



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

# Disfunción motora subclínica en las Ataxias Espinocerebelosas: un estudio basado en sensores inerciales del movimiento

Luis Velázquez-Pérez <sup>1,2</sup> \* <https://orcid.org/0000-0003-1628-2703>  
Roberto Rodríguez-Labrada <sup>3,2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3193-7683>  
Yasmany González-Garcés <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3978-1046>  
Reidenis Torres-Vega <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8746-3299>  
Jacqueline Medrano-Montero <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8631-5991>  
Yaimeé Vázquez-Mojena <sup>3,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5994-4562>  
Eduardo Arrufat-Pie <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4482-9315>  
Beatriz Ramírez-Bautista <sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9478-2063>  
Yanela Rodríguez-Álvarez <sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2232-2265>  
Mario Fernández Herrera <sup>7</sup> <https://orcid.org/0009-0002-7196-6171>  
Christopher M. Gomez <sup>8</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7909-207X>  
Fay Horak <sup>9</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7704-5459>  
Ulf Ziemann <sup>10</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8372-3615>  
Georg Auburger <sup>11</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7355-2701>

<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> Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba

<sup>4</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Manuel Fajardo. La Habana, Cuba

<sup>5</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez. Holguín, Cuba

<sup>6</sup> Universidad de Camagüey. Camagüey, Cuba

<sup>7</sup> Universidad Médica de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>8</sup> Universidad de Chicago. Chicago, EE.UU.

<sup>9</sup> Universidad de Oregón. Oregón, EE.UU.

<sup>10</sup> Universidad de Tübingen. Tübingen, Alemania

<sup>11</sup> Universidad de Goethe. Frankfurt del Meno, Alemania

\* Autor para la correspondencia: [velazq63@gmail.com](mailto:velazq63@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:** El desarrollo tecnológico es una característica esencial del siglo XXI con un impacto significativo en las enfermedades neurodegenerativas el cual resulta un desafío en la identificación de los biomarcadores preclínicos. **Objetivo:** Identificar biomarcadores preclínicos de trastornos de la marcha en ataxias espinocerebelosas, y evaluar los patrones de progresión de tales alteraciones prodrómicas. **Métodos:** Un primer estudio transversal incluyó a 72 sujetos asintomáticos portadores de las mutaciones SCA1, 2, 3 y 6 y a 96 controles sanos. De ellos, 27 sujetos con ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) se estudiaron longitudinalmente durante 5 años. A todos se les realizó la evaluación del ciclo de la marcha mediante un sistema automatizado basado en sensores inerciales y una evaluación clínica mediante la escala SARA (escala para la evaluación y calificación de Ataxia). **Resultados:** El análisis cuantitativo de la marcha natural mostró un aumento de la variabilidad en los parámetros período

de balanceo, ángulo de despegue del pie y el de desviación lateral, rangos de movimientos axiales de tronco y región lumbar. Estas alteraciones se incrementaron durante la marcha en tándem. Se demostró el incremento significativo de estas variables en el estudio longitudinal para los casos con la mutación SCA2, como expresión de un incremento que la degeneración cerebelosa desde los estadios preclínicos de la enfermedad. Como elemento distintivo se evidenció una correlación estadísticamente significativa entre la variabilidad de dichos parámetros con la evaluación clínica, realizada a través de la escala SARA de estos parámetros cuantitativos. **Conclusiones:** Existen alteraciones preclínicas de la marcha, signo clínico inicial de la enfermedad, sugiriendo que el síndrome cerebeloso tiene un estadio subclínico, que es difícil identificar por el examen clínico neurológico estándar. Estos parámetros constituyen nuevos biomarcadores preclínicos y de progresión. Dichas anomalías subclínicas anteceden en aproximadamente unos 11,33 años el inicio del síndrome cerebeloso típico y son biomarcadores sensibles para la evaluación de la eficacia de los ensayos clínicos.

