

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Alteraciones respiratorias de la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2: de las bases fisiopatológicas a su impacto en la neurorrehabilitación

Respiratory Alterations in Spinocerebellar Ataxia Type 2: from the Pathophysiological Bases to its Impact on Neurorehabilitation

Yusleidy Marlie Gordo Gómez,¹ Darvin Manuel Ramírez Guerra,² Roberto Rodríguez Labrada,³ Luis Clodoaldo Velázquez Pérez⁴

1. Máster en Actividad Física en la Comunidad. Licenciada en Biología. Profesora Auxiliar. Centro de Estudios de Ciencias Aplicadas a las Terapias Físicas y Naturales. Facultad de Cultura Física. Universidad de Holguín. Cuba.

2. Doctor en Ciencias de la Cultura Física. Licenciado en Cultura Física. Profesor Auxiliar. Centro de Estudios de Ciencias Aplicadas a las Terapias Físicas y Naturales. Facultad de Cultura Física. Universidad de Holguín. Cuba.

3. Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Microbiología. Investigador Auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba

3. Doctor en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Neurología y Neurofisiología. Académico e Investigador Titular. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba

RESUMEN

Los objetivos del presente estudio han sido identificar y analizar publicaciones que han indagado acerca de la funcionalidad del sistema respiratorio en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. Se presentan los datos obtenidos a partir de la búsqueda avanzada en Google Académico y en bases de datos tales como PubMed, Scopus, en los idiomas español e inglés, se tuvieron en

cuenta los tipos artículos y resúmenes de eventos científicos de varios países, se acotó en la indagación realizada a las palabras claves o en resumen del artículo que hicieran referencia a: Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2, Sistema Respiratorio y Capacidad Vital Pulmonar, en un período o desde 1998 hasta 2015, cuyos resultados permitieron revelar que el sistema respiratorio es el menos sistematizado en la búsqueda realizada, aunque existen evidencias de sus alteraciones en los pocos trabajos revisados respecto al tema; se demostró, además, desde el punto de vista teórico la existencia de un impacto positivo de este en la rehabilitación física. Como conclusión, hay indicios que permiten profundizar en este sistema en pacientes con SCA2, los que permiten la identificación de nuevas líneas de investigación en esta temática.

Palabras clave: ataxia espinocerebelosa tipo 2, sistema respiratorio, capacidad vital pulmonar.

ABSTRACT

The aims of the present study were to identify and analyze publications that have inquired the functionality of respiratory system in patients with Spinocerebellar Ataxia type 2. The data obtained from the advanced search in Google Scholar and in databases such as PubMed, Scopus, in Spanish and English languages were presented, taking into account the types articles and summaries of scientific events from various countries, the search was limited to the key words or in the summary of the article that made reference to: Spinocerebellar Ataxia Type 2, Respiratory System and Pulmonary Vital Capacity, in a period or from 1998 to 2015 , whose results revealed that the respiratory system is the least systematized in the search performed, although there are evidences of its alterations in the few researches reviewed on the subject. In conclusion, there are traces that allow deepening this system in patients with SCA2, which admit the identification of new lines of research in this area.

Keywords: Spinocerebellar Ataxia type 2, Respiratory System, Vital Lung Capacity.

INTRODUCCIÓN

La Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa que pertenece a las llamadas poliglutaminopatías, debido a un incremento en el número de repeticiones del triplete citosina-adenina-guanina (CAG) en la región codificante del gen ATXN2, localizado en el brazo largo del cromosoma 12. ¹

La enfermedad se caracteriza por ataxia de la marcha, inestabilidad postural, disimetría, disartria cerebelosa y disdiadococinesia, así como enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos, neuropatía periférica, trastornos disautonómicos, disfunción cognitiva, trastornos del sueño y signos de lesión de motoneuronas superiores e inferiores. ¹

La SCA2 es la segunda forma molecular más frecuente entre las ataxias autosómicas dominantes; sin embargo, la tasa de prevalencia más elevada se reporta en Cuba, debido a la existencia de un efecto fundador en la provincia de Holguín, donde se concentran aproximadamente 43 enfermos y 180 portadores de la mutación por cada 100 000 habitantes. ²

