



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**"PATRONES NEUROFISIOLÓGICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
MOLECULAR DE SCA 2, 3 Y 7"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROFISIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. ELIZABETH MARTÍNEZ JURADO**

**TUTOR DE TESIS:
DR. STEVEN VARGAS CAÑAS**

**COAUTORES:
DR. JORGE BURGOS CENTENO
DRA. MA. ELISA ALONSO VILATELA
DR. AMIN CERVANTES
QFB. IVÁN PÉREZ NERI**

MEXICO, DISTRITO FEDERAL FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA
Encargado de la Dirección de Enseñanza

DRA. MARIA DEL CARMÉN FERNÁNDEZ GONZÁLEZ-ARAGÓN
Profesor Titular del Curso de Neurofisiología Clínica.

DR. STEVEN VARGAS CAÑAS
Tutor de Tesis
Médico Adscrito del Servicio de Neurología y Clínica de Nervio y Músculo

DRA. ELIZABETH MARTÍNEZ JURADO
Médico Residente del Curso de Postgrado de Neurofisiología Clínica

INDICE	
CONTENIDO	PÁGINA
1) INTRODUCCIÓN.	4
2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3) OBJETIVOS	10
4) HIPÓTESIS	10
5) JUSTIFICACIÓN	11
6) MATERIAL Y MÉTODOS	12
7) ANÁLISIS	13
8) RESULTADOS	14
9) DISCUSIÓN	30
10) CONCLUSIONES	31
11) BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUCCIÓN.

Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes son un grupo extenso de enfermedades neurodegenerativas que son conocidas como ataxias espinocerebelosas (SCA) en la nomenclatura genética. Son caracterizadas por una gran heterogeneidad desde el punto de vista clínico, patológico y molecular ¹.

La prevalencia mundial es de 3 casos por cada 100,000 personas. Debido a su heterogeneidad, la prevalencia de subtipos específicos varía entre diferentes poblaciones étnicas y continentales, aunque de manera general se conoce que la SCA3 es el subtipo más común en todo el mundo^{1,2}.

Se han identificado 24 ataxias autosómicas dominantes - SCA 1-8, 10-19, 21-23 y 25, atrofia dentatorubro-palidoluisiana (DRPLA) y ataxia causada por mutación en el gen que codifica para el factor 14 de crecimiento de fibroblasto (FGF14) – y solo en 12 de ellas se conocen los genes involucrados y la mutación subyacente.

Seis subtipos de SCA (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17) así como DRPLA son causadas por la expansión de la repetición del trinucleótido CAG que codifica una proteína llamada poliglutamina (expansión de poliglutamina) ¹.

Basado en la repetición del trinucleótido CAG en regiones codificantes (exones), se ha encontrado más de 66 repeticiones en la región 5' del gen PPP2R2B en familias con SCA12 ¹.

En SCA10, la implicación funcional de la repetición de un pentanucleótido en el intron 9 de un gen de función desconocida no ha sido definido con detalle ¹.

Dos ataxias autosómicas dominantes son causadas por mutaciones puntuales: mutaciones segregadas en FGF14 con el fenotipo de SCA y familias con SCA14 que tienen mutaciones en el gen que codifica la proteína cinasa C gama, PKC gama ¹.

En los subtipos causados por la expansión de la repetición de CAG, la edad de inicio de los síntomas esta inversamente relacionada con la longitud de la repetición ³. Así que a menores repeticiones de CAG el inicio de los síntomas aparecerá a una edad tardía, incluso si estas expansiones pequeñas están cercanas a un rango de repetición normal (SCA2, SCA6) pueden tener una penetrancia reducida y por lo tanto pueden aparecer como enfermedad esporádica sin historia familiar ⁴. La expansión de la repetición de CAG más larga favorece la aparición del fenómeno de anticipación: edad de inicio de los síntomas en edades tempranas y fenotipos más severos en generaciones sucesivas (SCA3) ¹.

En los subtipos de SCA causados por la expansión de la repetición del trinucleótido CAG, la patogénesis está directamente relacionada con la expansión de la poliglutamida, esta proteína se acumula en el citoplasma y se transporta al núcleo formando cuerpos de inclusión y así inducir la neurodegeneración. Los defectos de transporte axonal pueden contribuir a la progresión de la enfermedad ^{5,6}.

Características clínicas de las ataxias

SCA tienen un amplio rango de síntomas neurológicos que incluyen ataxia de la marcha, de la postura, de las extremidades, disartria cerebelosa, alteraciones oculomotoras supranucleares y cerebelosas, retinopatía, atrofia óptica, espasticidad, movimientos anormales extrapiramidales, neuropatía periférica, alteración en esfínteres, alteraciones cognitivas y epilepsia.

SCA pueden ser clasificadas, por motivos clínicos, en tres grupos. **a)** Ataxia Cerebelosa autosómica Dominante (ACAD) tipo I, síndrome cerebeloso puro con grados variables de afección a otras estructuras del sistema nervioso central como atrofia óptica, oftalmoplejia externa, signos extrapiramidales como distonia, temblor, corea o síndrome rígido acinético; afección piramidal, neuropatía periférica, incontinencia, demencia o epilepsia. En este grupo se encuentra SCA1, 2, 3, 4, 5 y 6. **b)** ACAD tipo II que se caracteriza por degeneración retiniana en asociación con enfermedad cerebelosa. En este grupo se encuentra SCA 7. **c)** ACAD tipo III, consiste en ataxia cerebelosa pura ^{8,9}.

El diagnóstico clínico de subtipos específicos es complicado por la gran o enorme superposición de fenotipos entre los subtipos genéticos y una gran variabilidad de características clínicas dentro de los subtipos genéticos. Esto explica por qué casi ningún signo clínico es específico para un subtipo genético ^{1,7}.

Características Neurofisiológicas

Los estudios neurofisiológicos son una herramienta importante para demostrar el deterioro de múltiples sistemas neuronales e incluso pueden demostrar afección subclínica ¹⁰.

Las principales metas de los estudios neurofisiológicos en SCA son: demostrar afección subclínica, diferenciar alteraciones puramente cerebelosa de las multisistémicas, introducir tratamiento sintomático (p. eje., movimiento periódico de las extremidades, distonia, neuropatía, espasticidad, etc). Sugerir hallazgos característicos en los subtipos de SCA para dirigir las pruebas genéticas, para ahorrar costos en el diagnóstico genético y como marcadores de progresión esenciales para los ensayos terapéuticos ¹⁰.

Electroencefalograma (EEG):

Con excepción de SCA10, la epilepsia es rara en pacientes con SCA, sin embargo en estudios neuropatológicos se describe afección cortical en diferentes subtipos de SCA. La presencia de crisis en SCA 10 es del 70% (crisis parciales motoras, complejas o tónico clónicas generalizadas). Algunos de los hallazgos electroencefalográficos observados han sido actividad de base lenta generalizada, brotes de ondas agudas y lentas polimorfos ¹¹.

Potenciales Evocados Visuales (PEV):

Reducción de la amplitud de P100, pero latencia normal en SCA1 y SCA2. Datos preliminares del EUROSCA (consorcio Europeo de SCA) encontraron amplitud de P100 <3mV en 18% de los pacientes con SCA1, 12% en SCA2, 3% en SCA3 y 0% en SCA6 ⁸. En SCA 7, anomalías en PEV son una característica distintiva de la enfermedad debido a la degeneración retiniana que acompaña a la ataxia ¹⁰. El restablecimiento de la amplitud de P100 después de una neuritis óptica puede ayudar a demostrar la desmielinización y remielinización en enfermedades inflamatorias como esclerosis múltiple (EM), en cambio, en procesos degenerativos como SCA, la reducción de la amplitud de P100 es inexorablemente progresiva. Aunque la prolongación de P100 es un indicador de desmielinización, sin embargo, el parámetro de latencia es menos confiable en el diagnóstico diferencial de SCA versus EM, especialmente en SCA1, SCA2 y SCA3 donde P100 puede tener una latencia mayor de 125ms ^{10, 12}.

Potenciales Evocados Auditivos (PEA):

En SCA 6 se observa daño periférico con pérdida o latencia prolongada de la onda I. Alteraciones de la onda III-V con onda I normal indica falla de la conducción del estímulo a nivel central y del tallo cerebral ¹².

Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS):

Los PESS no se correlacionan estrictamente con los hallazgos clínicos, pero pueden ser anormales aun sin déficits clínicos en el examen neurológico.

Son de utilidad al mostrar afección en los tractos sensitivos centrales indicando déficits aferentes que potencialmente agravan la ataxia cerebelosa, sin embargo, no se han descrito cambios específicos para los diferentes subtipos de SCA ¹².

Neuroconducción.

La mayoría de los subtipos de SCA muestran afección al sistema nervioso periférico. En la mitad de los pacientes con SCA1 se encuentra neuropatía sensitiva o sensitivo-motora casi siempre de tipo axonal (80% en SCA2 y 75% en SCA3). En SCA 6 más del 60% tienen neuropatía sensitivo-motora leve y en SCA 7 las velocidades de conducción nerviosa son normales ¹³.

La reducción de la amplitud es más frecuente en nervios sensitivos que en nervios motores y esto es más evidente en SCA2 y SCA3 ¹⁵.

El grado de daño periférico no depende del número de repeticiones del CAG, tampoco de la edad de inicio de la enfermedad ni de la duración de la enfermedad, sino que se desarrolla progresivamente con un descenso anual más rápido del potencial de acción muscular compuesto (PACM) motor y sensitivo ¹⁴.

Tabla 1. Hallazgos electrofisiológicos más prevalentes en los subtipos de SCA.

	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA7
Estudios de neuroconducción	Velocidades de conducción motoras y sensitivas enlentecidas	Neuropatía sensitiva axonal	Neuropatía sensitivo-motora axonal + Neuronopatía	Neuropatía sensitivo-motora axonal leve	Normal.
PEV					
- Pérdida de P100	0%	9%	6%	0%	100%
- Retraso de P100	78%	36%	25%	0%	
PEA anormales	50%	42%	63%	36% daño periférico	100%
PESS	100%	46%	27%	0%	
- Pérdida de P40		23%	60%	33%	
- Retraso de P40					
Potenciales Evocados Motores (PEM).					
- Pérdida del PEM	24%	9%	0%	0%	
- Tiempos de conducción central prolongado	76%	9%	28%	0%	
Electro-oculografía	Moderada	Severa	Leve	Normal	
- Movimientos sacádicos lentos.					
- Nistagmo evocado a la mirada.	Leve	Ausente	Prominente	Severa	
Polisomnografía	REM sin atonía Ausencia de REM		Movimiento periódico de las extremidades; RBD	Movimiento periódico de las extremidades	

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ACAD) son un grupo de trastornos neurodegenerativos con fenotipos similares que incluyen disfunción progresiva del cerebelo, los núcleos de la base, la corteza cerebral, la médula espinal y los nervios periféricos¹.

El diagnóstico clínico de subtipos específicos es complicado por la gran superposición de fenotipos entre los subtipos genéticos y una gran variabilidad de características clínicas dentro de los subtipos genéticos. Debido a la complejidad de las alteraciones del tono muscular, movimientos anormales, alteraciones sensitivas, etc, no es fácil evaluar clínicamente los principales componentes anatómicos afectados en SCA, por lo que en este escenario los estudios neurofisiológicos son una importante herramienta de evaluación, además de que pueden demostrar afección subclínica y ser utilizados para dirigir las pruebas genéticas.

La disponibilidad de una guía para las pruebas genéticas de acuerdo a los hallazgos clínicos, neurofisiológicos y la frecuencia de los subtipos de SCA en diferentes grupos étnicos es actualmente el principal desafío¹.

OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Determinar si los pacientes con SCA 2, 3 y 7 tienen un patrón neurofisiológico característico que los permita diferencia entre sí, con la finalidad de guiar o dirigir las pruebas genéticas.

Objetivo secundario:

Determinar la frecuencia de los patrones neurofisiológico en pacientes con SCA 2, 3 y 7.

HIPÓTESIS

Los estudios neurofisiológicos (Neuroconducción, Potenciales Evocados Somatosensoriales y Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral) determinan patrones característicos en pacientes con SCA 2, 3 y 7 que permite diferenciarlas.

Hipótesis nula

Los pacientes con SCA 2, 3 y 7 no presentan patrones neurofisiológicos característicos que las permitan diferenciarlas.

Hipótesis alterna

Los pacientes con SCA 2, 3 y 7 tendrán un patrón neurofisiológico característico que ayuden a su evaluación

JUSTIFICACIÓN

Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes son un grupo heterogéneo de trastornos con compromiso a diferentes nivel del sistema nervioso y debido a su gran variabilidad de características clínicas no es fácil su evaluación, por lo que los estudios neurofisiológicos pueden ser de utilidad si estos aportan patrones neurofisiológicos característicos que ayuden a la evaluación y abordaje de las SCAs.

Por lo anterior, esta investigación está dirigida a determinar si los pacientes con SCA 2, 3 y 7 tienen un patrón neurofisiológico característico que ayude a su evaluación.

METODOLOGÍA

a) Diseño

- Estudio transversal, observacional, descriptivo y comparativo.

b) Población y muestra

- Pacientes de cualquier género, mayores de 15 años de edad, con el diagnóstico molecular corroborado de SCA 2, 3 y 7 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y que cumplan con los criterios de inclusión.

c) Criterios de selección del estudio

- Criterios de inclusión
 - Hombres y mujeres mayores de 15 años de edad.
 - Diagnóstico de SCA 2, 3 y 7 corroborado mediante estudio genético molecular en presencia de un cuadro clínico compatible.
 - Pacientes que cuenten con estudios neurofisiológicos de Neuroconducción de cuatro extremidades, potenciales evocados somato-sensoriales de cuatro extremidades (PESS) y potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC).
- Criterios de exclusión
 - No cumplir algunos de los criterios de inclusión
 - Estudios neurofisiológicos antes descritos incompletos.
 - Expediente clínico incompleto.

d) Variables

- Variable Dependiente
 - Componentes del potencial de Acción Muscular Compuesto, (latencia, amplitud, VCN), del Potencial de Acción Nervioso sensitivo (amplitud) en Neuroconducción. Latencias y tiempos de conducción central (TCC) en PESS y PEATC.
- Variables Independientes
 - Edad, género, subtipo de SCA 2, 3 y 7.

e) Material y Métodos.

El diagnóstico de SCA 2, 3 y 7 se basó en el estudio genético molecular en el departamento de Neurogenética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Estos subtipos de SCA se eligieron por ser los más prevalentes en la institución.

Se recopilaron los datos numéricos de los estudios neurofisiológicos que para la Neuroconducción motora se registró la latencia distal en milisegundos (ms), la amplitud en milivoltios (mV) y las velocidades de conducción nerviosa en metros/segundo para los nervios mediano, cubital y tibial bilateral. Para la Neuroconducción sensitiva se registró la amplitud en microvoltios (μ V) en nervio mediano, cubital y sural bilateral. En el caso de los Potenciales Evocados Somato-sensoriales de extremidades superiores se recopiló las latencias absolutas en milisegundos de las ondas N9 (plexo braquial o Erb), N13 (entrada a las columnas dorsales) y N20 (proyecciones Tálamo-Corticales) así como los tiempos de conducción central en milisegundos (TCC) Erb-N13, N13-N20 y Erb-N20 bilateral. En los Potenciales Evocados Somato-sensoriales de extremidades inferiores se registró las latencias absolutas en milisegundos de las ondas Hp (huevo poplíteo), N21 (raíz dorsal) y P37 (respuestas corticales tempranas) así como los TCC en milisegundos de Hp-N21, N21-P37 y Hp-P37. Para los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo cerebral se registraron las latencias absolutas en milisegundos para la onda I, III y V así como los TCC en milisegundos de I-III, III-V y I-V así como la relación I/V en microvoltios (μ V), que nos habla de la morfología de estas ondas.

Se compararon todos estos parámetros con los subtipos de SCA 2, 3 y 7.

f) Análisis Estadístico.

Análisis univariado para determinar las características basales de los pacientes con estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión consistiendo en porcentajes para variables nominales, mediana y rangos para variables ordinales.

