



## Reducción de la fuerza muscular en la ataxia espinocerebelosa tipo 2 y su relación con el tamaño de la mutación

Julio César Rodríguez Díaz<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2328-8206>  
Roberto Rodríguez Labrada<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3193-7683>  
Raúl Aguilera Rodríguez<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1905-2201>  
Ricardo Ortega Sánchez<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9166-2971>  
Yaimeé Vázquez Mojena<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5994-4562>  
Reidenis Torres Vega<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8746-3299>  
Patrick Macleod<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9934-1654>  
Yasmany González-Garcés<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3978-1046>  
Darvin M. Ramírez Guerra<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5934-7779>  
Luis Velázquez Pérez<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1628-2703>

<sup>1</sup> Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba

<sup>2</sup> Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Hospital General Victoria, Canadá.

<sup>4</sup> Facultad de Cultura Física. Universidad de Holguín. Holguín, Cuba.

### Autor para la correspondencia:

Luis Velázquez Pérez. Dirección postal: Calle Libertad #26, Reparto El Llano, Holguín. CP 80100.

Correo electrónico: [velazq63@gmail.com](mailto:velazq63@gmail.com)

### Palabras clave

ataxia espinocerebelosa tipo 2; fuerza muscular, dinamometría, SCA2.

### RESUMEN

**Introducción.** La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) ha sido ampliamente caracterizada desde estadios tempranos; sin embargo, no existen datos consistentes sobre la afectación de la fuerza muscular en estos pacientes. **Objetivos.** Evaluar las alteraciones de la fuerza muscular en pacientes con SCA2 e identificar su posible relación con las características demográficas, clínicas, antropométricas y genéticas de la enfermedad. **Métodos.** Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal en 30 pacientes y sus respectivos controles sanos, pareados por sexo y edad. Todos los individuos fueron sometidos a evaluaciones de la fuerza muscular de los miembros superiores mediante dinamometría digital, así como cuantificación de la ataxia y determinaciones antropométricas. **Resultados.** Los pacientes con SCA2 mostraron una reducción significativa de la fuerza en comparación con los sujetos controles para ambas manos. La fuerza muscular correlacionó inversamente con la puntuación total de la escala SARA y con el número de repeticiones de CAG en el grupo de enfermos, con predominio del grupo de pacientes masculinos. **Conclusiones.** La reducción de la fuerza muscular en pacientes con SCA2 representa un nuevo biomarcador de progresión de la enfermedad,



con un elevado potencial para el diseño de herramientas clínicas más objetivas, la evaluación de alternativas terapéuticas, así como el diseño de estrategias de rehabilitación de la fuerza muscular en estos pacientes.

## Muscle strength reduction in spinocerebellar ataxia type 2 and its control by the mutation size

### ABSTRACT

**Introduction.** Spinocerebellar ataxia type 2 has been extensively characterized from early stages; however, there are no consistent data on the involvement of muscle strength in these patients. **Objectives.** To characterize the changes in muscle strength in patients with SCA2 and identify their possible relationship with the demographic, clinical, anthropometric and genetic characteristics of the disease. **Methods.** An observational cross-sectional analytical study was conducted in 30 patients and their respective healthy controls, matched by sex and age. All individuals underwent upper limb muscle strength evaluations by digital dynamometry, as well as ataxia quantification and anthropometric determinations. **Results.** SCA2 patients showed a significant reduction of muscle strength compared with control subjects for both hands. Muscle strength inversely correlated with the SARA score and the number of CAG repeats SCA2 patients, but these relationships were found preferentially in male subjects. **Conclusions.** Reduced muscle strength in patients with SCA2 represents a new biomarker of disease progression, with high potential for the design of more objective clinical tools, the development of novel therapeutic alternatives as well as the design of rehabilitation strategies of muscle strength in these patients.