Hasta la fecha no se cuenta con alternativas terapéuticas farmacológicas neuroprotectoras, pero se ha demostrado que el ejercicio físico terapéutico constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de los pacientes, lo que ha sido recientemente apoyado por la profundización de estudios sobre el concepto de neuroplasticidad. ³ A partir de esta última afirmación se puede plantear que los ejercicios físicos aplicados en las afecciones del sistema nervioso ejercen una acción multilateral sobre el organismo a través de sus mecanismos nerviosos y humorales, de los cuales los primeros son básicos, pues no solo determinan la reacción de todo el organismo, sino que también condicionan la conducta del hombre en el proceso de la ejecución de los ejercicios físicos.

La mayor parte de la literatura científica relacionada con esta entidad se enfoca en la caracterización clínica de la enfermedad, en especial el estudio de parámetros neurofisiológicos que permiten la evaluación de los movimientos oculares sacádicos ⁴ del sueño ⁵ y la conducción nerviosa, ⁶ entre otras. A lo anterior se suman varios reportes sobre la caracterización molecular de la enfermedad, ^{7,8} el estrés oxidativo ⁹ y algunas opciones terapéuticas, como la rehabilitación. ^{10,11}

A pesar de lo anterior, poco se ha abordado sobre el estado funcional del sistema respiratorio en estos pacientes y el control que sobre él ejerce el sistema nervioso. Sin embargo, el estudio de la función respiratoria en este tipo de entidades reviste una importancia adicional, pues las enfermedades poliglutamínicas se caracterizan por un creciente déficit energético a nivel neuronal, dada la alta demanda de ATP que exige la degradación de las proteínas mal plegadas por la expansión poliglutamínica. ¹² Por otro lado, resulta necesario estudiar las capacidades pulmonares en estos pacientes, debido a su estrecha relación con las potencialidades funcionales de los individuos para su adaptación al ejercicio físico, como principal alternativa terapéutica de la SCA2.

Todo lo abordado con anterioridad evidencia que han sido poco sistemáticas las investigaciones sobre el sistema respiratorio en la SCA2, lo que, unido al reducido número de trabajos de revisión publicados, justifica la necesidad de realizar este estudio bibliográfico actualizado, con el objetivo de analizar el tratamiento prestado por la comunidad científica a las alteraciones respiratorias en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2, con mayor énfasis a la Capacidad Vital Pulmonar (CVP).

La estrategia fundamental de búsqueda de la información para la presente investigación se basó en los siguientes criterios: a) Artículos científicos incluidos en bases de datos, como PubMed, Scopus y Google académico, b) que contengan las palabras claves: Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2, Sistema Respiratorio, Capacidad vital pulmonar, Alteraciones respiratorias y Apneas, c) en idioma inglés y/o español, d) en el periodo 1998-2015 y e) que el artículo sea original, de revisión y/o resumen de eventos científicos.

DESARROLLO

ALTERACIONES DE LA CAPACIDAD VITAL PULMONAR EN LA SCA2

Existen diversos autores que han abordado la conceptualización de la CVP; sin embargo, se comparten los criterios de Guyton, ¹³ que asevera: la capacidad vital es una medida de la capacidad total de la persona para inspirar y expirar aire, que depende principalmente de dos factores: 1) fuerza de los músculos respiratorios y 2) resistencia elástica de la jaula torácica y los pulmones a la ampliación y contracción.

Por otra parte, Zaldívar ¹⁴ denomina a la CVP como la sumatoria de los volúmenes: respiratorio, complementario de la inspiración y complementario de la espiración.

Son numerosas las pruebas utilizadas para conocer el funcionamiento del sistema respiratorio; sin embargo, la espirometría es una de las más realizadas para conocer la CVP, ¹⁵ pues determina la cantidad de aire que una persona es capaz de expeler, después de haber realizado una inspiración y contiene un mayor nivel de fiabilidad, cuando se realiza con espirómetros.

