

Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con ataxia hereditaria en Villa Clara

Clinical Epidemiological Characterization of Patients with Hereditary Ataxia in Villa Clara

Larry Medina Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3356-4254>

Marbelys Guevara Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8860-3479>

Betty Bell Bosch Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1362-2330>

María Ofelia Hernández Oliver² <https://orcid.org/0000-0001-8322-2503>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Servicio de Neurología. Villa Clara, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”, Servicio de Neurología. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: larrymh93@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las ataxias hereditarias son trastornos genéticamente determinados, con gran heterogeneidad clínica.

Objetivo: Caracterizar clínica-epidemiológicamente los enfermos con ataxias hereditarias en la provincia de Villa Clara.

Métodos: Se efectuó un estudio descriptivo, observacional, analítico, transversal, con 23 pacientes con diagnóstico de ataxias hereditarias en Villa Clara en el período comprendido entre septiembre del 2019 y marzo del 2021. Se realizó el análisis estadístico descriptivo para cada variable, en una distribución de frecuencias, para analizar la asociación entre dos variables se utilizó el test de la ji al cuadrado, y se consideró estadísticamente significativo la probabilidad de ocurrencia $\leq 0,05$.

Resultados: La mayor incidencia de pacientes con diagnóstico de la enfermedad fue entre los 30 y 60 años; del sexo femenino, piel blanca y procedencia urbana. El 17,39 % de los pacientes resultaron negativos a las variantes genéticas estudiadas, el 13,04 % presentó el subtipo ScA3. La ataxia fue el síntoma inicial más frecuente; el 32 % presentó las primeras manifestaciones entre los 21 y 30 años de edad. La media \pm desviación estándar obtenida en la “Escala para la evaluación y calificación de la ataxia” fue de $24,09 \pm 13,05$ puntos.

Conclusiones: La mayoría de la población estudiada tiene edades comprendidas entre los 30 y 60 años y antecedente familiar de la enfermedad; se ratifica la amplia diversidad clínica que caracteriza a esta enfermedad. Se reporta la ataxia como manifestación clínica inicial en la totalidad de los pacientes. El curso de las ataxias hereditarias, irremediablemente progresivo, evidencia la gravedad de este problema de salud que afecta al país, y especialmente a la provincia de Villa Clara.

Palabras clave: ataxia hereditaria; curso progresivo; heterogeneidad clínica.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary ataxias are genetically disorders with great clinical heterogeneity.

Objective: To clinically-epidemiologically characterize patients with hereditary ataxias in Villa Clara province.

Methods: A descriptive, observational, analytical, cross-sectional study was carried out with 23 patients diagnosed with hereditary ataxias in Villa Clara in the period from September 2019 to March 2021. Descriptive statistical analysis was performed for each variable, in a frequency distribution, to analyze the association between two variables, the chi-square test was used, and the probability of occurrence ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results: The highest incidence of patients diagnosed with the disease was between 30 and 60 years of age; female sex, white skin and urban origin. 17.39% of the patients were negative for the genetic variants studied, 13.04% had the ScA3 subtype. Ataxia was the most frequent initial symptom; 32% showed the first manifestations between 21 and 30 years of age. The mean \pm standard

deviation obtained in the "Scale for the evaluation and classification of ataxia" was 24.09 ± 13.05 points.

Conclusions: Most of the population studied is between the ages of 30 and 60 and has family history of the disease; the wide clinical diversity that characterizes this disease is confirmed. Ataxia is reported as the initial clinical manifestation in all the patients. The inevitably progressive course of hereditary ataxias demonstrates the seriousness of this health problem that affects the country, and especially the province of Villa Clara.

Keywords: hereditary ataxia; progressive course; clinical heterogeneity.

Recibido: 05/07/2022

Aceptado: 11/12/2022

Introducción

Las ataxias hereditarias (AH) son un grupo de trastornos genéticamente determinados, que se heredan con carácter mendeliano y resultan de la expansión de una secuencia nucleotídica repetitiva que es traducida para dar lugar a proteínas con dominios poliglutamínicos expandidos. La ganancia de una nueva función por estas proteínas provoca degeneración de poblaciones neuronales específicas responsables del cuadro clínico,⁽¹⁾ que se caracteriza por su heterogeneidad. La gran mayoría de las AH son trastornos progresivos, degenerativos, invalidantes y potencialmente mortales.^(2,3,4,5)

En la actualidad se consideran enfermedades raras,⁽⁶⁾ con una prevalencia estimada de 2,7 casos por cada 100 000 habitantes para el subgrupo con patrón de herencia autosómica dominante y 3,3 casos por cada 100 000 habitantes para las que se transmiten de forma autosómica recesiva.⁽⁷⁾ Cuba es el país con mayor tasas de AH en el mundo,⁽⁸⁾ con una prevalencia general de 7,18 casos por 100 000 habitantes;^(9,10) esto lo convierte en un escenario adecuado para estudiar su comportamiento y el posterior desarrollo de programas de salud encaminados a su prevención, diagnóstico, y rehabilitación.