### Keywords

spinocerebellar ataxia type 2; muscular strength, dynamometry, SCA 2

## INTRODUCCIÓN

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (del inglés *spinocerebellar ataxia type 2*, SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa, autosómica dominante, causada por la expansión del trinucleótido citocina-adenina-guanina (CAG) en el primer exón del gen *ATXN2*. La enfermedad se caracteriza por un síndrome cerebeloso progresivo, caracterizado por ataxia de la marcha, disartría cerebelosa, disimetría y disidiadococinesia. Estas manifestaciones están usualmente acompañadas por entecimiento de los movimientos oculares sacádicos, neuropatía periférica, alteraciones cognitivas y del sueño. La edad de inicio de los síntomas es variable y depende mayoritariamente del número de repeticiones del triplete CAG.<sup>(1,2)</sup> La SCA2 alcanza las más altas tasas de incidencia y prevalencia en Cuba, específicamente en Holguín, donde se refieren más de 40 casos por 100 000 habitantes y hay más de 5 000 descendientes en riesgo, debido a un efecto fundador del gen.<sup>(3,4)</sup> Hasta la fecha no existe tratamiento específico para la SCA2, aunque desde hace más de 10 años, en Cuba, se desarrolla un Programa de Neurorehabilitación Integral que ha obtenido resultados efectivos en la recuperación funcional y la calidad de vida de estos pacientes.<sup>(5,6)</sup> Además de esta estrategia terapéutica, se demostró que el sulfato de cinc es efectivo y segu-

ro en la SCA2,<sup>(7)</sup> mientras que otras alternativas terapéuticas y farmacológicas están en fase de diseño o ejecución.

Aunque la SCA2 se puede caracterizar ampliamente desde estadios tempranos,<sup>(8-11)</sup> no existen datos consistentes sobre la afectación de la fuerza muscular en estos pacientes, a pesar de la existencia de diversos factores que pueden provocar debilidad muscular en ellos, como son: a) la neuropatía periférica sensitiva-motora, b) reducción de la masa muscular y, a nivel fisiopatológico, c) las alteraciones energéticas celulares causadas por la disfunción mitocondrial y la dishomeostasis del calcio.<sup>(1)</sup>

El estudio de la fuerza muscular en estos pacientes tiene una importancia adicional debido a la estrecha relación que existe entre la debilidad muscular, las alteraciones posturales y las caídas, unas de las quejas más frecuentes de los pacientes y sus familiares.<sup>(12-15)</sup> Por tanto, el diseño de estrategias de rehabilitación para incrementar la fuerza muscular de los pacientes afectados podría tener efectos positivos sobre las habilidades funcionales y las actividades de la vida diaria; de ahí la importancia de contar con un método objetivo para la evaluación de la fuerza muscular en la SCA2.

La determinación de la fuerza muscular puede realizarse de manera indirecta o directa. La primera se basa en la esti-

mación de la fuerza a través del desempeño funcional, mientras que la determinación directa incluye métodos que puramente miden la fuerza muscular, como la dinamometría.<sup>(12,16)</sup> Teniendo en cuenta lo anterior se evaluó la fuerza muscular de miembros superiores a través de la dinamometría digital en 30 pacientes y 30 controles, y se analizó su relación con los parámetros demográficos, clínicos y moleculares de la enfermedad.

## MÉTODOS

### Sujetos estudiados

Fueron incluidos 30 pacientes (15 del sexo masculino y 15 del femenino) diagnosticados clínicamente y molecularmente de SCA2, con edades comprendidas entre 22 y 51 años (media: 37,8 años; DE: 8,0). La edad de inicio varió entre 8 y 38 años (media: 25,0; DE: 7,6), mientras que la duración de la enfermedad estuvo entre 4,0 y 24,0 años (media: 12,4; DE: 5,2). El tamaño de la expansión del trinucleótido CAG varió entre 36 y 50 repeticiones (media: 41,1; DE: 3,6) en los alelos mutados y entre 20 y 23 repeticiones (media: 21,9; DE: 0,4) en los alelos normales.

