



Evaluación de la restauración neurológica en pacientes con ataxia SCA2 cubana

Julio César Rodríguez Díaz,*
C. Luis Velázquez Pérez,*
Gilberto Sánchez Cruz,*
Luis Almaguer Mederos,*
Dennis Almaguer Gotay,*
Julio César García Fernández,**
Roberto Rodríguez Labrada,*
Héctor Osvaldo Soto Garcés*

- * Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CI-RAH). Holguín Cuba.
** Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Holguín Cuba.

Solicitud de sobretiros:
Julio César Rodríguez
J. Departamento Neurorrehabilitación CIRAH.
roberto@ataxia.hlg.sld.cu
L. Departamento de Investigación en Ataxias Hereditarias
Dr. C. Luis Velázquez
ataxia@crystal.hlg.sld.cu
Holguín, Cuba.

RESUMEN

Las ataxias hereditarias representan un problema de salud en Cuba, específicamente en la provincia de Holguín donde se concentra más del 80% de los enfermos y familiares en riesgo. El 73% de los enfermos y el 76% de los descendientes en riesgo que viven en Cuba pertenecen a la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, del inglés *Spinocerebellar Ataxia Type 2*). La SCA2 se caracteriza por un síndrome cerebeloso con predominio de los trastornos de la coordinación, la marcha, el habla y los movimientos oculares sacádicos, así como una neuropatía periférica temprana.

Se realizaron programas enfocados a la rehabilitación motora, visual y cardíaca.

Se realizó un estudio con 96 pacientes. El ADN fue aislado de con el «DNA Isolation kit» (Puregene - Gentra Systems) a partir de leucocitos de sangre periférica. Fue realizada la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de la región con el segmento (CAG)_n del gen SCA2.

Los resultados del estadígrafo t de Student del análisis de varianza, en muestras pareadas, realizado a pacientes con SCA2 antes y después de la rehabilitación físico-motora, mostraron diferencias estadísticamente significativas para la variable integral de la maniobra de movimientos sacádicos y disidiadococinesia.

Se observó un incremento significativo en el porcentaje de los sujetos con valores de la integral menores o igual a 10.05 y una disminución de éstos para valores superiores a 47.54 después de la terapia de rehabilitación.

La mejoría experimentada desde el punto de vista clínico por los pacientes rehabilitados pudo relacionarse con la función del cerebelo en el aprendizaje motor, como ha sido demostrado en trabajos anteriores. Esto puede estar relacionado con fenómenos de neuroplasticidad a nivel del cerebelo.

PALABRAS CLAVE: Ataxia espinocerebelosa tipo 2, incoordinación disidiadococinesia, movimientos sacádicos, trastornos cardíacos, rehabilitación neurológica.

ABSTRACT

The Hereditary Ataxias represents a problem of health in Cuba, specifically in the province of Holguín where it concentrates more of 80% of the patients and relatives in risk. The 73% of the patients and 76% of the relatives are in risk that lives in Cuba. Belong to the spinocerebellous Ataxia Type 2 (SCA2, of the English *Spinocerebellar Ataxia Type 2*) SCA2 this Ataxia characterizes by a cerebellous syndrome with predominance of the upheavals of the coordination, the saccadic movements of the eyes, instability of walking, speech and ocular movements disorders, as well as an early peripheral neuropathy. The programs of rehabilitation focused to the motor, visual were made and cardiac too. This study includes 96 patients. The DNA he was isolated

of with the «DNA Isolation kit» (Puregene - Gentra Systems) from leukocytes of peripheral blood. The reaction chain of polymerase (PCR), the amplification of the region with segment (CAG) was made in gene SCA2. The statistical results were Student's *t*, analysis of the variance, in twin samples made to patients with SCA2 before and after the physical-motor rehabilitation, showed to statistically significant differences for the Integral variable of the maneuver of saccadic movements and dysdiadococinetic. The percentage of the subjects with smaller values is significant in relation to evaluation before and after. The results were observed or equal increase 10.05 and one diminution of these for values superior to 47.54 after the rehabilitation therapy. The improvement experienced from the clinical point of view by the rehabilitated patients could be related to the function of the cerebellum in the motor learning, since it has been demonstrated in previous works. This can be associated with phenomena of neuroplasticity at cerebellum level.