Pruebas de normalidad para determinar si la distribución de las variables numéricas es normal y elegir la prueba estadística adecuada.

Análisis comparativo con ANOVA de una vía seguido de Tukey o la prueba de Kruskal Wallis seguida de la U de Mann-Whitney corregida para comparaciones múltiples.

RESULTADOS.

De los 61 pacientes incluidos en este estudio, 36 (59%) fueron determinados genéticamente como SCA2, 21 (34.4%) como SCA3 y solo 4 (6.5%) como SCA7. La edad media de inicio de la enfermedad fue 28 años para SCA2, 34 años para SCA3 y 28 años para SCA7. La duración media de la enfermedad fue muy similar en los tres grupos. No hubo diferencias significativas en las variables demográficas y clínicas.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con SCA2, 3 y 7

	SCA2 (n=36)	SCA3 (n=21)	SCA7 (n=4)	P
Mujeres	16 (26.2%)	11(18%)	3 (4.9%)	0.47
Hombres	20 (32.7%)	10(16.3%)	1 (1.6%)	
Edad media de inicio (años).	28 ±9.5	34.7±10.2	28.5±15.8	0.58
Duración media de la enfermedad (años)	6.5±3.6	5.4±2.9	5±2.1	0.44

Tabla 2. Estudios Neurofisiológicos realizados en SCA 2, 3 y 7

	SCA2 n=36 (%)	SCA3 n=21 (%)	SCA7 n=4 (%)	Total (n=61)
Neuroconducción de 4 extremidades sensitivo-motor.	31 (86.1)	20 (95)	4 (100)	55
PESS 4 extremidades	27 (75)	17(81)	4 (100)	48
PEATC	25 (70)	12 (57)	4 (100)	41

De los 36 pacientes con SCA2, a 31 (86%) se les realizó estudio de neuroconducción sensitivo-motor, a 27 (75%) se le realizó PESS de las 4 extremidades y a 25 (70%) se les realizó PEATC. De los 21 pacientes con SCA3, a 20 (95%) se les realizó estudio de neuroconducción sensitivo-motor, a 17 (81%) se les realizó PEES a las 4 extremidades y a 12 (57%) se les realizo PEATC. De los 4 pacientes con SCA7, a todos se les realizó estudio de neuroconducción sensitivo-motor, PEES de las 4 extremidades y PEATC.

Tabla 3. Medianas y rangos en Neuroconducción motora

PACM	SCA2					
	Mediano		Cubital		Tibial	
	izquierdo	Derecho	izquierdo	Derecho	izquierdo	Derecho
Latencia (ms)	3.7 (3)	3.8 (4.1)	3.2 (3.7)	3.2 (3.2)	4.5 (4.8)	4.6 (5.4)
Amplitud (mV)	12 (20)	11.1 (17.9)	11 (16.2)	10.9 (15.5)	16.4 (27.6)	15.8 (23.2)
VCN (m/s)	57 (23)	54 (28)	59 (33)	61 (31)	46 (22)	46 (23)

() rango
PACM: Potencial de acción muscular Compuesto.

Tabla 4. Medianas y rangos en Neuroconducción motora

PACM	SCA3					
	Mediano		Cubital		Tibial	
	izquierdo	Derecho	izquierdo	Derecho	izquierdo	Derecho
Latencia (ms)	3.5 (2.3)	3.6 (2.3)	3 (2.4)	3.2 (2.3)	4.3 (3.3)	4.2 (2.6)
Amplitud (mV)	10.8 (11)	11.1 (12.8)	10.8 (8.3)	12.9 (9.7)	16 (15.1)	16.5 (18)
VCN (m/s)	58 (21)	58.5 (16)	61 (25)	60 (18)	47 (19)	45 (12)

() rango
PACM: Potencial de acción muscular Compuesto.

Tabla 5. Medianas y rangos en Neuroconducción motora

PACM	SCA7					
	Mediano		Cubital		Tibial	
	izquierdo	Derecho	izquierdo	Derecho	izquierdo	Derecho
Latencia (ms)	3.6 (1.3)	2.9 (1.1)	2.9 (0.7)	2.8 (0.3)	4.8 (1.1)	4.8 (0.7)
Amplitud (mV)	12 (4.6)	12.9 (6.8)	10.4 (7.3)	12 (7.8)	18.8 (17.2)	22.7 (20.2)
VCN (m/s)	56 (8)	51 (8)	63.5 (8)	59 (10)	49 (14)	44 (10)

() rango
PACM: Potencial de acción muscular Compuesto.

Tabla 6. Medianas y rangos de neuroconducción sensitiva

PANS	SCA2					
	Mediano		Cubital		Sural	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
Amplitud (μV)	13.8 (78.6)	13 (69.4)	13.7(62.3)	12 (51)	12.3(44.1)	12 (27.4)
() rango PANS: potencial de acción nervioso sensitivo						

Tabla 7. Medianas y rangos de neuroconducción sensitiva

PANS	SCA3					
	Mediano		Cubital		Sural	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
Amplitud (μV)	41 (86.3)	24 (77)	31.8(64.3)	37.4 (71)	19.9(62.6)	18.8 (84)
() rango PANS: potencial de acción nervioso sensitivo						

Tabla 8. Medianas y rangos de neuroconducción sensitiva

PANS	SCA7					
	Mediano		Cubital		Sural	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
Amplitud (μV)	50.2 (41.5)	46.3(14.1)	33 (24.9)	28.8(17.4)	30.5(34.4)	25.5(36.8)
() rango PANS: potencial de acción nervioso sensitivo						

Tabla 9. Medianas y rangos PESS

PESS Extremidades superiores	SCA2											
	Erb (n=54)		N13 (n=54)		N20 (n=54)		TCC Erb- N13(n=54)		TCC N13- N20(n=54)		TCC Erb- N20(n=54)	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	8.7 (10.7)	8.7 (11.4)	0 (14.6)	0 (14.8)	18.9 (23.8)	19.6 (26.2)	0 (4.3)	0 (5.4)	0 (9.8)	0 (11.4)	10.2 (13.4)	0 (14.8)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PESS: Potenciales evocados Somato-Sensoriales. TCC: Tiempos de Conducción Central.												

Tabla 10. Medianas y rangos PESS

PESS Extremidades superiores	SCA3											
	Erb (n=54)		N13 (n=54)		N20 (n=54)		TCC Erb- N13(n=54)		TCC N13- N20(n=54)		TCC Erb- N20(n=54)	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	8.9 (11.3)	9.2 (11.1)	0 (15.2)	0 (15.3)	17 (23.6)	18.8 (22)	0 (4.9)	2.9 (8.9)	0 (8.4)	0 (8.3)	8.5 (2.3)	9.2 (11.6)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PESS: Potenciales evocados Somato-Sensoriales. TCC: Tiempos de Conducción Central												

Tabla 11. Medianas y rangos PESS

PESS Extremidades superiores	SCA7											
	Erb (n=54)		N13 (n=54)		N20 (n=54)		TCC Erb- N13(n=54)		TCC N13- N20(n=54)		TCC Erb- N20(n=54)	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	9.3 (2)	9.1 (2.5)	0 (12)	0 (11.8)	0 (19.7)	0 (19.8)	0 (2.7)	0 (2.9)	0 (7.7)	0 (8)	0 (10.4)	0 (10.9)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PESS: Potenciales evocados Somato-Sensoriales. TCC: Tiempos de Conducción Central												

Tabla 12. Medianas y rangos PESS

PESS Extremidades Inferiores	SCA2											
	HP		N21		P37		TCC HP-N21		TCC N21-P37		TCC HP-P37	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	0 (10.4)	0 (9.8)	0 (23.2)	0 (23.8)	0 (43.8)	0 (44.2)	0 (14)	0 (14.6)	0 (21.6)	0 (21.2)	0 (34.7)	0 (32.2)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PESS: Potenciales evocados Somato-Sensoriales. TCC: Tiempos de Conducción Central												

Tabla 13. Medianas y rangos PESS

PESS Extremidades Inferiores	SCA3											
	HP		N21		P37		TCC HP-N21		TCC N21-P37		TCC HP-P37	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	7.2 (10)	7 (10)	0 (22)	0 (20.8)	0 (44.6)	0 (53)	0 (13.2)	9 (12.5)	0 (23.2)	0 (34.6)	0 (37)	0 (46.6)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PESS: Potenciales evocados Somato-Sensoriales. TCC: Tiempos de Conducción Central												