**Palabras clave:** ataxias espinocerebelosas; afecciones poliglutámicas; estadio subclínico; cuantificación de la marcha; alteraciones de la postura; biomarcadores

---

## Subclinical motor dysfunction in Spinocerebellar Ataxias: a study based on inertial motion sensors

### ABSTRACT

---

**Introduction:** Technological development is an essential feature of the 21st century with a significant impact on neurodegenerative diseases where the identification of preclinical biomarkers is a challenge. **Objective:** To identify preclinical biomarkers of gait disturbances in Spinocerebellar Ataxias, as well as to evaluate the progression patterns of prodromal gait disturbances. **Methods:** A first cross-sectional study included 72 asymptomatic subjects carrying Spinocerebellar Ataxias types 1, 2, 3 and 6 mutations and 96 healthy controls. Of these, 27 subjects with spinocerebellar ataxia type 2 were studied longitudinally for 5 years. All subjects underwent gait cycle assessment using an automated system based on inertial sensors and clinical assessment using the Scale for Assessment and Rating of Ataxia. **Results:** The quantitative analysis of the natural gait showed an increase in variability in the parameters swing period, foot take-off angle and lateral deviation, axial movement ranges of the trunk and lumbar region. These alterations increased during tandem gait. A significant increase in these variables was demonstrated in the longitudinal study for cases with the SCA2 mutation, as an expression of an increase in cerebellar degeneration from the preclinical stages of the disease. As a distinctive element, a statistically significant correlation was evidenced between the variability of these parameters with the clinical assessment, performed through the Scale for Assessment and Rating of Ataxia scale of these quantitative parameters. **Conclusions:** There are preclinical alterations of gait, which is the initial clinical sign of the disease, suggesting that cerebellar syndrome has a subclinical stage, which is difficult to identify by standard clinical neurological examination. These parameters constitute new preclinical and progression biomarkers. Such subclinical abnormalities precede the onset of typical cerebellar syndrome by approximately 11.33 years and are sensitive biomarkers for the evaluation of clinical trial efficacy.

**Keywords:** Spinocerebellar ataxias; polyglutamine disorders; subclinical stage; gait quantification; postural disturbances; biomarker

---

## INTRODUCCIÓN

Las ataxias espinocerebelosas (SCA, por sus siglas en inglés) son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas con un patrón hereditario autosómico dominante. Estas se caracterizan por una degeneración aislada o predominantemente combinada del cerebelo y sus vías aferentes y eferentes, la médula espinal y sus vías de conexión, el tallo cerebral y los nervios periféricos. Las manifestaciones clínicas más importantes de las SCA son los trastornos de la marcha, la inestabilidad postural, la disartria cerebelosa, la dismetría, la adiadococinesia y el entecimiento de los movimientos oculares sacádicos. También se caracterizan por trastornos cognitivos, neuropatías periféricas, trastornos del sueño y olfatorios, disautonomías, entre otras. <sup>(1,2)</sup>

Los avances en el desarrollo de tratamientos para las SCA se han visto afectados, entre otras razones, por la insuficiencia de métodos para medir de forma precisa y sensible la gravedad y la progresión de la ataxia. Se necesita una cuantificación precisa y fiable de los signos neurológicos sutiles, así como de la gravedad de la enfermedad, para poder realizar estudios clínicos más eficaces. <sup>(3)</sup> Actualmente, la evaluación clínica de las SCA se ha medido principalmente mediante escalas de valoración clínicas, como la escala para la evaluación y valoración de la ataxia (SARA, escala para la evaluación y calificación de Ataxia, por sus siglas en inglés), aunque con un amplio margen de error y un tamaño del efecto pequeño. <sup>(4,5)</sup> SARA no es una herramienta valiosa para diferenciar a los portadores preclínicos de la mutación de los genes causantes de las diferentes SCA de controles sanos, ni para detectar la progresión de las anomalías subclínicas cerebelosas. Solo unos pocos estudios han evaluado los déficits de coordinación de las extremidades superiores, anomalías de la marcha, y las anomalías de balanceo postural en estadio prodrómico de las SCA, pero los biomarcadores disponibles proporcionan información insuficiente sobre las características espacio-temporal de estas alteraciones motoras tempranas, limitando su utilidad para ensayos clínicos multicéntricos a gran escala. <sup>(6,7,8)</sup>

