

# Manifestaciones disautonómicas en sujetos presintomáticos y enfermos de ataxia espinocerebelosa tipo 2

Montes Brown Julio,\* Estévez Báez Mario,\*\* Almaguer Medero LE\*\*\*

\* Especialista de 2do. Grado en Neurofisiología Clínica. Hospital General "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas. Cuba. \*\* Dr. en Ciencias Médicas. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana. Cuba. \*\*\* Dr. en Ciencias Biológicas. Dpto. Neurobiología Molecular. Clínica Cubana para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.

Revista Mexicana de Neurociencia

Marzo-Abril, 2011; 12(2): 76-81

## INTRODUCCIÓN

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas clínicas y genéticamente heterogéneas, caracterizadas por una ataxia progresiva asociada a otros signos neurológicos y causada por una degeneración progresiva del cerebelo, del tallo cerebral y la médula espinal.<sup>1,2</sup> Hasta la fecha han sido identificadas al menos 30 formas moleculares diferentes de ataxias espinocerebelosas (SCA por sus siglas en inglés: *Spinocerebellar Ataxia*).<sup>3</sup> En el norte del oriente cubano, la SCA2 alcanza la más elevada tasa de incidencia y de prevalencia a nivel mundial, habiéndose estimado la existencia de más de 7,000 descendientes en riesgo y de más de 750 individuos afectados vivos.<sup>4</sup>

El cuadro clínico y las alteraciones electrofisiológicas somáticas de las SCA2 han sido ampliamente descritos.<sup>1-5</sup> Se han realizando esfuerzos para cuantificar y evaluar de manera objetiva al sistema somático,<sup>6,7</sup> es el caso del ICARS (por sus siglas en inglés: "*International Cooperative Ataxia Rating Scale*").<sup>8</sup> Sin embargo, no ha ocurrido lo mismo con la exploración del sistema nervioso autónomo (SNA); para el que se ha implementado como herramienta la Escala de Síntomas Autonómicos en la Enfermedad de Parkinson (SCOPA-AUT; *Scales for Outcomes in Parkinson's disease*),<sup>9</sup> que permite cuantificar las alteraciones disautonómicas en un grupo de órganos y sistemas sobre la que ejerce su influencia reguladora el SNA, considerando sobre todo la frecuencia de sus síntomas. Posterior al desarrollo de esta investigación, se publicó una versión validada para la evalua-

## RESUMEN

**Introducción:** Los enfermos de ataxia espinocerebelosa tipo 2 (E-SCA2) manifiestan a menudo trastornos del sistema nervioso autónomo (SNA). Aún no está bien definido si estos pacientes presentan alteraciones del SNA durante la fase presintomática de la enfermedad (PS-SCA2). **Objetivo:** Determinar la presencia de disfunción autonómica en los sujetos PS-SCA2 y E-SCA2. Nuestra hipótesis es que los sujetos portadores de la mutación SCA2 presentan mayor frecuencia de síntomas que sus controles sanos. **Pacientes y métodos:** A 97 E-SCA2 y 48 PS-SCA2 molecularmente diagnosticados se les exploró la presencia de síntomas autonómicos mediante la escala SCOPA-AUT. Los indicadores considerados fueron comparados con un grupo de sujetos controles pareado por edad y sexo ( $p < 0.05$ ). **Resultados:** Los pacientes y sujetos presintomáticos mostraron mayor frecuencia y severidad de síntomas disautonómicos que el grupo control, con predominio de los síntomas relacionados con el sistema urinario (39.7%) y gastrointestinal (30.6%), donde el estreñimiento (19.3%) y la poliaquiuria (17.7%) fueron más frecuentes en los PS-SCA2, y la poliaquiuria (19%), nicturia (12.7%) y disfagia (12.1%) en los E-SCA2. Veintitrés (47.9%) PS-SCA2 y 32 (33%) E-SCA2 no mostraron síntomas autonómicos. Se encontraron correlaciones

