de compensación fisiológica en comparación con el tallo cerebral, debido a la existencia de mecanismos de plasticidad neuronal, por tanto, hipotetizamos que en ambas estructuras la neurodegeneración se inicia muy relacionadamente, pero los cambios plásticos en el cerebelo ocultan por mayor tiempo las manifestaciones del síndrome cerebeloso, en comparación con las del tallo cerebral. Los elementos expuestos demuestran la importancia que tienen para desplegar acciones destinadas al programa de diagnóstico predictivo, el asesoramiento genético y la educación de las diferentes familias, así como estrategias de intervención y ensayos clínicos, brindando la posibilidad de desarrollar medidas terapéuticas preventivas en las regiones más afectadas y limitadas del país, para una mejor comprensión del curso de la enfermedad, la personalización de la atención médica, un adecuado enfoque terapéutico y por lo tanto una mejor calidad de vida.

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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>

10. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Sánchez Cruz G, Laffita Mesa JM, Almaguer Mederos L, Aguilera Rodríguez R. Caracterización integral de la ataxia espinocerebelosa 2 en Cuba y su aplicación en proyectos de intervención. *Rev Cub Salud Públ.* 2011; 37(3):230-44.
11. Velázquez Pérez L. Ataxia espinocerebelosa Tipo 2: diagnóstico, pronóstico y evolución. La Habana: Editorial ECIMED; 2012.
12. Velázquez Pérez L, Sánchez Cruz G, Santos Falcón N, Almaguer Mederos LE, Escalona Batallan K, Rodríguez Labrada R, et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neuroscien. Letters.* 2009; 454:157-60.
13. Velázquez-Pérez L, Voss U, Rodríguez-Labrada R, Auburger G, Canales Ochoa N, Sánchez Cruz G, et al. Sleep Disorders in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients *Neurodegenerative Dis.* 2011; 8:447-54.
14. 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.
15. Montes Brown J, Machado A, Estévez M, Carricarte C, Velázquez Pérez. L. Autonomic dysfunction in presymptomatic spinocerebellar ataxia type-2. *Acta Neurol Scand DOI.* 2011; 10.1111/j.1600-0404.01494.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Lastres-Becker I, Rub U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum*. 2008; 7: 115-24.
24. Christova P, Anderson JH, Gómez CM. Impaired eye movements in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol*. 2008; 65(4): 530-6.
25. Ludger-Schö LS, Linnemann C, Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum*. 2007; 6:1-6.
26. Velázquez PL. Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad. Holguín: Ediciones Holguín; 2008.
27. Boesch SM, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Höggl B, Poewe W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord*. 2006; 21(10):1751-4.
28. 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.

29. Rüb U, Seidel K, Özerden I, Gierga 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.
30. Matilla-Dueñas A. The highly heterogeneous spinocerebellar ataxias: from genes to targets for therapeutic intervention. *Cerebellum.* 2008; 7:97-100.
31. Farah MH. RNAi silencing in mouse models of neurodegenerative diseases. *Curr Drug Deliv.* 2007; 4(2):161-7.
32. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders: time for clinical translation? *J Clin Invest.* 2010; 120(1):29-40.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Sánchez Cruz G. Caracterización clínico-epidemiológica de enfermos y descendientes con riesgo de ataxia Espinocerebelosa tipo 2 en Cuba y su aplicación en proyectos de intervención. (Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas). 2010. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias "Carlos J. Finlay", Holguín.
37. Montes Brown, J. 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). 2011. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas.

38. Velázquez Sánchez, L. Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Diagnóstico, pronóstico y evolución. 3^a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2012.
39. Inagaki A, Iida A, Matsubara M, Inagaki H. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxia type 2: a study of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Neurol* 2005; 12:725–728.
40. 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.
41. 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.
42. Shakkottai VG, Paulson HL. Physiologic alterations in ataxia: channeling changes into novel therapies. *Arch Neurol.* 2009; 66(10):1196-201.
43. 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.
44. Velázquez-Pérez, L, Voss U, Rodríguez-Labrada R, Auburger G, Canales Ochoa N, Sánchez Cruz G, et al. Sleep Disorders in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients *Neurodegenerative Dis*, 2011; 8: 447–54
45. Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez, L, Canales Ochoa N, Galicia Polo L, Haro Valencia R, Sánchez Cruz G. Alteraciones ligeras del sueño de movimientos oculares rápidos en portadores presintomáticos del gen de la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. Holguín: CIRAH; 2010.