Tabla 14. Medianas y rangos PESS

PESS Extremidades Inferiores	SCA7											
	HP		N21		P37		TCC HP-N21		TCC N21-P37		TCC HP-P37	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	7.3 (8.4)	7.3 (8.9)	8.9 (18.6)	9 (18.4)	0 (0)	0 (0)	5.4 (11)	5.4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PESS: Potenciales evocados Somato-Sensoriales. TCC: Tiempos de Conducción Central												

Tabla 15. Medianas y rangos PEATC

PEATC	SCA2													
	Onda I		Onda III		Onda V		TCC I-III		TCC III-V		TCC I-V		R IV	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	1.5 (1.8)	1.6 (1.8)	3.6 (4.2)	3.6 (4.1)	5.3 (6.9)	5.3 (6.9)	2 (2.7)	2 (2.6)	1.5 (2.6)	1.6 (3.2)	3.8 (5.4)	3.8 (5.3)	0.9 (6.3)	0.2 (3.6)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PEATC: Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. TCC: Tiempos de Conducción Central														

Tabla 16. Medianas y rangos PEATC

PEATC	SCA3													
	Onda I		Onda III		Onda V		TCC I-III		TCC III-V		TCC I-V		R IV	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	1.5 (1.8)	1.6 (1.9)	3.7 (4.2)	3.7 (4.6)	5.5 (6.4)	5.6 (6.6)	2.2 (2.3)	2.2 (2.9)	1.7 (2.6)	1.6 (2.9)	3.8 (4.9)	3.9 (5.1)	0.8 (8.3)	0.9 (1.8)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PEATC: Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. TCC: Tiempos de Conducción Central														

Tabla 17. Medianas y rangos PEATC

PEATC	SCA7													
	Onda I		Onda III		Onda V		TCC I-III		TCC III-V		TCC I-V		Relación IV	
	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	D
Latencia (ms)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)
() rango D: derecho, I: izquierdo, PEATC: Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. TCC: Tiempos de Conducción Central														

Posterior a la realización del análisis multivariado, sólo la neuroconducción sensitiva y los PEATC permitieron distinguir entre los diferentes subtipos de SCA; concretamente se observó una disminución en la amplitud del PANS de los nervios mediano y cubital bilateral, con un valor (medianas) de 13.8 μ V izquierdo, 13 μ V derecho para el nervio mediano y 13.7 μ V izquierdo, 12 μ V derecho para el nervio cubital en el subtipo 2. Para SCA 3 los valores (medianas) para el nervio mediano izquierdo-derecho fueron de 41 μ V y de 24 μ V respectivamente, en el caso del nervio cubital izquierdo-derecho fue de 31.8 μ V y de 37.4 μ V. Para SCA7 los valores (medianas) para el nervio mediano izquierdo fueron de 50.2 μ V, para el derecho fue de 46.3 μ V, para el nervio cubital izquierdo 33 μ V y derecho de 28.8 μ V. Con una $P < 0.05$.

Tabla 18. Valores de P en Neuroconducción Sensitiva y los subtipos de SCA.

PANS	Valores de P	Subtipos de SCA
Mediano		
Izquierdo	0.005	Entre 2 y 7
	0.007	Entre 2 y 3
	0.505	Entre 3 y 7
Derecho	0.001	Entre 2 y 7
	0.003	Entre 2 y 3
	0.162	Entre 3 y 7
Cubital		
Izquierdo	0.007	Entre 2 y 7
	0.007	Entre 2 y 3
	0.845	Entre 3 y 7
Derecho	0.003	Entre 2 y 7
	0.001	Entre 2 y 3
	0.969	Entre 3 y 7

En el caso de los PEAC, se observó ausencia de respuesta en el 100% de los pacientes con SCA7, y un valor (mediana) de 3.6 ms para la Onda III bilateral, 5.3 ms para la Onda V bilateral, TCC I-III en 2 ms, TCC III-V en 1.5 ms, TCC I-V 7.8 ms bilateral y la relación I/V para el lado izquierdo fue de 0.92 y del lado derecho de 0.23 μ V en SCA 2. Para SCA 3 los valores (medianas) para la onda III fueron de 3.7ms, para la onda V fue de 5.5 ms bilateral, los TCC I-III fue de 2.2 ms, TCC III-V 1.6 ms, TCC I-V 3.9 ms l y la relación I/V 0.8ms bilateral. Con una P <0.05.

Tabla 18. Valores de P en PEATC y los subtipos de SCA.

PEATC	Valores de P	Subtipos de SCA
Onda III		
Izquierdo	0.020	Entre 2 y 7
	0.378	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
Derecho	0.043	Entre 2 y 7
	0.102	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
Onda V		
Izquierdo	0.013	Entre 2 y 7
	0.253	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
Derecho	0.030	Entre 2 y 7
	0.133	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
TCC I-III		
Izquierdo	0.030	Entre 2 y 7
	0.267	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
Derecho	0.050	Entre 2 y 7
	0.102	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
TCC III-V		
Izquierdo	0.020	Entre 2 y 7
	0.227	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
Derecho	0.043	Entre 2 y 7
	0.312	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
TCC I-V		
Izquierdo	0.020	Entre 2 y 7
	0.267	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
Derecho	0.043	Entre 2 y 7
	0.151	Entre 2 y 3
	0.004	Entre 3 y 7
R I/IV der.	0.050	Entre 2 y 7
	0.360	Entre 2 y 3
	0.013	Entre 3 y 7

PEATC: Potenciales Evocados Tallo Cerebral.

TCC: Tiempos de Conducción Central

Figura 1. Diferencias en la amplitud del PANS del nervio mediano izquierdo entre los subtipos de SCA.

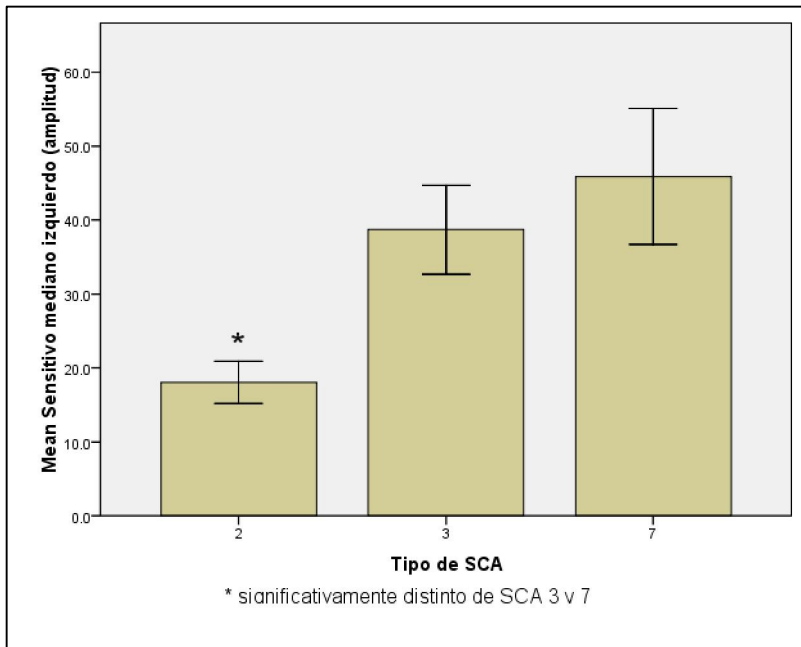


Figura 2. Diferencias en la amplitud del PANS del nervio mediano derecho entre los subtipos de SCA