## Disautonomic features in presymptomatic subjects and patients with type 2 spinocerebellar ataxia

### ABSTRACT

**Background:** Patients with type 2 spinocerebellar ataxias (E-SCA2) frequently complaint about symptoms of the autonomous nervous system (ANS). Nowadays, it is not clear if these patients present abnormalities in the regulation of the ANS during the presymptomatic stage of the disease (PS-SCA2). **Objective:** To determine the presence of autonomic dysfunction in E-SCA2 and PS-SCA2. We hypothesized that the rate of autonomic symptoms in carriers of the SCA2-gene mutation is higher than in healthy control subjects. **Patients and methods:** Ninety seven E-SCA2 and forty eight PS-SCA2 genetically diagnosed patients were assessed using the standardized clinical autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA-AUT). The markers were compared with healthy subjects, similar in age and sex. **Results:** The patients and PS-SCA2 showed an increase in the rate and severity of the disautonomic symptoms than those of the control group, predominating symptoms related to the urinary (39.7%) and gastrointestinal (30.6%) system; where constipation (19.3%) and pollakiuria (17.7%) were frequent in PS-SCA2 and pollakiuria (19%),

marginales, pero significativas ( $< 0.35$ ) entre la calificación total de SCOPA-AUT, el CAG, la escala motora (ICARS) y el tiempo de evolución de la enfermedad. **Conclusiones:** Los portadores de la mutación para la SCA2 presentan síntomas disautonómicos progresivos desde su etapa presintomática. Este es el primer informe que muestra disfunción autonómica en sujetos PS-SCA2.

**Palabras clave:** Presintomático, ataxia espinocerebelosa tipo 2, SCA2, disfunción autonómica.

nicturia (12.7%) and dysphagia (12.1%) in E-SCA2 group. No symptoms were reported by 23 (47.9%) PS-SCA2 and 32 (33%) E-SCA2. A weak but significant correlation ( $< 0.35$ ) were found between the total score of SCOPA-AUT and CAG, the motor scale (ICARS) and illness duration. **Conclusion:** The carries of the SCA2-gen mutation shows progressive symptoms from the presymptomatic stage. This is the first report that shows clinical autonomic dysfunction in PS-SCA2 subjects.

**Key words:** Presymptomatic, type 2 spinocerebellar ataxia, SCA2, dysautonomic, autonomic dysfunction.

ción de la función autonómica en lengua castellana<sup>10</sup> a partir de la propuesta de Low, et al.<sup>11</sup>

Existen escasos reportes sobre la exploración clínica de los trastornos disautonómicos en los estadios iniciales y en enfermos con SCA molecularmente diagnosticados.<sup>12-14</sup> Sánchez, et al. (2001), informaron la presencia de manifestaciones disautonómicas centrales y periféricas en 21 enfermos de SCA2 en estadios severos.<sup>15</sup> Más recientemente se han descrito síntomas disautonómicos en la SCA1, SCA2 y SCA3 que fueron confirmados por estudios neurofisiológicos.<sup>14,16,17</sup> Estas investigaciones no han utilizado herramientas cuantitativas estandarizadas que permitan las comparaciones entre estudios y la evaluación de la severidad del cuadro clínico, información que tiene particular importancia pues permitiría: seguir el curso de la enfermedad, realizar diagnósticos oportunos y evaluar los posibles efectos de los actuales y futuros ensayos terapéuticos.

En este contexto, nuestra primera aproximación a este problema está dirigida a caracterizar el comportamiento de las manifestaciones autonómicas en sujetos presintomáticos y enfermos de SCA2, comparados con un grupo de sujetos sanos.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo, transversal, en una muestra no probabilística de 48 presintomáticos (PS-SCA2) y 97 enfermos de SCA2 (E-SCA2) con el diagnóstico clínico y molecular de ataxia espinocerebelosa tipo 2 con diferentes grados de discapacidad motora, que acudieron a la Clínica de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias de la provincia de Holguín, Cuba.

