



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Comportamiento del diámetro anteroposterior del mesencéfalo en la Ataxia espinocerebelosa tipo 2

José Alberto Álvarez Cuesta ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1982-7548>

Jaroslav Fleites Martínez ² <https://orcid.org/0000-0002-4422-7237>

Frank Jesús Carrillo-Rodes ³ <https://orcid.org/0000-0001-9396-8640>

Roberto Rodríguez Labradas ⁴ <https://orcid.org/0000/0003/3193/7683>

Diego Ambrosio Nápoles Riaño ⁵ <https://orcid.org/0009-0000-4165-3479>

Camilo Mora Batista ⁶ <https://orcid.org/0000-0003-0619-6844>

Xiomara Abreu Palacio ¹ <https://orcid.org/0000-0002-4961-8675>

Luis C. Velázquez Pérez ⁷ <https://orcid.org/0000-0003-1628-2703>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Iñiguez Landín. Holguín, Cuba

²Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Holguín, Cuba

³Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias Carlos Juan Finlay. Holguín, Cuba

⁴Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba

⁵Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba

⁶Universidad Autónoma de Guerrero. Guerrero, México

⁷Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: cuesta140560@gmail.com

RESUMEN

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Introducción: La Ataxia espinocerebelosa tipo 2 es la segunda forma molecular más frecuente, sólo superada por la Ataxia espinocerebelosa tipo 3. Es causada por la expansión del trinucleótido citosina-guanina-adenina, ubicado en el primer exón del gen *atxn2* (12q23-q24.1), lo que conduce a la expresión de un tracto de poliglutamina anormalmente largo en la proteína ataxina-2. **Objetivo:** Determinar el comportamiento del diámetro anteroposterior del mesencéfalo en pacientes con diagnóstico de Ataxia espinocerebelosa tipo 2. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal en sujetos portadores del gen para la Ataxia espinocerebelosa tipo 2, atendidos en el Centro para Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, de Holguín, en el periodo comprendido entre febrero y julio del 2023. Se estudiaron 34 portadores y 27 controles sanos mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cráneo y la Escala para la evaluación y calificación de la Ataxia. **Resultados** El diámetro anteroposterior del mesencéfalo fue significativamente menor en los sujetos enfermos y en los preclínicos en comparación con los controles y a su vez fue diferente entre ambos grupos de portadores siendo menor en los enfermos. Se observó una correlación significativa entre el diámetro anteroposterior del mesencéfalo y la puntuación total de la escala para la clasificación y calificación de la Ataxia para la muestra completa que incluyó a los preclínicos y enfermos ($r = -0,494$ y $p = 0,03$). Sin embargo, no se detectaron correlaciones significativas entre la puntuación de la mencionada escala y las medidas del diámetro con el tamaño de la expansión poliglutámica. **Conclusiones:** Existen alteraciones del diámetro anteroposterior del mesencéfalo desde estadios preclínicos de la enfermedad, las que están estrechamente relaciona-

das con la severidad de la ataxia. Nuestros resultados contribuyen a la mejor comprensión de la fisiopatología de la neurodegeneración en la Ataxia espinocerebelosa tipo 2, además de su utilidad como diagnóstico morfológico de la neurodegeneración mesencefálica.

Palabras clave: diámetro anteroposterior; mesencéfalo; Ataxia espinocerebelosa tipo 2