Para establecer comparaciones, se integró un grupo control, conformado por 30 individuos sanos, no pertenecientes a familias con SCA2, pareados por sexo y edad con los pacientes. La edad promedio de este grupo fue de 38,6 años (DE: 10,0), en un rango de 23 a 58 años. Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética y fue realizado en concordancia con la Declaración de Helsinki. Cada sujeto dio su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

### Evaluación clínica y antropométrica

Todos los individuos fueron sometidos a un examen neurológico estandarizado y se les aplicó la Escala para la Evaluación y Cuantificación de la Ataxia (SARA, del inglés *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*).<sup>(17)</sup> Esta escala consta de 8 ítems que cuantifican los trastornos de la marcha, la estabilidad postural de pie y sentado, la disartria, la dismetría de miembros superiores e inferiores y la disdiacocinecia. La puntuación varía entre 0 y 40 puntos con una mayor gravedad del síndrome cerebeloso según se incrementa la puntuación. Para cada sujeto se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) a partir del peso corporal y la talla siguiendo la siguiente fórmula:  $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$ .

La medición del peso corporal se realizó en una balanza automática calibrada (Health Scale, 2007), mientras que la determinación de la talla se obtuvo usando un tallímetro calibrado (Health Scale, 2007) con 0,1 cm de precisión. Para ello se

colocó al paciente en posición vertical desde el piso hasta el vértice de la cabeza, orientada en el plano de Frankfort.

### Dinamometría de los miembros superiores

A todos los sujetos se les cuantificó la fuerza muscular de los miembros superiores mediante el empleo de un dinamómetro digital (*Baseline 120286*, EE. UU., 2007). Los sujetos se sentaron frente a una mesa, con las piernas separadas al ancho de los hombros y la columna alineada. Se cuantificó la fuerza muscular de ambos miembros superiores, para lo cual se les solicitó que apoyaran el brazo sobre la superficie de la mesa formando un ángulo de 90° con el antebrazo y que a la señal del examinador realizaran la contracción muscular máxima durante 5 s.

La posición del dinamómetro en la mano de cada sujeto fue determinada según el tamaño de las manos, de modo que permitiera un agarre cómodo y funcional del instrumento, con un adecuado cierre de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas en la posición del puño. Se realizaron dos ensayos para cada miembro superior y se tomó la fuerza promedio entre ambos. Se obtuvo la fuerza muscular, expresada en kilogramos (kg). El intervalo de tiempo entre un ensayo y otro fue de 2 min para favorecer la recuperación fisiológica del músculo y evitar su fatiga.

### Estudios moleculares

El ADN fue aislado a partir de leucocitos de sangre periférica, posteriormente se realizó la reacción en cadena de la polimerasa para la amplificación de la región rica en el trinucleótido CAG y, finalmente, se cuantificó el número de repeticiones del trinucleótido mediante análisis de fragmentos en geles de poliacrilamida polimerizable por luz ultravioleta en un secuenciador automático ALF-express II (Amersham Pharmacia Biotech, Suecia).

### Análisis estadístico

Cada variable fue sometida a un análisis descriptivo mediante estadísticos de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (mínimo, máximo, desviación estándar). Se empleó la prueba t de Student para comprobar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las variables estudiadas.

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) multifactorial, considerando la fuerza muscular como variable independiente y el grupo (enfermos o controles) y sexo (masculino o femenino) como factores. También se realizó un análisis de correlación de Spearman (con corrección de Bonferroni) entre las variables utilizadas para la cuantificación de la fuerza muscular, con las variables demográficas, clínicas, antropométricas y moleculares. Se utilizó un nivel de significación

$\alpha = 95\%$  ( $p < 0,05$ ). Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATISTICA (versión 6.1) (StatSoft, Inc., 2003, EE. UU.).