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios básicos definidos para la SCA2 en

Cuba.<sup>18</sup> Los PS-SCA2 y E-SCA2 representaron a las últimas tres generaciones de 30 familias, dispersas en seis provincias del país. Para la inclusión de los sujetos, se cumplimentó el criterio de voluntariedad de los mismos, su consentimiento informado, no estar padeciendo de alguna otra enfermedad o estar ingiriendo medicamentos con influencia sobre el SNA.

El grupo de controles estuvo conformado por sujetos del mismo género y de edades similares a los integrantes de los grupos de PS-SCA2 y E-SCA2.

## MÉTODO Y TÉCNICA

Los tres grupos se sometieron a un análisis de los síntomas sugerentes de disfunción del sistema nervioso autónomo, que se realizó mediante la SCOPA-AUT,<sup>9</sup> con el objetivo de determinar la severidad clínica de las alteraciones autonómicas. El cuestionario fue aplicado por el primer autor y aborda 23 interrogantes que exploran seis regiones corporales:

- Sistema gastrointestinal (siete ítems).
- Sistema urinario (seis ítems).
- Sistema cardiovascular (tres ítems).
- Sistema termorregulador (cuatro ítems).
- Reflejo pupilomotor (un ítem)
- Esfera sexual (dos ítems).

Se enfatizó en la comprensión de las preguntas y la frecuencia de las manifestaciones disautonómicas referidas, que fueron graduadas de cero a 3 puntos según los síntomas estuvieran:

- **Ausentes:** Ausencia del síntoma durante la semana y el mes.
- **A veces:** Al menos dos veces a la semana por más de una semana y calificado como síntomas ligeros.
- **Regularmente:** Tres veces por semana durante dos semanas o más y calificado como moderado.

- **Frecuentes:** Más de tres veces por semana por más de una semana, calificado como grave.

Cada interrogante estaba referida al último mes, con excepción del síncope al que se refiere a los últimos seis meses. Cada ítem puntúa de 0 (nunca) a 3 (frecuentemente). La puntuación total osciló de 0 (normal) a 69 (grave).

### Estadística

La proporción de cada síntoma, aparato o sistemas analizados fueron comparado mediante la prueba Ji-cuadrada ( $\chi^2$ ). El contraste entre las edades se estableció mediante la test de *Student* para muestras independientes. Para evaluar estadísticamente las correlaciones se utilizó el test no paramétrico de *Spearman*. Fue utilizado el paquete estadístico Statistica 8.0, con un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Todos los pacientes contaron con evidencias clínicas y moleculares que confirmaron la existencia de la SCA2. En la [tabla 1](#) se muestran los datos demográficos de los grupos estudiados. No hubo diferencia significativa en el género, ni la edad entre los grupos. De 97 sujetos sanos, utilizados como controles, nueve (9.3%), tres mujeres y seis hombres, presentaron algún síntoma autonómico: tres digestiones lentas ocasionales, cuatro con estreñimiento, dos mareos a la ortostasia y uno con dificultad para la erección. Veinticinco PS-SCA2 (52.08%) y 65 (67%) E-SCA2 presentaron algún síntoma disautonómico incluidos en algunas de las esferas exploradas según

SCOPA-AUT.<sup>6</sup> La distribución de los síntomas por los sistemas explorados no mostró diferencias entre los PS-SCA2 y E-SCA2, con excepción de disminución de las manifestaciones cardiovasculares (2.5%) e incremento de las disfunciones sexuales en el grupo de enfermos (12.0%) ([Tabla 2](#)).