En Cuba la ataxia espinocerebelosa (ScA, del inglés Spinocerebellar Ataxia) tipo 2 (ScA2), la forma autosómica dominante más frecuente, alcanza sus más altas tasas de incidencia y prevalencia a nivel mundial.⁽¹¹⁾

En la provincia de Villa Clara, en el caso específico de la ScA2, se registró en el año 2011 una tasa de prevalencia de la mutación de 6,53 casos por cada 100 000 habitantes, al encontrarse 27 individuos entre enfermos y descendientes de riesgo.^(12,13) No se conocen datos epidemiológicos confiables que permitan precisar estadísticas actuales de las otras formas de AH en la provincia.

El estudio clínico, epidemiológico y molecular de pacientes con AH suscita un notable interés dentro de la comunidad científica nacional e internacional. Sin embargo, en la provincia de Villa Clara no existe referencia de investigaciones recientes que ofrezcan información clínica y epidemiológica, necesaria para la implementación de programas y estrategias de abordaje de esta enfermedad altamente invalidante. Constituye este vacío científico una brecha que abre el camino a nuevas investigaciones con este fin. El estudio tuvo como objetivo caracterizar clínica-epidemiológicamente los enfermos con ataxias hereditarias en la provincia de Villa Clara.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, analítico, de corte transversal en la provincia Villa Clara, en el período comprendido entre septiembre de 2019 y marzo de 2021. El universo lo constituyeron todos los pacientes (37) con diagnóstico de ataxias hereditarias que residían en la provincia Villa Clara durante ese tiempo. La muestra se seleccionó mediante un muestreo no probabilístico. Se excluyeron los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión, quedó constituida por un total de 23 pacientes.

Se utilizó el método clínico que incluyó la pesquisa activa y exámenes paraclínicos. Se realizó la evaluación epidemiológica de los pacientes mediante la encuesta epidemiológica para sujetos con ataxia (anexo), previamente validada y aplicada en sus estudios por el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Se utilizó la "Escala para la evaluación

y calificación de la ataxia" (SARA por sus siglas en inglés), validada y considerada en la actualidad la escala más cómoda y fiable para evaluar las ataxias cerebelosas de cualquier origen.⁽¹⁴⁾ Las variables epidemiológicas fueron: sexo, edad actual, color de la piel, nivel educacional, edad de inicio de los síntomas, procedencia, municipio de residencia.

Variables clínicas: antecedentes patológicos personales, antecedentes de familiares con diagnóstico de ataxia hereditaria, tipo de herencia, antecedente de familiares de otras enfermedades neurodegenerativas, descendientes enfermos, síntoma inicial.

Criterios de inclusión de los pacientes:

- Pacientes con diagnóstico clínico-genético confirmado de ataxia hereditaria.
- Pacientes sin diagnóstico demostrado, pero con manifestaciones clínicas de la enfermedad y antecedentes de familiares diagnosticados genéticamente.

Criterios de exclusión de los pacientes:

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Se contó en todos los casos con el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sus tutores para participar en la investigación.

Se utilizó el *software* paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, por sus siglas en inglés) versión 22 para Windows. Se realizó el análisis estadístico descriptivo para cada una de las variables de estudio, en una distribución de frecuencias. Para analizar la asociación entre dos variables se utilizó el test de la ji al cuadrado. En todos los casos se consideró el valor estadísticamente significativo cuando la probabilidad de ocurrencia fuera menor e igual de 0,05.

El trabajo fue aprobado por el comité de ética en investigación científica del Hospital "Arnaldo Milián Castro", de Villa Clara. Para la inclusión de los pacientes en el estudio previamente se le ofreció toda la información acerca de las características de la investigación y se consignó su firma o la del tutor en el

modelo de consentimiento informado. Todos los procedimientos siguieron las reglas de la Declaración de Helsinki de 2013⁽¹⁵⁾ para la investigación con humanos.

