

Función endotelial en pacientes con ataxia espino cereb elosa tipo II

Endothelial function in patients with type II spinocerebellar ataxia

José Leandro Pérez-Guerrero¹ <https://orcid.org/0000-0001-7254-0143>

Idania Roselló-Zayas² <https://orcid.org/0000-0002-6339-5463>

Roberto Hidalgo-Pupo³ <https://orcid.org/0000-0003-0124-2813>

Liana Pupo-Herrera⁴ <https://orcid.org/0009-0000-5309-9727>

Edel Lachagtanerais-Popa¹ <https://orcid.org/0000-0002-2239-8131>

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Servicio de Cardiología. Holguín, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Militar Fermín Valdés Domínguez. Servicio de Cardiología. Holguín, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Servicio de Cardiología. Holguín, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria Orfilio Peláez. Servicio de Retinosis. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rhidalgop@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La función endotelial en pacientes con ataxia espino cereb elosa tipo 2 permite evaluar la aparición de enfermedades cardiovasculares en este tipo de pacientes desde edades más tempranas.

Objetivo: Caracterizar la función endotelial en pacientes con ataxia espino cereb elosa tipo 2.

Métodos: Se realizó un estudio analítico de caso control en pacientes con ataxia espino cereb elosa tipo 2 desde junio 2021 hasta junio 2023 en el Hospital Vladimir Ilich Lenin de Holguín. La muestra fue de 25 pacientes el grupo caso y 25 pacientes el grupo control. Se les realizó doppler carotídeo, test de vasodilatación por flujo y se distribuyeron según los factores de riesgo con mayor asociación a la disfunción endotelial.

<http://revistaamc.sld.cu/>

Resultados: Resultaron con disfunción endotelial 13 pacientes, ocho (32 %), masculinos y mayoritario el grupo etario de 41 a 50 años (33 %), siete pacientes (28 %) tenían el grosor íntima media aumentado. En el 28 % del total se asoció a grosor de íntima media aumentado en relación a aterosclerosis. Predominaron la asociación a cifras de colesterol y triglicéridos elevadas y la obesidad, así como el grosor de íntima-media aumentado entre 5 y 11 % superior al grupo control. Predominó el sexo masculino (66,7 %) en pacientes con disfunción endotelial no aterosclerótica. El 66,6 % tuvo tiempo de evolución a partir del diagnóstico de 0 a 15 años.

Conclusiones: Se demostró la existencia de disfunción endotelial tanto asociada, como no asociada a aterosclerosis, sugiriendo relación entre la mutación de la ataxina 2 y el incremento de la probabilidad de disfunción endotelial en estos pacientes.

DeCS: ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS; ATEROSCLEROSIS; ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES; FACTORES DE RIESGO; ATAXINAS.

ABSTRACT

Introduction: Endothelial function in patients with spinocerebellar ataxia type 2 allows us to evaluate the appearance of cardiovascular diseases in this type of patients from an earlier age.

Objective: To characterize endothelial function in patients with spinocerebellar ataxia type 2.

Methods: An analytical case-control study was carried out in patients with spinocerebellar ataxia type 2 from June 2021 to June 2023 at the Vladimir Ilich Lenin Hospital in Holguín. The sample was 25 patients in the case group and 25 patients in the control group. They underwent carotid Doppler and flow vasodilation tests and were distributed according to the risk factors with the greatest association with endothelial dysfunction.

Results: 13 patients had endothelial dysfunction, eight (32 %) male and the majority in the age group of 41 to 50 years (33 %), 7 patients (28 %) had increased intima-media thickness. In 28 % of the total it was associated with increased intima media thickness in relation to atherosclerosis. The association with elevated cholesterol and triglyceride levels and obesity predominated, as well as increased intima-media thickness between 5 and 11 % higher than the control group. Male sex predominated (66.7%) in patients with non-atherosclerotic endothelial dysfunction. 66.6 % had an evolution time from 0 to 15 years after diagnosis.

Conclusions: The existence of endothelial dysfunction was demonstrated, both associated and not associated with atherosclerosis, suggesting a relationship between the ataxin 2 mutation and the increased probability of endothelial dysfunction in these patients.