En la [tabla 3](#) se muestran, para ambos grupos de estudios, las distribuciones de las frecuencias de los síntomas en función de su aparición (eje de las ordenadas) y en función de su intensidad (eje de las abscisas). Resalta el predominio de síntomas renales y gastrointestinales, donde el estreñimiento (19.3% vs. 22%) y la poliaquiuria (17% vs. 19%) fueron los síntomas más frecuentes. Predominaron los síntomas clasificados como "moderados", tanto en los presintomáticos (51.6%) como en los enfermos (54%). Se determinó en los E-SCA2 un incremento relativo de los síntomas clasificados como "grave" (23.2%) en relación con el grupo de sujetos PS-SCA2 (17.7%) ( $P < 0.000$ ).

En general, la proporción del número de síntomas presentes entre presintomáticos y enfermos, no mostraron diferencias significativas ([Tabla 4](#)). Sin embargo, el análisis del número de síntomas observados muestra que 64% de los PS-SCA2 presentaron uno o dos síntomas comparado con 46% de los E-SCA2, mientras que la presencia de tres o más síntomas se observó en 36% de los PS-SCA2 comparado con 50.9% de los E-SCA2.

Los niveles de correlaciones no paramétrica (Spearman "r"), entre los indicadores clínicos considerados, muestran correlaciones marginales, siendo positiva para la puntuación total del SCOPA-AUT con el CAG (0.27), el tiempo de evolución (TE) (0.32) y el ICARS (0.34) y negativa con la edad de inicio (EI) (-0.26).

**Tabla 1**  
Datos demográficos de los grupos estudiados

Índices	Control n = 97	PS-SCA2 n = 48	E-SCA2 n = 97
Edad (años)	38.6 ± 9.4	37.44 ± 10.6*	40.03 ± 10.1*
Hombres/Mujeres	67/34	15/33	63/34
Edad de inicio (años)	-	-	27.9 ± 8.9
Tiempo de evolución	-	-	11.3 ± 5.8
CAG (ua)	-	36.39 ± 2.6	40.7 ± 3.3 <sup>†</sup>
ICARS	-	-	48.5 ± 19.2
SCOPA-AUT	1.5 ± 4.9	4.9 ± 4.7 **	6.1 ± 5.4 **
Familias	-	11	19

**CAG:** Longitud de la cadena poliglutamínica expandida de citosina, adenina y guanina. **ua:** Unidades adimensionales. **ICARS:** Valor obtenido respecto a la escala clínica para la evaluación de signos motores de ataxia hereditaria. **SCOPA-AUT:** Valor obtenido respecto a la escala clínica para la evaluación de síntomas autonómicos. **PS-SCA2:** Presintomáticos para la SCA2. **E-SCA2:** Enfermos de SCA2. \*P = NS (no significativo respecto al grupo control). \*\*P < 0.001 (comparación mediante la prueba t-Student con el grupo control). <sup>†</sup> p < 0.05 comparado con el grupo de PS-SCA2.

**Tabla 2**  
Comparación de las distribuciones de síntomas autonómicos según la escala SCOPA-AUT en cada grupo de estudio

Sistema	PS-SCA2 n = 48	E-SCA2 n = 97	p
Gastrointestinal	19 [30.6]	61 [30.6]	0.08
Urinario	22 [35.5]	79 [39.7]	0.00
Cardiovascular	7 [11.3]	5 [2.5]	0.05
Termorregulador	7 [11.3]	21 [10.5]	0.31
Pupílo motor	2 [3.2]	9 [4.5]	0.27
Sexual	5 [8]	24 [12.0]	0.04
Total	62 [100]	199 [100]	

**PS-SCA2:** Grupo de presintomáticos de SCA2. **E-SCA2:** Grupo de enfermos de SCA2. [ ] por ciento de síntomas autonómicos respecto al total del grupo.  
**P:** Valor obtenido de la comparación con la prueba  $\chi^2$ .