Resultados

En la muestra seleccionada los pacientes de la provincia Villa Clara evaluados por los servicios de Neurología con diagnóstico de AH, fueron mayores de 32 años, con una edad media de 52 años en el momento del estudio (rango de edad de 32 a 90 años). La edad presentó una distribución uniforme entre ambos sexos, al no mostrar diferencias significativas ($p = 0,442$). Hubo predominio del sexo femenino con 15 mujeres (65,21 %) y 8 hombres (34,78 %), sin embargo, estas diferencias no resultaron significativas desde el punto de vista estadístico (tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de los pacientes según la edad por categorías y el sexo

Edad (años)	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
31-40	4	26,67	1	12,50	5	21,74
41-50	3	20,00	1	12,50	4	17,39
51-60	6	40,00	2	25,00	8	34,78
61-70	1	6,67	2	25,00	3	13,04
≥ 71	1	6,67	2	25,00	3	13,04
Total	15	100,00	8	100,00	23	100,00

Respecto al resto de las variables sociodemográficas evaluadas, hubo predominio de pacientes con color de piel blanca, representado por el 78,26 % (18/23). Del total de pacientes, 17 provenían de zonas urbanas (73,91 %) y seis eran procedentes de zonas rurales (26,09 %). Es importante resaltar que solamente se detectaron enfermos de ataxias hereditarias en seis de los 13 municipios de la provincia Villa Clara: Santa Clara (11/23, 47,83 %), Placetas (5/23, 21,74 %), Remedios (3/23, 13,04 %), Cifuentes (2/23, 8,70 %), Caibarién y Encrucijada (1/23, 4,35 %).

En relación con el nivel educacional de los pacientes, predominó el nivel medio-superior y universitario (11/23, 47,83 %), seguido de los niveles de enseñanza secundaria (8/23, 34,78 %) y primaria (4/23, 17,39 %). En lo concerniente a la descendencia de los pacientes, se comprobó el 43,48 % (10/23) de la muestra estudiada no tenía hijos, el 13,04 % (3/23) tenía un hijo y el 43,48 % (10/23) tenían dos o más. Solo un paciente (4,35 %) reportó dos hijos con diagnóstico de una de las formas de ataxia hereditaria y dos pacientes (8,70 %) con un hijo enfermo cada uno.

En el 52,17 % (12/23) de los pacientes no se llevaron a cabo estudios genéticos, del resto, el 17,39 % resultaron negativos a las variantes estudiadas, mientras que el 13,04 % presentó el subtipo ScA3 (fig. 1).

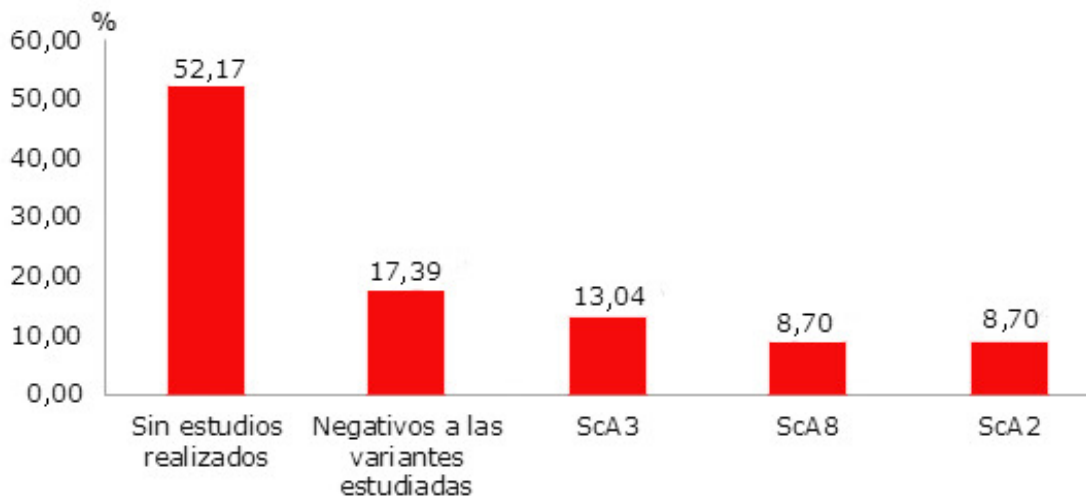


Fig. 1 - Distribución de los pacientes según los estudios genéticos realizados.

El análisis de los pacientes, según la historia familiar de ataxia, resaltó que el 43,48 % (10/23) y el 34,78 % (8/23) referían familiares en la primera y segunda generación, respectivamente, con diagnóstico previo de la enfermedad. El 60,90 % (14/23) de la muestra no presentó antecedentes de otras enfermedades neurodegenerativas; mientras que, de los nueve pacientes restantes, el 57,14 % tenía historia familiar de demencia y el 42,86 % de enfermedad de Parkinson. El 56,52 % de los pacientes evaluados no presentaron otros antecedentes patológicos personales, sin diferir estadísticamente de los que sí presentaron alguna enfermedad concomitante. La mayor frecuencia correspondió a

hipertensión arterial (HTA) con 26,09 % del total de los pacientes evaluados, seguida de la cardiopatía isquémica con el 17,39 % y epilepsia, obesidad y diabetes *mellitus* (DM) con igual porcentaje (13,04 %).

En 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 %) (fig. 2).