Por lo tanto, la búsqueda de biomarcadores nuevos, sensibles y válidos para evaluar las anomalías cerebelosas tempranas en sujetos preclínicos es importante. Las limitaciones de la escala SARA en el estudio de la etapa prodrómica de las SCA demuestra la necesidad de métodos más sensibles y objetivos para evaluar la ataxia, los cuales proporcionen información detallada sobre la progresión de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos. <sup>(9,10)</sup> Actualmente, los sistemas de sensores inerciales portátiles se están introduciendo, cada vez más, en la práctica clínica para el análisis de movimiento, debido a sus características tales como: ser liviano, bajo costo y facilidad de uso; así como su capacidad para

proporcionar automáticamente un gran conjunto de medidas espacio-temporales objetivas de la marcha. <sup>(11,12,13)</sup>

De hecho, esta tecnología ha proporcionado medidas sensibles para cuantificar las anomalías motoras en los pacientes con otras SCA tales como SCA6 y SCA14, así como para discriminar entre pacientes con pequeñas diferencias clínicas en la gravedad de la ataxia en una cohorte heterogénea de la enfermedad cerebelosa degenerativa. <sup>(7,14,15)</sup> Sin embargo, ninguno de estos estudios incluyó cohortes de portadores preclínicos de mutaciones SCA. Precisamente, esta investigación tiene como elemento distintivo a escala mundial el haberse realizado en una población de sujetos en estadio preclínico de la enfermedad.

La investigación evaluó la marcha con un sistema de sensores inerciales sincronizados y portátiles para identificar las métricas de la marcha que mejor describen las características de la marcha en una gran cohorte de personas portadoras preclínicas de las mutaciones causantes de las SCA 1, 2, 3 y 6. A diferencia de estudios anteriores, se utilizaron 6 sensores corporales sincronizados, que proporcionan la orientación espaciotemporal del cuerpo. El objetivo principal fue identificar biomarcadores preclínicos, de daño genético y de progresión de la ataxia previa al inicio de la enfermedad y relacionarlos con otros parámetros clínicos y genético-moleculares, y evaluar los patrones de progresión de las alteraciones prodrómicas de la marcha en la SCA2.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal con 72 pacientes procedentes del Centro de Ataxias Hereditarias de Holguín y de la provincia La Habana de la Red Cubana de Ataxias Hereditarias.

### Participantes

Esta investigación incluyó una evaluación transversal en 72 sujetos portadores asintomáticos de una mutación dinámica, debido a expansiones repetidas de CAG en regiones codificantes de los genes respectivos sujetos preclínicos, (pre-SCA). También participaron 96 controles sanos (historias clínicas [HC]) pareados por edad y sexo con los sujetos preclínicos. El tiempo transcurrido hasta la aparición de la ataxia en los sujetos preclínicos se calculó restando la edad cronológica de la edad estimada de aparición. Esta estimación se evaluó de acuerdo con Tezenas Du Montcel *et al* en el que la edad media al inicio se predijo a partir del tamaño de la repetición de los tripletes CAG y la edad actual de cada portador preclínico. <sup>(16)</sup>

### Estudio transversal

La cohorte principal estaba formada por 72 sujetos preclínicos (pre-SCA) con las SCA 1, 2, 3 y 6: (SCA1 = 3;

SCA2 = 34; SCA3 = 4; y SCA6 = 31). Estos sujetos fueron estudiados en: Universidad de Chicago, Chicago, Illinois y el Centro de Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias (CIRAH) Holguín, Cuba.

### Estudio longitudinal

Esta investigación se concentró en la evaluación, a través del tiempo, de 27 portadores preclínicos de la mutación SCA2 durante un periodo de 5 años, en los cuales los casos se vieron en 4 ocasiones, con una media de 15,6 meses entre estudios. En este estudio solo se incluyeron las siguientes variables: velocidad de la marcha, doble soporte, longitud de la zancada y ángulo de despegue del pie.