Anteroposterior diameter of the midbrain in spinocerebellar Ataxia type 2

ABSTRACT

Introduction: Spinocerebellar Ataxia type 2 is the second most frequent molecular form, only surpassed by spinocerebellar Ataxia type 3. It is caused by the expansion of the cytosine-guanine-adenine trinucleotide, located in the first exon of the *atxn2* gene (12q23-q24.1), which leads to the expression of an abnormally long polyglutamine tract in the ataxin-2 protein. **Objective:** To determine the behavior of the anteroposterior diameter of the midbrain in patients diagnosed with spinocerebellar Ataxia type 2. **Methods:** It was conducted a cross-sectional study in subjects carrying the gene for cerebellar Ataxia type 2, treated at the Center for Research and Rehabilitation of Hereditary Ataxias, in Holguín, in the period between February and July 2023. Cerebellar signs and symptoms were assessed using the Scale for the assessment and rating of ataxia scale. The clinical examination was performed within 30 days prior to the MRI examination. **Results:** Statistical analysis demonstrated the existence of a significant correlation between the measurement of the anteroposterior diameter of the midbrain variables and the total Scale for the assessment and rating of ataxia score for the complete sample that included preclinical and sick patients ($r = -0.494$ and $p = 0.03$). However, no significant correlations were detected between the Scale for the assessment and rating of ataxia and the measurement of the anteroposterior diameter of the midbrain scores with the size of the polyglutamine expansion. **Conclusions:** There are alterations in the anteroposterior diameter of the midbrain prior to the clinical manifestations of the symptomatic stage that show its atrophy, which contributes to a better understanding of the pathophysiology of neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2, in addition to its usefulness as a morphological diagnosis of midbrain neurodegeneration.

Keywords: anteroposterior diameter; midbrain; Spinocerebellar Ataxia Type 2

INTRODUCCIÓN

La Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es la segunda forma molecular más frecuente de ataxia autosómica dominante, sólo superada por la Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3).^(1,2,3,4) Es causada por la expansión del trinucleótido citosina-guanina-adenina (CAG), ubicado en el primer exón del gen *atxn2* (12q23-q24.1), lo que conduce a la expresión de un tracto de poliglutamina (polyQ) anormalmente largo en la proteína ataxina-2.^(4,5) Esta expansión provoca la neurodegeneración de una amplia población de neuronas ubicadas fundamentalmente en el cerebelo, el tronco encefálico, médula espinal y los nervios periféricos, que conducen a progresivas manifestaciones cerebelosas y extracerebelosas de la enfermedad.^(6,7)

En diferentes países como India, Martinica, Australia, Túnez, Alemania, Italia, México y Polonia se han encontrado grandes familias de SCA2,⁽¹⁻³⁾ pero especialmente en Cuba se presentan las tasas de prevalencia e incidencia más altas de este subtipo molecular a nivel mundial. La alta concentración de la mutación SCA2 en Cuba está vinculada a un "efecto fundador" en la provincia de Holguín, zona que proporciona una población con un fondo genético relativamente homogéneo, útil para la identificación de factores genéticos y no genéticos que se modifiquen con la edad de inicio de la enfermedad y su progresión.⁽⁸⁾

La SCA2 es considerada una enfermedad rara con un marcador neuropatológico ya definido: la atrofia olivoponto-

cerebelosa, hoy fácilmente explorable in vivo mediante modalidades de resonancia magnética nuclear (RMN) y medicina nuclear en portadores del gen SCA2 sintomáticos e incluso presintomáticos. ^(1,2,9,10,11,12,13,14,15,16,17) Por la ausencia de un tratamiento específico para esta ataxia hereditaria surge la necesidad de encontrar una terapéutica que detenga o retrase los cambios patológicos que en ella se producen; sin embargo, primero es necesario poseer una herramienta que evalúe su acción. Se impone tener un diagnóstico objetivo, mensurable de la atrofia del tallo cerebral y cerebelo (biomarcador diagnóstico), que sirva además como referencia para evaluar la progresión (biomarcador de progresión), así como, para evaluar la eficacia de las drogas empleadas en los ensayos clínicos futuros (biomarcador terapéutico). ^(18,19)

Son varios los autores que, para identificar tales biomarcadores el tan ansiado marcador biológico, usan diferentes métodos en varias modalidades de la RMN; sin embargo, hoy no se han establecido parámetros específicos de la neurodegeneración que sirvan como referencia para su diagnóstico. En nuestro estudio se ha escogido la mensuración del diámetro anteroposterior del mesencéfalo (DAPMES) en el corte medio sagital de la secuencia de T1, medido desde su borde anterior más prominente hasta el punto entre los 2 colículos.