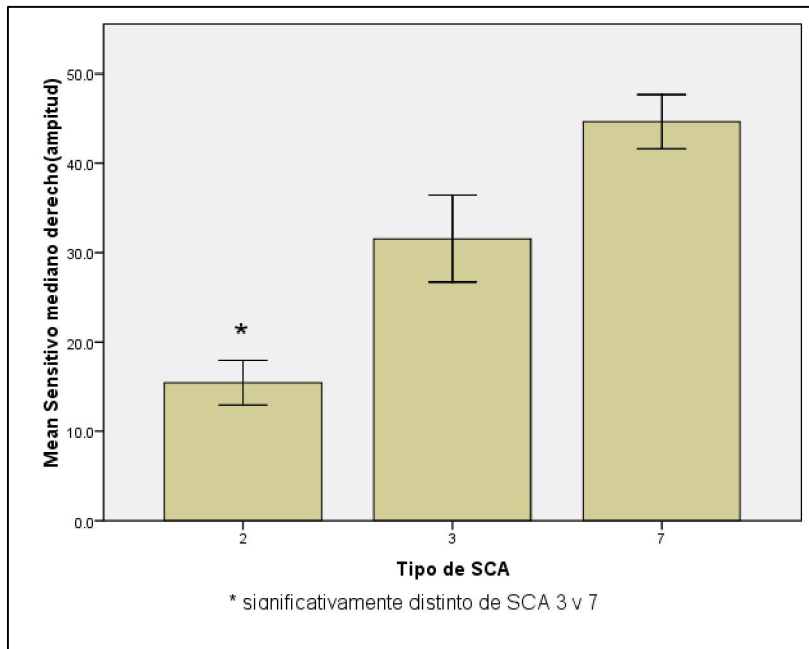


Figura 3. Diferencias en la amplitud del PANS del nervio cubital izquierdo entre los subtipos de SCA

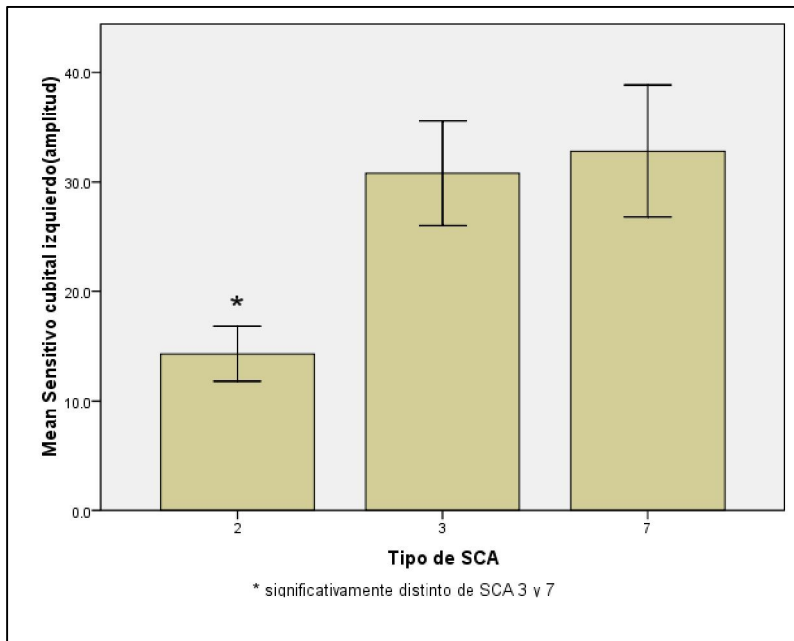


Figura 4. Diferencias en la amplitud del PANS del nervio cubital derecho entre los subtipos de SCA

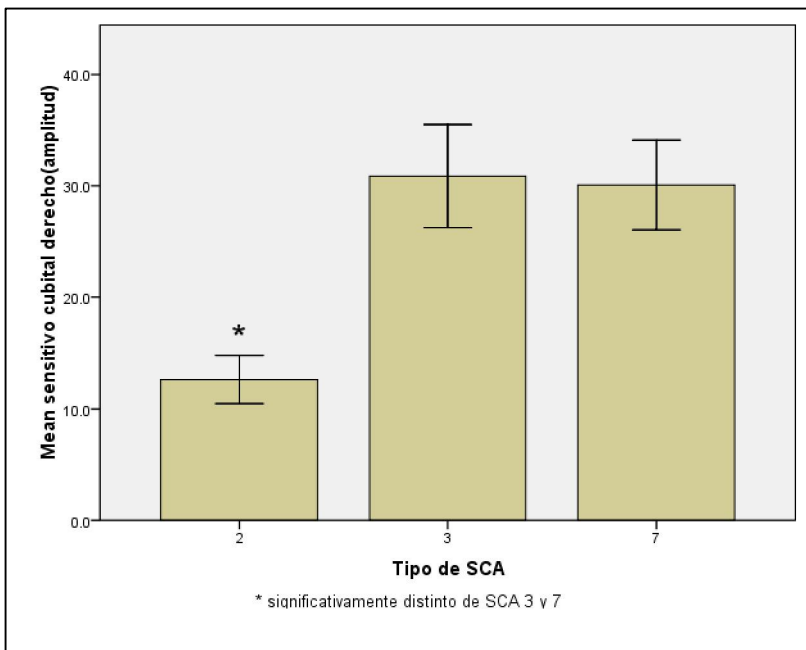


Figura 5. Diferencias en la latencia onda III izquierda (PEATC) entre los subtipos de SCA

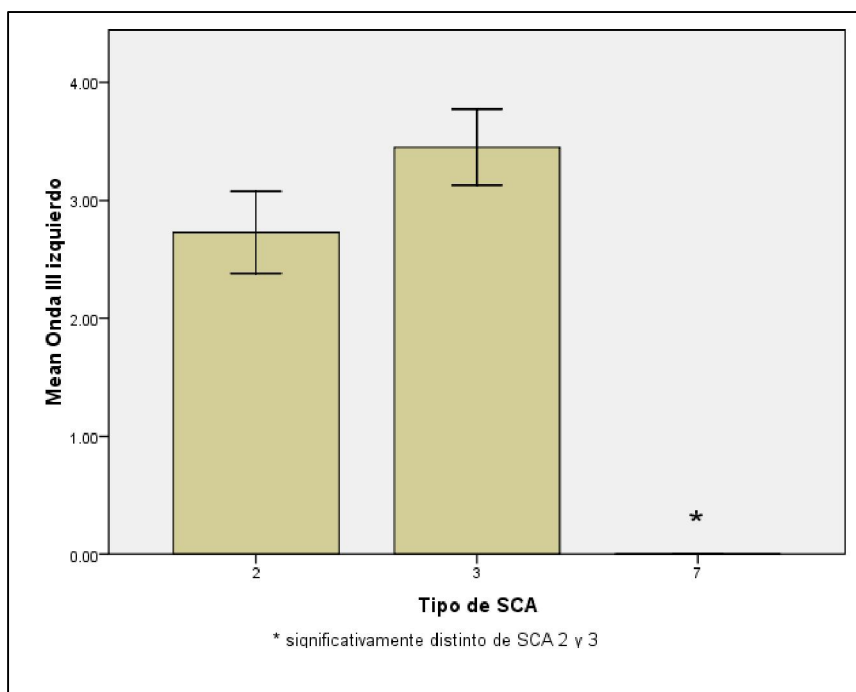


Figura 6. Diferencias en la latencia onda III derecho (PEATC) entre los subtipos de SCA

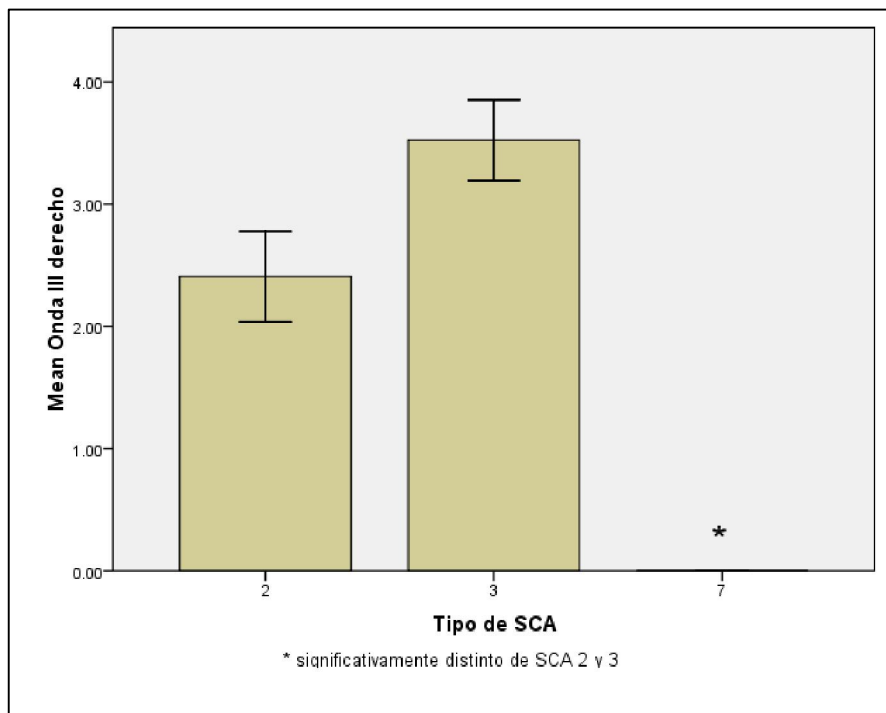


Figura 7. Diferencias en la latencia onda V izquierdo (PEATC) entre los subtipos de SCA