KEY WORDS: Spinocerebellar ataxia type 2, incoordination, dysdiadococinetic, saccadic movement, cardiac disorders, neurologic rehabilitation.

Plast & Rest Neurol
2008;7 (1): 13-18

INTRODUCCIÓN

Las ataxias hereditarias representan un problema de salud en Cuba, específicamente en la provincia de Holguín donde se concentra más del 80% de los enfermos y familiares en riesgo. Existen casi 10 mil personas pertenecientes a 168 familias con algún tipo de ataxia, de los cuales 757 están enfermas. Como promedio, anualmente enferman 35 personas, fallecen 20 enfermos y nacen 22 niños portadores de la mutación. En la provincia de Holguín se estima una población de unos 5,533 individuos enfermos o en riesgo de enfermar, los que representan el 0.53% de la población total. En esta región, por cada 200 habitantes existe un sujeto enfermo o con riesgo de enfermar de ataxias hereditarias.^(1,2)

El 73% de los enfermos y el 76% de los descendientes en riesgo que viven en Cuba pertenecen a la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, del inglés *Spinocerebellar Ataxia Type 2*), una de las 28 formas moleculares de ataxias autosómicas dominantes que actualmente se conocen. Este subtipo de SCA se produce por una expansión del trinucleótido CAG en el primer exón del gen SCA2, localizado en el brazo largo del cromosoma 12. Como consecuencia de esta mutación se produce una proteína poliglutamínica que adquiere propiedades tóxicas.⁽³⁾

La SCA2 se caracteriza por un síndrome cerebeloso con predominio de los trastornos de la coordinación, la marcha, el habla y los movimientos oculares sacádicos, así como una neuropatía periférica temprana.^(3,4) En el año 2001, Sánchez et al. identificaron un síndrome disautonómico en pacientes con SCA2, caracterizado por un estado de hiperreactividad simpática y alteraciones parasimpáticas.⁽⁵⁾ En enfermos cubanos con SCA2 se ha demostrado la presencia de marcadores de estrés oxidativo, lo que sugiere una disfunción en uno o varios mecanismos endógenos de protección antioxidante.⁽⁶⁾

Recientemente, en el año 2004, Velázquez et al. identificaron a la velocidad sacádica como la variable endofenotípica que mejor caracteriza a esta enfermedad, cuya disminu-

nución está significativamente controlada por el tamaño de la expansión de CAG.⁽⁷⁾

La neurorrehabilitación es la única estrategia terapéutica que en la actualidad se brinda a los sujetos enfermos de SCA2. Ésta tiene el objetivo de recuperar en parte las capacidades físicas, coordinativas y psicológicas que son deterioradas por la neurodegeneración asociada a esta enfermedad.

En el Centro de Ataxia de Holguín se aplica un Programa de Neurorrehabilitación Integral para las Ataxias Hereditarias, con el cual se han beneficiado más de 600 enfermos, en su mayoría portadores de la SCA2.^(8,9) Este programa se ha generalizado en la provincia de Holguín a los niveles comunitario y domiciliario. Actualmente se trabaja en su aplicación a sujetos presintomáticos portadores de la mutación, con el objetivo de retardar la edad de inicio y el curso evolutivo de la enfermedad.

Aunque actualmente se le concede una mayor importancia a la terapia rehabilitadora en el tratamiento de afecciones neurológicas, basados en las evidencias de la neuroplasticidad,^(10,11) no se cuenta con un sistema de evaluación objetivo del Programa de Neurorrehabilitación que se aplica en el Centro de Ataxia. Por tal razón, en este trabajo presentamos los resultados de un sistema de evaluación que permite comprobar cuantitativamente la restauración neurológica como efecto de la neurorrehabilitación de los pacientes con SCA2 tratados en nuestro centro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo transversal en 96 pacientes con diagnóstico clínico y molecular de SCA2 ingresados, previo consentimiento informado, en el Centro de Ataxia de Holguín, Cuba. Los sujetos se seleccionaron aleatoriamente, 34 del sexo femenino y 62 del masculino, con edades comprendidas entre 16 y 68 años (media de 39.3 años) y tiempo de evolución entre 1 y 21 años (promedio de 12.4 años).