Los parámetros para evaluar la CVP presentan una gran variabilidad interindividual y dependen de las características antropométricas de las personas. Para la valoración de los resultados se tienen en cuenta los siguientes indicadores: capacidad vital forzada (FVC), volumen de aire exhalado (FEV), tasa de flujo espiratorio pico (PEFR), ventilación pulmonar y presión espiratoria máxima, entre otros. Para la estimación de estos parámetros se utilizan las ecuaciones de predicción

próximas a la población, entre ellos los valores de referencia de Casan ¹⁶ para el rango 6-20 años de edad y Roca ¹⁷ para el rango 21-65 años de edad.

Hasta la fecha, solo se ha publicado un único trabajo relacionado con la evaluación de la CVP en pacientes con SCA2. Se trata de un estudio realizado por Sriranjini y colaboradores, ¹⁸ quienes evaluaron a 9 pacientes con SCA2, 13 con SCA1 y 8 con SCA3, procedentes de Bangalore, India, y un total de 30 controles.

Los principales resultados del estudio indicaron que los pacientes con SCA2 muestran el patrón más afectado de alteraciones de la CVP, las que pueden ser observadas en la totalidad de los casos. La alteración más común es un incremento del índice FEV1 / PEFR por encima de 8.5 ml / l / min.

El FEV1 consiste en el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una exhalación forzada después de una inhalación completa (capacidad vital pulmonar forzada) y refleja el estado funcional de las vías aéreas periféricas y centrales.

Por otro lado, el PEFR es la tasa de flujo espiratorio pico y mide la primera porción dependiente del esfuerzo en la maniobra espiratoria forzosa, por lo que este es un indicativo predominante del estado funcional de la vía aérea central. Por tanto, el incremento del índice FEV1 / PEFR en pacientes con SCA2 obedece fundamentalmente a la reducción del PEFR, lo que puede interpretarse como una alteración funcional de las vías aéreas largas.

Otras alteraciones importantes observadas por estos autores fueron la disminución de la capacidad vital pulmonar forzada, presión inspiratoria máxima, la presión espiratoria máxima y de la ventilación pulmonar voluntaria máxima. La existencia de este patrón de alteraciones es sugestiva de una afectación de la coordinación motora de los músculos inspiratorios y espiratorios.

Un análisis integral del control fisiológico de la respiración y las evidencias anatomopatológicas disponibles en la SCA2, nos permiten sugerir las bases que justifican las alteraciones de la CVP en estos pacientes, las que se muestran en la [fig. 1](#).

