



Artículo original

Factores asociados al deterioro motor en pacientes con ataxia espinocerebelosa

Associated factors with motor impairment in patients with spinocerebellar ataxia

Larry Medina Hernández,^{*,‡,§} Marbelys Guevara Rodríguez,^{*,‡,¶}
María Ofelia Hernández Oliver,^{*,¶} Bettys Bell Bosch Rodríguez^{*,‡,**}

* Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.

‡ Servicio de Neurología.

§ Doctor en Medicina. Especialista en Primer Grado de Neurología. Profesor Instructor. ORCID: 0000-0002-3356-4254

¶ Doctora en Medicina. Especialista en Primer Grado de Neurología. Profesora Asistente. ORCID: 0000-0001-8860-3479

¶ Doctora en Medicina. Especialista en Segundo Grado de Neurología. Profesora Asistente. Servicio de Neurología, Hospital Pediátrico José Luis Miranda, Villa Clara, Cuba. ORCID: 0000-0001-8322-2503

** Doctora en Medicina. Residente de Neurología. ORCID: 0000-0002-1362-2330

Citar como: Medina HL, Guevara RM, Hernández OMO, Bosch RBB. Factores asociados al deterioro motor en pacientes con ataxia espinocerebelosa. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2024; 52 (2-3): 49-54. <https://dx.doi.org/10.35366/122633>

RESUMEN

Introducción: las ataxias espinocerebelosas (ScAs) son enfermedades neurodegenerativas, progresivas, invalidantes y mortales, se caracterizan por gran heterogeneidad clínica y molecular. **Objetivo:** determinar factores epidemiológicos y clínicos asociados al deterioro motor en pacientes con ScAs. **Material y métodos:** estudio observacional, analítico, transversal en 23 pacientes con diagnóstico de ScAs, en la provincia de Villa Clara, Cuba, durante septiembre-2019 y marzo-2021. Se aplicó la encuesta epidemiológica para sujetos con ataxia. Para la evaluación clínica se utilizó la *Scale for the Assessment and Rating of Ataxias* (SARA). Se realizó el análisis estadístico descriptivo para cada variable de estudio, en una distribución de frecuencias. Para comparar medias correspondientes a dos grupos independientes de una variable se utilizaron pruebas no paramétricas. Los datos se procesaron en SPSS v.22 para Windows. **Resultados:** la media de puntuación en SARA $\pm$ desviación estándar (DE), fue de 24.93 ± 14.25 en mujeres; 22.50 ± 11.19 en hombres; 28.20 ± 15.27 en pacientes no blancos y 22.94 ± 12.62 en blancos. El análisis con ANOVA, indicó valores de puntuación media en SARA $\pm$ DE superiores para pacientes con edad de las primeras manifestaciones a los 10 años o antes (32.50 ± 14.34), pacientes con ScA2 (35.00 ± 00.00) y ScA3 (20.33 ± 15.31) y enfermos con más de 30 años de evolución. Los valores de la media del puntaje en SARA resultaron significativamente diferentes entre pacientes en distintas etapas clínicas (p

ABSTRACT

Introduction: spinocerebellar ataxias (ScAs) are neurodegenerative, progressive, disabling and fatal diseases, characterized by great clinical and molecular heterogeneity. **Objective:** to determine factors associated with motor deterioration in patients with ScAs. **Material and methods:** observational, analytical, transversal study in 23 patients diagnosed with ScAs, in the province of Villa Clara, Cuba, during September-2019 and March-2021. The Epidemiological Survey for subjects with Ataxia was applied. For clinical evaluation, the *Scale for the Assessment and Rating of Ataxias* (SARA) was used. Descriptive statistical analysis was performed for each study variable, in a frequency distribution. To compare means of a variable corresponding to two independent groups, the Student's t-test (t) was used and for the multivariate analysis, an ANOVA variance study (F) was performed. The data was processed in SPSS v.22 for Windows. **Results:** the mean SARA score $\pm$ standard deviation (SD) was 24.93 ± 14.25 in women; 22.50 ± 11.19 in men; 28.20 ± 15.27 in non-white patients and 22.94 ± 12.62 in whites. The ANOVA analysis indicated higher mean SARA $\pm$ SD score values for: patients with age of first manifestations at 10 years or less (32.50 ± 14.34), patients with ScA2 (35.00) and ScA3 (20.33 ± 15.31) and patients with more than 30 years of evolution. The mean SARA score values were significantly different between patients in different clinical stages (p = 0.000). **Conclusion:** ScAs represent a major health problem; several