Recibido: 17/08/2024

Aprobado: 07/03/2025

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

Harding,⁽¹⁾ plantea que el término ataxia era utilizado desde la época de Hipócrates con el significado literal de desorden o confusión. Se entiende la ataxia como un trastorno de la coordinación de los movimientos, debido a la lesión del cerebelo, sus vías aferentes y eferentes, la médula espinal, los nervios periféricos y el tallo cerebral.⁽²⁾ Según su causa, las ataxias se clasifican en hereditarias, adquiridas y esporádicas.^(2,3)

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 ((SCA2 por sus siglas en inglés)) es la segunda más frecuente a nivel internacional, solo superada por la espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) o enfermedad de Machado Joseph.⁽¹⁾ El enlentecimiento de la velocidad sacádica máxima es el principal marcador en los sujetos con alteraciones preclínicas y sus alteraciones aparecen unos 15 años previos a la ataxia de la marcha. De la misma manera, las alteraciones del sueño REM y de la vía motora, según los estudios de polisomnografía y estimulación magnética transcraneal, respectivamente aparecen muy precoz en estos sujetos.^(4,5)

En Cuba existen 97 familias con ataxias de carácter hereditario, estas agrupan a 600 enfermos y 8000 descendientes con riesgos de enfermar, en la provincia Holguín un (96,04 %) de los enfermos y el (95,7 %) de las familias con ataxias autosómicas dominantes pertenecen a la forma molecular SCA2. La prevalencia de la enfermedad se ha mantenido estable durante casi 40 años, según estudios consultados, la provincia cubana Holguín constituye la región del mundo que presenta mayor tasa de prevalencia de ataxias hereditarias autosómicas dominantes (43 por cada 100) representada por el tipo SCA2, según la clasificación molecular caracterizada por un patrón de herencia autosómica dominante, que se asocia al fenómeno de la anticipación genética.^(2,3)

A pesar de las múltiples investigaciones que caracterizan la SCA2 aún no existen estudios donde se demuestre con profundidad la implicación del sistema cardiovascular en la misma, aunque existen evidencias que sugieren una posible relación entre la enfermedad y el funcionamiento del sistema cardiovascular, porque se conoce que el ARNm del gen SCA2 tiene altos niveles de expresión en otros tejidos no neuronales como el tejido estriado cardíaco.^(6,7,8) Sin embargo, aún no existen evidencias claras de que en este tejido el ARNm del gen SCA2 mutado o la ataxina 2, sean capaz de causar la aparición de alteraciones fisiopatológicas cardiovasculares, como lo hace con el tejido nervioso donde

se han descrito las alteraciones existentes.^(9,10,11)

A lo anterior se añade que se ha demostrado en pacientes y en presintomáticos la alteración del sistema nervioso autónomo que modula la función cardíaca mediante efectos directos sobre el corazón y el tono vascular, mediadas por los sistemas simpático y parasimpático, interrelacionados y mediante un equilibrio relativo ayudan a determinar las respuestas cardiovasculares en diversas condiciones que, por lo general, consisten en cambios de la presión arterial (PA) o la frecuencia cardíaca. En pacientes con ataxia SCA2 se ha demostrado la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular (NACv) mediante estudios de variabilidad de la frecuencia cardíaca.^(12,13)

La alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha asociado a otras entidades nosológicas, como la hipertensión, el choque hemorrágico, el choque séptico y se ha aceptado como un factor de predicción independiente de la mortalidad después de un infarto del miocardio.⁽¹³⁾ Las anomalías de la turbulencia de la frecuencia cardíaca se han relacionado con la mortalidad total y la muerte súbita en pacientes después de sufrir un infarto del miocardio y en pacientes con insuficiencia cardíaca y puede ser útil para predecir el riesgo de arritmia en pacientes con insuficiencia cardíaca y con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 30 %.⁽¹⁴⁾

Otros polimorfismos de los locus rs347591 (*chromosome* 3p25, HRH1) y rs2169137 (*chromosome* 1q32, MDM4) están asociados a hipertrofia del ventrículo izquierdo, enfermedad arterial coronaria, hipertensión y síndrome del QT largo.^(15,16)