Se usó este diámetro por las discrepancias encontradas entre los distintos investigadores en relación a los cambios del mesencéfalo y cerebelo relacionados con la edad, que son mucho mayores que con el género y en ocasiones tienen una base especulativa en especial cuando se le concede una vulnerabilidad específica por los efectos del envejecimiento a estas estructuras anatómicas. Se considera que a los 20 años el diámetro sagital del tallo cerebral alcanza su máximo tamaño y deja de aumentar, disminuye ligeramente después de los 50 años y significativamente después de los 70 años. ^(20,21,22,23,24)

Al respecto, los datos de RMN son escasos, y la mayoría se concentra en cerebelo y puente, pero muy pocos en DAPMES por lo cual se realizó este estudio con el objetivo de determinar el comportamiento del diámetro anteroposterior del mesencéfalo en pacientes con diagnóstico de ataxia espino-cerebelosa tipo 2.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en sujetos portadores del gen para la Ataxia espino-cerebelosa tipo 2, atendidos en el Centro para Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH), de Holguín, en el periodo comprendido entre febrero y julio del 2023.

Según los resultados del Estudio Epidemiológico Nacional de Ataxias Hereditarias finalizado en Cuba en el año 2018 hay un universo de 848 portadores del gen. En una población de

83 sujetos portadores del gen de la SCA2, seleccionados para recibir tratamiento con fisioterapia en el CIRAH, se obtuvo una muestra de 34 portadores del gen de la SCA2 (17 en etapa preclínica y 17 sintomáticos) y 27 personas sanas que sirvieron como grupo control. (7) Los sujetos portadores de la mutación SCA2 fueron seleccionados de forma aleatoria simple según el momento en que acudían a recibir el control médico periódico.

El criterio de inclusión para los portadores del gen de SCA2 en etapa preclínica de la enfermedad fue de hasta 2,5 puntos por la Escala para la evaluación y calificación de la Ataxia (SARA, del inglés Scale for the assessment and rating of ataxia). ^(25,26) Para los sujetos sintomáticos se tomaron 3 puntos o más. A todos los participantes, tanto portadores del gen como individuos sanos, se les descartó cualquier otra enfermedad neurodegenerativa, de tipo psiquiátrico, tumoral, tóxica, inmunológica, metabólica o infecciosa. Todos los participantes en la investigación dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Estudios realizados

Los signos y síntomas cerebelosos se evaluaron mediante la puntuación total del SARA valores que oscilan entre 0 a 2,5 en los sujetos preclínicos y de 3 a 40 en los enfermos con SCA2. La puntuación total resulta de la suma de la evaluación de los 8 ítems de la escala (marcha, postura, posición de sentado, lenguaje, test índice nariz, seguimiento, movimientos alternativos de las manos, test talón-espinilla). El examen clínico se realizó dentro de los 30 días anteriores al examen de RMN.

A todos los participantes de la investigación se les realizó un estudio de RMN del cerebro. Para ello se diseñó un mismo protocolo de obtención de imágenes mediante un resonador Panorama de 0,23 T, con corte sagital de T1, FFE 3D-24/90, grosor de corte de 5,6 mm: FOV de 250 por 250 mm, TR de 24 s, TE de 9 s y matriz de 324 por 324 (Philips Medical Systems, Netherlands). A todos los sujetos se les calculó el DAPMES por delimitación lineal y manual, que fue obtenido en el corte medio sagital de la secuencia de T1 (a nivel del acueducto de Silvio).

Las repeticiones del triplete CAG en el gen ATXN2 fueron obtenidos mediante amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). ⁽²⁶⁾ Los productos de PCR se sometieron a un análisis de fragmento en un equipo ALF-Express II (Amersham Biosciences, Uppsala, Suecia) utilizando Allele Links 1.0 software (Amersham Biosciences), según el protocolo establecido

Análisis estadístico

Para variables cualitativas se utilizaron medidas de resumen absolutas (números) y para cuantitativas se utilizaron las medidas de dispersión (media y desviación estándar).

Para buscar asociación entre variables, en 3 muestras independientes y con $n < 30$, se usaron métodos no paramétricos; para la variable cualitativa género (M/F) el estadístico Ji cuadrado de Bartolomeo y para la cuantitativa (edad) el estadístico de Kruskal Wallis.