Los pacientes fueron sometidos a una evaluación inicial previo inicio del ciclo de rehabilitación, el que se extendió

durante 8 semanas. Se realizaron sesiones diarias de 6 horas con ejercicios físicos, del habla, defectológicos y para la rehabilitación cognitiva. Se tuvieron en cuenta las potencialidades físicas individuales de cada paciente con el objetivo de dosificar correctamente la carga física y su duración. Al término de las 8 semanas se realizó la reevaluación final para cuantificar los efectos del programa de rehabilitación.

ESTUDIOS REALIZADOS

Cuantificación de la expansión poliglutamínica

El ADN fue aislado con el «DNA Isolation kit» (Puregene – Gentra Systems) a partir de leucocitos de sangre periférica. Fue realizada la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de la región con el segmento (CAG)_n del gen SCA2 usando los siguientes cebadores previamente publicados: DAN1 (5'-cgtgcgagccggtgtatggg-3', con fluorescencia Cy5) y UH10 (5'-ggcgacgctagaaggcgcct-3'). Las reacciones de PCR fueron realizadas en un Termociclo-9600 de la firma Perkin Elmer de acuerdo con el siguiente protocolo: 1 ciclo a 95 °C por 4 minutos, 35 ciclos a 94 °C por 1 minuto, 65 °C por 1 minuto y 72 °C por un minuto, y un último ciclo a 72 °C por 10 minutos, usando el kit «Ready to Go» (Amersham Pharmacia Biotech). Los tamaños de los productos de PCR fueron determinados por electroforesis en gel de poliacrilamida polimerizable por luz UV en un secuenciador automático ALFexpress II (Amersham Pharmacia Biotech) utilizando el SIZER de 50-500 pb como patrón externo de peso molecular, y los SIZER de 100 y 300 pares de bases como patrones internos de peso molecular. Para el control de la corrida electroforética y colección de datos se utilizó el software ALFwin Sequence Analyser 2.00, y para el análisis de datos y la estimación del tamaño de los alelos se utilizó el software AlleleLinks 1.00 (Amersham Pharmacia Biotech).

Escala clínica de Tinetti

Este instrumento, validado internacionalmente, se utilizó para evaluar los principales trastornos de la marcha y el equilibrio. Su puntuación total es de 28 puntos, 16 para el equilibrio y 12 para la marcha. A menor puntuación, mayor será el grado de afectación de dichas funciones. La misma se aplicó al inicio y final del tratamiento de rehabilitación.⁽¹²⁾

ESTUDIO DE NEUROLOGÍA CUANTITATIVA

Diadococinecia

Se evaluó la ejecución de movimientos rápidos, rítmicos y alternantes de supinación-pronación y viceversa de ambas manos, pidiéndose al investigado que se golpeará el muslo con las manos, alternando al golpear con la palma y el dorso.

Para realizar este examen se utilizó un programa computarizado y un par de guantes diseñados para el efecto, adaptables al tamaño de la mano del sujeto y con interruptores a nivel del dorso y de la palma de ambas manos. Los interruptores funcionaron como sensores capaces de detectar el contacto entre el dorso o la palma de la mano y la superficie que se golpeó. Para hacer este ejercicio a ritmo más o menos constante el sujeto se orientó por la señal sonora que proporcionaba la computadora a una frecuencia de 1 Hz. La prueba se realizó con los ojos abiertos.

Se midió el valor máximo y la desviación estándar (variabilidad) del tiempo que media entre un golpe y otro para cada mano, así como la Integral, que no es más que la suma de la diferencia al cuadrado de cada golpe respecto al promedio. Teniendo esto en cuenta, si el ejercicio es regular, con una periodicidad constante, la Integral tenderá a ser 0; si existen grandes diferencias, este resultado crecerá enormemente.