**Tabla 3**  
Distribución de los síntomas autonómicos considerando su intensidad (abscisa) y frecuencia de aparición (ordenadas) en sujetos presintomáticos (PS) y enfermos (E) de SCA2

Síntomas	Ligero		Moderado		Grave		Total	
	PS	E	PS	E	PS	E	PS	E
Disfagia	-	19	-	4	-	-	-	23 [11.6]
Sialorrea	-	-	-	-	-	1	-	1 [0.5]
Digestiones lentas	2	-	2	12	1	3	5 [8.1]	15 [7.5]
Estreñimiento	-	5	8	5	4	12	12 [19.4]	22 [11.1]
Incontinencia rectal	-	-	1	-	1	-	2 [3.2]	-
Tono esfínter vesical	2	5	4	10	-	4	6 [9.7]	19 [9.5]
Poliaquiuria	-	2	9	24	2	10	11 [17.7]	36 [18.1]
Nicturia	-	-	3	14	2	10	5 [8.1]	24 [12.1]
Hipotensión ortostática	1	-	5	4	1	1	7 [11.3]	5 [2.5]
Hiperhidrosis	2	1	-	8	-	3	2 [3.2]	12 [6.0]
Intolerancia al frío	2	2	-	-	-	1	2 [3.2]	3 [1.5]
Intolerancia al calor	3	5	-	-	-	1	3 [4.8]	6 [3.0]
Respuesta pupilar	2	3	-	5	-	1	2 [3.2]	9 [4.5]
Impotencia/orgasmo	3	1	-	12	-	4	3 [4.8]	17 [8.5]
Eyacuación/vagina seca	2	-	-	4	-	3	2 [3.2]	7 [3.5]
Total	19 [30.6]	43 [22.7]	32 [51.6]	102 [54]	11 [17.7]	54 [23.3]	62 [100]	199 [100]

**Ligero:** Al menos una vez a la semana por más de una semana. **Moderado:** Al menos dos veces por semana durante dos semanas o más. **Grave:** Más de tres veces por semana por más de una semana. [ ]: Por ciento respecto al total de síntomas.

Se observó un comportamiento similar entre el ICARS vs. CAG (0.31), vs. EI (-0.25) y vs. TE (0.59).

## DISCUSIÓN

Esta investigación estuvo diseñada para conocer el comportamiento de las principales manifestaciones clínicas por disfunción del SNA referidas por sujetos presintomáticos y enfermos de SCA2, con afectación genética debidamente comprobada en ambos casos y sus relaciones con algunas variables clínicas de interés. Los principales resultados fueron:

- La presencia de síntomas autonómicos en 65 (67%) E-SCA2, en las que algunos sistemas funcionales no mostraron diferencias respecto al grupo de 25 (52.1%) PS-SCA2.
- Predominio de las manifestaciones autonómicas del sistema renal y gastrointestinal en ambos grupos de estudios.
- Las relaciones significativas entre la puntuación total del SCOPA-AUT y el CAG, ICARS y el tiempo de evolución (TE).

Éste es el primer estudio del que tengamos conocimiento, que aborde el entorno clínico del SNA de un

**Tabla 4**  
**Total de síntomas autonómicos por cada sujeto presintomático y enfermo de SCA2**

Síntomas por paciente (n)	PS-SCA2 n = 25	E-SCA2 n = 65	p
1	5 [20]	15 [23]	0.75
2	11 [44]	15 [23]	0.01
3	2 [8]	12 [18.5]	0.22
4	4 [16]	11 [16.9]	0.91
≥ 5	3 [12]	12 [15.5]	0.46
Total	25 [100]	65 [100]	-

Acrónimos ídem a la tabla 2. **p**: Valor obtenido de la comparación con la prueba  $\chi^2$ .

grupo de sujetos presintomáticos y enfermos portadores de la mutación SCA2. Otros investigadores han utilizado diferentes escalas clínicas para caracterizar y evaluar al SNA en varias enfermedades neurodegenerativas, entre las que se destacan la enfermedad de Parkinson (EP),<sup>13,19</sup> la atrofia multisistémica,<sup>13</sup> la no menos frecuente enfermedad de Huntington y más recientemente las SCA.<sup>14-17</sup> Sin embargo, esas escalas presentan gran diversidad de signos y síntomas disautonómicos a explorar, por lo que limitan las posibilidades de realizar comparaciones ínter-individuos, con entidades nosológicamente similares, ni permiten seguir el curso progresivo de la enfermedad.

