

**Los aportes científicos más relevantes en el campo de la
Neurología del Profesor José Rafael Estrada González**
The most relevant scientific contributions of Professor José Rafael
Estrada González in the field of Neurology

Alina González-Quevedo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1952-4704>

Lilian Rosa Viera¹ <https://orcid.org/0000-0001-7944-4023>

Rebeca Fernández Carrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-5742-8337>

Rosaralis Santiesteban Freixas¹ <https://orcid.org/0000-0003-1189-6036>

¹Instituto de Neurología y Neurocirugía “Prof. Dr. José Rafael Estrada González”.
La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia: aglez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Durante su larga y prolífica carrera como neurólogo, el Prof. José Rafael Estrada González incursionó en muchos temas de la Neurología como docente e investigador. No obstante, sus aportes científicos más importantes fueron en la investigación de la polirradiculoneuritis aguda idiopática o síndrome de Guillain Barré, y de la atrofia hereditaria olivopontocerebelosa en Holguín, hoy ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA-2). Su dedicación al estudio y la investigación de estas enfermedades, que resultaron en importantes hallazgos científicos de alcance nacional e internacional, ha constituido un ejemplo para las generaciones de neurocientíficos que formó y para los que continúan desarrollando las neurociencias en el país. El objetivo de este trabajo fue describir los principales aportes científicos del Prof. Estrada relacionados con su obra científica publicada.

Palabras clave: profesor José Rafael Estrada González; Instituto de Neurología y Neurocirugía; síndrome de Guillain Barré; atrofia olivopontocerebelosa dominante.

ABSTRACT

During his long and prolific carrier as a neurologist, Prof. José Rafael Estrada González approached many topics in Neurology as an educator and as a scientist. Nevertheless, his main scientific contributions originated from the investigation of acute idiopathic poliradiculoneuritis or Guillain Barre syndrome (GBS) and hereditary olivopontocerebellar atrophy from Holguín, today known as spinocerebellar ataxia type 2 (SCA-2). His dedication to the study and investigation of these neurological conditions, which led to important scientific findings with a national and international scope, have constituted an example for the generations of neuroscientists he taught and should be taken into account for the education of those who continue developing the neurosciences in the country. The objective of this work was to describe the most relevant scientific contributions of Prof. Estrada, through the review of his published scientific work.

Keywords: Prof. José Rafael Estrada González; Instituto de Neurología y Neurocirugía; Guillain Barré síndrome; Dominantly Inherited Olivopontocerebellar Atrophy.

Recibido: 05/02/2021

Aprobado: 07/02/2021

Introducción

Dentro de la extensa producción científica del profesor José Rafael Estrada González es imprescindible destacar los aportes científicos más relevantes que realizó en el campo de la Neurología. La simbiosis de su capacidad y creatividad

como investigador, con las posibilidades de contar con un sistema de salud interesado en alcanzar un elevado desarrollo de la medicina en el país, se conjugaron para que hiciera aportes importantes para la época en la línea de enfermedades neuromusculares no solo a nivel nacional, sino también internacional.

Tanto en la organización y desarrollo de los servicios neurológicos en Cuba, como en su labor al frente del Instituto de Neurología y Neurocirugía, aplicó la premisa de la necesidad de desarrollar las dos especialidades conjuntamente con la introducción de disciplinas básicas y complementarias de las neurociencias y de la importancia de la colaboración científica interdisciplinaria. Esto por supuesto, también se reflejó en la investigación científica que se desplegó en el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) desde su fundación y, específicamente, en las investigaciones dirigidas directamente por él.⁽¹⁾

Aunque el Prof. Estrada incursionó en muchos temas de la Neurología como docente e investigador, sus aportes científicos más importantes fueron en la investigación de la polirradiculoneuritis (PRN) aguda idiopática o Síndrome de Guillain Barré (SGB) y en la ataxia hereditaria olivopontocerebelosa descubierta por él en la provincia de Holguín, hoy ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA-2).

El objetivo del presente trabajo fue describir los principales aportes científicos del Prof. Estrada relacionados con su obra científica publicada.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una investigación transversal descriptiva para identificar y recopilar las publicaciones científicas del Prof. José Rafael Estrada González relacionadas con el Síndrome de Guillain Barré y la ataxia hereditaria olivopontocerebelosa en Holguín. Para esto se revisaron los archivos de la Biblioteca del INN, el archivo personal del Prof. Estrada, la Biblioteca Médica Nacional, el catálogo Secimed, las Bases de datos Cumed y Pubmed. Todos los trabajos publicados por el Prof. Estrada se encuentran digitalizados y/o impresos en la Biblioteca del INN.

Descripción de sus aportes científicos más relevantes

Polirradiculoneuritis aguda o Síndrome de Guillain Barré (SGB)

Una de las principales líneas de investigación desarrolladas y dirigidas por el Prof. Estrada desde principios de la década de los setenta fue el SGB, cuyos resultados aparecen publicados en un libro *Polirradiculoneuritis aguda de causa desconocida*⁽²⁾ y 26 artículos científicos. Los primeros 4 artículos fueron publicados en 1975 e incluyeron una guía normativa para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad,⁽³⁾ la caracterización clínica-anatomopatológica^(4,5) y algunos estudios virológicos.⁽⁶⁾ Posteriormente, continuó profundizando en la caracterización clínico-patológica de los pacientes y abordó otros temas como la epidemiología, estudios inmunológicos y virológicos, seguimiento neurológico y neurofisiológico de los pacientes, aportes a la terapéutica y elaboración de una escala clinimétrica para la evaluación de la severidad del SGB. Seguidamente, se expone un resumen de los principales hallazgos, así como los aportes principales que estos resultados representaron no solo para Cuba, sino también para la comunidad científica internacional.

Caracterización clínica y anatomopatológica

Describió el perfil clínico de la PRN aguda y expuso una serie de características clínicas que lo definen. Entre ellas está el proceso agudo afebril, esencialmente paralítico, que se desarrolla en tres etapas bien definidas: progresión de 2-22 días, estabilización de 0-13 días y recuperación (que puede extenderse desde dos semanas hasta 2 años; puede ser mayor de 6 meses en 40 % de los pacientes). Se enfocó en problemas tan debatidos en aquel momento como las recaídas y recidivas, el papiledema, las variaciones y evaluación de la recuperación y su limitación o no al sistema nervioso periférico. Destacó, además, la importancia de precisar el llamado “fenómeno precedente” y su probable importancia etiológica, la frecuencia y la gravedad según la edad, así como las alteraciones del líquido cefalorraquídeo.^(7,8,9,10)

A partir de sus estudios anatomopatológicos, describió la lesión principal como una placa o área circunscrita de desmielinización segmentaria con ligero hinchamiento axonal y un tamaño que oscilaba desde 100 - 400 μ y hasta 1 o 2 mm. Señaló la multiplicidad de las lesiones que aparecen en cualquier región del sistema nervioso periférico: la zona intramedular de la raíz anterior, el área de entrada de la raíz posterior y las ramas más periféricas de los nervios; se incluyen las ramas intramusculares. Planteó que algunas regiones se afectaban con mayor facilidad, como es el caso de la raíz anterior, 2 o 3 mm antes de su unión con la raíz posterior. Concluyó que desde el punto de vista anatomopatológico existía una homogeneidad en las observaciones de los pacientes fallecidos, que permitía proponer un mecanismo etiopatogénico común en todos los pacientes estudiados con SGB. Destacó el carácter monofásico y autolimitado del proceso patológico. Finalmente, conjeturó que el fenómeno de compresión dural descrito en las raíces espinales podría explicar algunos hechos clínicos y patológicos de esta enfermedad que hasta ese momento no habían sido expuestos. Añadió que, al igual que sucede en la parálisis de Bell clásica, el edema y la tumefacción de las raíces nerviosas, cualquiera sea su etiología, serían continuados por el daño axonal y por la degeneración Walleriana.^(4,5,8,10)