Recibido: 24/03/2023. Aceptado: 15/05/2023.

Correspondencia: Bettys Bell Bosch Rodríguez

E-mail: bellboschrodriguez@gmail.com



= 0.000). **Conclusión:** las ScAs representan un importante problema de salud; varios factores se asocian a la progresión de la enfermedad e implican un marcado deterioro motor.

Palabras clave: ataxias espinocerebelosas, deterioro motor, etapas clínicas.

factors are associated with the progression of the disease, and imply a marked motor deterioration.

Keywords: spinocerebellar ataxias, motor deterioration, clinical stages.

INTRODUCCIÓN

Las ataxias hereditarias de inicio tardío o del adulto, por lo general, se heredan con un patrón autosómico dominante; se caracterizan por la degeneración aislada o predominantemente combinada del cerebelo, médula espinal y sus vías de conexión, por lo que tradicionalmente se les conoce como ataxias espinocerebelosas (ScAs, del inglés *Spinocerebellar ataxia*).¹

Las causas genéticas atribuidas a las ScAs incluyen expansiones repetidas del triplete citosina-adenina-guanina (CAG) que codifican glutamina (polyQ), expansiones repetidas no traducidas, reordenamientos de ADN y mutaciones convencionales, como mutaciones sin sentido, inserciones o eliminaciones. El daño estructural conduce a un plegamiento proteínico anormal, lo que conlleva a la formación de agregados moleculares que se depositan preferentemente (aunque no de forma exclusiva) en el citoplasma de la neurona. La deposición de estos agregados suele culminar en muerte de la célula afectada.²

En la actualidad, las ScAs se consideran enfermedades raras,³ con una prevalencia global estimada de 1-5 casos por cada 100,000 habitantes,⁴ y aunque existe una amplia variación regional, las tasas más altas se han reportado en Cuba, alcanzando una prevalencia general de 7.18 casos por 100,000 habitantes,⁵ es por ello que el país dispone de un centro de referencia mundial y cuenta con la dirección de la Red Panamericana de las Ataxias Hereditarias, que ha permitido el desarrollo de investigaciones con alto aporte para la comunidad científica mundial.

Estas enfermedades neurodegenerativas, progresivas, altamente invalidantes y mortales, se caracterizan por una gran heterogeneidad desde el punto de vista clínico, patológico y molecular.⁶ En este contexto, resulta de vital importancia la identificación de factores (epidemiológicos y clínicos) que puedan precipitar el deterioro motor de los pacientes y con ello empeorar su calidad de vida. Ante la insuficiencia de publicaciones actualizadas relacionados con el tema, los autores del presente artículo se proponen como objetivo determinar factores epidemiológicos y clínicos asociados al deterioro motor en pacientes con ataxia espinocerebelosa hereditaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes y métodos

Diseño de la investigación: estudio observacional, analítico, de corte transversal en la provincia de Villa Clara, en el periodo comprendido entre septiembre de 2019 y marzo de 2021. El universo estuvo constituido por todos los pacientes (37) con diagnóstico de ataxias hereditarias que residían en la provincia durante el periodo de estudio. La muestra se seleccionó mediante un muestreo no probabilístico (por criterios) quedando finalmente constituida por 23 pacientes.