## RESULTADOS

### Evaluación clínica y antropométrica

Todos los pacientes presentaron ataxia de la marcha, inestabilidad postural, disartria cerebelosa, dismetría y disdiadococinesia. La presencia de movimientos oculares sacádicos lentos fue observada en 29 casos (96,7 %), mientras que los signos y síntomas de neuropatía periférica estuvieron presentes en 25 pacientes (83,3 %). La edad de inicio de los síntomas cerebelosos correlacionó de manera inversa con el número de repeticiones del trinucleótido CAG en los alelos mutados ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,0001$ ). La puntuación total de la escala SARA fue de 17,55 (rango: 10-28; DE: 4,12), la que correlacionó positivamente con el número de repeticiones de CAG ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,031$ ), pero no con el tiempo de evolución ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,557$ ).

El IMC promedio fue de 23,97 (rango: 14,36-32,88; DE: 4,98) y correlacionó directamente con la edad ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,009$ ) y la edad de inicio ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,0004$ ) e inversamente con el número de repeticiones de CAG en los alelos mutados ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,004$ ). Sin embargo, el IMC no correlacionó con el tiempo de evolución ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,361$ ) ni con la escala SARA ( $r = 0,14$ ;  $p = 0,508$ ).

### Evaluación de la fuerza muscular

El ANOVA multifactorial, seguido por la prueba de probabilidad *a posteriori* de Fisher, reveló un efecto significativo del grupo y el sexo sobre la fuerza muscular. Los pacientes con SCA2 mostraron una reducción significativa de la fuerza en comparación con los sujetos controles para ambas manos. Se observó además una mayor fuerza muscular en los pacientes y controles del sexo masculino en comparación con los del femenino (Figura 1).

El análisis de correlación entre la fuerza muscular de la mano dominante y la no dominante mostró una asociación muy significativa entre estos valores (enfermos:  $r = 0,90$ ;  $p < 0,00001$ ; controles:  $r = 0,90$ ;  $p < 0,00001$ ) por lo que a continuación solo se presentarán los datos concernientes a la mano dominante. Los estudios de correlación entre la fuerza muscular y las variables demográficas, clínicas, antropométricas y moleculares se muestran en la tabla 1.

Como se observa en la tabla, la fuerza muscular correlaciona inversamente con la puntuación total de la escala SARA en el grupo de enfermos; sin embargo, no muestra asociación con la edad, la edad de inicio, el tiempo de evolución, el IMC

o el número de repeticiones del CAG. El mismo análisis de correlación realizado en cada subgrupo de enfermos según el sexo mostró que en los pacientes del sexo masculino la fuerza muscular correlacionó positivamente con la edad, la edad de inicio y el IMC, así como negativamente con la puntuación total de la escala SARA y con el número de repeticiones del CAG. En cambio, en el subgrupo de pacientes del sexo femenino no hubo correlación de la fuerza muscular con ninguna de las variables antes mencionadas. En el grupo de controles se observó una correlación negativa entre la fuerza muscular y la edad.