Estudios epidemiológicos

Realizó un estudio epidemiológico acerca de la incidencia del SGB durante un período de 12 años (1970 - 1981) en las provincias de Ciudad de La Habana y La Habana; reportó una incidencia anual de 0,9 x 100 000 habitantes en ambas provincias. Comprobó una incidencia mayor en el sexo masculino en la población mayor de 35 años, mientras que en el femenino fue en menores de 20 años. El pico mayor de incidencia lo encontró en los meses de julio y agosto, mientras que se detectaron menos casos en el mes de enero. No comprobó una relación entre la incidencia de SGB y campañas de vacunación masiva, densidad poblacional, distribución geográfica, grupos familiares, convivientes o con relaciones de trabajo-estudio. Sin embargo, el hallazgo más importante fue la relación con los picos de incremento durante las principales enfermedades infecciosas epidémicas

y, sobre todo, con las epidemias de dengue I y II ocurridas en 1977-78 y 1981, respectivamente.⁽¹¹⁾

La asociación entre el incremento de la frecuencia del SGB con las epidemias de dengue ya había sido reportada por él en años anteriores.^(12,13) Durante la epidemia de 1977-1978 señaló un aumento de la incidencia nacional de SGB, que alcanzó 0,87 x 100 000 habitantes, contra una tasa promedio de 0,36 x 100 000 registrada entre 1970 y 1978. En las provincias habaneras la tasa fue de 2,39 x 100 000 en 1977, y de 1,02 promedio anual entre 1970 y 1978. También demostró asociación en los periodos de epidemia con una mayor frecuencia de positividad al virus dengue tipo 1 en los pacientes con SGB. Aunque sin disponer de datos epidemiológicos en el momento de la publicación acerca de la epidemia de dengue de 1981, reportó un incremento evidente del número de casos atendidos en el INN durante los periodos epidémicos de dengue de 1977-1978 y 1981 en la Revista Cubana de Higiene y Epidemiología.⁽¹³⁾

Los resultados de la investigación que condujo a la búsqueda de una relación entre las dos epidemias de dengue acaecidas en el país y la incidencia del SGB, apoyaban la hipótesis del “fenómeno precedente” en la fisiopatología de la enfermedad.^(12,13) Hasta donde se conoce, el Prof. Estrada fue el primero en reportar la asociación del SGB con las epidemias de dengue, no solo a nivel regional, sino también internacionalmente.

Esta inquietud por demostrar la relación entre el SGB y las epidemias virales en el país sirvió de base para investigaciones más profundas llevadas a cabo posteriormente por uno de sus más jóvenes alumnos, para demostrar el carácter epidémico de esta enfermedad con técnicas avanzadas de análisis de series de tiempo.⁽¹⁴⁾

Estudios inmunológicos y virológicos

Evaluó la fórmula linfomonocitaria en sangre y reportó un incremento de la proporción de linfocitos grandes durante las fases de progresión y recuperación temprana con disminución lenta hasta alcanzar la normalidad después.⁽¹⁵⁾ También realizó estudios del complemento en 15 pacientes con SGB y, aunque la

muestra resultaba pequeña para poder arribar a conclusiones estadísticamente significativas, planteó que los resultados obtenidos pudieran indicar cierto grado de “consumo” de complemento en el período de progresión de la PRN-aguda, con tendencia a la recuperación en forma lenta después de la segunda o tercera semana de evolución del proceso.⁽¹⁶⁾ Con estos resultados se sugirió que existía una transformación activa y prolongada de los linfocitos como manifestación del proceso inmunológico subyacente.

Por otro lado, investigó la presencia de anticuerpos heterófilos en 25 pacientes, teniendo en cuenta que dentro de las complicaciones de la mononucleosis infecciosa (MNI) –enfermedad producida por el virus de Epstein-Barr– se encontraba el SGB. Concluyó que ninguno de los pacientes había padecido recientemente una infección por el virus de Epstein-Barr.⁽¹⁷⁾

En colaboración con el Instituto de Hematología, realizó estudios acerca de la frecuencia fenotípica y génica de 40 antígenos HLA y para la detección seriada de inmunocomplejos circulantes (ICC) en el SGB.^(18,19) En el primer estudio investigaron 40 antígenos HLA correspondientes a los loci A, B y C en 49 pacientes con SGB.⁽¹⁸⁾ No encontraron diferencias significativas entre las frecuencias fenotípicas y génicas del total de pacientes y el grupo control (276 sujetos sanos de la población cubana); sin embargo, reportaron una tendencia al incremento de la frecuencia del antígeno HLA-B14 en el total de pacientes, que sugirieron investigar en el futuro en una muestra mayor. En otro estudio encontraron la presencia de ICC en 10 de 12 pacientes evaluados.⁽¹⁹⁾ La presencia de los ICC fue más frecuente a los 15 días de evolución de la enfermedad y planteó que la detección de estos en la primera semana podría ser indicador de una mayor gravedad del proceso.

La introducción de algunos estudios virales lo llevó al aislamiento de un virus (Coxsackie A4) en el material necrótico de tres pacientes (macerados de cerebro, médula y ganglios espinales). Aunque la hipótesis viral que se invocaba en aquella época podría ser sustentada por estos hallazgos, señaló que algunos de los puntos esenciales para el diagnóstico de una virosis primaria no estaban presentes.^(6,20,21,22) Demostró la presencia del virus Coxsackie A4 en 20 % de los

pacientes evaluados, lo cual aportó nuevos elementos al criterio expuesto por *Melnick* y otros en 1964,⁽²³⁾ con relación a la multiplicidad del factor viral en el proceso etiopatogénico autoinmune que desencadena la PRN aguda tipo Landry-Guillain Barré (LGBS), por lo que se añadió el virus Coxsackie A a la lista de candidatos.

Seguimiento y estudios neurofisiológicos

Realizó el seguimiento neurológico y electrofisiológico de 50 pacientes (de 5 a 15 años) que habían padecido de PRN aguda idiopática tipo LGBS.⁽²⁴⁾ Observó una correlación positiva entre la edad y la presencia de secuelas, y señaló su mayor frecuencia en los pacientes de mayor edad. No encontró evidencias de recidivas, ni tampoco de una evolución crónica progresiva, a pesar de que el tiempo promedio de seguimiento fue de más de 10 años. Tampoco halló relación entre la duración de los períodos de la enfermedad, y la ocurrencia y magnitud de las secuelas. Un hallazgo importante fue la demostración de alteraciones de las velocidades de conducción de los nervios periféricos en 42 % de los pacientes; mientras que 35 % de aquellos que no exhibían trastornos clínicos neurológicos presentaban alteraciones de las velocidades de conducción. No se detectó asociación estadísticamente significativa entre las secuelas clínicas y los trastornos de las velocidades de conducción motora y sensitiva.