En el caso de las diferencias del DAPMES entre los diferentes grupos de estudio se utilizó la prueba de Jonckheere-Terpstra, (JT) más potente en los casos de alternativas ordenadas (sano, presintomático y enfermos) y a posteriori se utilizó la misma prueba ajustando los valores de significación mediante la corrección de Bonferroni para determinar las diferencias entre cada par de grupos observados. Para establecer la correlación entre las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete de software SPSS en su versión 27.

Aspectos éticos

El comité de ética institucional dio la aprobación para el estudio, y constató que se tuvieron en cuenta los criterios de la Declaración de Helsinki, de 2013. (27) Todos los participantes del estudio firmaron su consentimiento informado. Se protegió el anonimato de los datos personales de los sujetos estudiados.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observan las características demográficas genéticas y clínicas de la muestra según grupo al que pertenecen. En cuanto al sexo y la edad se obtuvo que ambas variables tienen un comportamiento similar con relación a los distintos grupos de estudio. Con un valor de p asociado al estadístico Ji cuadrado de Bartolomeo ($p = 0,098$) y un valor de p asociado al test de Kruskal Wallis ($p = 0,386$) mayores a 0,05. Podemos

afirmar, con un 95 % de certeza, que estas variables no difieren de forma significativa entre los grupos estudiados.

En la figura 1 se presentan los resultados de las comparaciones del DAPMES entre los 3 grupos según el test de JT, identificándose la existencia de diferencias significativas en general. Además, se realizaron las comparaciones para determinar la existencia o no de diferencias entre cada par de grupos estudiados. Para ello se empleó, a posteriori, el test de JT, ajustado mediante la corrección de Bonferroni. Se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los enfermos y preclínicos ($p = 0,011$), entre los enfermos y sanos ($p = 0,000$) y entre los preclínicos y sanos ($p = 0,000$).

Los valores de las medias, la DE, y los valores máximos y mínimos de cada grupo se presentan en la tabla 2. Como se observa en la tabla 2 los valores de las mediciones del DAPMES son diferentes entre sí y no se superponen entre ellos, entre cada uno de los grupos, con un intervalo de confianza para la media, y un 90 % de certeza; por lo que es posible proponer que continúe la investigación y dar seguimiento a estos pacientes en un estudio longitudinal. El análisis de correlación demostró la existencia de una asociación significativa entre las variables DAPMES y la puntuación total del SARA para la muestra completa que incluyó a los preclínicos y enfermos ($r = -0,494$ y $p = 0,03$). Sin embargo, no se detectaron correlaciones significativas entre la puntuación del SARA y el DAPMES con el tamaño de la expansión poliglutamínica.

DISCUSIÓN

Los estudios de RMN en los sujetos con Ataxias espinocerebelosas permiten la identificación de biomarcadores de la enfermedad desde estadios tempranos, por lo cual estos estudios son necesarios y se impone la evaluación no sólo del cerebelo,

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra según grupo de estudio

VARIABLES	CONTROLES (n = 27)	PRESINTOMÁTICOS (n = 17)	ENFERMOS (n = 17)
Sexo (F/M) *	14/13	14/3	9/8
Edad (años) **	37 ± 11 (26-48)	32 ± 11 (21-43)	33 ± 5 (28-38)
CAG expandido	-	37,5 ± 4,4 (33,1-41,9)	40 ± 4 (36-44)
Edad de inicio en los enfermos	-	-	27 ± 8 (19-35)
Tiempo de evolución	-	-	11 ± 6 (5-17)
SARA	-	0,71 ± 0,68 (0,03-1,39)	14,0 ± 9 (5-23)

Nota: datos presentados como media ± desviación estándar e intervalos de confianza para un 95 % de certeza: *ji al cuadrado de Bartolomeo, $p = 0,098$; ** test de Kruskal-Wallis, $p = 0,386$