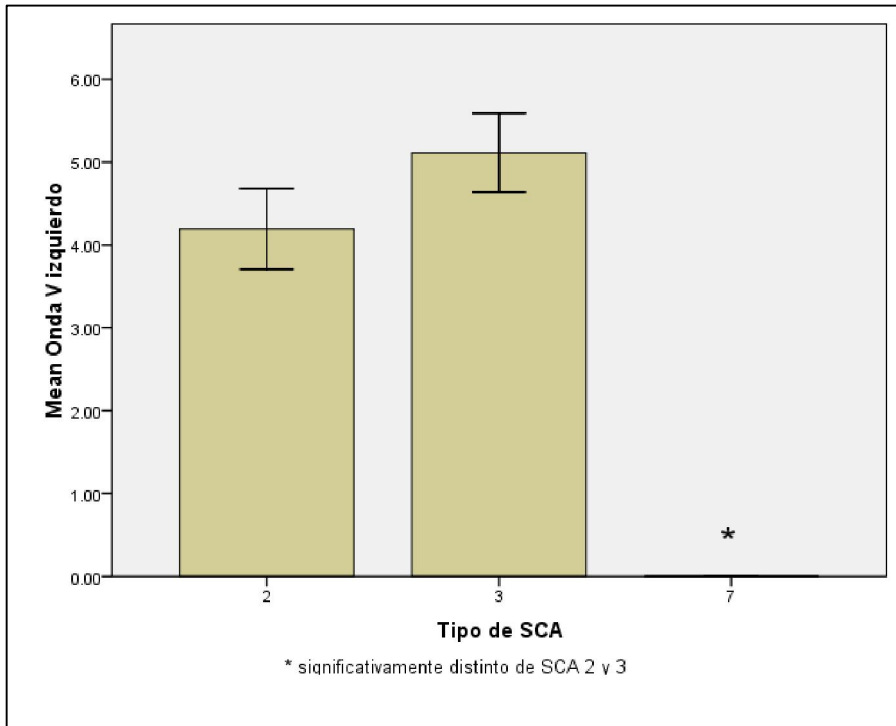


Figura 8. Diferencias en la latencia onda V derecho (PEATC) entre los subtipos de SCA

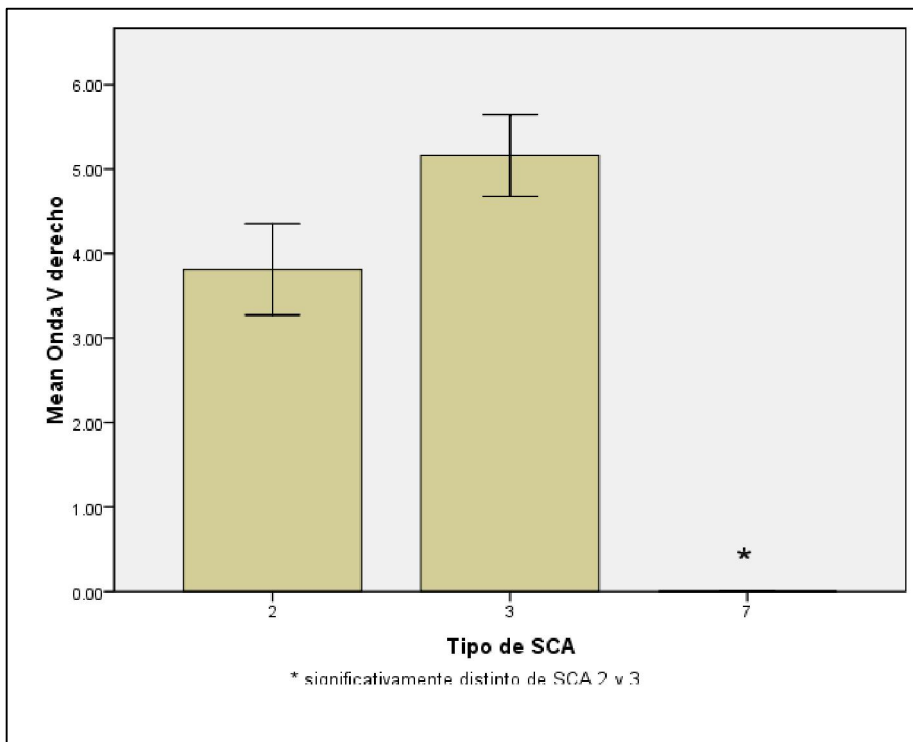


Figura 9. Diferencias en la latencia TCC I-III izquierdo (PEATC) entre los subtipos de SCA

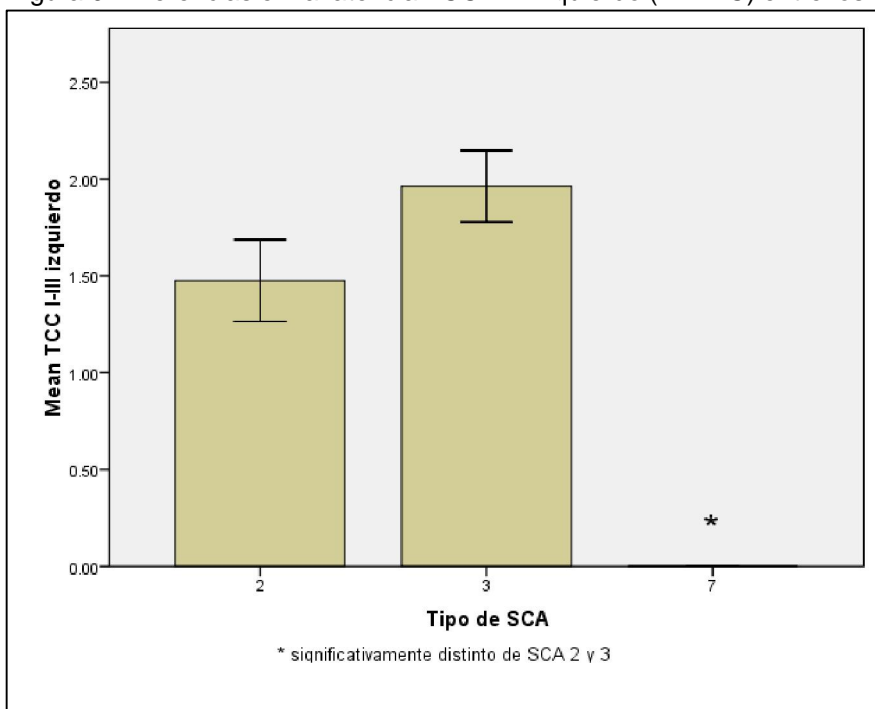


Figura 10. Diferencias en la latencia TCC I-III derecho (PEATC) entre los subtipos de SCA