Aportes a la terapéutica de la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Ströhl

Aspectos generales en el manejo terapéutico del SGB

Abordó minuciosamente el manejo terapéutico del SGB. Destacó la necesidad de enfrentar de manera temprana las posibles complicaciones respiratorias y cardiovasculares que se presentan en esta enfermedad.⁽⁹⁾ En un trabajo publicado en 1982, en una serie de 69 pacientes, el profesor Estrada reportó complicaciones respiratorias en un 34,7 % y una mortalidad de 8,8 %, por lo que destacó la

importancia de que estos pacientes fueran atendidos en una unidad de cuidados intensivos durante toda la etapa de progresión de la enfermedad.⁽²⁵⁾

La experiencia acumulada durante cuatro años en el tratamiento de pacientes con PRN idiopática aguda (SGB), en la Unidad de Terapia Ventilatoria (UTV) del INN, arrojó resultados beneficiosos.^(26,27) Teniendo en cuenta lo anteriormente señalado, realizó un estudio comparativo con 238 pacientes atendidos en el INN con SGB, los cuales dividió en tres grupos:

- I) Pacientes atendidos entre 1962 y 1970 (sin recursos de ventilación mecánica), lo cual requería del traslado de aquellos con parálisis respiratoria a otras instituciones.
- II) Pacientes ingresados entre 1971 y 1977, cuando se comenzaron a utilizar los ventiladores mecánicos Brid Mark VIII.
- III) Pacientes ingresados entre 1978 y 1981, tratados en una Unidad de Terapia Ventilatoria.

Hicieron parálisis respiratoria en cada uno de los tres grupos 27,8 %, 36,1 % y 36,1 %, respectivamente. Los resultados más significativos obtenidos estuvieron en relación con la disminución de la mortalidad y del tiempo de recuperación en el grupo atendido en la Unidad de Terapia Ventilatoria. La mortalidad disminuyó de una manera significativa: 38,4 %, 42,3 % y 19,3 %, respectivamente, lo cual estuvo relacionado con la reducción en el número de complicaciones respiratorias; mientras que el tiempo de recuperación disminuyó de 62,4 días en el grupo II a 31,3 días en el grupo atendido en la Unidad de Terapia Ventilatoria. Estrada destacó también la importancia de la fisioterapia temprana en el SGB, teniendo en cuenta un estudio realizado con 76 pacientes atendidos en el INN entre 1962 y 1970. Los casos fueron sometidos precozmente a la movilización pasiva de los miembros afectados, ejercicios activos con los músculos no afectados, así como incorporación precoz de la cama y ejercicios de resistencia con contracciones isotónicas e isométricas. Egresaron vivos 67 pacientes

(88,2 %); a los 6 meses del alta 61 % se consideraron como neurológicamente normales y solo 5 % permanecía con alteraciones motoras severas.⁽²⁸⁾

También, sentó pautas en la introducción de nuevas modalidades terapéuticas en el SGB, como fueron la utilización de la betametasona intratecal y la plasmaféresis, que se detallan a continuación.

Tratamiento de la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry Guillain Barré Strohl con betametasona intratecal

Partiendo de la hipótesis de que las variaciones en tiempo del período de recuperación en los pacientes con SGB, así como las secuelas sensitivo-motoras que ocurren en algunos de ellos, eran debidas a una lesión secundaria de atrapamiento radicular a nivel de los orificios dures, como consecuencia de la tumefacción edematosa de dichas raíces durante las dos primeras semanas del proceso, decidió tratar a estos pacientes con fosfato disódico de betametasona intratecal (IT) por punción lumbar.⁽²⁹⁾

La administración IT de betametasona (4 y 8 mg en días alternos) disminuyó significativamente la duración de los períodos de estabilización y recuperación con respecto a los pacientes no tratados. Sugirió la posibilidad de que el tratamiento IT con betametasona en las primeras 48 horas del proceso pudiera tener un efecto abortivo sobre la evolución del SGB.

Las investigaciones relacionadas con la aplicación intratecal de betametasona tuvieron un impacto importante en la mejoría de los pacientes con SGB y constituyeron un aporte a la terapéutica de esta enfermedad, no reportada con anterioridad en la literatura científica.

Para esos años se habían publicado numerosos trabajos sobre el tratamiento del SGB con corticoides y corticotropina por vía oral o parenteral, pero con resultados controversiales. Quizás uno de los ensayos clínicos más reconocidos fue el realizado por *Hughes* y otros en 1978, quien empleó la prednisolona y concluyó que el tratamiento con esteroides orales o parenterales no era beneficioso y podría llegar a ser contraproducente en el SGB.⁽³⁰⁾

Con la aplicación intratecal de betametosona, el Dr. Estrada esperaba obtener concentraciones altas y rápidas del corticoide alrededor de las raíces inflamadas y de esa manera reducir o prevenir la lesión por degeneración axonal secundaria a la isquemia. No existían reportes previos que abordaran el tratamiento intratecal del SGB con corticoides y hasta donde se conoce, solo fue realizado y publicado por el Prof. Estrada. Esto indiscutiblemente se debió a que, precisamente, en esos años comenzó a utilizarse con buenos resultados la plasmaféresis en los países desarrollados, una técnica mucho menos invasiva, aunque no exenta de complicaciones por la posibilidad que tenían los pacientes de adquirir enfermedades infecto-contagiosas como las hepatitis B y C, y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); este último tuvo su aparición precisamente a principios de la década de los ochenta.

Tratamiento de la polirradiculoneuritis aguda tipo LGBS tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl con plasmaféresis

A principios de la década de los ochenta, Estrada aplicó por primera vez en Cuba la plasmaféresis para el tratamiento del SGB.⁽³¹⁾ Aunque el país no disponía en aquel momento de máquinas de plasmaféresis, el procedimiento se hizo completamente manual. Los técnicos del Banco de Sangre extraían aproximadamente 500 mL de sangre en la sala de Terapia Ventilatoria y la separación del plasma se realizaba en el laboratorio de Neuroquímica del Instituto, para después devolverle al paciente sus glóbulos con plasma de donantes y, en otras ocasiones, con solución de albúmina humana.

La serie total de pacientes con PRN aguda estudiada estaba compuesta por 16 casos, que fueron distribuidos en dos grupos: un grupo control constituido por 5 pacientes sometidos al tratamiento habitual y un grupo de 11 pacientes a los que se les aplicó plasmaféresis. Se determinaron inmunocomplejos circulantes (ICC) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), y se realizó fraccionamiento de las proteínas de suero y LCR por electroforesis de proteínas e inmunolectroforesis. Los pacientes tratados con plasmaféresis presentaron un acortamiento ostensible del período de progresión. Se produjeron remisiones

rápidas, completas y estables. Fallecieron dos pacientes (uno en cada grupo). No se reportaron secuelas en estos pacientes.

La frecuencia de positividad para los inmunocomplejos circulantes fue muy similar en diferentes etapas evolutivas en ambos grupos de pacientes (80 % y 81 %, respectivamente). En el LCR, con la prueba CH50, no se pudieron demostrar inmunocomplejos circulantes.