Estudio movimientos oculares sacádicos

El registro se realizó con electrodos de plata clorurados (electrodo activo en el canto externo derecho, referencia en el canto externo izquierdo) en un electronistagmógrafo (Otoscreen AC electronystagmograph) de 2 canales (Jaeger-Toennies, D-97204 Höchberg, Germany) con un filtraje de 0.02-70 Hz, sensibilidad de 200 µV/división, tiempo de análisis de 1,000 ms/división, frecuencia de muestreo de 200 Hz. Se obtuvieron 10 sácadas horizontales derechas e izquierdas. Se registraron sácadas a diferentes amplitudes (10o, 20o, 30o y 60o). Para el control de los artefactos se utilizó una calibración a 30 grados antes y después de cada registro.

El análisis de las sácadas se realizó mediante la obtención de la velocidad sacádica máxima de cada paciente, así como el promedio.

Determinación de la variabilidad de ritmo cardiaco

Se midió la presión arterial latido por latido y la variabilidad de la frecuencia cardiaca y los intervalos R-R durante la respiración espontánea y durante frecuencias respiratorias definidas y durante una maniobra Valsalva estandarizada, con el electrocardiógrafo PASEK. Se determinaron los parámetros dominantes de tiempo y frecuencia.

Determinación de la actividad de la glutatión-s-transferasa (GST)

Se extrajeron 10 ml de sangre venosa periférica en horas de la mañana, antes de ingerir alimentos. De cada muestra de sangre se extrajo el suero, en el que se determinó la actividad de la glutatión-s-transferasa según el método descrito por Habig.⁽¹³⁾ El estudio se realizó en el Laboratorio de Estrés Oxidativo del CIRAH.

Análisis estadístico

Todas las variables analizadas fueron incluidas en una base de datos en el Sistema Estadístico «Statistica for Windows» (Release 6.1, 2003). Se realizó análisis de varianza univariado (ANOVA) con Test de Separación de medias de Newman Keulls para las diferentes variables que evaluaron la restauración neurológica y se realizó una distribución de frecuencias simples de algunas de estas variables. También se realizó un análisis de correlación de Spearman entre las variables utilizadas para la evaluación de la restauración neurológica con las variables generales y moleculares. Se utilizó un nivel de significación $\alpha = 95\%$ ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Escala clínica de Tinetti

La comparación de medias de las variables de la escala de Tinetti, antes y después de la rehabilitación, demostró un incremento significativo del valor total de la misma ($p = 0.000$) posterior a la rehabilitación (Figura 1).

Evaluación de neurología cuantitativa (Diadococinesia)

Los resultados del estadígrafo t de Student del análisis de varianza, en muestras pareadas, realizado a pacientes con SCA2 antes y después de la rehabilitación físico-motora, mostraron diferencias estadísticamente significativas para la variable integral de la maniobra diadococinesia (Cuadro I).

Se observó un incremento significativo en el porcentaje de los sujetos con valores de la integral menores o igual a 10.05 y una disminución de éstos para valores superiores a 47.54 después de la terapia de rehabilitación.

Movimientos oculares sacádicos

El análisis de varianza de las latencias de los movimientos oculares sacádicos, antes y después de la rehabilitación, mostró cambios significativos en las latencias sacádicas. ($P = 0.001$) (Figura 2). No se observó mejoría en la velocidad ni en la desviación sacádica.

Variabilidad del ritmo cardiaco

Aunque se observó una ligera tendencia a la mejoría de este parámetro después del ciclo de rehabilitación, no se encontró significación estadística en la comparación de medias.

5. Variable bioquímica

La comparación de medias de la actividad de la GST en el suero evidenció un incremento significativo ($p = 0.010$) de la misma posterior a la rehabilitación (media de 0.000132 antes de rehabilitar y 0.000164 después) (Figura 3).