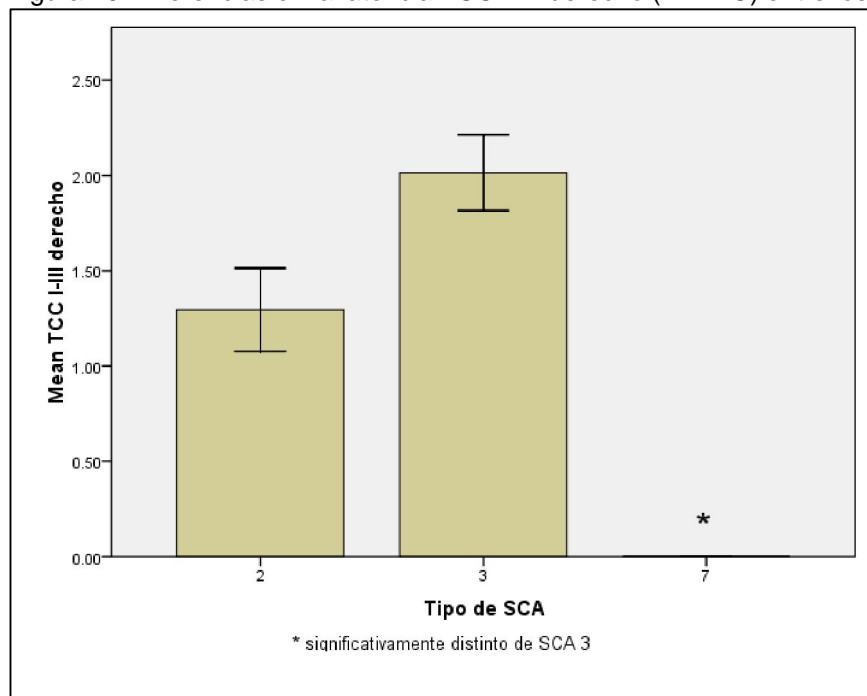


Figura 11. Diferencias en la latencia TCC III-V izquierdo (PEATC) entre los subtipos de SCA

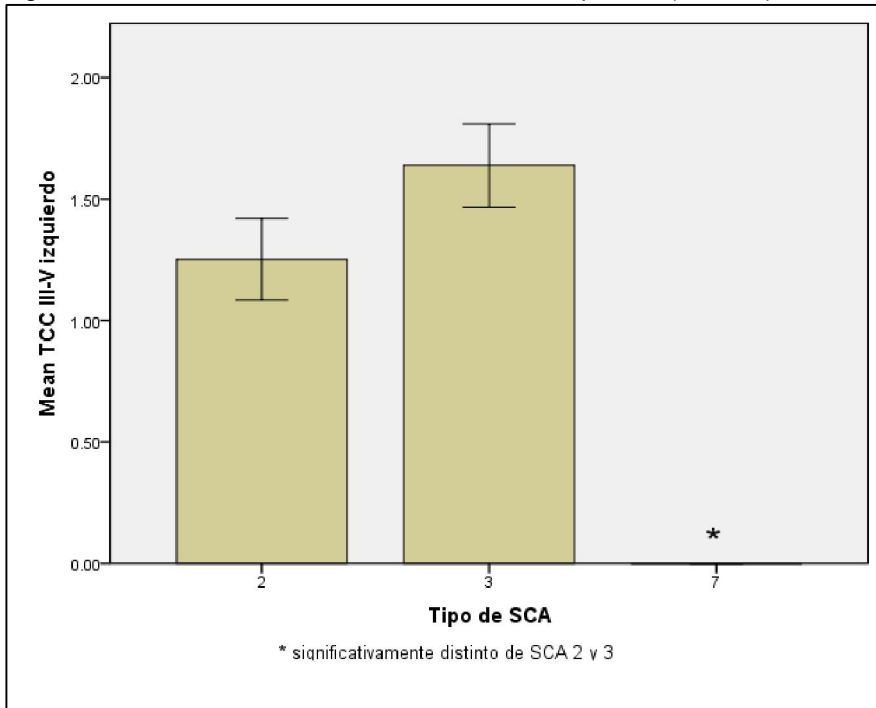


Figura 12. Diferencias en la latencia TCC III-V derecho (PEATC) entre los subtipos de SCA

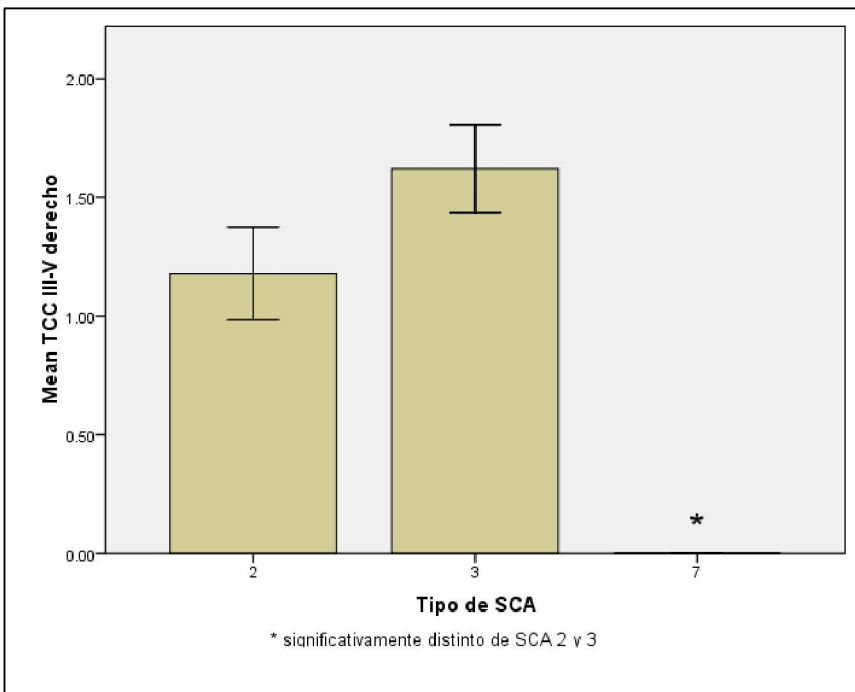


Figura 13. Diferencias en la latencia TCC I-V izquierdo (PEATC) entre los subtipos de SCA

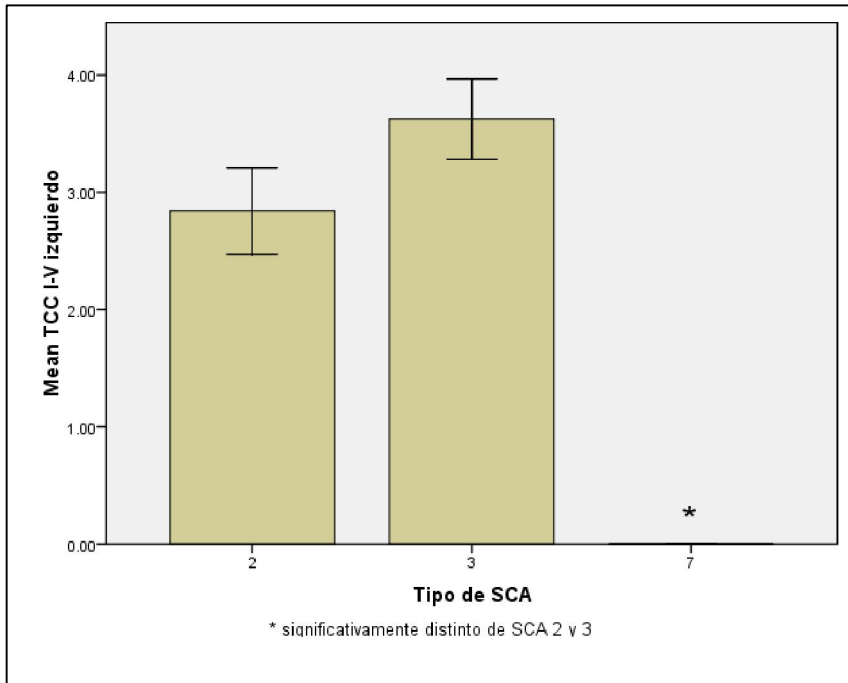


Figura 14. Diferencias en la latencia TCC I-V derecho (PEATC) entre los subtipos de SCA