### Criterios de inclusión

Para ser incluidos, los sujetos deben tener entre 18 años y 60 años de edad, tener un diagnóstico molecular de SCA y no mostrar un síndrome cerebeloso definido, confirmado por una puntuación SARA menor que 3. <sup>(4)</sup> Los individuos con otras enfermedades que afectan el sistema nervioso, trastornos psiquiátricos, abuso crónico de alcohol y embarazo se excluyeron durante la inscripción.

Las características demográficas de los estudiados están recogidas en la tabla 1. Todos los estudios se llevaron a cabo con el consentimiento informado por escrito de los participantes, aprobado por las juntas de revisión institucional de las respectivas instituciones que participaron en el estudio, y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

### Evaluaciones clínicas

Todos los participantes se sometieron a un examen neurológico estandarizado y una entrevista médica estructurada. La escala SARA se realizó para evaluar los signos cerebelosos, mientras que las características no cerebelosas se evaluaron utilizando el inventario de síntomas no atáxicos (INAS). <sup>(4,17)</sup>

### Protocolo de evaluación de la marcha

Las evaluaciones instrumentadas de la marcha se realizaron utilizando un sistema de 6 sensores inerciales colocados en el cuerpo (Opal TM, Mobility Lab, versión 4.6.3.V20170301-

0400, APDM Inc., Portland, OR, EE. UU.) ubicados en ambas manos, ambos pies, el esternón y la región lumbar (L5). Los protocolos experimentales para la evaluación de la marcha incluyeron 2 tareas: marcha natural y marcha en tándem hacia adelante. En la tarea de marcha natural, se solicitó a los sujetos que caminaran normalmente (como lo hacen en su vida diaria) una distancia de 10 m en una trayectoria rectilínea y luego girar y caminar hacia atrás la misma distancia. En la tarea de marcha en tándem hacia adelante, los pacientes recibieron instrucciones de caminar colocando un pie tocando frente al otro en una trayectoria rectilínea para completar 10 pasos sin soporte.

### Configuración y protocolos experimentales

Las mediciones de la marcha y equilibrio postural se calcularon utilizando el software Mobility Lab (APDM Inc.). Para simplificar los análisis y facilitar su interpretación, solo se eligió un grupo de variables. Para esta selección, consideramos que el conjunto de medidas debe reflejar las principales características espacio-temporales que evalúan la marcha (pasos, ritmo, variabilidad, movimientos axiales y movimientos de las extremidades superiores) y el equilibrio postural (área de balanceo y velocidad de balanceo) pero excluyendo variables transversales correlacionadas que reflejan la misma característica espacio-temporal. Además, para la selección de estas variables se tuvo en cuenta aquellas más reportadas en la literatura. <sup>(7,13,18,19)</sup> En la tabla 2 se muestran las variables analizadas y su descripción. Los parámetros relacionados con su evaluación y las medidas utilizadas se basaron en las descripciones previas. <sup>(8)</sup>

### Evaluaciones moleculares

Las repeticiones de los tripletes CAG se evaluaron mediante amplificación de reacción en cadena de polimerasa (PCR) con los oligonucleótidos cebadores publicados previamente. <sup>(20)</sup> Los productos de PCR fueron dimensionados por el análisis de fragmentos en un aparato ALF-Express II (Amersham Biosciences, Uppsala, Suecia) utilizando el software Allele Links 1.0 (Amersham Biosciences).

**Tabla 1:** Características demográficas y clínicas de la cohorte completa. Se presenta la media desviación estándar de las variables

Variables	Sujetos preclínicos	Controles sanos
Edad	50,27 ± 10,19	50,68 ± 14,77
Puntuación Total SARA	0,70 ± 0,73	0 ± 0,00
Sexo (F/M)	46/26	42/54