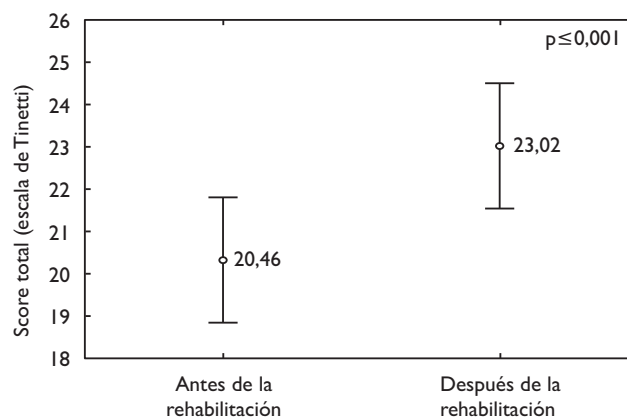


Figura 1. Comparación de medias del score total de la Escala de Tinetti en los enfermos antes y después de rehabilitarse.

Cuadro I. Resultados del análisis de varianza de la integral de neurología cuantitativa realizado en pacientes con SCA2 antes y después de la rehabilitación físico-motora

	Integral	
	Antes de la rehabilitación	Después de la rehabilitación
Media	131.58	76.09
Error estándar	23.29	13.33
t de Students	2.337	
p	0.023	

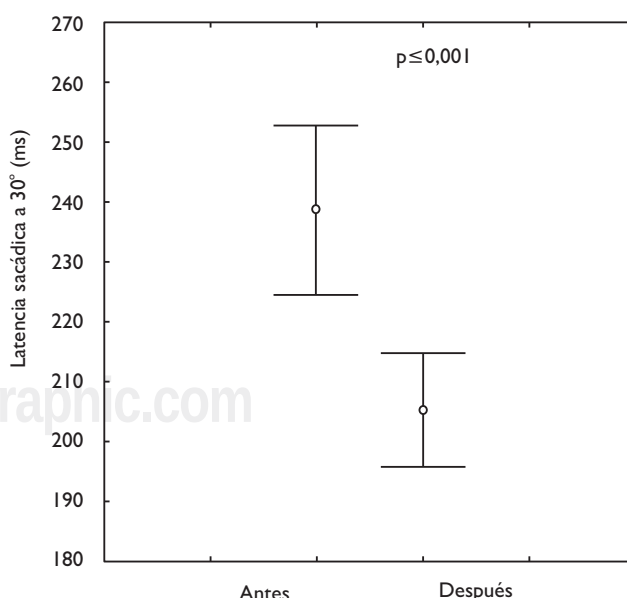


Figura 2. Disminución de la latencia sacádica en pacientes con SCA2 sometidos a un ciclo de re-rehabilitación.

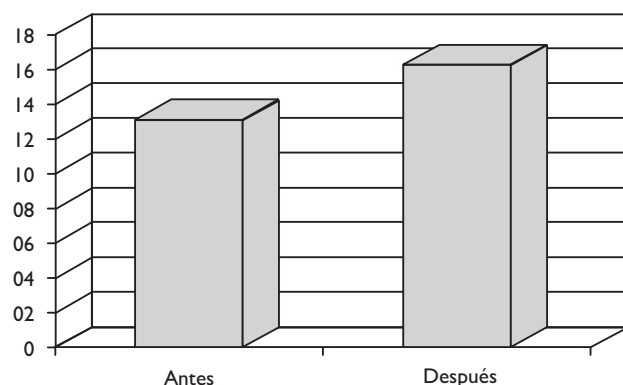


Figura 3. Incremento de la actividad enzimática de la GST en el suero de pacientes con SCA2 sometidos a un ciclo de rehabilitación.

DISCUSIÓN

En la medida que aumentan el tiempo de evolución, la descoordinación motora, los trastornos de la marcha y la estabilidad postural aumenta el grado de incapacidad de los enfermos. También en la medida que la enfermedad inicia más temprano o que el tiempo de evolución y el número de CAG son mayores se produce un incremento de los trastornos de la marcha y el equilibrio. La escala de Tinetti⁽¹²⁾ se usa para la evaluación de los trastornos motores de pacientes con trastornos del movimiento y el efecto de la rehabilitación en estas patologías; no obstante, en la bibliografía revisada no se encontraron reportes de haberse utilizado en la SCA2. De igual manera, esta escala permitió evaluar objetivamente el beneficio que la rehabilitación ejerció sobre los sistemas neuromusculares que regulan la marcha, la coordinación y el equilibrio en los enfermos de SCA2.