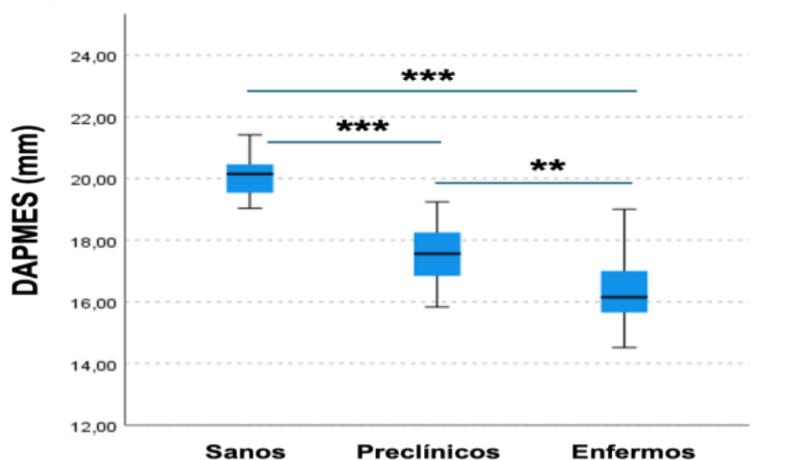


Fig. 1. Comparación del diámetro anteroposterior máximo del mesencéfalo (DAPMES en mm) entre sujetos preclínicos, enfermos y controles sanos. $JT = 104,500$; $p = 0,000$

sino también de otras estructuras tales como el mesencéfalo. ⁽¹²⁻²⁴⁾ En la presente investigación hemos cuantificado el diámetro anteroposterior del mesencéfalo según estudios de RMN tanto en enfermos y preclínicos como en sujetos sanos, que sirvieron de grupo control para las comparaciones realizadas. A diferencia de otras investigaciones que, se limitaron a describir la existencia o no de atrofia pontocerebelosa, nosotros evaluamos el DAPMES, por lo cual sugerimos tener en cuenta dicho parámetro en los estudios de RMN, al igual que las otras mediciones del cerebelo y puente. ^(6,9,10,15,17)

El DAPMES fue menor en enfermos y en preclínicos al ser comparados con sujetos sanos, lo que sugiere que el proceso de neurodegeneración de esta región del tallo cerebral inicia previo a la aparición del síndrome cerebeloso. Pudiera constituir junto con otros parámetros ya descritos previamente como un posible biomarcador preclínico y de progresión de esta enfermedad, aunque para clasificarlo se necesita un diseño longitudinal del estudio. ^(18,19)

En 2019 Singh *et al.* realizaron un estudio morfométrico mediante imágenes de RMN, con similar metodología, en el que evaluaron el diámetro anteroposterior del tronco encefálico en personas normales de Nepal. Lo autores sugirieron rangos para la normalidad, correlacionándolos con la edad y el sexo del paciente. ⁽²⁰⁾ Los autores encontraron que el diámetro anteroposterior del tallo cerebral alcanza su máximo a los 20 años y que a partir de esa edad deja de aumentar. Además, que los diámetros anteroposteriores del mesencéfalo y el puente disminuyeron ligeramente después de los 50 años, pero más significativamente después de los 70 años. Los autores de esta investigación establecieron el valor de 17,048 mm para el diámetro anteroposterior del mesencéfalo, con una desviación estándar de $\pm 1,198$ e intervalo de confianza de 14,6-19,8; lo que concuerda con nuestro valor de límite inferior para las personas sanas.

Con similar objetivo Metwally *et al.* realizaron en 2021 varias mediciones lineales en 565 estudios de RMN de individuos sanos. ⁽²²⁾ Para el DAPMES en el grupo de 40 años a 60 años encontraron valores medios y de desviación estándar para la normalidad de $(1,7 \pm 0,16)$ cm, e intervalo de confianza de 1,2-2,4 que también se corresponden con los nuestros.