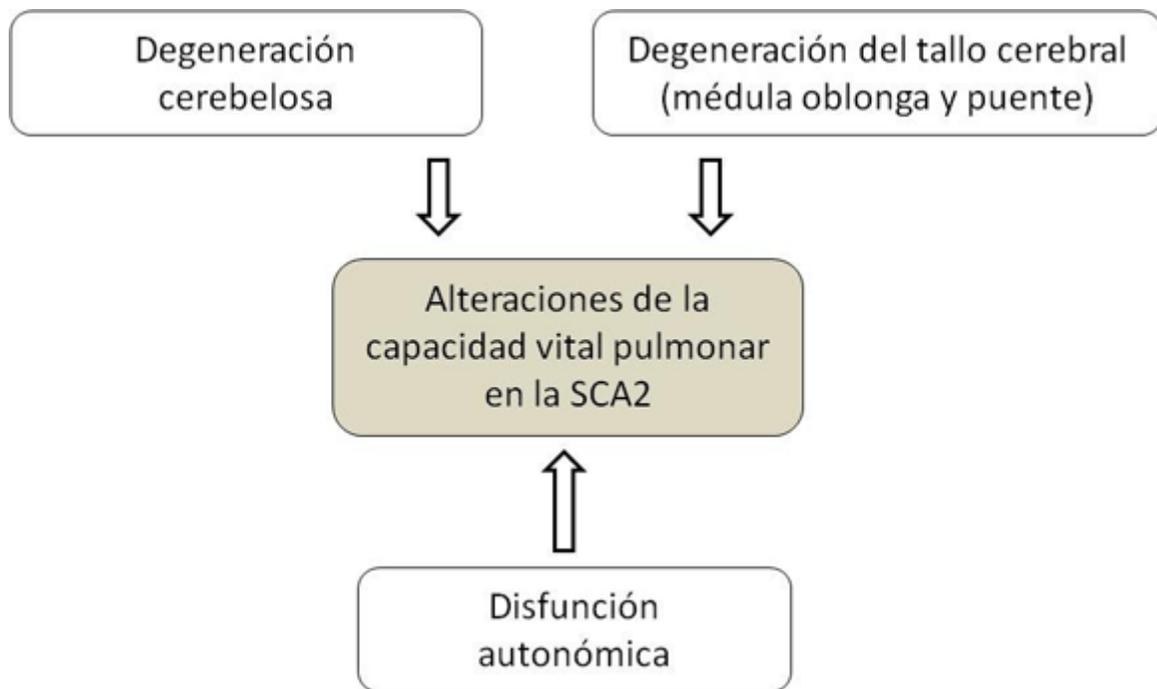


Fig 1. Bases anatomopatológicas de las alteraciones de la Capacidad Vital Pulmonar en la SCA2.

El papel de cerebelo en el control voluntario de la respiración ha sido demostrado mediante tomografía por emisión de positrones. En este sentido se conoce que los núcleos cerebelosos internos amplifican las respuestas respiratorias hacia los quimiorreceptores y mecanorreceptores, fundamentalmente ante esfuerzos respiratorios grandes.¹⁹

Además de la degeneración cerebelosa, la degeneración del tallo cerebral puede estar involucrada en las alteraciones espirométricas. Se conoce de la existencia del centro respiratorio a nivel de la médula oblonga, en específico el grupo respiratorio dorsal involucrado en el control de la inspiración, el grupo respiratorio ventral relacionado con la espiración, así como el centro pneumotáxico localizado en la parte posterior del puente, el que regula la frecuencia y profundidad de la respiración.¹³ En el caso de la SCA2, los estudios neuropatológicos muestran una degeneración severa de la médula oblonga y el puente, las que son más notables entre otras formas de ataxias dominantes, como la SCA1, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17;²⁰ sin embargo, no existen estudios neuropatológicos específicos del centro respiratorio en la SCA2, aunque se conoce de la degeneración moderada del núcleo del tracto solitario²⁰, donde se localizan la mayoría de las neuronas del grupo respiratorio dorsal.¹³ Lo anterior le ofrece un papel adicional a la espirometría como biomarcador funcional del proceso degenerativo en esta estructura.

Otra posible explicación a las alteraciones de la CVP en la SCA2 consiste en la degeneración de fibras simpáticas y parasimpáticas que controlan la respiración. Las primeras proceden de los ganglios paravertebrales T3, T4, T5 y T6, mientras que las parasimpáticas forman parte de los

nervios vago y glossofaríngeo, los que conducen información sensitiva hacia el centro respiratorio. ¹³ Un estudio neuropatológico realizado por Gierga y colaboradores ²¹ demostró la severa desmielinización y atrofia de las fibras autonómicas del nervio vago, lo que justifica el papel del sistema nervioso autónomo en la fisiopatología de las alteraciones respiratorias en la SCA2; lo anterior también se apoya en estudios clínicos y electrofisiológicos previos, que evidenciaron una implicación temprana del sistema nervioso autónomo en la SCA2, en especial una disfunción cardiovascular autonómica. ²²⁻²⁴

APNEAS CENTRALES DEL SUEÑO EN LA SCA2

Los estudios polisomnográficos en la SCA2 son limitados y con la excepción de dos reportes realizados en la población cubana de pacientes de Velázquez y colaboradores ⁵ y presintomáticos de Rodríguez y colaboradores; ²⁵ el resto ha involucrado un número reducido de casos Tuin y colaboradores; ²⁶ Boesch y colaboradores. ²⁷ Las principales alteraciones polisomnográficas de los pacientes son la reducción de la eficiencia del sueño, disminución del porcentaje de la fase de sueño REM y la presencia de movimientos periódicos de las extremidades.