La electroforesis de proteínas séricas mostró un marcado aumento de las fracciones alfa-1 y alfa-2 en los dos pacientes fallecidos. Con la inmunolectroforesis del suero se comprobó que todos los pacientes alcanzaron un patrón final evolutivo con aumento de la IgM, independiente del patrón inicial, los antecedentes y el cuadro clínico. En la electroforesis y la inmunolectroforesis del LCR se observó patrón general de daño de la barrera sangre-LCR, excepto en dos casos.

Estrada planteó argumentos a favor de un estado de inmunodeficiencia en los pacientes que presentaban SGB. Señaló que esto podría predisponer a infecciones a veces inaparentes, que dispararían mecanismos autoinmunes iniciales inespecíficos, que pudieran exponer, liberar o modificar la mielina. La liberación y exposición de la mielina la convertiría en un antígeno secundario, con lo cual se reforzaría la respuesta autoinmune inicial y la haría específica al sistema nervioso periférico.

Según una revisión sistemática reciente de la base de datos Cochrane acerca del tratamiento con plasmaféresis en el SGB,⁽³²⁾ el primer ensayo clínico grande en el mundo que demostró la efectividad de la plasmaféresis en el tratamiento de esta enfermedad fue el estudio de Norteamérica publicado en el año 1985.⁽³³⁾ Esto pone en evidencia la adelantada visión científica del Dr. Estrada y su constante preocupación por elevar la atención neurológica en el país a la existente a nivel mundial.

Propuesta de escala para la evaluación de la severidad del SGB

En el artículo publicado en el año 1982, donde el profesor Estrada presentó los resultados del tratamiento con betametasona IT en el SGB, propuso una escala

para cuantificar el grado de extensión e intensidad del trastorno motor en los pacientes en cuatro grados (Cuadro).⁽²⁹⁾

Cuadro - Severidad clínica del trastorno motor en pacientes con SGB

Grados	Extensión	Intensidad
1	Trastorno de la marcha, la fuerza muscular disminuida solamente en las extremidades inferiores, o ambos.	El paciente conserva todos los movimientos, pero la fuerza muscular está disminuida en un 50 %. (Puede sostenerse de pie y caminar con mucha dificultad, aun con ayuda o sostén).
2	Trastorno motor en las extremidades inferiores y superiores con parálisis facial periférica o no.	Conserva todos los movimientos, pero la fuerza muscular está disminuida en un 80 % o más (no camina, no se sostiene de pie, aun se incorpora en la cama y se voltea con dificultad).
3	Trastorno en las cuatro extremidades, el tronco, y otros pares craneales.	Ha perdido algunos movimientos, con rango de amplitud disminuido. La fuerza muscular está muy disminuida (más de 80 %) en casi todos los segmentos (el paciente no se incorpora ni voltea en la cama, no levanta las extremidades extendidas más de 10 o 20 grados del plano de la cama). La capacidad respiratoria está disminuida de 30 % a 40 %, necesita ventilación asistida.
4	Trastorno en las cuatro extremidades, tronco, pares craneales, deglución, fonación y respiración.	Solo conserva pequeños movimientos. La fuerza muscular está muy disminuida, casi nula. La capacidad respiratoria está disminuida en más de 40 %, necesita ventilación controlada.

Finalmente, la severidad de la enfermedad se determinó sumando los grados de extensión e intensidad, y dividiendo entre dos. Clasificó la gravedad de los pacientes en ligera (pacientes con puntuación ≤ 2) e intensa (pacientes con puntuación >2).

Hughes y otros, en 1978, habían medido la discapacidad en las polineuropatías inflamatorias con una escala funcional,⁽³⁰⁾ por lo que la iniciativa del Prof. Estrada, de cuantificar el grado de afectación en los pacientes con SGB con la escala propuesta (Cuadro 1), fue bien avanzada para la época. Ni la escala de *Hughes*, ni la de Estrada fueron validadas. En el año 2002 fue que se diseñó la

primera escala aprobada para evaluar la discapacidad en pacientes con polineuropatías inmunomediadas.⁽³⁴⁾

La escala de Estrada fue utilizada en el INN con el objetivo de valorar la severidad de la enfermedad en todos los pacientes con SGB durante muchos años y la empleó como instrumento para evaluar los resultados de los ensayos clínicos que se realizaron con betametasona IT y plasmaféresis.^(29,31) Todavía se encuentran en el archivo del INN las historias clínicas de esos pacientes, donde aparece de puño y letra del propio Prof. Estrada la aplicación de esa escala.

Algunos años después, también fue utilizada dicha escala en el INN para evaluar los resultados de los estudios de LCR en una cohorte de pacientes con SGB.⁽³⁵⁾ Recientemente, la Dra. Zurina Lestayo la empleó en el INN conjuntamente con la de Hughes, como base para proponer una escala más actualizada con el objetivo de evaluar la severidad del SGB, la cual se encuentra en proceso de publicación y forma parte de su tesis de doctorado.

Descubrimiento y descripción de la ataxia olivopontocerebelosa autosómica dominante en la provincia de Holguín

El descubrimiento de la presencia de una forma dominante de ataxia olivopontocerebelosa en Holguín, por el Prof. Rafael Estrada González, y la investigación multidisciplinaria dirigida por él, tuvo como resultado el conocimiento de sus características clínicas, epidemiológicas, neuropatológicas y neuroquímicas. Desde los primeros años de la década de los setenta se comprobó que la prevalencia de la enfermedad en esta región de Cuba era la más alta reportada en el mundo hasta ese momento.⁽³⁶⁾

Caracterización clínica, neuropatológica y neuroquímica

La investigación de esta enfermedad comenzó a finales de la década de los sesenta, cuando el Prof. José Rafael Estrada González detectó una alta prevalencia de ataxia cerebelosa hereditaria en su consulta de enfermedades neuromusculares en el INN y observó que la mayoría de los casos provenían del norte de la entonces provincia de Oriente (Holguín). Esta observación dio lugar a

que enviara en 1969 a la zona de Holguín a un residente de Neurología -Dr. Leonel Vallés Calaña- para examinar a estos pacientes. A los 6 meses de estar trabajando en el Servicio de Neurología, del Hospital Provincial “Vladimir Ilich Lenin”, en Holguín, el Dr. Vallés había detectado 18 casos nuevos de enfermedades heredodegenerativas espinocerebelosas, lo cual contrastaba con solo 3 casos nuevos vistos en el INN en el mismo tiempo. Esto confirmaba la sospecha del Prof. Estrada acerca de la presencia de una alta frecuencia de estas enfermedades en la zona de Holguín. Orientó al Dr. *Valles* realizar un estudio epidemiológico de enero a diciembre de 1970 y como resultado de esta investigación conformó su tesis para especialista de 1er grado en Neurología, la cual fue tutorada por Estrada y presentada en 1974.⁽³⁶⁾ Los principales resultados de este estudio fueron publicados en España en la Revista de Neurología.⁽³⁷⁾

En el trabajo de investigación se incluyeron 72 familias con 11 505 miembros. Se realizó un estudio epidemiológico en un período de 12 meses. De estas familias, 64 pertenecían a lo que desde el punto de vista organizativo asistencial del MINSAP en aquel momento se denominaba provincial oriente-norte con 14,345 km² y una población de 1 085 501 habitantes. De los miembros de las familias estudiadas en oriente-norte, había 10 089 vivos, de los cuales 706 eran pacientes con posibles enfermedades heredodegenerativas espinocerebelosas; de ellos, 526 se clasificaron como heredoataxia espinocerebelosa (48,4 por 100 000 habitantes) y 180 como otras enfermedades neuropsiquiátricas y genéticas (16,5 por 100 000).