La mejoría experimentada desde el punto de vista clínico por los pacientes rehabilitados pudo relacionarse con la función del cerebelo en el aprendizaje motor, como ha sido demostrado en trabajos anteriores.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Esto puede estar relacionado con fenómenos de neuroplasticidad a nivel del cerebelo.

La identificación de variables electrofisiológicas como marcadores endofenotípicos preclínicos de la expresión clínica de la SCA2 constituye una investigación de gran importancia, debido a su aplicación en el asesoramiento genético de los familiares que optan por el diagnóstico presintomático; es la búsqueda de una variable respuesta sensible que permita evaluar la efectividad de la terapia y la selección de los enfermos o presintomáticos con factores moleculares.

El incremento de la latencia traduce un retardo en la iniciación del movimiento. Esta anomalía se produce debido a la lesión de las estructuras que intervienen en la generación de las sacadas; por ejemplo, se han detectado alteraciones de la latencia en lesiones frontales unilaterales de la corteza parietal posterior con aumento de las latencias de los sacádicos visualmente guiados, que son más pronunciadas en las lesiones del hemisferio derecho. Sin em-

bargo, las lesiones parietales también disminuyen la precisión de los sacádicos memorizados.⁽¹⁷⁻²⁷⁾

La disminución de la latencia sacádica en pacientes con SCA2 rehabilitados puede relacionarse con la modulación de las funciones corticales, fundamentalmente las frontoexecutivas, relacionadas con la atención, la concentración y la memoria.⁽¹⁷⁻²⁷⁾

La pérdida de la variabilidad del ritmo cardíaco en los pacientes con SCA2 es muy marcada,⁽²⁸⁾ la magnitud de esta afectación puede ser la causa por la que no observamos mejoría significativa en el mismo después de la rehabilitación.

Las enfermedades neurodegenerativas se asocian con el estrés oxidativo y la neurotoxicidad.^(29,30) Dentro de las enfermedades genéticas, específicamente en las ataxias, resultados recientes indican que la expansión de determinados genes puede alterar los sistemas antioxidantes y detoxificantes.⁽²⁹⁾ En el año 2002, Delgado et al.⁽⁶⁾ reportaron una disminución significativa de los niveles de GSH y un incremento de los niveles de MDA, un producto de la peroxidación lipídica, en el suero de un grupo de sujetos enfermos de SCA2 cubana comparada con un grupo control. Por otra parte, encontraron disminución significativa de la actividad específica de la GST en el suero y LCR de los pacientes con SCA2. Estos resultados indicaron una disminución de la capacidad de defensa ante el desbalance tóxico y oxidativo en estos enfermos.

Se conoce que el ejercicio intenso y agudo desencadena la producción excesiva de radicales libres, lo cual conduce al establecimiento del estado de stress oxidativo.⁽³¹⁾ Esta situación no se presenta ante ejercicios moderados correctamente dosificados y sistemáticos, como los que se aplican en el programa integral de rehabilitación de la SCA2.

En los pacientes rehabilitados se incrementa la actividad enzimática de la GST, por lo que es probable que la dosificación adecuada de la carga física esté potenciando la respuesta antioxidante enzimática.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que la rehabilitación neurológica mejora significativamente los principales signos clínicos de la SCA2, así como los mecanismos endógenos de la neuroprotección. El sistema de evaluación de la rehabilitación evidencia que las funciones que responden favorablemente al tratamiento son la marcha, el equilibrio, la coordinación, la estabilidad postural y las funciones frontoexecutivas.