Sin embargo, en el estudio realizado por Velázquez y colaboradores ⁵ con 32 pacientes se observó un aumento significativo del índice de apneas centrales del sueño en comparación con los sujetos controles.

Las apneas centrales del sueño consisten en el cese o disminución del esfuerzo ventilatorio durante el sueño, lo que se acompaña del descenso de los niveles de oxígeno en la sangre. ²⁸ Estas son causadas por la afectación transiente del control neural que ejerce el centro respiratorio sobre los músculos inspiratorios y espiratorios. Durante estos periodos de apneas se produce un incremento progresivo de los niveles de CO₂ sanguíneos, los que, al llegar a un valor umbral, desencadenan el reinicio del esfuerzo respiratorio. ¹³

En la SCA2, esta alteración respiratoria durante el sueño se puede atribuir a la severa degeneración de la médula oblonga y el puente, ²⁰ donde se localiza el centro respiratorio, ¹³ así como la disfunción autonómica. Sin embargo, la posible implicación de la atrofia cerebelosa en esta alteración no puede ser obviada, aunque necesita confirmación.

ALTERACIONES RESPIRATORIAS EN OTRAS FORMAS DE ATAXIAS HEREDITARIAS

Al igual que en la SCA2, los estudios que caracterizan la función respiratoria son escasos en otras formas de ataxias hereditarias. El estudio espirométrico realizado por Sriranjini y colaboradores

identificó un patrón anormal en pacientes con SCA1 y SCA3, siendo este más significativo en los primeros ¹⁸, lo que obedece a la mayor implicación del tallo cerebral en la SCA1, comparado con la SCA3 ²⁰. En este caso, los pacientes con SCA1 muestran alteraciones muy similares a la SCA2, con una disminución significativa de la capacidad vital pulmonar forzada y la ventilación voluntaria máxima, así como aumento de la razón FEV1 / PEFr. En el caso de los pacientes con SCA3, solo experimentaron una disminución de la presión inspiratoria máxima, la presión espiratoria máxima y de la ventilación pulmonar voluntaria máxima.

Un hallazgo interesante en relación a la vinculación entre las ataxias y las alteraciones de la función respiratoria fue la caracterización de algunas familias que presentan cuadros de tos espasmódica asociados a alteraciones cerebelosas. Las primeras de estas familias fueron descritas en Portugal y exhibían un patrón de herencia autosómico dominante, con un inicio tardío de la tos ²⁹. Recientemente, investigadores cubanos y mexicanos describieron una familia mexicana y otra italiana con este cuadro, pero a diferencia de las familias portuguesas, estas seguían un patrón de herencia autosómico recesivo con un inicio temprano de la tos ³⁰.

Aunque la base fisiopatológica que sustenta la asociación entre la ataxia y la tos espasmódica no está bien dilucidada, algunas evidencias sugieren que la misma está relacionada con el papel del cerebelo en el control de la tos.

En específico, estudios en gatos demostraron que la estimulación eléctrica del circuito de la tos en animales anestesiados, produjo potenciales evocados en la corteza y los núcleos cerebelosos internos ³¹. Así mismo, la lesión del núcleo cerebeloso interpuesto causa la reducción de la frecuencia de tos en gatos ³².

IMPACTO DE LA NEURORREHABILITACIÓN EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

Por su naturaleza fisiológica casi toda la actividad del organismo humano es refleja. Precisamente, es la regulación refleja la que garantiza la adaptación del organismo a las variables condiciones del medio interno y externo, ocasionando la correspondiente reestructuración de las funciones de los diferentes órganos y sistemas. ³³

Dentro de las principales modificaciones del organismo humano en su adaptación a los ejercicios físicos, está el aumento de considerablemente la excitación del centro respiratorio, lo que contribuye a mejorar la ventilación y el metabolismo gaseoso. Por otro lado, durante el desarrollo de ejercicios físicos ocurre una intensificación de la circulación sanguínea y linfática en los pulmones y la pleura y estos previenen las complicaciones en los pulmones y la capacidad pleural,

ayuda mantener la elasticidad del tejido pulmonar, lo cual es particularmente importante para el organismo humano. ³⁴ Lo anterior identifica a la rehabilitación física como una de las estrategias terapéuticas más eficientes para mejorar la función respiratoria en los humanos y de manera especial en entidades neurodegenerativas como la SCA2.