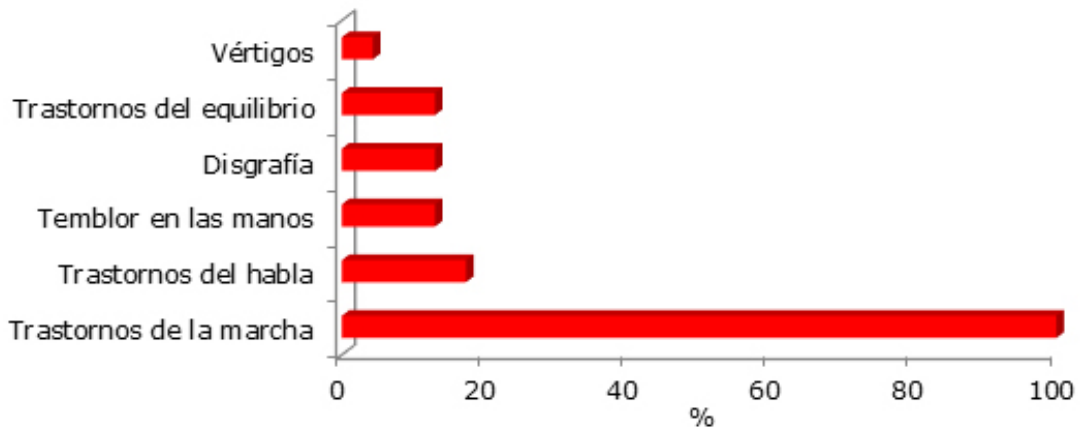


Fig. 2 - Distribución de los pacientes según los síntomas iniciales de la enfermedad.

La edad promedio de presentación de los síntomas fue de 29 años (rango de edad de 4 a 63 años). El 34,78 % de la muestra (8/23) presentó las primeras manifestaciones entre los 21 y 30 años (fig. 3).

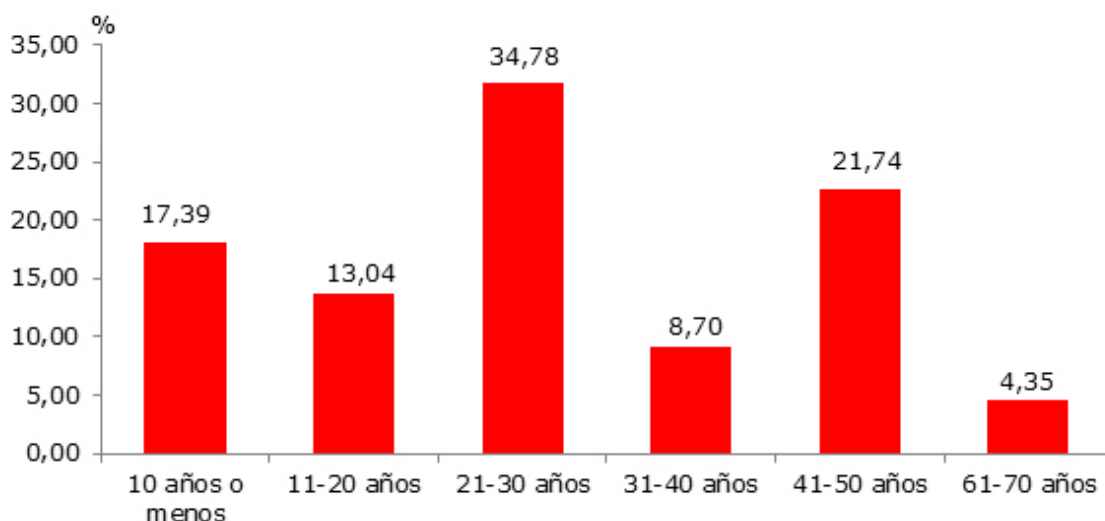


Fig. 3 - Distribución de los pacientes según la edad de presentación de los síntomas iniciales.

Las manifestaciones clínicas que se detectaron con mayor frecuencia en la muestra estudiada, además de la ataxia, fueron: arreflexia (56,52 %), disfagia (52,17 %), atrofia muscular (47,83 %), disfunción urinaria, insomnio y los trastornos visuales en igual porcentaje (43,48%) (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de los pacientes según las manifestaciones clínicas evaluadas

Manifestaciones clínicas	Distribución de los pacientes	
	N	%
Ataxia	23	100,00
Arreflexia	13	56,52
Disfagia	12	52,17
Atrofia muscular	11	47,83
Disfunción urinaria	10	43,48
Insomnio	10	43,48
Trastornos visuales	10	43,48
Espasticidad	9	39,13
Parálisis	9	39,13
Síntomas sensoriales	8	34,78
Trastornos oculomotores	8	34,78
Rigidez	7	30,43
Temblor reposo	7	30,43
Contracturas musculares dolorosas	7	30,43
Constipación	7	39,43
Hiperreflexia	6	26,09
Trastornos de la memoria	6	26,09
Signo de Babinski	5	21,74
Cognición	5	21,74
Mioclonías	2	8,70
Distonía	1	4,35

El deterioro motor de los pacientes de este estudio fue medido a través de la SARA, con una media \pm desviación estándar de $24,09 \pm 13,05$ puntos. La mayor gravedad clínica de la enfermedad correspondió a mayor puntaje en la escala.