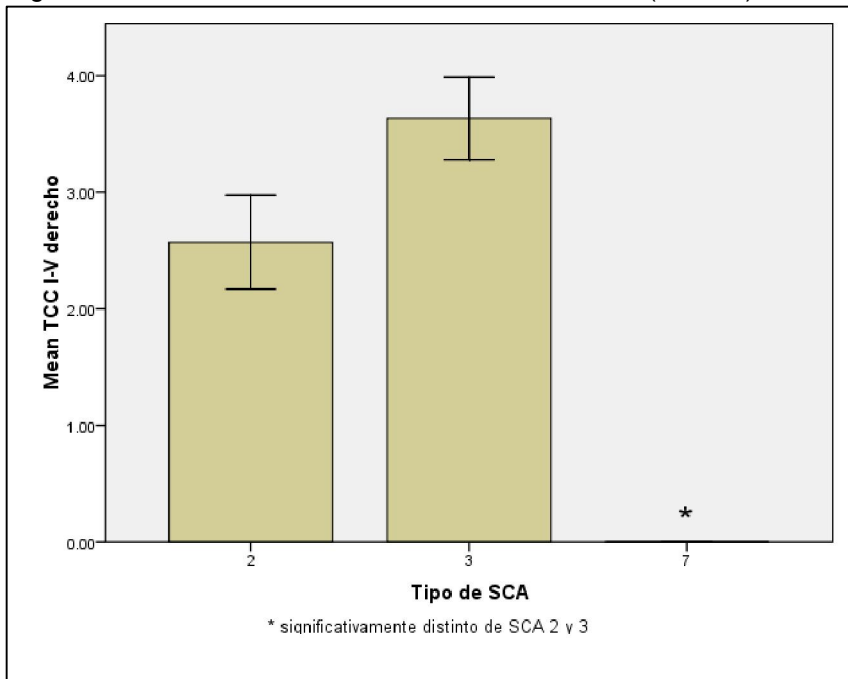


Figura 15. Diferencias en la relación I/V derecho (PEATC) entre los subtipos de SCA

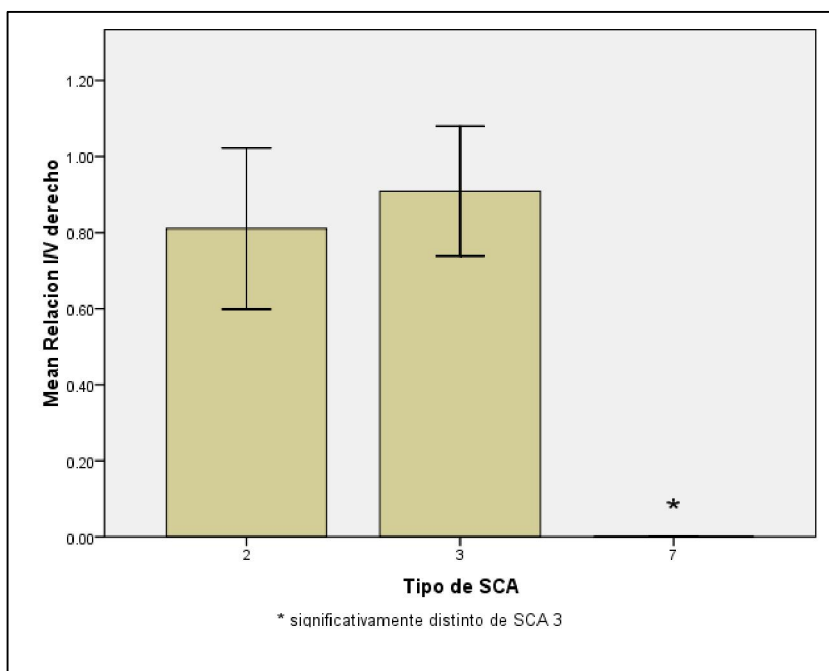


Tabla 18. Diferenciación de los subtipos de SCA		
<i>Estudio neurofisiológico</i>		Subtipo de SCA que permite distinguir
PANS mediano y cubital bilateral		2 de las 3 y 7
PEATC	Latencia onda III bilateral	7 de las 2 y 3
	Latencia onda V bilateral	
	TCC I-III bilateral	
	TCC III-V bilateral	
	TCC I-V bilateral	
	Relación I/V derecho	
PANS: Potencial de Acción Nervioso Sensitivo. PEATC: Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral. TCC: Tiempos de Conducción Central.		

DISCUSIÓN.

En nuestro grupo de estudio no hubo diferencias significativas en las características demográficas y clínicas entre los 3 subtipos de SCA.

El estudio realizado demostró que de las pruebas neurofisiológicas utilizadas como parte del protocolo de abordaje de las SCA, la Neuroconducción sensitiva (amplitud del PANS de nervio mediano y cubital bilateral) y los PEATC (Onda III y V, TCC I-III, III-V, I-V bilateral y la relación IV derecha) permiten diferenciar el subtipo de SCA2 de los subtipos 3 y 7 y el subtipo de SCA 7 de los subtipos 2 y 3 respectivamente.

En un estudio realizado por Bart P.C van de Warrenburg et al. ¹⁵, se observó que la reducción de la amplitud del potencial de acción es más frecuente en nervios sensitivos que en nervios motores en SCA2 y SCA 3.

En una revisión sobre los hallazgos neurofisiológicos en ataxias espinocerebelosas realizada por Ludger Schöls et al, ¹⁰ se describe que en pacientes con el subtipo 7, los PEATC fueron anormales en el 100% de los casos, aunque no se describe con precisión el tipo de anormalidad.

Los hallazgos de nuestro estudio corroboran que la amplitud disminuida registrada en el PANS arriba mencionados permite distinguir al subtipo de SCA 2 del subtipo 3 y 7. En relación a SCA 7, es importante mencionar que los PEATC sólo se les realizaron a un grupo pequeño de 4 pacientes con este subtipo de SCA, sin embargo, el hallazgo de la ausencia del potencial o ausencia de respuesta, permite diferenciar este tipo de ataxia espinocerebelosa de los subtipos 2 y 3. Si bien se confirma la anormalidad de los PEATC mencionados por Ludger Schöls et al, ¹⁰ en su revisión, nuestro estudio caracterizó puntualmente éste estado de anormalidad por una ausencia de respuesta. Este hallazgo deberá ser confirmado en estudios posteriores con un mayor número de pacientes con éste subtipo de SCA.

CONCLUSIONES

De los estudios neurofisiológicos realizados a los pacientes con SCA 2, 3 y 7, la disminución de la amplitud del PANS de los nervios mediano y cubital bilateral es más frecuente en el subtipo 2 que en los subtipos 3 y 7.

La ausencia de respuesta en los PATC es más frecuente en el subtipo 7 que en los subtipos 2 y 3.

Se requiere de estudios posteriores con un mayor número de pacientes con SCA 7 para confirmar éste último dato.

Debemos de seguir con esta línea de investigación con la finalidad de al apoyar-dirigir la selección de las pruebas genéticas, optimizar recursos y simplificar el abordaje de las ataxias espinocerebelosas.

BIBLIOGRAFIA

1. Ludger Schöls, Peter Bauer, Thorsten Schmidt, Thorsten Schulte, and Olaf Riess. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neuro* 2004; 3: 291–304.
2. Van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren Bemelmans CC, et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology* 2002; 58: 702–08.
3. Lin X, Ashizawa T. SCA10 and ATTCT repeat expansion: clinical features and molecular aspects. *Cytogenet Genome Res* 2003; 100: 184–88.
4. Schöls L, Szymanski S, Peters S, et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; 107: 132–37.
5. Zoghbi HY, Orr HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 217–47.
6. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1441–48.
7. Mario-Ubaldo Manto, The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum*. 2005; 4: 2–6.
8. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1 (8334): 1151-5.
9. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993; 61:1-14.
10. Ludger Schöls, Christoph Linnemann & Christoph Globas. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: Spread of disease and characteristic findings. *The Cerebellum* 2008, 198–203.
11. Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L, et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol*. 2001;50:234–9.
12. Abele M, Burk K, Andres F, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain*. 1997;120 (Pt 12):2141–8.
13. Kubis N, Dürr A, Gugenheim M, et al. Polyneuropathy in autosomal dominant cerebellar ataxias: phenotype-genotype correlation. *Muscle Nerve* 1999; 22: 712–17.
14. Klockgether T, Schöls L, Abele M, et al. Age related axonal neuropathy in spinocerebellar ataxia type 3 Machado-Joseph disease (SCA3/MJD). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 222–24.
15. Van de Warrenburg BP, Notermans NC, Schelhaas HJ, et al. Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Arch Neurol*. 2004;61:257–61.