A su vez, el estudio de la función respiratoria resulta de gran importancia para la correcta rehabilitación física de los pacientes con SCA2, ya que brinda indicadores funcionales que permiten valorar la eficacia del proceso rehabilitador, en especial los parámetros que definen la CVP. ¹⁴

De acuerdo a lo antes abordado es de resaltar que en el programa para la rehabilitación de los individuos afectados por ataxias hereditarias ¹¹, un aspecto importante lo constituye la gimnasia respiratoria, que se realiza en la parte final de la sesión de rehabilitación física. Mediante el perfeccionamiento de este programa, los investigadores del Cirah han introducido técnicas como el Yoga u otras afines de los ejercicios terapéuticos tradicionales, que permitan al paciente recuperarse de la carga física que reciben durante el período de rehabilitación física, aspecto que revierte gran valor en el sistema respiratorio de los pacientes con SCA2.

Por otro lado, durante la evolución de la enfermedad y producto del proceso neurodegenerativo, estos pacientes sufren una variación de la postura (inestabilidad postural), y una disminución de la preparación física que lo lleva hasta el confinamiento en sillas de rueda o al encamamiento, aspecto que vincula las características de esta enfermedad con la necesidad de profundizar en el estudio de la función respiratoria, en aras de conocer el nivel de variación de cada uno de sus indicadores durante la evolución de la enfermedad, así como profundizar en ejercicios físicos, tradicionales y respiratorios que contribuyan a mejorarlo.

Durante la indagación teórica realizada en diferentes artículos científicos sobre la temática se arriba a la identificación de nuevas líneas de investigación en la rehabilitación físico-terapéutico en pacientes con SCA2, cuestión que está siendo investigada por un grupo de especialistas del Cirah y el Centro de Estudio de Ciencias Aplicadas a las Terapias Físicas y Naturales (Cecatfin) para determinar la pertinencia de abrir nuevos horizontes en esta temática.

En concreto, una de las líneas más carentes de resultados extraídos bajo el método científico utilizado es la evaluación de la CVP en pacientes con SCA2. Por ello, en futuras investigaciones se pretenderá conocer cómo evoluciona la capacidad pulmonar en pacientes de diferentes estadios de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.

CONCLUSIONES

En la actualidad, basado en los resultados de este estudio bibliográfico se puede plantear que las investigaciones publicadas respecto al tema han sido poco sistemáticas las del sistema respiratorio, en especial la Capacidad Vital Pulmonar en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. A pesar de lo antes expuesto, todavía se necesita profundizar más en la fisiopatología de las alteraciones del sistema respiratorio y su impacto en la rehabilitación física, en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, en aras de brindar una información más objetiva sobre la relación de este con cada uno de los estadios de la enfermedad. El presente estudio brinda información desde el punto de vista teórico de la disposición funcional de los casos que van a rehabilitar físicamente y de su relación con la fisiopatología celular, pues las neuronas afectadas sufren de una privación energética importante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R. Características genotípicas y fenotípicas de la Ataxia espinocerebelosa tipo 2. En: Dunia Verdecia. Manifestaciones tempranas de la Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Holguín: Holguín; 2012. p 33-51
2. Velázquez Pérez L. Nueva era en las investigaciones e intervención sobre la ataxia espinocerebelosa tipo 2. CCM. 2015 [citado 18 ene 2017]; 19(4). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2352/729>
3. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeussen R. Neuroplasticity – Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor. Sports Med. 2010[citado 16 dic 2016];40(9):765-801. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/11534530-000000000-00000>
4. Velazquez Perez L, Seifried C, Santos Falcon N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, *et al* . Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. Ann Neurol. 2004[citado 16 dic 2016];3(56):444-447. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20220/full>
5. Velázquez Pérez L, Voss U, Rodríguez Labrada R, Auburger G, Canales Ochoa N, Sánchez Cruz G, *et al*. Sleep Disorders in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients. Neurodegener Dis. 2011 [citado 18 ene 2017]; 8(6):447-454. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/324374>