En la búsqueda realizada en el transcurso de la investigación no se constató la existencia de un polimorfismo asociado a la ataxina 2 que cause disfunción endotelial; sin embargo, existen alteraciones en algunos genes que dañan la microcirculación, como el locus 12q24. El espectro fenotípico clínico de la ataxina 2 es amplio, su variación y expresión genética están relacionados con el desarrollo clínico de 2 fenotipos: metabólico, inflamatorio, vascular y neurológico conductual; ambos reflejos del efecto pleiotrópico.⁽¹⁷⁾

Han sido numerosos los estudios en el país y particularmente en la provincia Holguín que demuestran la asociación de esta enfermedad nosológica a otras, dejando bien establecida la asociación de lesiones neurológicas centrales y periféricas somáticas, tanto motoras como sensitivas, pero en la literatura científica revisada no hubo referencia a la evaluación de la función endotelial en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2). En la actualidad la colaboración de los cardiólogos es cada vez más solicitada para evaluar y tratar a pacientes con trastornos neurológicos primarios, motivo por el cual se realizó el estudio y tuvo como objetivo caracterizar la función endotelial en pacientes con (SCA2).

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de caso control, para caracterizar la función endotelial en pacientes con (SCA2) desde junio 2021 hasta junio 2023.

El universo estuvo constituido por los 218 pacientes atendidos en el Centro de Investigación y Rehabilitación de las ataxias hereditarias en interrelación con el Servicio de Cardiología del Hospital Vladimir Ilich Lenin de la provincia Holguín, la muestra no probabilística intencionada estuvo constituida por 25 pacientes en el grupo casos y por 25 casos el grupo de controles, teniendo en consideración los criterios:

De inclusión: Pacientes con diagnóstico de ataxia SCA2.

De exclusión: Pacientes con enfermedad coronaria isquémica conocida.

Se emplearon como variables: Grupos etarios, sexo, grosor íntima-media, test de vasodilatación mediana por flujo (VDMF), factores de riesgo (colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal), tiempo de evolución y estadio de la enfermedad.

Se les realizó ultrasonido doppler a nivel de la carótida común durante la sístole y se estimó el grosor de íntima media derecha e izquierda normal como el inferior a 0,5 mm durante la sístole,⁽¹⁸⁾ se realizó además test de vasodilatación mediada por flujo VDMF evaluando el porcentaje de dilatación ultrasonográficas de la arteria braquial (humeral) en reposo y luego de la oclusión durante 5 minutos con esfigmomanómetro a 200 mmHg se realizaron mediciones a los 60 seg considerándose normal una dilatación superior o igual al 10 % de la estimada en reposo según Ugovšek et al,⁽¹⁹⁾ se realizaron distribuciones intencionadas según los factores de riesgo con mayor asociación a la disfunción endotelial tales como : Edad, sexo, cifras de colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal (IMC) así como número de citosina-adenina-guanina (CAG).

Se utilizó el método estadístico descriptivo para distribución de frecuencias absolutas y relativas y Chi cuadrado para determinar el comportamiento de la función endotelial en pacientes con (SCA2).

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para participar en la investigación. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación en Salud del Centro de Rehabilitación para las ataxias Carlos J. Finlay. Se cumplieron con los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

RESULTADOS

Se aprecia que los pacientes con SCA2 con test de VDMF positiva aprueban el diagnóstico de disfunción endotelial, en 13 pacientes de los cuales resultaron predominantes los del sexo masculino con ocho (32 %) del total estudiado y mayoritario el grupo etario de 41 a 50 años de edad con tres (33 %) del total del sexo masculino (Gráfico 1).