La posibilidad de que en oriente-norte se hallara la concentración mayor de Cuba de enfermedades heredodegenerativas espinocerebelosas estaba sustentada por los casos analizados en los distintos hospitales del país y en la comparación realizada con el centro que jerarquizaba la atención nacional de la neurología y neurocirugía (INN). Destacaron que la prevalencia de 48,4 por 100 mil habitantes era mucho más alta que las que se habían reportado en otras partes del mundo en aquel momento: 1,1 por 100 000 habitantes en Suiza, 2 por 100 000 en Suecia, 2 por 100 000 en Rumania, 7 por 100 000 en Carlisle Inglaterra, 17 por 100 000 en

un área seleccionada por su alta prevalencia en Noruega y 2,7 por 100 000 en Islandia.

El cuadro clínico descrito era muy severo. Se caracterizaba, fundamentalmente, por un síndrome cerebeloso, con marcha atáxica, disartria cerebelosa, dismetría y disdiadococinesia. Estas alteraciones se desarrollaban progresivamente hasta llevar al paciente a una silla de ruedas y, posteriormente, al encamamiento; el enfermo fallecía aproximadamente entre los 15-20 años después del comienzo de los síntomas.

Se realizaron estudios neuropatológicos en algunos pacientes fallecidos.^(38,39) En el examen macroscópico de estructuras nerviosas post-mortem, se observó una atrofia significativa del cerebelo, tallo cerebral, lóbulo frontal, así como palidez de la sustancia *nigra* y una reducción de sustancia blanca cerebral y cerebelosa. Los estudios genealógicos llevados a cabo revelaron que en la mayoría de los casos la herencia era autosómica dominante. Se vislumbró que, al ser la herencia dominante en 82% de los miembros de las familias y recesiva en el resto, las posibilidades de estar enfermo abarcaban 45 % de los 10,089 familiares vivos, o sea, 4540 posibles enfermos, que representaba 0,4 % de la población de oriente-norte. Señalaron además que, como 85 % de las formas clínicas eran de comienzo tardío (después de la segunda o tercera década de la vida), había grandes posibilidades de transmitir la herencia a sus descendientes, de manera que constituía una realidad latente y preocupante el hecho de que con el tiempo el problema podría alcanzar cada vez mayores proporciones. Consideraron que con los cambios sociales que traía aparejados la revolución, la posibilidad de que se dispersaran los miembros afectados de la familia por todo el país era mayor, por lo que la enfermedad se podía seguir transmitiendo más extensamente si no se establecía algún programa de atención sanitaria.⁽⁴⁰⁾

De los datos obtenidos en este período de la investigación se derivaron los primeros elementos objetivos para la asistencia, la investigación y el control de las enfermedades heredodegenerativas espinocerebelosas en la zona de Holguín. Ya en la década de los ochenta, el Prof. Estrada estableció una colaboración con el reconocido científico de origen estadounidense radicado en Canadá,

Dr. Thomas L. Perry (1917-1991), neurólogo y profesor de la Universidad de British Columbia en Vancouver, quien llegó a ser su amigo personal (Fig. 1).

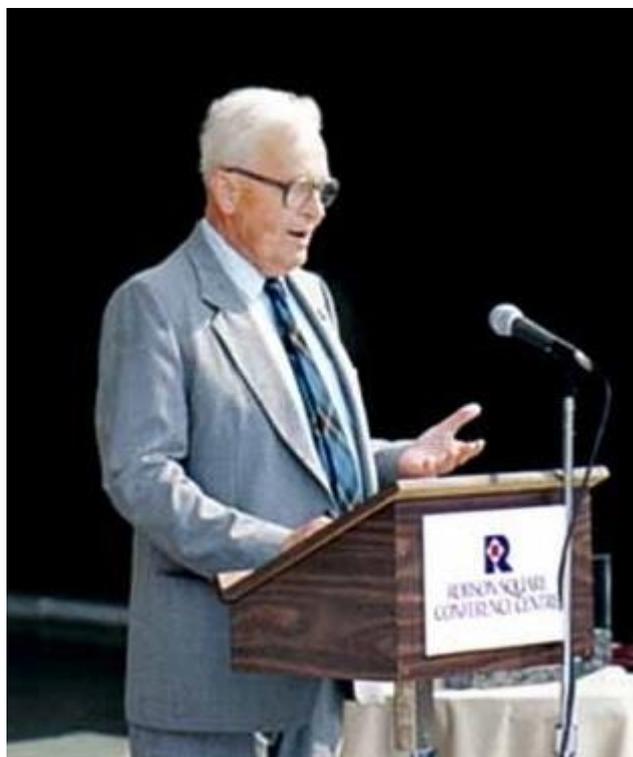


Fig. 1 - Prof. Thomas L. Perry.

El Prof. Perry se había convertido en un activo pacifista después de que entró a Buchenwald con las tropas aliadas al final de la II Guerra Mundial. Esta postura condujo a las dificultades que confrontó ante el Comité del Senado de EE.UU. que investigaba las actividades antiamericanas a principios de la década de los cincuenta, que lo acusó de seguir las líneas del Partido Comunista. Estos hechos llevaron a su despido como pediatra del Children's Hospital de Los Ángeles y como profesor de la Universidad de California del Sur. Finalmente, dejó los EE. UU. para establecerse en Vancouver, en la Universidad de British Columbia. Fue un hombre con ideas de izquierda, que inmediatamente simpatizó con el Prof. Estrada y con la Revolución cubana, por lo que puso a su disposición los recursos de su laboratorio para la investigación de la heredoataxia de Holguín y entrenó en el mismo a un investigador del Departamento de Neuroquímica del INN en el

procesamiento de las muestras que se llevaron a Canadá. En aquel momento, el profesor Perry era un experto reconocido internacionalmente en el campo del estudio de aminoácidos y neurotransmisores en enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas y, además, había descrito cuatro tipos de heredoataxias olivopontocerebelosas dominantes encontradas en América del Norte,⁽⁴¹⁾ lo cual le permitió incursionar con mayor profundidad en las características histológicas y neuroquímicas de la enfermedad en Cuba.

Los resultados de la colaboración científica entre el INN, el Hospital Provincial “Vladimir Ilich Lenin”, de Holguín, y la Universidad de British Columbia en la investigación de la ataxia olivopontocerebelosa (OPCA, por sus siglas en inglés), de Holguín, fueron publicados en 1989 en el *Journal of the Neurological Sciences*⁽⁴²⁾ y constituye uno de los artículos de autores cubanos más citados en el ámbito de las neurociencias (206 citas según el Google Scholar hasta agosto de 2021). También se publicó en ese año un capítulo acerca del posible efecto fundacional de la OPCA de Holguín en el libro “Hereditary Ataxias”.⁽⁴³⁾

La investigación conjunta llevada a cabo por los tres centros comprendió el estudio clínico de 81 pacientes con OPCA, uno neuropatológico descriptivo de 7 pacientes autopsiados y otro neuroquímico a 10 pacientes vivos.

En el estudio clínico se reportaron marcha atáxica, lenguaje cerebeloso y movimientos dismétricos en 100 % de los pacientes, movimientos sacádicos lentos de los ojos en 77 %, temblor intencional en 70 %, y arreflexia, hipotonía e hiperreflexia en 63 %, 47 % y 23 %, respectivamente. Se comprobó que la duración de la enfermedad después de la aparición de los primeros síntomas osciló entre 7 y 20 años.