Los síntomas autonómicos, referidos en el grupo de enfermos, han sido publicados por otros autores,<sup>14-17</sup> aunque en proporciones mucho mayores; probablemente debido a los escasos pacientes explorados, homogeneidad de la muestra, o la severidad de la discapacidad funcional de los enfermos estudiados. Además, estos autores no informan sujetos sin manifestaciones autonómicas; que en nuestros casos alcanzó los 23 (47.9%) presintomáticos y 32 (33%) enfermos. Recientemente, Netravathi, et al., en un grupo molecularmente heterogéneo de SCA, sólo encontraron un paciente con síntoma autonómico (hiperhidrosis), portador de una neuropatía cardiovascular grave.<sup>20</sup>

En nuestro resultado no se evidenció diferencias entre los presintomáticos y enfermos, cuando aplicamos la prueba  $\chi^2$  entre las proporciones de los síntomas autonómicos distribuidos por sistemas; aunque el porcentaje de síntomas calificados como graves se incrementó en el grupo de enfermos. El predominio de los síntomas urinarios y gastrointestinales en los presintomáticos, sostiene la precocidad de las manifestaciones autonómicas sobre las motoras. En reportes previos también

se destaca el protagonismo de las manifestaciones urinarias e intestinales en las SCA.<sup>14-16</sup>

El amplio espectro de síntomas y signos con los que se presentan las enfermedades disautonómicas, motivadas por una hipo o hiperfunción de sus estructuras anátomo-funcionales,<sup>21</sup> se observó en los casos presintomáticos y enfermos de SCA2. Ambos grupos de SCA2 mostraron una diversidad de síntomas distribuidos en toda la topografía del SNA, relacionados en su mayoría con una hipofunción parasimpática; sin embargo, fue notable la escasez de manifestaciones cardiovasculares (mareo postural), sobre todo la ausencia de síncope en comparación con otros reportes.<sup>15</sup> Si bien la clínica autonómica, por sí sola, no descarta compromiso del sistema simpático, éste parece estar menos comprometido que el parasimpático, al menos en las primeras etapas de la enfermedad.

Las conocidas relaciones del ICAR vs. CAG, EI y TE, observadas en las enfermedades poliglutámicas autonómicas dominantes; aunque más débiles, se mantuvieron con el SCOPA-AUT. Estas características clínicas pueden ser consideradas como potenciales factores de riesgo para determinar la presencia de manifestaciones autonómicas en la SCA2. Estos resultados sostienen que el deterioro progresivo del sistema somático motor y sensorial en las SCA2, está asociado a un evidente cuadro de síntomas autonómicos, que se acentúa desde la etapa presintomática de la enfermedad, sin incremento significativo del número de síntomas al pasar a la fase motora de la enfermedad.

Las evaluaciones clínicas de forma aislada son insuficientes para establecer el diagnóstico de neuropatía autonómica,<sup>22</sup> más aun cuando sus síntomas son escasos. En estudios anteriores se ha demostrado la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) en pacientes de SCA2,<sup>23</sup> por lo



que los síntomas disautonómico en sujetos con factores de riesgo genético en la SCA2 debería tenerse presente, para considerar la utilización de medios diagnósticos específicos y sensibles.

En resumen, los resultados expuestos sugieren que los portadores de la mutación de SCA2, suelen presentar síntomas de disfunción autonómicas, por lo cual se justifican los estudios funcionales empleando las técnicas fisiológicas establecidas para ello,<sup>24-26</sup> buscando la presencia de NACv que pudiese constituir un signo de afectación temprana de la enfermedad en estos sujetos. De esta forma, se abre el camino para una mejor comprensión del curso de la enfermedad y de la personalización de la atención médica de esta población de individuos.