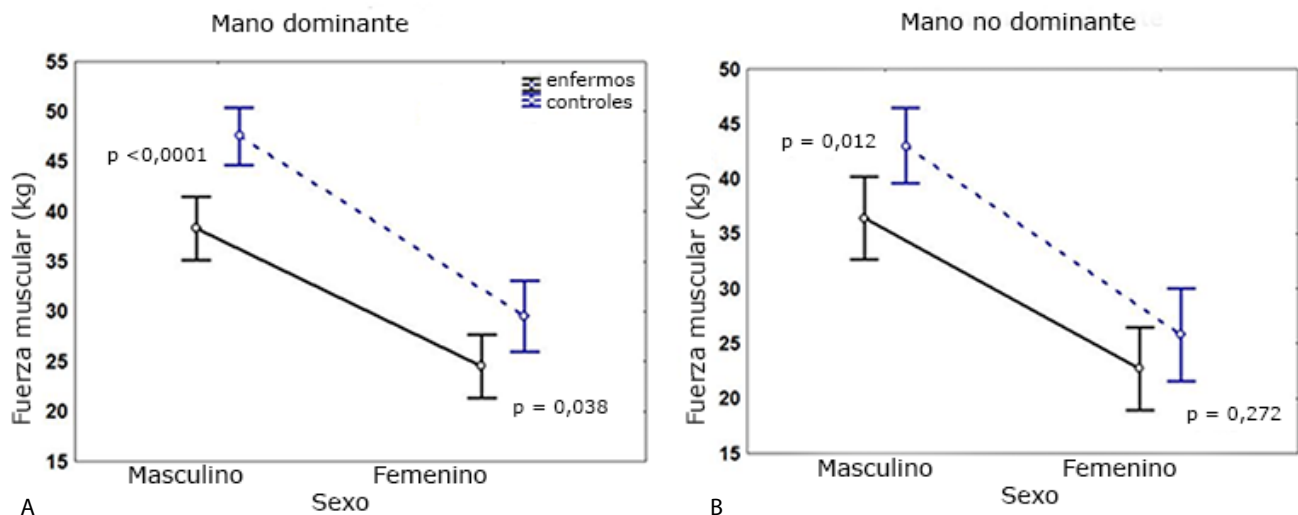
## DISCUSIÓN

La disminución de la fuerza muscular es una característica frecuente de varias enfermedades neurodegenerativas, sin embargo nunca se había evaluado este parámetro mediante dinamometría digital en pacientes con ataxias hereditarias.<sup>(12,18-21)</sup> Por tanto este es el primer artículo que estudia la fuerza muscular en una población de pacientes con SCA2.

Este trabajo demostró una reducción significativa de la fuerza muscular de los pacientes con SCA2, la que estuvo asociada significativamente a un mayor deterioro de la función cerebelosa en la muestra total de individuos afectados y al número de repeticiones de CAG en el subgrupo de pacientes masculinos.

La pérdida de fuerza muscular en pacientes con SCA2 puede deberse a diversos factores no mutuamente excluyentes. La explicación más simple es el desuso de la musculatura debido a la inactividad causada por el deterioro motor progresivo. Se conoce que la inactividad muscular continuada produce pérdidas de proteínas miofibrilares y consecuentemente atrofia del músculo.<sup>(22,23)</sup> Otro posible determinante de la reducción de fuerza muscular en la SCA2 es la hipotonía muscular. Esta alteración, documentada en el 67 % de los pacientes<sup>(8)</sup>, obedece a la pérdida de la facilitación cerebelosa sobre la corteza motora, lo que produce alteraciones en la activación de unidades motoras ya sea por cambios en el reclutamiento o la tasa de descarga de las estas.<sup>(24,25)</sup> Por otro lado, la existencia de una neuropatía sensitivo-motora temprana en la SCA2<sup>(10)</sup> puede contribuir a la disminución de la fuerza muscular, lo que también ha sido considerado previamente para otras enfermedades.<sup>(20,26-29)</sup>

Otra explicación al deterioro de la fuerza muscular en la SCA2 se basa en las alteraciones de la vía piramidal y, sobre todo, a nivel de la segunda motoneurona, las cuales han sido referidas mediante estudios electromiográficos en pacientes con más de 15 años de evolución.<sup>(30)</sup> Estas alteraciones producen la denervación de la musculatura y du consiguiente atrofia, lo que conduce a la pérdida de fuerza.<sup>(31,32)</sup>



**Fig. 1.** Reducción de la fuerza muscular en pacientes con SCA2. ANOVA multifactorial para la fuerza muscular: en (A) la mano dominante y en (B) la mano no dominante.

**Tabla 1.** Análisis de correlación de la fuerza muscular de la mano dominante con variables demográficas, clínicas, antropométricas y moleculares