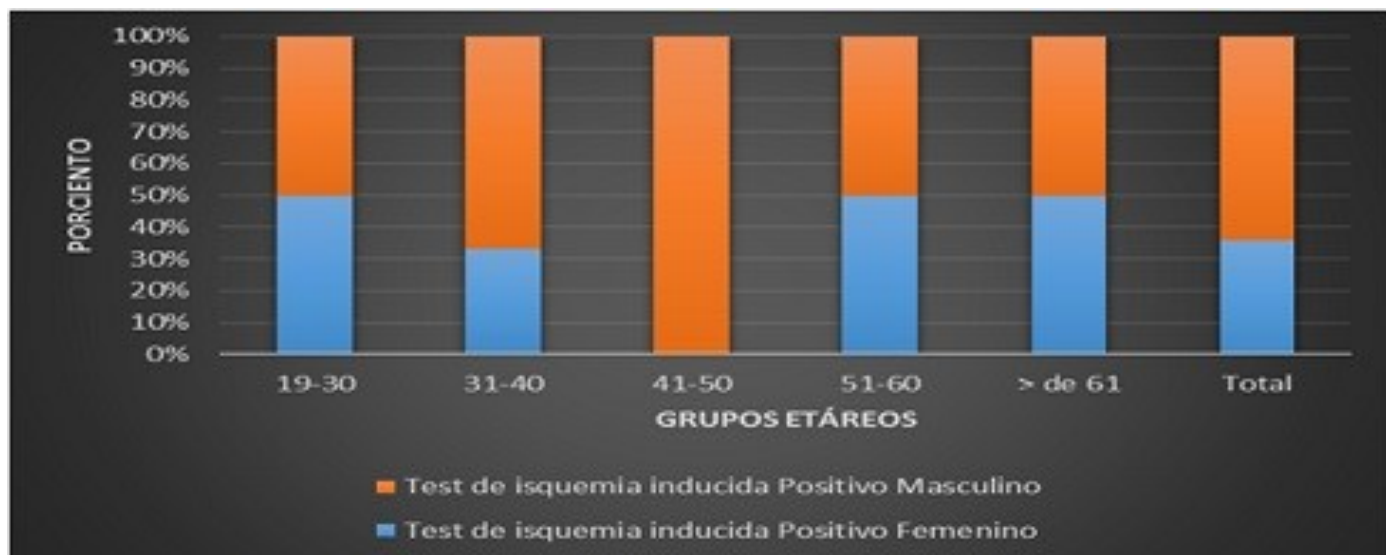


Gráfico 1 Disfunción endotelial en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo II. Distribución de pacientes con SCA2 según test de isquemia inducida positivo, grupos etáreos y sexos.

Del total de 13 pacientes diagnosticados con disfunción endotelial por test de VDMF positivo solo 7 de ellos (28 %) tenían grosor de la íntima media aumentado. Llama la atención que solo un paciente (4 %) en el cual pese a constatarse grosor de íntima media aumentado el test de VDMF resultó negativo (Tabla 1).

Tabla 1 Distribución de pacientes con SCA2 según test de VDMF y grosor de íntima-media

Grosor intima- media	Test de VDMF										Total	
	Positivo						Negativo					
	Femenino	Masculino	Total		Femenino	Masculino	Total		Femenino	Masculino	Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Normal	2	8	4	16	6	24	7	28	4	16	11	44
Aumentado	3	12	4	16	7	28	0	0	1	4	1	4
Total	5	20	8	32	13	52	7	28	5	20	12	48

Fuente: Historia clínica.

Con el objetivo de esclarecer la relación entre la disfunción endotelial en pacientes con SCA2 se comparó con un grupo control con similitudes en cuanto a sexo y edad. Se observó que 13 pacientes presentaron función endotelial anormal, mientras que solo cinco controles (38,5 %) tenían estas alteraciones. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa ($X^2=5,56$; $p=0,018$). Lo anterior demuestra la existencia de una disfunción endotelial en los pacientes con SCA2, lo que no ha sido demostrado previamente.

Siete (28 %) del total diagnosticado con SCA2 se vio asociado a grosor de íntima media aumentado en relación a aterosclerosis sin predominancia significativa entre sexos, mientras que en los restantes seis predominó el sexo masculino con cuatro pacientes (22,2 %) con grosor de íntima media normal (Tabla 2).

Tabla 2 Distribución de pacientes con SCA2 y grupo control según Test de VDMF inducida y grosor de íntima-media

Grosor íntima-media	Test de VDMF (SCA2)									Test de VDMF (Control)										
	Positivo				Negativo				Total	Positivo				Negativo				Total		
	F		M		F		M			F		M		F		M				
	No	%	No	%	No	%	No	%		No	%	No	%	No	%	No	%			
	Normal	2	8	4	22,2	7	28	5	38,5	18	72	0	0	0	0	7	35	13	65	20
Aumentado	3	12	4	16	0	0	0	0	7	28	1	4	4	16	0	0	0	0	5	20
Total	5	20	8	32	7	28	5	20	25	100	1	4	4	16	7	28	13	52	25	100
Fuente: Historia clínica.																				