Criterios de selección: pacientes con diagnóstico genético confirmado de ataxia hereditaria (utilizando protocolos estandarizados, a través de reacción en cadena de la polimerasa para detectar la mutación en el gen ATXN2 realizándose con el empleo de parejas de cebadores SCA2A/SCA2B y DAN1/UH10, y sus posibles combinaciones) o sin diagnóstico molecular demostrado, pero con manifestaciones clínicas de la enfermedad y antecedentes de familiares diagnosticados genéticamente. Se contó en todos los casos con el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sus tutores para participar en la investigación.

Métodos e instrumentos de recolección de los datos: se utilizó el método clínico incluyendo la pesquisa activa y exámenes paraclínicos. La evaluación epidemiológica de los pacientes se realizó mediante la encuesta epidemiológica para sujetos con ataxia, validada con anterioridad y aplicada por el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias en sus estudios. Para la evaluación clínica se utilizó la *Scale for the Assessment and Rating of Ataxias* (SARA).⁷

Análisis estadístico: se realizó el análisis estadístico descriptivo para cada una de las variables de estudio, en una distribución de frecuencias. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si los datos estaban distribuidos de manera normal. Para comparar las medias de una variable correspondientes a dos grupos independientes se utilizaron pruebas no paramétricas como Prueba U de Mann-Whitney (para dos muestras independientes) y Kruskal-Wallis (para más de dos muestras independientes, con la condición previamente comprobada, de que los valores de la misma no se distribuyen de manera normal en cada uno de los grupos).

Para el análisis multifactorial, se realizó estudio de varianza ANOVA (F) y se aplicó *post hoc* con el test de Tukey para determinar entre cuáles grupos independientes existían diferencias significativas. En todos los casos se consideró el valor estadísticamente significativo cuando la probabilidad de ocurrencia fue menor o igual que 0.05; se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 22 para Windows.

Variables epidemiológicas: sexo, edad actual, color de piel, edad de inicio de los síntomas.

Variables clínicas: deterioro motor (puntaje en SARA), subtipo molecular, tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes de familiares con diagnóstico de la enfermedad, antecedentes de familiares fallecidos por la enfermedad, antecedentes personales de otras enfermedades neurodegenerativas (demencia, enfermedad de Parkinson, epilepsia), antecedentes de otras patologías crónicas no neurodegenerativas (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, obesidad, diabetes mellitus), síntoma inicial de la enfermedad, etapa clínica actual.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica del Hospital Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara, Cuba.

RESULTADOS

Del total de pacientes, 15 eran mujeres (65.21%) y 8 hombres (34.78%). Epidemiológicamente fue mayor la incidencia en pacientes con edades comprendidas entre los 31 y 60 años; en su mayoría del sexo femenino. Con respecto al color de piel, predominaron los pacientes blancos, constituyendo 78.26% del total (18/23). La evaluación del deterioro motor medido a través de la SARA,

Tabla 1: Puntuación media en *Scale for the Assessment and Rating of Ataxias* (SARA) según edad actual de los pacientes y edad de inicio de la sintomatología.

Edad actual por categorías (años)	N	SARA	
		Media	Desviación estándar
31-40	1	40.00	0.000
41-50	8	24.38	14.131
51-60	8	19.88	14.217
61-70	3	27.67	6.658
> 71	3	25.67	14.295
Edad de inicio de la sintomatología			
≤ 10	4	32.50	14.341
11-20	3	27.33	14.844
21-30	8	23.00	11.464
31-40	2	10.50	0.707
41-50	5	21.60	16.009
> 51	1	29.00	0.000

evidenció un puntaje superior a 30 puntos en 43.48% de los pacientes (10/23).