Discusión

Según Velázquez y otros, en Cuba existen 125 familias afectadas por AH, que agrupan a 1532 enfermos entre vivos y fallecidos, así como 8000-10 000 descendientes con riesgo de enfermar. Específicamente en Holguín, la tasa de

prevalencia más elevada se concentra entre los 30-49 años de edad y los grupos menos afectados son los de 0 a 9 y por encima de 60 años.⁽¹⁶⁾

En la muestra de pacientes seleccionados prevaleció el grupo con edades comprendidas entre los 30-60 años de edad, similar a lo que reportan *Vásquez Cerdas* y otros,⁽¹⁷⁾ justamente en una etapa de gran desarrollo personal, profesional y social, de ahí que estos pacientes representen precozmente un problema médico y social.

Castro Montesino y otros⁽¹⁸⁾ reportan en Venezuela un predominio de las AH en el sexo masculino. Los resultados de *Saffie Awad* y otros⁽¹⁹⁾ fueron similares en el Centro de Trastornos del Movimiento (CE-TRAM) en Santiago de Chile. Sin embargo, en el presente, predominó el sexo femenino, aunque sin diferencias significativas estadísticamente con respecto al sexo opuesto, coincide este resultado con lo reportado por *Caballero Laguna* y otros, en un estudio del 2021 que se realizó en Cuba.⁽²⁰⁾

La ausencia de diferencias en cuanto al sexo se corresponde con el patrón de herencia autosómico, precisamente el mismo patrón por el cual se transmite las formas moleculares que fueron identificadas en esta investigación.

Giroud Benítez y otros⁽²¹⁾ sugieren que las AH tienen bases etiopatogénicas comparables con otras entidades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, que son más frecuente en personas de piel blanca.

Se considera que la comparación particular del comportamiento de la variable "color de piel" en las AH resulta difícil, pues no es un aspecto que se analice con mucha frecuencia por aquellos que abordan este tema; esto se justifica, además, por el amplio mestizaje que caracteriza a la población cubana. No obstante, los resultados del presente estudio mostraron diferencias significativas en relación con color de la piel de los pacientes, con un predominio estadísticamente significativo de pacientes de piel blanca.

Se conoce el impacto que tiene la enfermedad (fundamentalmente las variantes ScA1 y ScA3) sobre la fecundidad de los enfermos; por ejemplo, en Italia, para el caso particular de la ScA1, se ha reportado un incremento en la fecundidad en relación con los sujetos controles. En las islas Azores de Portugal en pacientes con ScA3 se demostró que estos tienen un número significativamente menor de

hijos, en contraste con resultados de investigaciones en Brasil, para la misma variante molecular.⁽²²⁾

Una particularidad de este estudio está dada por la precoz edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, en comparación con publicaciones revisadas, lo cual pudiera influir en las significativas diferencias observadas en el número de hijos y el número de estos afectados por AH. La posibilidad de formas subclínicas pudiera acarrear un sesgo en las sospechas clínicas y orientaciones para el diagnóstico molecular y confirmación diagnóstica.

En esta investigación no se obtuvieron diferencias significativas en lo que respectan antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas, estas estuvieron presentes solo en nueve de los pacientes. Se identificaron con más frecuencia la demencia y enfermedad de Parkinson, al igual que en las observaciones de *Zeman* y otros en un estudio publicado en el año 2004.⁽²³⁾

Los hallazgos de *Zacarias*⁽²⁴⁾ evidencian una edad promedio de inicio de los síntomas de 41,8 años, a diferencia de *Saffie Awad* y otros que identificaron una media de edad de presentación de 23,7 años para ataxias de origen genético,⁽¹⁹⁾ resultado similar al de esta investigación.

Aunque existen varios factores que influyen en la edad a la que comienzan los síntomas, es evidente que el número de repeticiones del trinucleótido es muy importante, por ello se considera que en estos enfermos debe existir un moderado aumento de ellos.⁽²⁵⁾

La mayoría de los pacientes presentó las primeras manifestaciones entre los 21 y 30 años de edad; y la totalidad refirió como síntoma inicial trastornos en la marcha. La afectación del habla, temblor en las manos, digrafía, alteraciones del equilibrio y vértigo, fueron manifestaciones iniciales que siguieron en orden de frecuencia. Es válido considerar que los síntomas referidos no fueron mutuamente excluyentes. Varios pacientes referían más de uno de ellos al inicio. En la actualidad se han descrito más de 40 subtipos genéticos, de ellos, la ScA3 y ScA2 constituyen las variantes más frecuentemente informadas a nivel mundial⁽²⁶⁾ y en Cuba,⁽¹¹⁾ respectivamente. En esta investigación, poco más de la mitad no tenían estudios genéticos realizados, sin embargo, de las variantes moleculares identificadas, predominó ScA3 seguida de ScA2 y ScA8.