Fuente: Historia clínica.

En la siguiente se interrelacionan los principales factores de riesgo asociados a la disfunción endotelial en pacientes con SCA2 y en el grupo control, se observó que de un total de 18 pacientes con disfunción endotelial 13 (72 %) pertenecen a los pacientes con SCA2 y solo 5 (28 %) al grupo control siendo 2,6 veces su prevalencia sobre el mismo, aunque predominaron la asociación a cifras de colesterol y triglicéridos elevadas, el sobrepeso y la obesidad así como el grosor de íntima-media aumentado en los pacientes con SCA2 entre un 5 y un 11 % superior al grupo control, también se constató la presencia de disfunción endotelial en pacientes con SCA2 sin asociación a factores de riesgo en seis pacientes (33 %) ,hecho que no pudo ser demostrado en el grupo control (Figura2).

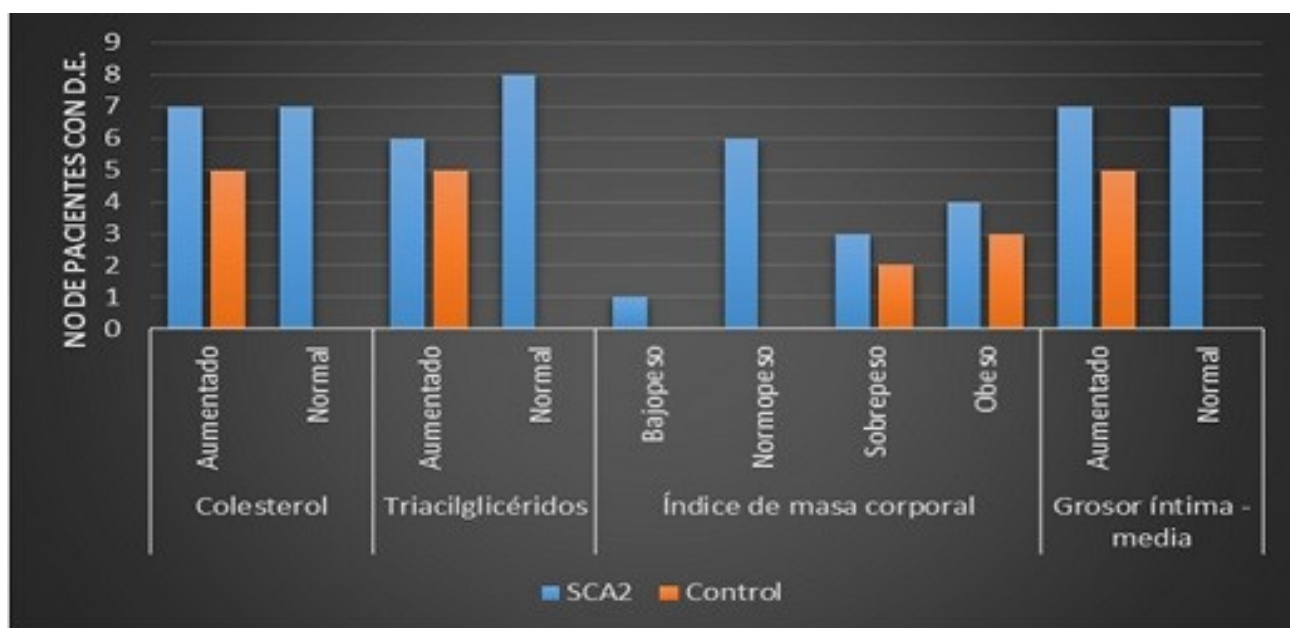


Gráfico 2 Distribución de pacientes SCA2 y grupo control con disfunción endotelial según colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal y grosor de íntima-media.

Predominó el sexo masculino en los pacientes con disfunción endotelial no aterosclerótica con cuatro casos (66,7 %), los grupos etareos de 41-50 y de 51 a 60 años con tres pacientes cada uno y los seis pacientes con número de repeticiones de CAG superior a 37 (Tabla 3).

Tabla 3 Distribución de pacientes con SCA2 y disfunción endotelial no aterosclerótica según grupos etáreos, sexo y No de CAG

Pacientes con disfunción endotelial no aterosclerótica	Sexo		Grupos etáreos								No de CAG							
			19-30		31-40		41-50		51-60		Normal (< 32)		Penetrancia incompleta (32-36)		Penetrancia completa (>37)			
	F	M	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Total	2	33,3	4	66,7	0	0	0	0	3	50	3	50	0	0	0	0	6	100

Fuente: Historia clínica.