La media de evaluación en esta escala $\pm$ la desviación estándar (DE) fue de 24.93 ± 14.25 puntos para el sexo femenino y 22.50 ± 11.19 puntos para el sexo masculino; sin llegar a establecer una relación estadísticamente significativa entre estas variables ($p = 0.506$); los valores de la media del puntaje obtenido en la SARA $\pm$ DE fueron superiores en los pacientes con color de piel no blancos (28.20 ± 15.27) que en los blancos (22.94 ± 12.62), sin embargo, estas diferencias tampoco resultaron estadísticamente significativas ($p = 0.290$).

El análisis con ANOVA, indicó que la puntuación media en SARA $\pm$ DE, se comportó de forma similar en los distintos grupos de edades, sin determinar diferencias significativas entre ellos ($F = 0.601$; $p = 0.667$). La edad promedio de presentación de la sintomatología $\pm$ DE fue de 29 ± 17.26 años. Los valores de la media del puntaje en SARA $\pm$ DE para los pacientes con edad de las primeras manifestaciones a los 10 años o antes fueron superiores (32.50 ± 14.34); en comparación con los pacientes que reportaron los síntomas iniciales en edades posteriores, no obstante, estas diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico ($F = 0.847$; $p = 0.535$) (Tabla 1).

Cincuenta y dos punto diecisiete por ciento (12/23) de los pacientes no tenían estudios genéticos confirmatorios, del resto, 36.396% (4/11) resultaron negativos a las variantes estudiadas, mientras que 27.27% (3/11) presentó el subtipo ScA3. Los subtipos ScA2 y ScA8 se detectaron en igual porcentaje (2/11; 18.18%) en la población.

Los valores de media del puntaje en SARA $\pm$ DE, fueron mayores en pacientes con ScA2 (35.00 ± 0.00) y ScA3 (20.33 ± 15.31), en contraste con los que padecían ScA8 (6.50 ± 4.95). Según el análisis con la prueba de Kruskal-Wallis, no se determinaron valores de media del puntaje en SARA $\pm$ DE significativamente diferentes entre los pacientes que no tenían estudios genéticos realizados y los que si tenían (incluyendo los que resultaron negativos a las variantes estudiadas) ($p = 0.07$).

El tiempo promedio de evolución de la enfermedad $\pm$ DE en la muestra estudiada fue de 23.74 ± 13.40 años. Predominaron los pacientes con evolución entre 21 y 30 años (39.10%), seguidos de los que presentan 10 o menos años (21.70%). La media de puntuaciones en SARA $\pm$ DE más altas se demostraron en pacientes con más de 30 años de evolución de la enfermedad, sin llegar a determinar una asociación estadística significativa entre estas variables ($F = 0.864$; $p = 0.504$) (Tabla 2).

Considerando la historia familiar de taxia, se obtuvo que 43.48% (10/23) y 34.78% (8/23) refería familiares en la primera y segunda generación respetivamente, con diagnóstico previo de la enfermedad. De los 23 pacientes, 11 tenían el antecedente de familiares fallecidos a causa de

Tabla 2: Puntuación media en *Scale for the Assessment and Rating of Ataxias (SARA)* tiempo de evolución de la enfermedad.

Tiempo de evolución (años)	N	SARA	
		Media	Desviación estándar
≤ 10	4	24.50	15.155
11-20	4	16.50	13.601
21-30	11	23.55	13.049
31-40	1	40.00	0.000
41-50	3	30.33	10.017

la enfermedad (47.8%); de estos, cuatro no tenían estudios genéticos realizados (4/11), dos pertenecían al grupo de pacientes negativos a las variantes estudiadas (2/11), tres tenían el estudio genético confirmatorio para el subtipo ScA3 (3/11), uno para ScA2 (1/11) y otro para ScA8 (1/11). El análisis de la relación entre subtipo etiológico y el antecedente de familiares fallecidos por la enfermedad, no resultó estadísticamente significativo ($\chi^2 = 4.298$; $p = 0.367$).