En la literatura revisada se documentan muy pocas investigaciones que hayan tenido como objetivo diagnosticar y

Tabla 2. Valores de las medias del DAPMES según los grupos estudiados *

	Control (n = 27)	Preclínico (n = 17)	Enfermos (n = 17)
DAPMES*	20 \pm 1,21 (19,65-20,38)	17,45 \pm 1,34 (16,96-17,94)	16,36 \pm 1,09 (15,95-16,76)

Nota: * datos presentados en mm, como media \pm desviación estándar e intervalo de confianza para un 95 % de certeza

evaluar la progresión de la neurodegeneración en portadores del gen de la Ataxia espinocerebelosa tipo 2, mediante mediciones manuales y lineales del diámetro anteroposterior del mesencéfalo; método sencillo, objetivo y fácilmente realizable en la práctica médica diaria, que no ha logrado los frutos de ser considerado biomarcador dada la variedad de metodologías usadas para mensurar el mismo diámetro lo que ha impedido la unificación de criterios y su generalización. Tampoco hemos encontrado suficientes artículos que hallan cuantificado manual y linealmente estructuras del cerebelo y tallo cerebral para definir valores de la neurodegeneración por etapas clínicas de la SCA2.

Desde la propia introducción de la RMN en la medicina en los años 80, por la posibilidad que nos brinda de mensuraciones volumétricas, una gran mayoría de los investigadores han optado por estas medidas en detrimento de las lineales; sin lograrse hasta el momento, y a pesar de las décadas de investigación sobre el tema, valores para la normalidad del tallo cerebral y cerebelo, así como tampoco de la neurodegeneración por uno u otro método por causas como; la diversidad de técnicas imagenológicas usadas y variedad de métodos de medición empleados; se impone tomar decisiones sobre lograr un consenso al respecto.^(14,16) El hecho de que los sujetos incluidos en el presente estudio, en diferentes etapas clínicas, no difieran estadísticamente en cuanto a la edad, pero sí difieran significativamente en cuanto a los valores del DAPMES –incluso con valores que no se superponen entre ellos–, sugiere que se trata de 2 etapas bien definidas y distintas una de la otra, tanto por los hallazgos clínicos como los morfométricos obtenidos a través de RMN.

Esto ya había sido esbozado por otros autores, como Reetz *et al.* que, usando volumetría en una muestra de portadores preclínicos y sintomáticos del gen SCA2, identificaron volúmenes del tronco encefálico (mesencéfalo, puente y bulbo raquídeo) y el cerebelo menores en el sintomático que en el preclínico, por lo que sugieren que las mediciones permiten diferenciar entre etapas clínicas y pudieran calificar como un potencial biomarcador para monitorear la progresión de la enfermedad, sin embargo, para afirmarlo se requiere de estudios longitudinales.⁽²⁰⁾

La limitación del estudio es que solo se realizó una evaluación transversal lo que sugiere continuar el estudio con esta misma muestra o incluso otros estudios, pero de carácter longitudinal; asociando entonces otros diámetros del tallo cerebral y cerebelo.

Conclusiones

Esta investigación demostró la existencia de alteraciones del diámetro anteroposterior del mesencéfalo previas a las manifestaciones clínicas de la enfermedad que evidencian la atrofia del mismo. A su vez, dicha variable está estrechamente relacio-

nada con la severidad de la enfermedad. Estos resultados contribuyen a la mejor comprensión de la fisiopatología de la neurodegeneración en la SCA2, además de su utilidad como diagnóstico morfológico de la neurodegeneración mesencefálica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nature reviews. Disease primers.* 2019;5(1):24. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3>
2. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *Journal of neurology.* 2019;266(2):533-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
3. Arpa Gutiérrez FJ, Abenza Abildúa MJ. Ataxias hereditarias: clasificación y diagnóstico. *Revista Kranion* 2022: 253318917. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/kranion.m22000038Corpus>
4. Perlman S. Hereditary Ataxia Overview. 1998 oct 28 [actualizado 2022 jun 16]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
5. Buijsen RAM, Toonen LJA, Gardiner SL, van Roon-Mom WMC. Genetics, Mechanisms, and Therapeutic Progress in Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2019;16(2):263-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00696-y>
6. Kim DH, Kim R, Lee JY, Lee KM. Clinical, Imaging, and Laboratory Markers of Premanifest Spinocerebellar Ataxia 1, 2, 3, and 6: A Systematic Review. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea).* 2021;17(2):187-99. Disponible en: <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.187>
7. Velázquez-Pérez L, Medrano-Montero J, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Campins Ali J, Carrillo Rodes FJ, et al. Cuban Hereditary Ataxias Network. Hereditary Ataxias in Cuba: A Nationwide Epidemiological and Clinical Study in 1001 Patients. *Cerebellum (London, England).* 2020;19(2):252-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01107-9>
8. Rodríguez-Labrada R, Martins AC, Magaña JJ, Vázquez-Mojena Y, Medrano-Montero J, Fernández-Ruiz J, Cisneros B, Teive H, McFarland KN, Saraiva-Pereira ML, Cerecedo-Zapata, CM, Gómez CM, Ashizawa T, Velázquez-Pérez L, Jardim LB. PanAmerican Hereditary Ataxia Network. Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean. *Cerebellum (London, England).* 2020;19(3):446-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01109-7>
9. Mascalchi M, Vella A. Neuroimaging Biomarkers in SCA2 Gene Carriers. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(3):1020. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21031020>
10. Coccozza S, Pontillo G, De Michele G, Di Stasi M, Guerriero E, Perillo T, Pane C, De Rosa A, Uggia L, Brunetti A. Conventional MRI findings in hereditary degenerative ataxias: a pictorial review. *Neuroradiology.* 2021;63(7):983-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02682-2>
11. Álvarez-Cuesta JA. Search for A Midbrain Anteroposterior Diameter Threshold to Study Brain Atrophy in Spinocerebellar Ataxia