Según *Vásquez Cerdas y otros*⁽¹⁷⁾ existen distonías en pacientes con ScA3, pero el estudio presente detectó esta manifestación clínica únicamente en un paciente, lo cual reafirma el planteamiento de la heterogeneidad clínica de AH y en particular de las ScAs.

La pérdida neuronal en regiones específicas del cerebelo, el tronco encefálico y los ganglios basales, así como la médula espinal, explica el espectro de síntomas neurológicos debilitantes, la ataxia de la marcha y las extremidades progresivamente más llamativas.⁽²⁷⁾

Sullivan y otros⁽³⁾ aluden en su artículo que la neuropatía periférica acompaña clínicamente a los subtipos genéticos 1, 2, 3, 4, 18, 25, 38, 43, 46.

En este estudio, la arreflexia fue la segunda manifestación más frecuente, lo que traduce clínicamente el compromiso de nervios periféricos

Velázquez y otros en 2019⁽²⁸⁾ demostraron la alteración temprana del sistema corticoespinal, con disminución de la excitabilidad de las motoneuronas corticales y espinales en sujetos preclínicos de la ScA2 y, por tanto, la pérdida del control suprasegmentario sobre los músculos.

Un estudio en la población mexicana⁽¹⁹⁾ advierte que existen alteraciones de conectividad funcional estrechamente relacionadas con manifestaciones motoras cerebelosas y cognitivas, lo cual favorece la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la ScA2.

Hernández Castillo y otros,⁽²⁹⁾ en un análisis de autopsias, encontraron una relación negativa y significativa estadísticamente, entre el puntaje obtenido con la SARA y el volumen de materia gris en pacientes afectados por la variante ScA7. Se considera que el aumento de la puntuación se asocia con disminución de materia gris en estructuras cerebrales y no cerebelares. Aunque en este estudio no se identificó esta variante molecular, la SARA se utilizó para cuantificar el deterioro motor y evaluar la evolución de la enfermedad. La puntuación media \pm desviación estándar alcanzada fue de $24,09 \pm 13,05$ puntos, correspondiendo el mayor puntaje en la escala con la mayor gravedad clínica de la enfermedad, lo que expone el carácter progresivo de la neurodegeneración por efecto tóxico de la mutación que progresa en la medida que se desarrolla la enfermedad.

Conclusiones

La mayoría de la población estudiada tiene edades comprendidas entre los 30 y 60 años. Predominan los pacientes de piel blanca, procedencia urbana y nivel educacional medio superior. El antecedente familiar de la enfermedad se registra en más de la mitad de la muestra y se ratifica la amplia diversidad clínica que caracteriza las ataxias hereditarias, siendo el trastorno de la marcha la manifestación inicial en la totalidad de los pacientes. La ScA 3 fue la variante molecular más frecuente diagnosticada. El curso irremediablemente progresivo, evidencia la gravedad de este problema de salud que afecta al país, y especialmente a la provincia de Villa Clara.

Referencias bibliográficas

1. Garrido Morro DI, Fernández García DP, Guzmán De Villoria Lebidziejewski DJA, Herrera Herrera DI, Del Valle Pérez DMJ, Romero Martínez DJ, *et al.* Ataxia esporádica en el adulto: qué debemos saber. España: Seram. 2021 [acceso 16/06/2022];1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4424>
2. Velázquez Pérez L, Vázquez Mojena Y, Rodríguez Labrada R. Ataxias hereditarias y COVID-19: posibles implicaciones fisiopatológicas y recomendaciones. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2020 [acceso 16/06/2022];10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/801>
3. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. Journal of Neurology. 2019;266:533-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
4. Velázquez Pérez D. Ataxias hereditarias y enfermedad de Alzheimer familiar en América Latina: Contribución del proyecto cubano de ataxias. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2018 [acceso 16/06/2022];8(1) Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/437>