Grupos		Edad	Edad de inicio	Tiempo de evolución	IMC	SARA	CAG
Enfermos	N total	0,23 <sup>ns</sup>	0,19 <sup>ns</sup>	0,08 <sup>ns</sup>	-0,27 <sup>ns</sup>	-0,50*	-0,23 <sup>ns</sup>
	Sexo masculino	0,70*	0,81**	-0,04 <sup>ns</sup>	0,64*	-0,69*	-0,66*
	Sexo femenino	-0,19 <sup>ns</sup>	-0,07 <sup>ns</sup>	-0,14 <sup>ns</sup>	-0,10 <sup>ns</sup>	-0,27 <sup>ns</sup>	-0,27 <sup>ns</sup>
Controles	N total	-0,62*	NA	NA	-0,24 <sup>ns</sup>	ND	ND
	Sexo masculino	-0,55 <sup>ns</sup>	NA	NA	-0,40 <sup>ns</sup>	ND	ND
	Sexo femenino	-0,29 <sup>ns</sup>	NA	NA	0,11 <sup>ns</sup>	ND	ND

\*:  $p < 0,008$  (valor de  $p$  ajustado por corrección de Bonferroni); \*\*:  $p < 0,0008$ ; ns: no significativo; NA: no aplicable; ND: no determinado.

IMC: índice de masa corporal; SARA: escala clínica para la evaluación cuantitativa de la ataxia; CAG: trinucleótido de bases nitrogenadas citosina-adenina-guanina.

Otra explicación a la pérdida de fuerza muscular se basa en el posible efecto directo de la ataxina 2 mutada sobre la atrofia muscular. Aunque esta proteína presenta sus mayores efectos patogénicos en el tejido nervioso, posee elevadas tasas de expresión en las fibras musculares esqueléticas 33 y por tanto su mutación podría inducir mecanismos fisiopatológicos similares tales como dishomeostasia del calcio 34,35 o desregulación del mTOR 36, dos procesos que usualmente se llevan a cabo en las neuronas afectadas, pero que en el contexto del tejido muscular están estrechamente relacionados con el mantenimiento y función de las fibras musculares.<sup>(37,38)</sup>

En este trabajo se observó una reducción significativa de la fuerza muscular en los individuos del sexo femenino, en comparación con los masculinos, independientemente de su condición de enfermos o controles sanos, lo que se relaciona

con diferencias en la dinámica de la actividad hormonal entre ambos sexos.<sup>(39,40)</sup> La disminución de la fuerza muscular en toda la muestra de pacientes con SCA2 estuvo estrechamente relacionada con una mayor gravedad del síndrome cerebeloso, aunque esta asociación solo fue demostrada para los casos masculinos lo que sugiere que el deterioro de la fuerza progresa de manera paralela al síndrome cerebeloso en este subgrupo de pacientes.

La fuerza muscular mostró una correlación positiva con la edad en el grupo de enfermos. Este resultado parece ser un incongruente si se tiene que en sujetos adultos la fuerza muscular disminuye progresivamente con el paso de los años hacia la vejez,<sup>(41)</sup> lo que además fue corroborado en el actual grupo control. Sin embargo, este resultado se puede explicar por la cocorrelación existente entre la edad con la gravedad

de la enfermedad y las repeticiones de CAG. En tal sentido, los pacientes de mayor edad (mayor supervivencia) presentan las repeticiones más pequeñas del triplete CAG y en consecuencia exhiben una menor gravedad del síndrome cerebeloso (valores más bajos de la escala SARA), así como una mejor conservación de la fuerza muscular.

Los resultados de esta investigación sugieren la necesidad de realizar una evaluación longitudinal de las alteraciones de la fuerza muscular en estos pacientes con el objetivo de estudiar sus patrones de progresión, así como sus principales determinantes. Además, se requiere de un estudio similar en portadores asintomáticos de la mutación para comprobar si estas alteraciones anteceden o no al síndrome cerebeloso.