- Type 2. July 2022 Conference: 9th World congress on electrical engineering and computer systems and science (EECSS'22). Disponible en: https://avestia.com/EECSS2022_Proceedings/files/paper/ICBES/ICBES_13_7.pdf
12. Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, Van Rheenen TE, Bush AI, Desmond P, Cropley VL, Lane DJR, Opazo CM, Moffat BA, Velakoulis D, Pantelis C. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neuroscience*. 2021;15:618435. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.618435>
 13. Park YW, Joers JM, Guo B, Hutter D, Bushara K, Adanyeguh IM, Eberly LE, Öz G, Lenglet C. Assessment of Cerebral and Cerebellar White Matter Microstructure in Spinocerebellar Ataxias 1, 2, 3, y 6 Using Diffusion MRI. *Frontiers in neurology*. 2020;11:411. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00411>
 14. Öz G, Coccozza S, Henry PG, Lenglet C, Deistung A, Faber J, Schwarz AJ, Timmann D, Van Dijk KRA, Harding IH. AGI Working Group on MRI Biomarkers. MR Imaging in Ataxias: Consensus Recommendations by the Ataxia Global Initiative Working Group on MRI Biomarkers. *Cerebellum (London, England)* 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01572>
 15. Nigri A, Sarro L, Mongelli A, Castaldo A, Porcu L, Pinardi C, Grisoli M, Ferraro S, Canafoglia L, Visani E, Bruzzone MG, Nanetti L, Taroni F, Mariotti C. Spinocerebellar Ataxia Type 1: One-Year Longitudinal Study to Identify Clinical and MRI Measures of Disease Progression in Patients and Presymptomatic Carriers. *Cerebellum (London, England)*. 2022;21(1):133-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01285-0>
 16. Beijer D, Fogel BL, Beltran S, Danzi MC, Németh AH, Züchner S, Synofzik M. AGI Ataxia NGS genomics, platforms Working Group. Standards of NGS Data Sharing and Analysis in Ataxias: Recommendations by the NGS Working Group of the Ataxia Global Initiative. *Cerebellum (London, England)*. 2024;23(2):391-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01537-1>
 17. Ferreira M, Schaprian T, Kügler D, Reuter M, Deike-Hoffmann K, Timmann D, Ernst TM, Giunti P, García-Moreno H, Van de Warrenburg B, Van Gaalen J, de Vries J, Jacobi H, Steiner KM, Öz G, Joers JM, Onyike C, Povazan M, Reetz K, Romanzetti S, Faber J. Cerebellar volumetry in ataxias: Relation to ataxia severity and duration. *Researchsquare*, rs.3.rs-3605029. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3605029/v1>
 18. Colaboradores de Wikipedia. Biomarcador [en línea]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2022 [consultado 5 dic 2022]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Biomarcador&oldid=147736338>
 19. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2018;243(3):213-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
 20. Singh S, Sharma B, Bhatta M, Poudel N. Measurement of Anteroposterior diameters of normal brainstem by Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Gandaki Medical College-Nepal*. 2019;12(2):53-8. Disponible en: <https://doi:10.3126/jgmcn.v12i2.27210>
 21. Polat SÖ, Öksüzler FY, Öksüzler M, Yücel AH. The morphometric measurement of the brain stem in Turkish healthy subjects according to age and sex. *Folia morphologica*. 2020;79(1):36-45. Disponible en: <https://doi.org/10.5603/FM.a2019.0085>
 22. Metwally MI, Basha MAA, AbdelHamid GA, Nada MG, Ali RR, Frere RAF, Elshetry ASF. Neuroanatomical MRI study: reference values for the measurements of brainstem, cerebellar vermis, and peduncles. *The British journal of radiology*. 2021;94(1120):20201353. Disponible en: <https://doi.org/10.1259/bjr.20201353>
 23. Ranganath A *et al*. Age and gender differences in morphometric measurements of brain stem using magnetic resonance imaging in healthy Indian adults." *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 2022;17:21-4. DOI: 10.4103/jdmimsu.jdmimsu_238_22CorpusID:25108388.
 24. Velázquez-Pérez LC, Rodríguez-Labrada R, Fernández-Ruiz J. Spinocerebellar Ataxia Type 2: Clinicogenetic Aspects, Mechanistic Insights, and Management Approaches. *Frontiers in neurology*. 2017;8:472. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00472>
 25. Chen ML, Lin CC, Rosenthal L, Opal P, Kuo SH. Rating scales and biomarkers for CAG-repeat spinocerebellar ataxias: Implications for therapy development. *Journal of the neurological sciences*. 2021; 424:117417. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117417>
 26. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, *et al*. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996;14(3):285-91
 27. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