Existió mayor número de pacientes afectados con tiempo de evolución a partir del diagnóstico de 0 a 15 años con cuatro para un (66,6 %) (Tabla 4).

Tabla 4 Distribución de pacientes con SCA2 y disfunción endotelial no aterosclerótica según tiempo de evolución y estadios de la enfermedad

Pacientes con disfunción endotelial no aterosclerótica									
Tiempo de evolución (años)						Estadios de la enfermedad			
0-15		16-30		> de 30		1		2	
No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
4	66,6	1	16,7	1	16,7	4	67	2	33

Fuente: Historia clínica.

DISCUSIÓN

Existen evidencias que demuestran un rol más directo entre la proteína ataxina 2 y el comportamiento del sistema cardiovascular, pues estudios revelan que un polimorfismo de nucleótido simple se asocia con un incremento de la presión arterial en aquellas personas que no presentan factores de riesgos asociados. Un estudio multicéntrico realizado en la República Popular de China, demostró la asociación del gen ataxina 2 (ATXN2) en las bases genéticas de la hipertensión arterial, así como a enfermedad arterial coronaria.^(18,19)

Existe consenso que mientras a mayor edad existe pérdida de la función endotelial según los estudios de Yubero et al.,⁽²⁰⁾ donde realiza una evaluación de la disfunción endotelial en pacientes ambulatorios mayores de 75 años y refiere que en el adulto masculino se pierde la protección estrogénica, necesaria para conservar la integridad de la función endotelial. Estos resultados coinciden con la investigación realizada. A juicio de los autores, al tener en cuenta el fenómeno del envejecimiento poblacional que se manifiesta en Cuba, debe prestarse mayor atención a este grupo de pacientes para realizar acciones concretas para mitigar los efectos de este enemigo silencioso que afecta las arterias.

Los autores consideran que la aterosclerosis es la génesis de la disfunción, en plena coincidencia con Yubero et al.,⁽²⁰⁾ Al no encontrarse estudios anteriores que demuestren la existencia de disfunción endotelial no aterosclerótica asociada a pacientes con SCA2, se dispuso a profundizar en la misma mediante la comparación con grupo control con similares características al grupo con SCA2 estudiado en cuanto a sexo y edad.

Para profundizar en el diagnóstico de la disfunción endotelial de posible causa no aterosclerótica asociada a polimorfismo del gen SCA2 se emplearon los factores de riesgo con mayor asociación a disfunción endotelial aterosclerótica según lo descrito por Prado,⁽²¹⁾ quien realiza una evaluación de la función endotelial por eco-Doppler, donde miden la influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. Lo anterior expuesto sirvió de base para aplicarlo a la investigación.

Los autores consideran que la disfunción endotelial de forma general y de causa aterosclerótica en el paciente con SCA2, se encuentra muy por encima del grupo control estudiado y por lo cual pudiera existir un basamento genético asociado a la ataxina 2 que ocasione disfunción endotelial, que aún no se haya confirmado genéticamente. Sin embargo, la existencia de alteraciones de la microcirculación asociadas al 12q24, relacionadas con hipertensión arterial, enfermedad coronaria y anomalías vasculares retinianas hacen sospechar la existencia de la base genética.⁽¹⁶⁾

En cuanto a la edad en pacientes con disfunción endotelial no aterosclerótica, los autores del estudio plantearon que su expresión a mayor edad pudiera estar en relación con mayor expresión en tejidos de un posible polimorfismo de la ataxina 2 mutada con herencia no ligada al sexo y manifestada en pacientes de mayor edad. En la búsqueda realizada en el transcurso de la investigación no se constata la existencia de un polimorfismo asociado a la ataxina 2 que cause disfunción endotelial. Además, la existencia de alteraciones que dañan la microcirculación, asociadas al locus 12q24, pudiera explicar un polimorfismo equivalente en el paciente con SCA2 que justifique la presencia del planteamiento realizado anteriormente.^(16,17)