Cuarenta y siete punto ochenta y dos por ciento (11/23) de la serie no refería padecer otras enfermedades neurodegenerativas; mientras que de los doce pacientes restantes, 41.66% tenían antecedentes de demencia, 33.33% de enfermedad de Parkinson, y 25.00% de epilepsia. En 56.52% de los pacientes evaluados no se determinaron otros antecedentes patológicos personales, en el resto, prevaleció la hipertensión arterial (26.09%) seguida de cardiopatía isquémica (17.39%) y obesidad y diabetes mellitus con igual porcentaje (13.04%). Según la prueba de U de Mann-Whitney, la media del puntaje en la SARA $\pm$ DE se comportó de forma similar, sin diferir en la estadística ($p = 0.734$) entre los pacientes con antecedentes de enfermedades neurodegenerativas (23.78 ± 13.38 puntos) y sin ellos (24.29 ± 13.35 puntos). Estas cifras ostentaron ser mayores en los pacientes que padecían otras entidades crónicas no neurodegenerativas (26.92 ± 12.51) en comparación con los que no padecían de ninguna otra enfermedad (20.40 ± 13.476), aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p = 0.257$).

El trastorno de la marcha fue el primer síntoma que, con mayor frecuencia, se presentó en la población estudiada (100.00%), seguido de los trastornos del habla (17.39%).

Al momento del estudio, 26.1% de los pacientes se encontraban en una etapa clínica ligera (6/23), 30.4% requerían apoyo externo (7/23), 21.7% se encontraban confinados a silla de ruedas (5/23) y 21.7% restante se hallaban confinados a la cama (5/23). Los valores de la media de puntuación en SARA $\pm$ DE se comportaron bastante diferentes entre los pacientes en distintos estadios de la enfermedad ($F = 13.123$; $p = 0.000$).

El análisis *post hoc* utilizando el test de Tukey mostró que el puntaje en la SARA no fue significativamente diferente entre los pacientes que se encontraban en etapa clínica ligera y los que requerían apoyo externo para su desempeño cotidiano ($p = 0.068$), no comportándose de igual forma al comparar estos pacientes con los que se encontraban confinados a silla de ruedas ($p = 0.006$) y con los que estaban confinados a la cama ($p = 0.000$).

DISCUSIÓN

Laguna CA y colaboradores⁸ describen en su investigación un predominio del sexo femenino, similar a los resultados del presente estudio, sin embargo, al tratarse de una enfermedad con patrón de herencia autosómico dominante, pueden verse afectados por igual ambos sexos.

Según Coarelli G y colegas⁹ los primeros síntomas de la enfermedad aparecen por lo general entre los 20-40 años, existiendo una correlación entre la edad de inicio y el tamaño de expansión de la repetición CAG.

Se ha reportado una rápida progresión de la enfermedad cuando las primeras manifestaciones aparecen antes de los 20 años.¹⁰ La edad promedio de presentación de la sintomatología, para este estudio, fue de 29 años, coincidiendo con lo referido por Vásquez C y asociados,¹¹ pues se presenta justo en una etapa de gran desarrollo personal, profesional y social, de ahí que estos pacientes representen de manera precoz un problema médico y social. Se ha descrito el fenómeno de anticipación, que consiste en el debut más temprano acompañado de una sintomatología más severa a medida que se hereda de generación en generación, reportado en especial para la ScA2.¹²

El estudio de la fuerza muscular en estos enfermos adquiere gran importancia debido a la estrecha relación que existe entre la debilidad muscular, las alteraciones posturales y las caídas; siendo estas las quejas más frecuentes de los pacientes y sus familiares. La pérdida de fuerza muscular en pacientes con ScAs puede deberse a diversos factores no mutuamente excluyentes; el desuso continuo de la musculatura produce pérdidas de proteínas miofibrilares y de manera subsecuente atrofia del músculo.^{13,14}