5. Vázquez Mojena L, Mercerón Figuerola Y. Resiliencia en familias de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. *Didasc@lia: D&E*. 2020 [acceso 16/06/2022];XI(4):160-71. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7798830.pdf>
6. Ortega Suero G, Abenza Abildúa MJ, Serrano Munuera C, Rouco Axpe I, Arpa Gutiérrez FJ, Adarmes Gómez AD, et al. Mapa epidemiológico transversal de las ataxias y paraparesias espásticas hereditarias en España. España: *Neurología*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.006>
7. Rath A, Yamakasi M. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Francia: *Informes Periódicos de Orphanet*; 2021 [acceso 16/06/2022]. p. 2. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf
8. González Garcés Y, Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Torres Vega R. Métodos para la evaluación de la marcha y postura en pacientes con ataxias hereditarias. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2022 [acceso 16/06/2022];12(2). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1151>
9. 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. United States of America: *Neurosci Lett*. 2009 [acceso 16/06/2022];454(2):157-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19429075/>
10. Hershenson J, Haworth A, Houlden H. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. United States of America: *Hum Mutat*. 2012 [acceso 16/06/2022];33(9):1324-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689585/>
11. Velázquez Pérez L, Medrano Montero J, Rodríguez Labrada R, Canales Ochoa N, Campins Alí J, Carrillo Rodes FJ, et al. Hereditary Ataxias in Cuba: A Nationwide Epidemiological and Clinical Study in 1001 Patients. United States of

America: Cerebellum 19. 2020:252-64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01107-9>

12. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Sánchez Cruz G, Laffita Mesa JM, Almaguer Mederos L, Aguilera Rodríguez R, et al. Caracterización integral de la ataxia espinocerebelosa 2 en Cuba y su aplicación en proyectos de intervención. Rev Cubana Salud Pública. 2011 [acceso 16/06/2022];37(3):230-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000300006&lng=es

13. Torralbas Fitz SJ, Velázquez Pérez L, Torralbas Blázquez MJ, Velázquez González VA, Rodríguez Labrada R. Ataxia espinocerebelosa tipo 2 y Síndrome de Ehlers-Danlos: a propósito de un caso. Archivo Médico Camagüey. 2016 [acceso 16/06/2022];20(3):322-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000300013&lng=es

14. 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. United States of America: Neurology. 2006;66(11):1717-20. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>

15. Manzisni JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas sobre sujetos humanos. Edimburgo. ACTA BIOET. 2000 [acceso 19/02/2022];6(2):320-34. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

16. Velázquez Pérez L, Santos FN, García R, Paneque HM, Hechavarría PR. Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana. España: Rev. Neurol. 2001 [acceso 01/06/2022];32(7):606-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391485/>

17. Vásquez Cerdas M, Fernández Morales H. Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico. Costa Rica, Neuroeje. 2012 [acceso 16/06/2022];25(1):9-19. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/neuroeje/v25n1/art4.pdf>

18. 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 [acceso 16/06/2022];5(3):207-11. Disponible en: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1014>
19. Saffie Awad P, Vial Undurraga F, Chaná-Cuevas P. Características clínicas de 63 pacientes con ataxia. Rev. Méd. Chile. 2018;146(6):702-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000600702>
20. Laguna Caballero A, Pérez Velázquez L, Marrero Pérez A. Caracterización clínico-cognitiva de la ataxia espinocerebelosa tipo 2. Rev. Finlay. 2021 [acceso 16/06/2022];11(3):243-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000300243&lng=es
21. Giroud Benítez JL, Collado Mesa F, Esteban EM. Prevalencia de la enfermedad de Parkinson en un área urbana de la provincia Ciudad de La Habana, Cuba. Estudio poblacional "puerta a puerta". España, Neurología. 2000 [acceso 16/06/2022];15(7):269-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075574/>
22. Sánchez Machado Y, Almaguer Mederos LE. Historia reproductiva y fecundidad en pacientes con proteinopatías del Sistema Nervioso. Rev Haban Cienc Méd. 2019 [acceso 13/04/2021];18(4):640-53. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2667>
23. Zeman A, Stone JPM, Burns E, Barron L. Spinocerebellar ataxia type 8 in Scotland: genetic and clinical features in seven unrelated cases and a review of published reports. London: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 [acceso 16/06/2022];75:459-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1738991/>
24. García Zacarías JJ, Toledo Rodríguez M, González Montesino J, Llerena Castro R, González Rodríguez Y, García González JC, et al. Las Ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes. Manifestaciones clínicas. Prevalencia en el municipio de Trinidad. Gac Méd Espirit. 2007 [acceso