Recibido: 15/06/2024

Aprobado: 24/08/2024

Agradecimientos

Los autores agradecen en especial a los enfermos y portadores en estadio preclínicos de ataxia, a sus familiares y a las personas del grupo control por su participación en este estudio. Así mismo, a los trabajadores de la sección de resonancia magnética y las autoridades administrativas del Hospital Lucía Iñiguez Landín y del Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias, que facilitaron el desarrollo de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaran no presentar conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: José Alberto Álvarez Cuesta, Frank Jesús Carrillo-Rodes

Curación de datos: José Alberto Álvarez Cuesta, Jaroslav Fleites Martínez, Frank Jesús Carrillo-Rodes, Camilo Mora Batista, Xiomara Abreu Palacio, Luis Velázquez Pérez

Análisis formal: José Alberto Álvarez Cuesta, Diego Ambrosio Nápoles Riaño, Xiomara Abreu Palacio, Luis Velázquez Pérez

Investigación: José Alberto Álvarez Cuesta, Frank Jesús Carrillo-Rodes, Luis Velázquez Pérez

Metodologías: José Alberto Álvarez Cuesta, Jaroslav Fleites

Martínez, Frank Jesús Carrillo-Rodes, Roberto Rodríguez Labradas, Luis Velázquez Pérez

Administración de proyecto: José Alberto Álvarez Cuesta

Supervisión: José Alberto Álvarez Cuesta, Frank Jesús Carrillo-Rodes, Luis Velázquez Pérez

Redacción-borrador original: José Alberto Álvarez Cuesta, Jaroslav Fleites Martínez, Frank Jesús Carrillo-Rodes, Diego Ambrosio Nápoles Riaño, Camilo Mora Batista, Xiomara Abreu Palacio.

Redacción-revisión y edición: Roberto Rodríguez Labradas, Luis Velázquez Pérez

Financiamientos

La investigación fue financiada por el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Cómo citar este artículo

Álvarez Cuesta JA, Fleites Martínez J, Carrillo-Rodes FJ, Rodríguez Labradas R, Nápoles Riaño DA, Mora Batista C, et al. Comportamiento del diámetro anteroposterior del mesencéfalo en la ataxia espinocerebelosa tipo 2. An Acad Cienc Cuba [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(3):e1688. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1688>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).© Los autores, 2024.