Una investigación europea, de cohorte longitudinal (EUROSCA), incluyó 462 pacientes con al menos un año de seguimiento, utilizando la SARA para determinar la disfunción cerebelosa en los subtipos ScA1, ScA2, ScA3 y ScA6; resultando ScA1 la enfermedad más grave con una progresión anual de 2.11 puntos en la escala; seguida de ScA3 (1.56 puntos); ScA2 (1.49 puntos) y ScA6 (0.8 puntos).¹⁵

En este estudio, el subtipo molecular no se correlacionó de manera estadística con el deterioro motor, sin embargo, es válido destacar que los valores más altos de la media del puntaje en la escala $\pm$ DE, correspondían a pacientes con ScA2 y ScA3.

La hipotonía muscular, documentada por Orozco y colegas¹⁶ obedece a la pérdida de la facilitación cerebelosa sobre la corteza motora. Por otro lado, la existencia de una neuropatía sensitivo-motora temprana en algunos subtipos moleculares (ScA2 en especial),¹⁴ puede contribuir a la disminución de la fuerza muscular por alteraciones de la vía piramidal, sobre todo, a nivel de la segunda motoneurona, la cual han sido reportada mediante estudios electromiográficos en pacientes con más de 15 años de evolución.²

Velázquez y colaboradores¹⁴ aseveran en su estudio que la puntuación total de la SARA no se correlaciona de forma positiva con el tiempo de evolución, lo que coincide con nuestros resultados. Sin embargo, los autores del presente estudio consideran pertinente señalar que la media de puntuaciones más altas en la SARA $\pm$ DE se presentó en pacientes con más de 30 años de evolución de la enfermedad.

Lalic y asociados¹⁷ reportan que la pérdida involuntaria de peso en estos pacientes podría agravar la discapacidad motora y acelerar la progresión de la ataxia hacia su estadio final. Por otro lado, Cruz y colegas¹⁸ reportan el exceso de peso en la mitad de su serie de estudio.

En esta investigación, los valores de la media del puntaje SARA se comportaron de manera similar en los distintos pacientes que padecían de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, epilepsia, obesidad y diabetes mellitus. Según Rodríguez y su equipo¹⁹ el daño muscular podría ser un contribuyente a la resistencia a la insulina (RI) en las enfermedades polyQ, siendo el denominador metabólico común, desencadenado de manera inicial por exceso de peso y obesidad abdominal y perpetuado después por el daño muscular. El detrimento mitocondrial inducido por proteínas mutadas que se acumulan en cantidades tóxicas en el miocito, conduciría a la muerte celular, y con ello, a la reducción del número de proteínas GLUT4 facilitadoras de la internalización de la glucosa. A la apoptosis muscular inducida por la sobreexpresión del triplete CAG también contribuirían la inflamación y el estrés oxidativo desencadenados por el metabolismo anaerobio y la disfunción mitocondrial. Se ha propuesto entonces que los pacientes aquejados de enfermedades polyQ cursarían en un inicio con un fenotipo dictado por RI y obesidad, que cedería luego a la pérdida involuntaria y progresiva de peso, y la reducción del tamaño del tejido adiposo subcutáneo y el músculo esquelético; lo cual resultaría en desnutrición, postración, encamamiento y muerte;¹⁹ de hecho una puntuación SARA alta también ha sido identificada como uno de los factores de riesgo más potentes de muerte en todos los subtipos.¹⁵

Al momento de este estudio, la mayoría de los pacientes requería apoyo externo para su desempeño cotidiano, y un porcentaje no desestimable de ellos se encontraban confinados a silla de ruedas o cama, estos últimos resultaron

ser los que mayor deterioro motor tenían con más altas puntuaciones en SARA, resultado muy significativa esta asociación, desde el punto de vista estadístico.