Este estudio de dinamometría digital demostró por primera vez que los pacientes con SCA2 muestran una reducción significativa de la fuerza muscular. Esta alteración guarda una estrecha relación con la gravedad del daño cerebeloso y, por tanto representa un nuevo biomarcador de progresión de la enfermedad, con un elevado potencial para el diseño de herramientas clínicas más objetivas, la evaluación de alternativas terapéuticas, así como el diseño de estrategias de rehabilitación de la fuerza muscular en estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velázquez-Pérez LC, Rodríguez-Labrada R, Fernandez-Ruiz J. Spinocerebellar Ataxia Type 2: Clinicogenetic Aspects, Mechanistic Insights, and Management Approaches. *Front Neurol*. 2017 Sep 11;8:472.
2. Egorova PA, Bezprozvanny IB. Molecular Mechanisms and Therapeutics for Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Neurotherapeutics*. 2019 Aug 21.
3. Auburger G, Diaz GO, Capote RF, Sanchez SG, et al. Autosomal dominant ataxia: genetic evidence for locus heterogeneity from a Cuban founder-effect population. *Am J Hum Genet*. 1990; 46(6):1163-77.
4. Velázquez-Pérez L, Cruz GS, Santos Falcon N, Almaguer Mederos L, et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett* 2009; 454(2):157-160.
5. Rodríguez-Díaz JC, Velázquez-Pérez L, Rodríguez Labrada R, Aguilera Rodríguez R, Laffita Pérez D, Canales Ochoa N, et al. Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: A 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial. *Mov Disord*. 2018 Sep;33(9):1481-1487.
6. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Díaz JC, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, Aguilera Cruz AB, Reynaldo-Cejas L, et al. Neurorehabilitation Improves the Motor Features in Prodromal SCA2: A Randomized, Controlled Trial. *Mov Disord*. 2019 Jul;34(7):1060-1068.
7. Velázquez-Pérez L, Chanfrau- Rodríguez J, García-Rodríguez et al. Oral Zinc Sulphate Supplementation for Six Months in SCA2 Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *Neurochem Res*. 2011 Oct;36(10):1793-800
8. Orozco DG, Estrada R, Perry T, Araña J, Fernández R. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. *Clinical, neuropathological and biochemical findings*. *J Neurol Sci*. 1989;93:37-50.
9. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Laffita-Mesa JM. Prodromal spinocerebellar ataxia type 2: Prospects for early interventions and ethical challenges. *Mov Disord*. 2017 May;32(5):708-718.
10. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Medrano Montero J, et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2014;13(5):482-489.
11. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Cruz-Rivas EM, Fernández-Ruiz J, et al. Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum* 2014;13(5):568-579
12. Busse ME, Hughes G, Wiles CM, Rosser AE. Use of hand-held dynamometry in the evaluation of lower limb muscle strength in people with Huntington's disease. *J Neurol* 2008 255:1534-1540
13. Corinne GC Horlings, Baziel GM van Engelen, John HJ Allum and Bastiaan R Bloem. A weak balance: the contribution of muscle weakness to postural instability and falls. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(9):504-515.
14. Fonteyn EM, Schmitz-Hübsch T, Verstappen CC, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, et al. Falls in Spinocerebellar Ataxias: Results of the EuroSCA Fall Study. *Cerebellum*. 2010; Jun;9(2):232-9.
15. Fonteyn EM, Schmitz-Hübsch T, Verstappen CC, Baliko L, Bloem BR, Boesch S, et al. Prospective analysis of falls in dominant ataxias. *Eur Neurol*. 2013;69(1):53-7.
16. De Ste Croix M. Muscle strength. En: Armstrong N, editor. *Pediatric exercise physiology*. United Kingdom: Elsevier; 2007: 47-69.
17. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66(11):1717-1720.
18. Andrews AW, Bohannon RW. Distribution of muscle strength impairments following stroke. *Clin Rehabil*. 2000 Feb;14(1):79-87.
19. Goonetilleke A, Modarres-Sadeghi H, Guiloff RJ. Accuracy, reproducibility, and variability of hand-held dynamometry in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;57:326-332.
20. Kilmer DD, McCrory MA, Wright N, Rosko R, Kim H, Aitkens S. Hand-held dynamometry reliability in persons with neuropathic weakness. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:1364-1368
21. Wiles CM, Karni Y. The measurement of muscle strength in patients with peripheral neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1006-1013
22. Thompson LV. Effects of age and training on skeletal muscle physiology and performance. *Phys Ther*. 1994 Jan;74(1):71-81.
23. Miller BF, Baehr LM, Musci RV, Reid JJ, Peelor FF, Hamilton KL, et al. Muscle-specific changes in protein synthesis with aging and reloading after disuse atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Jul 16. doi: 10.1002/jcsm.12470.
24. Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology / Arthur C. Guyton, John E. Hall*. 11th ed.
25. Krakauer J, Ghez C. Voluntary Movement. In: *Principles of Neural Science*. Kandell E, Schwartz JH, Jessell TM, eds. McGraw-Hill: New York, 4th ed. 2000.

26. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May J, van Deursen R. Falls and stumbles in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar;77(3):393-6.
27. Ferreira JP, Sartor CD, Leal ÂM, Sacco IC, Sato TO, Ribeiro IL, et al. The effect of peripheral neuropathy on lower limb muscle strength in diabetic individuals. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2017 Mar;43:67-73.
28. Tofthagen C, Visovsky C, Berry DL. Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: current evidence and implications for future research. *Oncol Nurs Forum*. 2012 Sep;39(5):E416-24.
29. Andres PL, Hedlund W, Finison L, Conlon T, Felmus M, Munsat TL (1986) Quantitative motor assessment in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 36:937-941
30. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, et al. Patrón electromiográfico en enfermos y portadores asintomáticos de la mutación SCA2 . [Electromyographical pattern in SCA2 patients and asymptomatic carriers]. *Rev Neurol*. 2009 (49)1: 55-56.
31. Lang F, Aravamudhan S, Nolte H, Türk C, Hölper S, Müller S, Günther S, Blaauw B, Braun T, Krüger M. Dynamic changes in the mouse skeletal muscle proteome during denervation-induced atrophy. *Dis Model Mech*. 2017 Jul 1;10(7):881-896.
32. Cisterna BA, Cardozo C, Sáez JC. Neuronal involvement in muscular atrophy. *Front Cell Neurosci*. 2014 Dec 10;8:405.
33. Huynh DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst SM. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol*. 1999 Feb;45(2):232-41.
34. Halbach MV, Gispert S, Stehning T, Damrath E, Walter M, Auburger G. Atxn2 Knockout and CAG42-Knock-in Cerebellum Shows Similarly Dysregulated Expression in Calcium Homeostasis Pathway Cerebellum. 2017 Feb;16(1):68-81.
35. Liu J, Tang TS, Tu H, Nelson O, Herndon E, Huynh DP, Pulst SM, Bezprozvanny I. Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurosci*. 2009 Jul 22;29(29):9148-62.
36. Lastres-Becker I, Nonis D, Eich F, Klinkenberg M, Gorospe M, Köttler P, et al. Mammalian ataxin-2 modulates translation control at the pre-initiation complex via PI3K/mTOR and is induced by starvation. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Sep;1862(9):1558-69.
37. Tu MK, Levin JB, Hamilton AM, Borodinsky LN. Calcium signaling in skeletal muscle development, maintenance and regeneration. *Cell Calcium*. 2016 Mar;59(2-3):91-7.
38. Hodson N, Philp A. The Importance of mTOR Trafficking for Human Skeletal Muscle Translational Control. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019 Jan;47(1):46-53.
39. Martín AI, Priego T, López-Calderón A. Hormones and Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1088:207-233.
40. Rosa-Caldwell ME, Greene NP. Muscle metabolism and atrophy: let's talk about sex. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):43.
41. Doherty TJ. The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001 Nov;4(6):503-8

### Contribuciones de los autores

Luis Velázquez Pérez concibió el estudio e hizo la supervisión y la revisión final; Roberto Rodríguez Labrada hizo los análisis estadísticos y redactó el primer borrador junto con Julio César Rodríguez Díaz; los restantes autores participaron en la obtención de datos.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los pacientes y controles involucrados en la investigación, así como al Ministerio de Salud Pública por su colaboración con el financiamiento.

### Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

### Financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

**Recibido:** 15 de junio de 2019

**Aceptado:** 20 de noviembre de 2019