REFERENCIAS

1. Velázquez PL, Santos FN, García R, Paneque HM, Hechavarría PR. Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana. *Rev Neurol* 2001;32:606-611.
2. Velázquez L, Santos FN, García R, Paneque HM, Medina HE, Hechavarría PR. Las ataxias hereditarias en Cuba. Aspectos

- históricos, epidemiológicos, clínicos, electrofisiológicos y de neurología cuantitativa. *Rev Neurol* 2001;32:71-76.
3. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S, Azzedine H, Ravaux L, Boland A et al. Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. *Ann Neurol* 2004;55(1):97-104.
4. Orozco DG, Nodarse FA, Cordovés R, Aurburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology* 1990;40(90):1369-1375.
5. Sánchez-Cruz G, Velázquez-Pérez L, Gómez-Peña L, Martínez-Góngora E, Castellano-Sánchez G, Santos-Falcón N. Manifestaciones disautonómicas en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 cubana. *Rev Neurol* 2001;33(5):428-434.
6. Delgado R, García JCC, Márquez L, Martínez I, Rodríguez Y, 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 Farmacia* 2002;36(1):50-52.
7. Velázquez-Pérez L, Seifried C, Santos-Falcón N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE et al. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 2004;56(3):444-447.
8. Paneque MH, Reynaldo AR, Velázquez-Pérez L, Santos FN, Miranda HE, Real PN et al. Ataxia espinocerebelosa tipo 2: una experiencia en la rehabilitación psicológica. *Rev Neurol* 2001;33 (11):1001-1005.
9. Pérez-Ávila I, Fernández-Vieitez JA, Martínez-Góngora E, Ochoa-Mastrapa R, Velázquez-Manresa MG. Efectos de un programa de ejercicios físicos sobre variables neurológicas cuantitativas en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 en estadio leve. *Rev Neurol* 2004;39(10):907-910.
10. Citri A, Malenka R. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacol Rev* 2008;33:18-41.
11. Pittenger C, Duman R. Stress, Depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol Rev* 2008;33:88-109.
12. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:119-126.
13. Habig WH, Pabst JJ, Jakoby WB. Glutathione S transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974;249(22):7130-7139.
14. Galen K. Opera Omnia. Leipzig Cnobloch 1821;3:637.
15. Klippel M, Durante G. Contribution a l'étude des affections nerveuses familiale et héréditaires. *Rev Med (Paris)* 1892;12:745-85.
16. Robinson F, Fuchs FR. The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:981-1004.
17. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983;33:1268-1275.
18. Beenen N, Büttner U, Lange HW. The diagnostic value of eye movement recording in patients with Huntington's disease and their offspring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;63:119-127.
19. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983;33:1268-1275.
20. Pierrot-Deseilligny C. Contrôle cortical des saccades. *Rev Neurol* 1989;145:596-604.
21. Ikeda Y, Noda H, Sugita S. Olivocerebellar and cerebellolary connections of the oculomotor region of the fastigial nucleus in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1989;284:463-488.
22. Fujikado T, Noda H. Saccadic eye movements evoked by microstimulations of lobule VII of the cerebellar vermis of macaque monkeys. *J Physiol (Lond)* 1987;394:573-594.
23. McElligot JG, Keller EL. Cerebellar vermis involvement in monkey saccadic eye movements: Microstimulation. *Exp Neurol* 1984;86:543-558.
24. Brigell MG, Goodwin JA, Lorange R. Saccadic latency as a measure of afferent visual conduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1331-1338.
25. Ohya T, Norez WL, Murphy M, Mauk MD. What the cerebellum computes. *TRENDS in Neurosciences* 2003;26(4):222-227.
26. Ramat S, John R, Zee DS, Optica L. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain* 2007;130:10-35.
27. Soong BW, Link KP. Correlation of peripheral nerve fiber loss and trinucleotide repeats in Machado-Joseph disease. *Can J Neurol Sci* 1998;25(1):59-63.
28. Velázquez L. Variabilidad del ritmo cardíaco y respuesta simpática de la piel en enfermos de ataxia espinocerebelosa tipo 2. En: Velázquez L, editor. *Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad*. Ediciones Holguín, Holguín 2006:193-206.
29. Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:161-170.
30. Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial myotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
31. Fernanda M. Radicales libres, estrés oxidativo y ejercicio. *Revista Digital Buenos Aires* 2003:66.