CONCLUSIONES

En conclusión, las ScAs representan un importante problema de salud; el sexo femenino, el color de piel no blanco, el inicio de la sintomatología antes de los diez años, los subtipos genéticos ScA2 y ScA3, entre otros factores, resultaron asociados a mayor puntuación en la SARA, representando así un mayor deterioro motor. El curso progresivo determina el carácter invalidante y la evolución a discapacidades y estados de minusvalía en los que el paciente ha perdido todo grado de independencia.

REFERENCIAS

1. Castro-Montesino D, Iglesias-Rojas MB, Ramos-Fernández O, Rojas-Concepción AA. Caracterización clínica genética de pacientes con ataxias hereditarias en el estado de Portuguesa-Venezuela. *Rev Peru Investig Salud*. 2021; 5 (3): 207-211.
2. Robinson KJ, Watchon M, Laird AS. Aberrant cerebellar circuitry in the spinocerebellar ataxias. *Front Neurosci*. 2020; 14: 707.
3. Ortega-Suero G, Abenza-Abildúa MJ, Serrano-Munuera C, Rouco-Axpe I, Arpa-Gutiérrez FJ, Adames-Gómez AD et al. Mapa epidemiológico transversal de las ataxias y paraparesias espásticas hereditarias en España. *Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología*. 2021; 38 (6): 379-386.
4. Rodríguez-Quiroga S. Ataxias cerebelosas de herencia autosómica dominante. *Neurología*. 2018.
5. Velázquez-Pérez L, Cruz GS, Santos-Falcón N, Enrique-Almaguer-Mederos L, Escalona-Batallan K, Rodríguez-Labrada R et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett*. 2009; 454 (2): 157-160.
6. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *Journal of Neurology*. 2019; 266: 533-544.
7. Schmitz-Hübsch T, Tezenas-du-Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C et al. Scale for the assessment and rating of ataxia. Development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006; 66 (11): 1717-1720.
8. Laguna-Caballero A, Pérez-Velázquez L, Marrero-Pérez A. Caracterización clínico-cognitiva de la ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Finlay*. 2021; 11 (3): 243-254.
9. Coarelli G, Brice A, Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*. 2018; 7 (F1000 Faculty Rev): 1781.
10. Rodríguez R, Galicia L, Canales N, Voss U, Tuin I, Peña A et al. Sleep spindles and K-complex activities are decreased in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to memory and motor performances. *Sleep Med*. 2019; 60 (1): 188-196.
11. Vázquez-Cerdas M, Fernández-Morales H. Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico. *Neuroeje*. 2012; 25 (1): 9-19.
12. Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147: 105-123.
13. Miller BF, Baehr LM, Musci RV, Reid JJ, Peelor FF 3rd, Hamilton KL, Bodine SC. Muscle-specific changes in protein synthesis with aging and reloading after disuse atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10 (6): 1195-1209.

14. Velázquez-Pérez L, Fernández-Ruiz J, Díaz R, González RP, Ochoa NC, Cruz GS et al. Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. *J Neurol*. 2006; 253 (9): 1165-1169.
15. Jacobi H, Du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, Labrum R et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (11): 1101-1108.
16. Orozco DG, Estrada R, Perry T, Araña J, Fernández R. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci*. 1989; 93: 37-50.
17. Lalic NM, Dragasevic N, Stefanova E, Jotic A, Lalic K, Milicic T et al. Impaired insulin sensitivity and secretion in normoglycemic patients with spinocerebellar ataxia type 1. *Mov Disord*. 2010; 25 (12): 1976-1980.
18. Cruz MMS, Leite CMBA, Schieferdecker MEM, Teive HAG, Vieira BD, Moro A. Estimation of skeletal muscle mass in patients with spinocerebellar ataxia type 3 and 10. *Int J Neurosci*. 2019; 129 (7): 698-702.
19. Rodríguez GT, Velázquez PL, Santana PS. Sobre los trastornos nutricionales en las ataxias espinocerebelosas, la enfermedad de Huntington y otras afecciones poliglutamínicas. *RCAN*. 2019; 29 (1): 191-124.