## REFERENCIAS

- Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C. 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(5): 727-33.
- Klockgether T. Ataxias. Diagnostic procedure and treatment. *Nervenarzt* 2005; 76(10): 1275-83.
- Dur A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885-94.
- Velázquez L, Sánchez G, Santos N, Almaguer L, Escalona K, Rodríguez R, et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neuroscience Letter* 2009; 454: 157-60.
- Velázquez-Pérez L, Sánchez-Cruz G, Canales-Ochoa N, Rodríguez-Labrada R, Rodríguez-Díaz J, Almaguer-Mederos L, et al. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci* 2007; 263: 158-64.
- Velazquez PL, Seifried C, Santos-Falcon N, Abele M, Ziemann U. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol*. 2004; 56: 444-7.
- Velázquez PL, Medina EE. Caracterización electrofisiológica en familiares asintomáticos de enfermos con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol* 1998; 27: 921-6.
- Trouillas PTT, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wesse K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 1997; 145: 205-11.
- Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Jacobus J, Hilten V. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *The Movement Disorders*. 2004; 19(11): 1306-12.
- Martí-Martínez S, Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Turpín-Fenoll L, Martín-Estefanía C, Leiva-Santana C. Versión española del test perfil de síntomas autonómicos. *Rev Neurol* 2009; 49(11): 577-80.
- Suárez G, Opfer-Gehrking T, Offord K, Atkinson E, O'Brien P, Low P. The Autonomic Symptom Profile. A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; 52: 523-8.
- Kuriyama N, Mizuno T, Lida A, Watanabe Y, Nakagawa M. Autonomic nervous evaluation in the early stage of olivopontocerebellar atrophy. *Auton Neurosci* 2005; 123: 87-93.
- Kuroiwa Y, Shimada Y, Toyokura Y. Postural hypotension and low R-R interval variability in parkinsonism, spinocerebellar degeneration, and Shy-Drager syndrome. *Neurology* 1983; 33(4): 463-7.
- Yeh T, Lu CS, Wu Chou YH, Chong CC, Wu T, Han NH. Autonomic Dysfunction in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 630-6.
- Sanchez-Cruz G, Velazquez-Perez L, Gomez-Pena L, Martinez-Gongora E, Castellano-Sanchez G, Santos-Falcon N. Dysautonomic features in patients with Cuban type 2 spinocerebellar ataxia. *Rev Neurol* 2001; 33(5): 428-33.
- Pradhan C, Yashavantha BS, Pal PK, Sathyaprabha TN. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand* 2007; 117: 337-42.
- De Joanna G, De Rosa A, 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.
- Orozco D, Nodarse FA, Cordovés SR, Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology* 1990; 40: 1369-75.
- Oka H, Yoshioka M, Onouchi K MM, Mochio S, Suzuk Mi, Hirai T, et al. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 2425-32.
- Netravathi M, Sathyaprabha TN, Jayalaxmi K, Datta P, Nirmala M, Pal PK. A comparative study of cardiac dysautonomia in autosomal dominant spinocerebellar ataxias and idiopathic sporadic ataxias. *Acta Neurol Scand* 2009; 120(3): 204-9.
- Low PA, Ångström JW. Trastorno del Sistema Nervioso Autónomo. En: Harrison Principios de Medicina Interna. Mexico: McGraw Hill; 2006, p. 2673-9.
- Boulton A, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-62.
- 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, DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01320.x.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8(5): 491-8.
- Vinick A, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-97.
- Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 748-52.



**Correspondencia:** Dr. Julio Montes Brown.  
Hospital Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna.  
Av. 2 de Diciembre No. 1.  
C.P. 75100. Las Tunas.  
Correo electrónico: montes@cucalambe.ltu.sld.cu