- 15/06/2022];9(2). Disponible en:
<http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/783>
25. Prats-Vinas JM. Novedades en ataxias. España: Rev Neurol. 2018 [acceso 16/06/2022];66(s02):S27-S31. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29876909/>
26. Rodríguez Quiroga S. Ataxias Cerebelosas de Herencia Autosómica Dominante. Neurología. 2018. Disponible en:
https://www.osecac.org.ar/archivos/neu_rnt_10_ataxias_cerebelosas_de_herencia_autos%3%93mica_dominante_v0_2018_160.pdf
27. Dantuma NP, Herzog LK. Machado-Joseph Disease: A Stress Combating Deubiquitylating Enzyme Changing Sides. Adv Exp Med Biol. 2020 [acceso 16/06/2022];1233:237-60. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32274760/>
28. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Torres Vega R, Ruiz González Y, Tünnerhoff J, Ziemann U, et al. Ataxia espinocerebelosa tipo 2: alteraciones prodrómicas del sistema corticoespinal y su impacto en la intervención temprana. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2019 [acceso 16/06/2022];9(3). Disponible en:
<http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/707>
29. Hernández Castillo CR, Gálvez V, Díaz R, Fernández Ruiz J. Specific cerebellar and cortical degeneration correlates with ataxia severity in spinocerebellar ataxia type 7. Brain Imaging Behav. 2016 [acceso 16/06/2022];10(1):252-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917872/>

Anexo

Encuesta epidemiológica para sujetos con ataxias

I- Datos generales

Nombre y apellidos:

_____ Código: _____

Área de Salud: _____ Fecha de la encuesta:

___/___/___

II- Datos personales del enfermo:

Fecha de nacimiento: ___/___/___ Sexo: Femenino Masculino Raza:

Edad actual: _____ Familia: _____ Generación: _____

Dirección particular:

Municipio: _____ Provincia: _____ Teléfono: _____

Estado civil antes de enfermar: _____ Estado civil después de
enfermar _____

Nivel educacional: _____ Profesión: _____ Trabaja: Sí ___

No ___

APP (afecciones asociadas): Sí No Especificar:

Número de hijos: _____ Enfermos: _____

Tiene padre/madre/hijo/hermano en otra provincia: Sí No Especificar
nombre y lugar:

Tiene padre/madre/hijo/hermano en el extranjero: Sí No Especificar
nombre y lugar:

III- Datos de los familiares fallecidos por la enfermedad

Nombre y apellidos	Grado de parentesco	Edad en que falleció	Fecha en que falleció	Causa de la Muerte

IV- Otras enfermedades neurodegenerativas en la familia o en el paciente

Enfermedad de Parkinson: Sí No Especificar grado de parentesco

Esclerosis lateral amiotrófica: Sí No Especificar grado de parentesco

Demencia: Sí No Especificar grado de parentesco

V- Fenotipo/genotipo

1.- Síntoma inicial	<input type="checkbox"/> Trastornos de la marcha <input type="checkbox"/> Trastornos del habla <input type="checkbox"/> Otros
2- Etapa clínica actual	<input type="checkbox"/> Ligera <input type="checkbox"/> Apoyo externo <input type="checkbox"/> Confinado a silla de rueda <input type="checkbox"/> confinado a la cama
3- Tipo de herencia	<input type="checkbox"/> Dominante <input type="checkbox"/> Recesivo <input type="checkbox"/> Esporádico
4- Edad de inicio de los síntomas:	
5- Tiempo de evolución:	
6- Estudio molecular	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7- # Descendientes con riesgo	50 % (hijos) _____ 25 % (nietos)_____
8- Diagnóstico molecular realizado	<input type="checkbox"/> DPN (cuántos): <input type="checkbox"/> DPS: <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> No sabe
9- Presencia de obesidad o sobrepeso	
10- Padecimiento de diabetes mellitus	
11- Presencia de aumento del apetito (hiperfagia)	
12- Pérdida del apetito	
13- Otras alteraciones metabólicas (describir)	
14- Tensión arterial	Sistólica: Diastólica:

V- Participación en programas de rehabilitación

Ha recibido o recibe rehabilitación actualmente: Sí No

¿Dónde has recibido o recibes rehabilitación? En CIRAHA: Cuántos ciclos (total)

En comunidad: veces por semana _____ En domicilio: veces por semana _____

VI. Participación en ensayos clínicos.

Has participado o participas en algún ensayo clínico: Sí No

¿En cuál?: Sulfato de cinc Vimang Compvit-B Lisuride

Creatina NeuroEpo Vitamina B12

VII. Otras observaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Larry Medina Hernández, Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez y María Ofelia Hernández Oliver.

Curación de datos: Larry Medina Hernández, Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez y María Ofelia Hernández Oliver.

Análisis formal: Larry Medina Hernández, Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez y María Ofelia Hernández Oliver.

Investigación: Larry Medina Hernández, Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez y María Ofelia Hernández Oliver.

Software: Larry Medina Hernández, Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez y María Ofelia Hernández Oliver.

Redacción - borrador original: Larry Medina Hernández, Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez y María Ofelia Hernández Oliver.

Redacción - revisión y edición: Larry Medina Hernández, Marbelys Guevara Rodríguez, Bettsy Bell Bosch Rodríguez y María Ofelia Hernández Oliver.