Además de la marcada reducción en el peso del cerebelo y tallo cerebral (50 % - 70 %), las principales alteraciones reportadas en los estudios histológicos fueron:

- Pérdida neuronal en la capa de células de Purkinje con reducción del número de arborizaciones y deformaciones en forma de torpedo de sus axones.
- Disminución del número de células granulares, con preservación del núcleo dentado en etapas más avanzadas de la enfermedad.

- Fibras paralelas escasas, ausencia de fibras trepadoras en los árboles dendríticos de las células de Purkinje.
- En el tallo cerebral, los núcleos olivares inferiores fueron los más severamente afectados, marcada pérdida de las neuronas pontocerebelosas.
- En el mesencéfalo, marcada disminución del número de neuronas en la sustancia *nigra*.

La cuantificación de aminoácidos plasmáticos mostró diferencias entre los pacientes cubanos con OPCA y los controles sanos canadienses, que se presumía fueran debido, fundamentalmente, a las diferencias dietéticas. En el LCR se detectó una disminución de etanolamina con respecto al LCR de los controles cubanos, y no se comprobaron alteraciones de los niveles de aminoácidos excitatorios (aspartato y glutamato) que pudieran sugerir la presencia de excitotoxicidad. Las concentraciones medias de los metabolitos de la dopamina en el LCR estaban significativamente disminuidas en los pacientes con OPCA, lo cual se correspondía con la depleción neuronal observada en la sustancia *nigra* de los pacientes autopsiados. Después del fallecimiento del Prof. Estrada, otro estudio realizado en el INN con 13 pacientes que padecían de OPCA autosómica dominante y 3 pacientes con OPCA con herencia recesiva, todos residentes en Ciudad de La Habana, confirmó los hallazgos neuroquímicos anteriormente referidos. Se encontraron concentraciones disminuidas de ácido homovanílico (HVA) (metabolito de la dopamina) y de ácido 5-hidroxiindolacético (metabolito de la serotonina) en el LCR de los pacientes con OPCA dominante, mientras que en los pacientes con herencia recesiva se detectó elevación de HVA.⁽⁴⁴⁾ Estos hallazgos apoyaban la sospecha de que en la OPCA dominante cubana el proceso degenerativo no estaba confinado solamente al cerebelo, sino que también involucraba neuronas del sistema estriatal.

Las investigaciones del Prof. Estrada y su equipo sugerían que esta enfermedad podía ser una forma cubana de OPCA con características histológicas y neuroquímicas específicas no descritas con anterioridad. Para entonces ya se había incorporado a la investigación de la ataxia de Holguín el Centro Nacional

de Genética Médica, que realizó estudios moleculares en colaboración con la Clínica Neurológica de la Universidad de Dusseldorf en Alemania. En el archivo personal del Prof. Estrada se aprecia que en 1990 el Dr. Georg Auburger le envió un reimpreso del artículo donde se confirmaba que la ataxia de Holguín era una forma particular cubana (Fig. 2). El análisis de ligamiento que realizaron en su laboratorio en 100 descendientes de 12 familias provenientes de Holguín demostró que no existía asociación entre el locus de la enfermedad y los marcadores de la región del HLA en el cromosoma 6 observados en la SCA1. Los autores plantearon que existía evidencia concluyente de heterogeneidad dentro de un grupo clínicamente homogéneo de ataxia OPC.⁽⁴⁵⁾

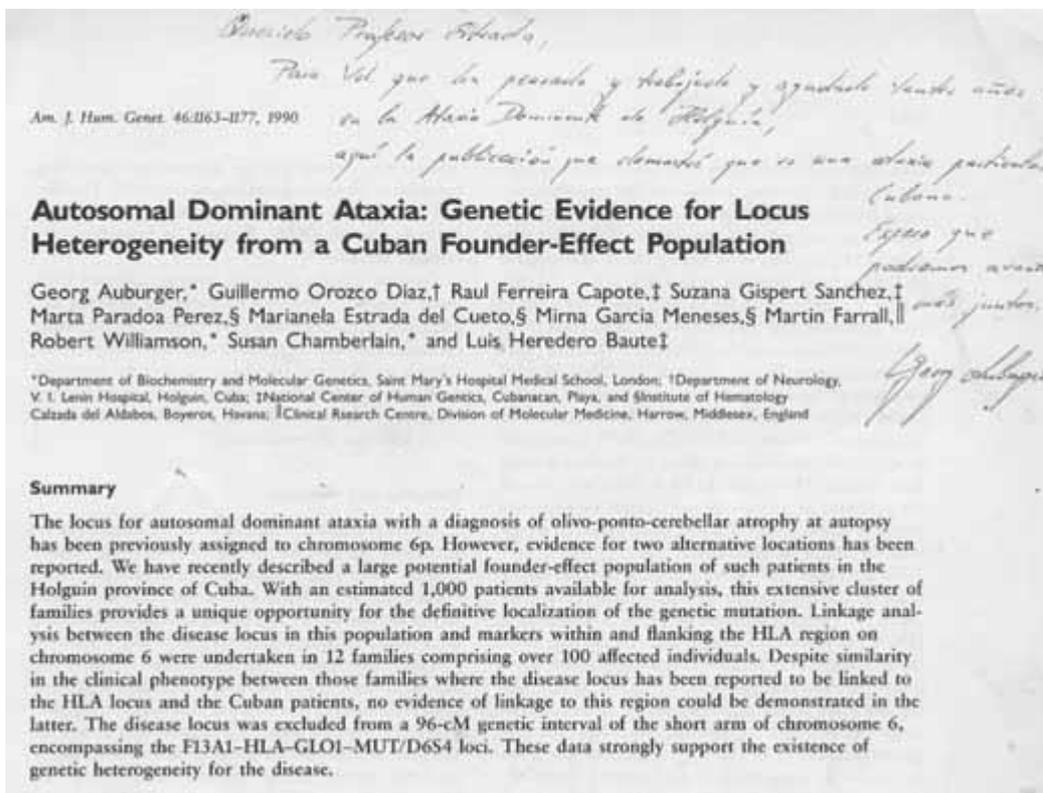


Fig. 2 - Artículo enviado por Auburger al Prof. Estrada.

Posteriormente, el Dr. Luis Heredero, entonces director del Centro Nacional de Genética Médica, recibió una carta del Dr. Georg Auburger, fechada 31-07-92, en la cual le comunicaba que un investigador de su centro, Carlos Magariño Palau,

había encontrado en Dusseldorf el marcador para hacer el diagnóstico prenatal de la ataxia dominante de Holguín, con una seguridad de más de 99 %. Como resultado de esto, el laboratorio de Dusseldorf decidió enviar como préstamo a esta provincia los equipos y reactivos necesarios para el diagnóstico prenatal.