Aunque pudieran existir estadios iniciales sin aterosclerosis manifiesta ya que dentro del amplio espectro clínico de la ataxina-2 se muestra un fenotipo inflamatorio y esta puede inducir lesiones del endotelio, aumento de la apoptosis celular en el mismo y alteraciones de los mecanismos de vasodilatación endoteliales, al favorecer el aumento de la rigidez arterial e incrementando así el riesgo de desarrollo de aterosclerosis en estadios superiores.^(16,17)

El estudio en el tiempo de estos pacientes es fundamental, en el estudio al no existir similar cantidad de pacientes con un tiempo de evolución de 16-30 años o mayor de 30 años, no se puede aseverar que a mayor tiempo de evolución, exista mayor grado de disfunción endotelial no aterosclerótica, aunque sí puede sospecharse en los estadios iniciales de la enfermedad según lo refieren algunos autores como Prado,⁽²¹⁾ de forma similar al grupo anterior predominó en estadios iniciales en los que aun el paciente con trastornos ligeros de la marcha y que se desempeñan de forma independiente en las actividades de la vida diaria con cuatro pacientes para un (67 %) del total, resultando en anteposición a la disfunción endotelial aterosclerótica con mayor asociación al paciente con menor actividad física.^(16,17)

La posibilidad de reversibilidad de la disfunción endotelial y de sus consecuencias, de realizarse control oportuno sobre los factores de riesgo fundamentales que pudieran precipitar la misma, tal vez con una mejor orientación en cuanto a necesidades metabólicas individuales para cada paciente con SCA2 u otras medidas en el intento de alcanzar un equilibrio entre el riesgo incrementado de estos pacientes para desarrollar una enfermedad cardiovascular y sus consecuencias, así como evitar la progresión y deterioro de los pacientes con SCA2, establece un nuevo paradigma médico y

científico que abre las puertas a estudios para el desarrollo de una atención más integral al paciente que padece de ataxia SCA2.^(16,17)

CONCLUSIONES

El doppler carotídeo y el test de vasorreactividad braquial, demostraron la existencia de disfunción endotelial asociada, como no asociada a aterosclerosis en pacientes con SCA2; por lo que los estudios sugieren una relación estrecha entre la mutación de la ataxina 2 y el incremento de la probabilidad de disfunción endotelial en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 SCA2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. Brain [Internet]. 1982 [citado 8 julio 2022];105(Pt 1):1-28. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7066668/>

2. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laffita-Mesa JM. A comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. Cerebellum [Internet]. 2011 [citado 8 julio 2022];10(2):18498. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399888/>

3. Velázquez Pérez L, Cruz GS, Santos Falcón N, Almaguer Mederos LE, Escalona Batallan K, Rodríguez Labrada R; et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. Neurosci Lett [Internet]. 2009 [citado 8 julio 2022];454(2):157-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19429075/>

4. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Cruz Rivas EM, Fernández Ruiz J, Vaca Palomares I, Lilia Campins J; et al. Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. Cerebellum [Internet]. 2014[citado 20 octubre 2022];13(5):568-579. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?>

[term=Comprehensive+study+of+early+features+in+spinocerebellar+ataxia+2%3A+delineating+the+prodromal+stage+of+the+disease](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comprehensive+study+of+early+features+in+spinocerebellar+ataxia+2%3A+delineating+the+prodromal+stage+of+the+disease)

5. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Canales Ochoa N, Montero JM, Sánchez Cruz G, Aguilera Rodríguez R; et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. Lancet Neurol 2014[citado 20 noviembre 2022];13(5):482-489. Disponible en:

<http://revistaamc.sld.cu/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?>

[term=Progression+of+early+features+of+spinocerebellar+ataxia+type+2+in+individuals+at+risk%3A+a+longitudinal+study](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Progression+of+early+features+of+spinocerebellar+ataxia+type+2+in+individuals+at+risk%3A+a+longitudinal+study)

6. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* [Internet]. 1999 [citado 8 Jul 2022]; 97(3):306-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090679/>
7. Agarwal A, Pankaj, Faruq M, Garg A, Srivastava AK. Cognition in Trinucleotide Repeat Spinocerebellar Ataxias: A Review. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2022 [citado 8 Jul 2022]; 25(4):601-605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211141/>
8. Kim G, Nakayama L, Blum JA, Akiyama T, Boeynaems S, Chakraborty M; et al. Genome-wide CRISPR screen reveals v-ATPase as a drug target to lower levels of ALS protein ataxin-2. *Cell Rep* [Internet]. 2022 [citado 10 Ago 2022];41(4):111508. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288714/>
9. Johnson SL, Tsou WL, Prifti MV, Harris AL, Todi SV. A survey of protein interactions and posttranslational modifications that influence the polyglutamine diseases. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2022 [citado 10 Ago 2022];15: 974167. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36187346/>
10. Velázquez Pérez L. Nueva era en las investigaciones e intervención sobre la ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2015 [citado 10 Ago 2022]; 19(4): 598-604. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000400001&lng=es.
11. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Cruz Rivas EM, Fernández Ruiz J, Vaca Palomares I, Lilia Campins J; et al. Comprehensive Study of Early Features in Spinocerebellar Ataxia 2: Delineating the Prodromal Stage of the Disease. *Cerebellum* [Internet]. 2014 [citado 8 Jul 2022];13(5):568-579. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24906824/>
12. Montes-Brown J, Sánchez-Cruz G, García AM, Báez ME, Velázquez-Pérez L. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2010 [citado 8 jul 2022];122(5):329-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085558/>
13. Montes Brown J, Estévez Báez M, Almaguer Mederos LE. Manifestaciones disautonómicas en sujetos presintomáticos y enfermos de ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Mex Neuroci* [Internet]. 2011 [citado 10 Ago 2022];12(2):76-81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=44431>.
14. Palacios S, Cygankiewicz I, Bayés de Luna A, Pueyo E, Martínez JP. Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado 10 agosto 2022]; 11(1):20546. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34654872/>

15. Klemens CA, Dissanayake LV, Levchenko V, Zietara A, Palygin O, Staruschenko A. Modulation of blood pressure regulatory genes in the Agtrap-Plod1 locus associated with a deletion in Clcn6. *Physiol Rep* [Internet]. 2022[citado 10 Ago 2022];10(15): e15417. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927940/>
16. Ikram MK, Sim X, Jensen RA, Cotch MF, Hewitt AW, Ikram MA; et al. Four novel Loci (19q13, 6q24, 12q24, and 5q14) influence the microcirculation in vivo. *PLoS Genet* [Internet]. 2010 [citado 2022 Jul 8];6(10):e1001184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060863/>
17. Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun Galiano SA, Hellwege JN; et al. Insights From a Large-Scale Whole-Genome Sequencing Study of Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2022 [citado 22 diciembre 2022];79(8):1656-1667. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35652341/>
18. Gobbi CA, Asbert P, Alba PB, Resk J, Dotto G, Demarchi M; et al. Marcadores subclínicos de aterosclerosis y factores de riesgo cardiovascular en artritis temprana. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* [Internet]. 2019 [citado 8 Jul 2022];76(3):174-179. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/21610>
19. Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Finderle S, Poglajen G, Okrajšek R, Vrtovec B; et al. TNF- α Predicts Endothelial Function and Number of CD34⁺ Cells after Stimulation with G-CSF in Patients with Advanced Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 2022 [citado 8 Jul 2022];9(8):281. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9410381/>
20. Yubero-Serrano EM, Fernandez-Gandara C, Garcia-Rios A, Rangel-Zuñiga OA, Gutierrez-Mariscal FM, Torres Peña JD; et al. Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2020 [citado 8 Jul 2022];17(9):e1003282. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903262/>
21. Padro T, Muñoz Garcia N, Badimon L. The role of triglycerides in the origin and progression of atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2021 [citado 8 Jul 2022];2:20-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006350/>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

José Leandro Pérez-Guerrero (Conceptualización. Curación de datos. Metodología. Administración del proyecto. Recursos. Validación. Redacción – borrador original. Redacción-revisión y edición).

<http://revistaamc.sld.cu/>



Idania Roselló-Zayas (Conceptualización. Curación de datos. Investigación. Recursos. Visualización. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Roberto Hidalgo-Pupo (Conceptualización. Análisis formal. Adquisición de fondos. Metodología. *Software*. Validación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Liana Pupo-Herrera (Adquisición de fondos. Investigación. *Software*. Visualización. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Edel Lachagtanerais-Popa (Análisis formal. Administración del proyecto. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).