6. Velazquez Perez L, Sanchez Cruz G, Canales Ochoa N, Rodriguez Labrada R, Rodriguez Diaz J, Almaguer Mederos L, *et al.* Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci.* 2007[citado 16 nov 2016]; 263(1-2):158-164. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X07004777>

7. Laffita Mesa JM, Velázquez Pérez LC, Santos Falcón N, Cruz-Mariño T, González Zaldívar Y, Vázquez Mojena Y, *et al.* Unexpanded and intermediate CAG polymorphisms at the SCA2 locus (*ATXN2*) in the Cuban population: Evidence about the origin of expanded SCA2 alleles. *Eur J Hum Genet.* 2012[citado 16 dic 2016]; 20(1):41-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234519/>

8. Pulst SM, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velazquez L, *et al.* Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain.* 2005 [citado 18 ene 2017]; 128(10):2297-2303. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/128/10/2297/274657/Spinocerebellar-ataxia-type-2-polyQ-repeat>

9. Almaguer Gotay, D, Almaguer Mederos L, Aguilera Rodríguez R, Estupiñán Rodríguez A, González Zaldívar Y, Cuello Almarales D, *et al.* Role of glutathione S-transferases in the spinocerebellar ataxia type 2 clinical phenotype. *J Neurol Sci.* 2014 [citado 18 ene 2018];341(1-2):41-45. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X14002068>

10. Rodríguez JC, Velázquez L, Sánchez G, Almaguer Mederos L, Almaguer Gotay D, García Fernández JC, *et al.* Evaluación de la restauración neurológica en pacientes con ataxia SCA2 cubana. *Plast Rest Neurol.* 2008 [citado 18 ene 2017]; 7(1-2):13–18. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2008/prn081_2c.pdf

11. Pérez Ávila I, Fernández JA, Martínez Góngora E, Ochoa Mastrapa R, Velázquez Manresa MG. Effects of a physical training program on quantitative neurological indices in mild stage type 2 spinocerebellar ataxia patients. *Rev Neurol.* 2004[citado 18 ene 2018];39(10) Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2004331>

12. Matilla Dueñas A, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain.* 2006 [citado 16 dic 2016]; 129(6): 1357–1370. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/129/6/1357/297742/Molecular-pathogenesis-of-spinocerebellar-ataxias>

13. Guyton Arthur C, Hall JE. Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia. En: Tratado de fisiología médica. 11th ed. Philadelphia, USA: Interamericana Mc Graw-Hill ; 2006. p. 524-532
14. Zaldívar Pérez B. La respiración. En: Fisiología humana en la actividad física. La Habana: Deportes; 2016. p 347-395
15. Roig N. Estudio del desarrollo morfofuncional. En: Alfonso Villasuso CF. Control médico. La Habana: Deportes, 2012; p. 57-153
16. Casan P, Roca J. SanchisJ. Spirometric response to a bron-chodilator. Reference values for healthy children and adolescents. Bull Eur Physiopathol Respir.1983;19(6):567-569.
17. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Sunyer J.Prediction equations for forced spirometry from European origin population. Barcelona Collaborative Group on Reference Values for Pulmonary Function Testing and the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. RespirMed.1998 [citado 16 dic 2016];92(3):401-407; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611198902827>
18. Sriranjini SJ, Pal PK, Krishna N, Sathyaprabha TN. Subclinical pulmonary dysfunction in spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3.Acta Neurol Scand. 2010[citado 18 ene 2018]; 122(5):323-328 Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2009.01306.x/full>
19. Xu F, Frazier DT. Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. Cerebellum. 2002 [citado 18 ene 2017]; 1(1):35-40.Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1080/147342202753203078>
20. Seidel K, Siswanto S, Brunt ER, den Dunnen W, Korf HW, Rüb U. Brain Pathology of spinocerebellar ataxias. Acta Neuropathol. 2012 [citado 18 ene 2017];124(1):1-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-012-1000-x>
21. Gierga K, Bürk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C,et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). Acta Neuropathol. 2005[citado 18 ene 2017];109(6):617-631.
22. Montes Brown J, Gilberto MB, Andrés MG, Mario FB, Luis VP. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. Acta Neurol Scand 2010 [citado 18 ene 2017];122(5):329-335.Disponible