En 1999 se publicó un artículo póstumo, en el cual los coautores reconocen al Prof. Estrada González como primer autor, y a Auberger como autor para la correspondencia. En este trabajo se resumen los hallazgos morfométricos descritos por Estrada en 11 pacientes evaluados en el INN entre 1984 - 1990 y que él no había podido llegar a publicar por la enfermedad que lo aquejó y, finalmente, llevó a la muerte.⁽⁴⁶⁾ Se reportó una considerable variabilidad, como se esperaba en una enfermedad con una alta inestabilidad de expansiones poliglutamínicas, que se correlacionaba con la edad de comienzo y la progresión de los síntomas clínicos. Los principales hallazgos histológicos fueron:

- Cerebro: Marcada pérdida neuronal en *estriatum* y *pallidum*, particularmente de neuomas putaminales grandes, lo cual contrastaba con una densidad neuronal normal en todas las demás regiones.
- Cerebelo: Marcada pérdida de células de Purkinje (79 % en el lóbulo cuadrangular, 78 % en el lóbulo biventral, 88 % en el culmen y 84 % en el tuber), con una afectación mucho menor en el lóbulo floculonodular (35 %). Células de Purkinje con pocas arborizaciones dendríticas, especialmente a nivel de las ramas distales, y deformaciones de sus axones en forma de torpedo al pasar a través de la capa granular. Escasas fibras paralelas y ausencia de fibras trepadoras en los troncos dendríticos de las células de Purkinje, preservación de las células de Golgi y de las células en cesta, aunque no se realizaron estudios cuantitativos.
- Tallo cerebral: Pérdida marcada de neuronas de la oliva inferior (64 % - 99 %; media: 83 %) y de las fibras olivocerebelosas. Incremento de la densidad astrocítica en las olivas inferiores; neuronas olivares remanentes pequeñas y ausencia del núcleo arcuato. Preservación del tracto piramidal y del fascículo longitudinal medial. Marcada reducción del número de

neuronas pontocerebelosas (63 % - 92 %; media: 81 %). A nivel del mesencéfalo, reducción marcada de las neuronas de la sustancia *nigra* (33 % - 91 %; media: 70 %).

- Médula espinal: Desmielinización de moderada a marcada de los funículos posteriores, más pronunciada en el f. gracilis, y desmielinización del tracto espinocerebeloso dorsal. Reducción del número y tamaño de las motoneuronas y de las neuronas de la columna de Clark. Desmielinización parcial de las raíces anteriores y posteriores. En los tres casos que hubo muestras de ganglios espinales, pérdida moderada de las neuronas sensoriales y desmielinización de las fibras nerviosas intraganglionares.

Concluyeron que la degeneración de las regiones olivopontocerebelosas ocurrían precozmente y eran severas como en la atrofia olivopontocerebelosa clásica. La progresión neuropatológica incluía pérdida neuronal en la sustancia *nigra*, *estriatum*, *pallidum* y, eventualmente, hasta en la neocorteza; mientras que el núcleo dentado se encontraba sistemáticamente preservado. Señalaron, además, que este patrón degenerativo iba más allá de las degeneraciones cerebelosas descritas en la SCA5 y SCA6 y de las degeneraciones espinocerebelosas observadas en la SCA1, SCA3 y SCA7, y que involucraba también regiones que degeneran en la enfermedad de Huntington. El patrón degenerativo era muy similar al descrito en pacientes esporádicos con atrofia multisistémica.

El descubrimiento e investigación de la ataxia autosómica dominante en Holguín por el Prof. Estrada sentó las bases y aportó un extenso caudal de conocimientos para el ulterior desarrollo de la investigación de esta enfermedad en dicha provincia, que a partir de 2000 fue asumida por el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) en dicha provincia, bajo la dirección del DrC. Luis Velázquez, actualmente presidente de la Academia de Ciencias de Cuba.

En la actualidad, se conoce que en Holguín 96,4 % de los enfermos y 95,7 % de las familias con ataxias autosómicas dominantes pertenecen a la forma molecular SCA2. La SCA-2 fue reportada por primera vez en el mundo en Cuba y en la India

en la década de los setenta. El gen causante de la enfermedad fue identificado en 1996 de manera independiente por tres laboratorios diferentes (EE.UU., Francia y Japón). Ocupa una secuencia génica de 130 Kb dentro del brazo largo del cromosoma 12 (12q 23-24,1) y codifica para una proteína llamada ataxina 2. En nuestro país se reportan las mayores tasas de prevalencia (41,8 x 100 000) a nivel internacional como resultado de un efecto fundacional de la mutación en la región de Holguín.⁽⁴⁷⁾

Conclusiones

La recopilación y estudio de la obra científica del Prof. Estrada González pone en evidencia su destacada labor como investigador y publicista en la investigación de las enfermedades neurológicas en Cuba. Su adelantada visión para el desarrollo de las neurociencias en el país y su aguzado intelecto científico convergieron en importantes aportes científicos en el campo de la Neurología y, específicamente, en la investigación del síndrome de Guillain Barré, así como en el descubrimiento y descripción de la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2).

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez García PL. Historia de la Neurología en Cuba. Rev Cub Neurol Neurocir 2013;(Supl,1):S56-S75.
2. Estrada González JR, Hernández Cossío O, Galarraga Inza J. Polirradiculoneuritis aguda de causa desconocida. La Habana: Ed. Científico Técnica; 1976.
3. Estrada González JR. Guía normativa para el diagnóstico y tratamiento de la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. Boletín Neurología y Neurocirugía. 1975;2:72-5.

4. Estrada González JR. Acute Idiopathic Polyrradiculoneuritis type LGBS, some pathological aspects in 17 autopsied cases. VIIth International Congress of Neuropathology. Excerpta Médica. 1975:189-205.
5. Estrada González JR, Galarraga Inza J. Polirradiculoneuritis idiopática aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. Estudio anatomopatológico de diecisiete casos. Rev Neurol. 1975;3(12):193-212.
6. Estrada González JR, Mas P. Virological studies in acute polyradiculoneuritis, LGBS type. Various findings in relation to Coxsackie A4 virus. Excerpta Médica. 1975:193-6.
7. Estrada González JR. Perfil clínico de la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl: algunas conclusiones derivadas del estudio de 129 casos con 18 estudios anatomopatológicos. Rev Neurol. 1977;5(24):335-44.
8. Estrada González JR. Perfil clínico de la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl: algunas conclusiones derivadas del estudio de 140 casos con 18 estudios anatomopatológicos. Rev Cub Med. 1980;19:453-64.
9. Estrada JR. Acute polyradiculoneuropathy of the Landry-Guillain-Barre-Strohl type. Diagnosis and a new approach to management. International Conference on Peripheral Neuropathies. Madrid: Excerpta Médica. 1982:85-9.
10. Estrada González JR. La lesión radicular en la polirradiculoneuritis aguda de causa desconocida (Síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl). Rev Neurol. 1977;5(20):9-16.
11. Estrada González JR, Estrada Acosta R, Mustelier Bécquer R. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré: estudio de 12 años en las provincias La Habana y Ciudad de La Habana. Rev Cub Hig Epid. 1991;29(1):16-30.
12. Estrada JR, Goyenechea A, Herrera C. Brote de polirradiculoneuritis aguda tipo LGBS durante una epidemia de dengue. Rev Cub Hig Epid. 1981;19:256-65.
13. Estrada JR. Sobre los síndromes neurológicos que han ocurrido durante nuestras dos recientes epidemias por virus de dengue y sus posibles interrelaciones. Rev Cub Hig Epid. 1983;21:105-1.
14. Lestayo O´Farrill Z, Hernández Cáceres JL, O´Farrill Mons E. Nonlinear analysis of Guillain Barré time series to elucidate its epidemiology. International

Scholarly Research Notices. 2013;2013:635971. Doi:
<http://dx.doi.org/10.5402/2013/635971>.

15. Estrada González JR, García Pérez J, Mederos Báez R, Estrada Acosta R. Estudio morfológico de la fórmula linfomonocitaria en pacientes con PRN-aguda tipo LGBS. *Rev Cub Med.* 1980;19(5):439-52.

16. Estrada González JR, Goyenechea A, Mas P. Estudio del complemento en las polirradiculoneuritis agudas tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. *Rev Cub Med.* 1982;21(2):125-32.

17. García Pérez J, Estrada González JR. Estudio de anticuerpos heterófilos en la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. *Rev Cub Med.* 1982;21(2):133-6.

18. Noura LM, Estrada González JR, Ustaris CR, García A, Trujillo Y, Alfaro I, et al. Frecuencia fenotípica y génica de 40 antígenos HLA en la polirradiculoneuritis aguda idiopática tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. *Rev Neurol.* 1980;VIII(35):74-80.

19. Caballero Poo G, Estrada González JR, Villaescusa R. Detección de inmunocomplejos circulantes en pacientes con polirradiculoneuritis aguda del tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. *Rev Cub Invest Biomed.* 1983;2(2):137-48.

20. Estrada González JR, Mas P, Galarraga Inza J. Aislamiento de un virus coxsackie tipo A4 en tres casos de polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. *Rev Neurol.* 1975;3(12):213-20.

21. Estrada González JR, Mas P. Estudios virológicos en las polirradiculoneuritis agudas tipo LGBS. Algunos hallazgos en relación con el virus Coxsackie A4. *Neurol Neuroc Psiquiat.* 1977;18(2-3):527-31.

22. Estrada González R, Mas P, Goyenechea A. Función del virus Coxsackie A4 en la Polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. *Rev Cub Med.* 1980;19(2):217-24.

23. Melnick SC, Flewett TH. Role of infection in the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol, Neurosurg, Psychiat.* 1964;27(5):395-407.

24. Estrada Acosta R, Estrada González R. Seguimiento en polirradiculoneuritis aguda (PNRA). *Rev Cub Med.* 1982;21:113-25.

25. Sastre Sisto L, Arango Herrera A, Díaz Tellechea SM, Estrada González JR. Complicaciones respiratorias en la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl. *Rev Hosp Psiq Hab.* 1982;XXIII(3):405-12.
26. Estrada González JR, Sastre Sisto L, Arango Herrera A, Luis González L, Cisneros Linares A. Terapia intensiva en la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl: experiencia de cuatro años en una unidad de terapia ventilatoria. *Serie Información Temática.* 1982;1(2):195.
27. Estrada González JR, Sastre Sisto L, Arango Herrera A, Santiago Luis González, Cisneros Linares A. Terapia intensiva en polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl: experiencia de cuatro años en una unidad de terapia ventilatoria. *Rev Cub Invest Biomed.* 1983;2(1):117-29.
28. Hernández Cossío O, Estrada González JR. La fisioterapia en el Síndrome de Guillain-Barré. *Rev Cub Med.* 1972;11(3):319-22.
29. Estrada González JR, González Pal S. Tratamiento de la polirradiculoneuritis aguda tipo LGBS con betametasona intratecal. *Rev Cub Invest Biom.* 1982;1:57-64.
30. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet.* 1978;2:750-3.
31. Caballero Poo G, Estrada González JR, Villaescusa R. Tratamiento de la polirradiculoneuritis aguda tipo Landry-Guillain-Barré-Strohl con plasmaféresis. *Rev Cub Invest Biomed.* 1983;2(2):149-60.
32. Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2. Doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3.
33. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1985;35:1096-104.
34. Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, Samijn JP, van Doorn PA. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:596-601.

35. González-Quevedo A, Fernández Carriera R, Lestayo O´Farrill Z, Suárez Luis I, Mustelier Bécquer R, Luis González RS. An appraisal of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction during the course of Guillain Barré syndrome. *Neurol India*. 2009;57(3):288-94.
36. Valles Calaña Lionel. Algunas formas de enfermedades heredo degenerativas espinocerebelosas vistas en el norte de Oriente: análisis de 72 familias con 11 505 miembros. Estudio epidémico descriptivo y transversal de 1970. 2 t. Tesis de terminación de residencia de Neurología (Tutor: Prof. Rafael Estrada González). Instituto de Neurología y Neurocirugía (Biblioteca), La Habana; 1974.
37. Vallés Calaña L, Estrada González JR, Basterrechea Saínz L. Algunas formas de heredo-ataxias en una región de Cuba. *Rev Neurol*. 1978;VI(27):163-76.
38. Estrada González JR, Vallés Calaña L, Galarraga Inza J, Basterrechea Saínz L. Heredoataxias. Estudio neuropatológico de tres casos. *Rev Neurol*. 1977;5(23):253-6.
39. Estrada González JR, Vallés Calaña L, Galarraga Inza J. Heredoataxias. Estudio neuropatológico de tres casos. *Rev Cub Med*. 1980;19(2):225-38.
40. Vallés Calaña L, Estrada González JR, Basterrechea Saínz L. Estudios genealógicos de 72 familias con ataxias hereditarias. *Rev Neurol*. 1978;VI(26):101-12.
41. Perry TL. Four biochemically different types of dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. In: RC Duvoisin, A Plaitakis (Eds), *The Olivopontocerebellar Atrophies*. New York: Raven Press; 1984. p. 205-16.
42. Orozco G, Estrada R, Perry TL, Araña J, Fernández R, González-Quevedo A, et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from Eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci*. 1989;93:37-52.
43. Orozco G, Nodarse A, Cordovés R, Auburger G, Estrada R. Study of 225 patients with autosomal dominant cerebellar ataxia: Presumed founder effect in the province of Holguín, Cuba. En: Plaitakis J (Ed). *Hereditary ataxias*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p. 345-60.

44. González-Quevedo A, García JC, Fernández R, Fernández Cartaya L. Monoamine metabolites in normal human cerebrospinal fluid and in degenerative diseases of the central nervous system. *Bol Estud Med Biol Mex.* 1993;XLI:13-9.
45. Auburger G, Orozco Diaz G, Ferreira Capote R, Gispert Sanchez S, Parado Perez M, Estrada del Cueto M, et al. Autosomal Dominant Ataxia: Genetic Evidence for Locus Heterogeneity from a Cuban Founder-Effect Population. *Am J Hum Genet.* 1990;46:1163-77.
46. Estrada González JR, Galarraga Inza J, Orozco G, Nodarse Fleites A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA 2): morphometric análisis in 11 autopsies. *Acta Neuropathol.* 1999;97(3):306-10.
47. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R. Manifestaciones tempranas de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. De la fisiopatología a los biomarcadores preclínicos. Ediciones Holguín; 2012. ISBN 978-959-221-353-1.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores

Alina González-Quevedo. Obtención de los datos, análisis e interpretación formal de los datos del estudio, investigación, redacción del documento, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Lilian Rosa Viera. Investigación, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Rebeca Fernández Carriera. Análisis e interpretación formal de los datos del estudio, investigación, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Rosaralis Santiesteban Freixas. Análisis e interpretación formal de los datos del estudio, redacción del documento, ejecución de revisión y correcciones al documento.