en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085558>

23. Montes Brown J, Machado A, Estevez M, Carricarte C, Velázquez Pérez L. Autonomic dysfunction in presymptomatic spinocerebellar ataxia type-2. *Acta Neurol Scand*. 2012[citado 18 ene 2017];125(1):24-29. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2011.01494.x/abstract>

24. Montes Brown J, Estévez Báez M, Almaguer Medero LE. Manifestaciones disautonómicas en sujetos presintomáticos y enfermos de ataxia espino cerebelosa tipo 2. *Rev Mex Neurosci*. 2011[citado 18 ene 2017];12(2):76-81. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2011/rmn112c.pdf>

25. Rodríguez Labrada R, Velázquez Pérez L, Ochoa NC, Polo LG, Valencia RH, Cruz GS, *et al*. Subtle Rapid Eye Movement sleep abnormalities in presymptomatic Spinocerebellar Ataxia type 2 gene carriers. *Mov Disord*. 2011[citado 16 dic 2016]; 26(2):347-350. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23409/full>

26. Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rub U, Nolte D, *et al*. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology*. 2006 [citado 18 ene 2018];67(11):1966-1972. Disponible en: <http://www.neurology.org/content/67/11/1966.abstract>

27. Boesch SM, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Högl B, Poewe W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord*. 2006[citado 18 ene 2017]; 21(10):1751-1754. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.21036/full>

28. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2001.

29. Coutinho P, Cruz VT, Tuna A, Silva SE, Guimaraes J. Cerebellar ataxia with paroxistic cough: a new form of dominant ataxia. *Arch Neurol*. 2006 [citado 18 ene 2017];63(4):553-555. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/791134>

30. Velázquez Pérez L, González Piña R, Rodríguez Labrada R, Aguilera Rodríguez R, Galicia Polo L, Vázquez Mojena Y, *et al*. Recessive spinocerebellar ataxia with paroxysmal cough attacks: a report of five cases. *Cerebellum*. 2014 [citado 18 ene 2018];13(2):215-221. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-013-0526-3>

31. Hennemann HE, Rubia FJ. Vagal representation in the cerebellum of the cat. Pflugers Arch. 1978 [citado 18 ene 2017] 375(2):119–123. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00584233>
32. Xu F, Frazier DT, Zhang Z, Baekey DM, Shannon R. Cerebellar modulation of cough motor pattern in cats. J Appl Physiol (1985). 1997 [citado 18 ene 2017];83(2):391–397. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/83/2/391>
33. Hernández González R, Aguilar Rodríguez EM. Generalidades de la cultura física terapéutica y la rehabilitación. En: Mario L Garrido E. Ejercicios físicos y rehabilitación: T.1. La Habana: Deportes; 2006.p.23-28
34. Borysenko J. ¿Cómo alcanzar el bienestar físico y emocional mediante el poder de la mente? Colombia: Grupo Norma; 1998.

Recibido: 16 de febrero de 2017

Aprobado: 10 de julio de 2017

Dr.C. Darvin Manuel Ramírez Guerra. Centro de Estudios de Ciencias Aplicadas a las Terapias Físicas y Naturales. Facultad de Cultura Física. Universidad de Holguín. Cuba.

Correo electrónico: dramirezg@fcf.uho.edu.cu