**Tabla 2.** Medidas de evaluación de la marcha

Localización	Variables	Definición
Miembros inferiores	Velocidad de marcha	Velocidad de avance del sujeto, medida como la distancia de avance recorrida durante el ciclo de marcha dividida por la duración del ciclo de marcha.
	Longitud del paso	Distancia recorrida por el pie durante un ciclo de marcha.
	Elevación del pie a media oscilación	Altura del pie medida en la mitad de la oscilación, en relación con su posición inicial durante el movimiento.
	Ángulo de despegue del pie	Ángulo del pie cuando sale del piso después de empujarlo.
	Ángulo de salida del pie	Ángulo lateral del pie cuando está en contacto en el suelo
	Doble soporte	Porcentaje del ciclo de la marcha en el que ambos pies están en el suelo.
	Oscilación o Balanceo del pie	Porcentaje del ciclo de la marcha en el que los pies no están en el suelo.
Zona lumbar y esternón	Rango de movimiento (ROM)	Ángulo del movimiento de estas porciones en los planos coronal, sagital y transversal

## Análisis estadístico

Las comparaciones intergrupales se realizaron utilizando la prueba t de *student* (2 colas). Los tamaños de efecto para las comparaciones de pruebas t se estimaron utilizando la d de Cohen. Los puntos de corte de 0,20; 0,50; 0,80 y 1,3 definieron los tamaños de efectos pequeños, medianos, grandes y muy grandes, respectivamente. <sup>(21)</sup> Se realizaron análisis de correlación utilizando la prueba de correlación del momento del producto Pearson cuando las variables dependientes e independientes eran continuas. En todos los análisis, los valores de *p* se ajustaron utilizando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para discriminar las medidas de la marcha en las personas con SCA se calcularon las características operativas del receptor (curva ROC) y se calculó y clasificó el área bajo la curva (AUC) para cada medida. <sup>(22)</sup> Los datos del estudio longitudinal de los trastornos de la marcha fueron analizados mediante Análisis de varianzas (ANOVA) de medidas repetidas, seguidas del test de Tukey HSD. Todos estos análisis se realizaron utilizando el paquete de *software* Statistica, versión 6 (Statsoft Inc., 2003)

## RESULTADOS

### Estudio transversal

### Los sujetos pre-SCA mostraron mayor variabilidad que los historias clínicas

Las evaluaciones de la variabilidad, expresadas por la DE, fueron las que mejor diferenciaron a los sujetos pre-SCA de los HC. De las 5 principales medidas de la marcha que discriminaban entre SCA y HC, 4 eran medidas de variabilidad con AUC igual a 0,87. Las DE mayores fueron el ángulo de despegue del pie (AUC = 0,936; sensibilidad igual a 0,871; especificidad igual a 0,896), el tiempo de doble soporte (AUC igual a 0,932; sensibilidad igual a 0,834; especificidad igual a 0,865), el ángulo de salida del pie (AUC igual a 0,888; sensibilidad igual a 0,865; especificidad igual a 0,813), y la elevación en la mitad del balanceo (AUC igual a 0,884; sensibilidad igual a 0,773; especificidad igual a 0,865).

Las pruebas t de métricas de extremidades inferiores, seguidas de la corrección de Bonferroni, revelaron una mayor variabilidad del período de balanceo, y el ángulo de despegue del pie y el ángulo entre los pies en los pre-SCA en comparación con los controles sanos, lo que fue respaldado por grandes tamaños de efecto (tabla 3).

Los análisis de las métricas lumbares/troncales mostraron grandes tamaños de efectos para la variabilidad de la ROM coronal en la posición lumbar, mientras que se observaron tamaños de efecto medio para la ROM sagital en la po-

**Tabla 3.** Métricas de las extremidades inferiores durante la marcha natural para pre-SCA versus controles sanos

Métricas de las extremidades inferiores		Sujetos preclínicos	Controles sanos	p
Velocidad de la marcha (m/s)	Media	1,05 ± 0,1	1,03 ± 0,1	0,637
	Variabilidad	0,06 ± 0,03	0,04 ± 0,01	<b>0,016</b>
Longitud de zancada (m)	Media	1,09 ± 0,1	1,10 ± 0,1	0,727
	Variabilidad	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,01	<b>0,010</b>
Elevación a media oscilación (cm)	Media	0,80 ± 0,36	0,60 ± 0,25	<b>0,023</b>
	Variabilidad	0,33 ± 0,15	0,25 ± 0,06	<b>0,024</b>
Ángulo de salida del pie (°)	Media	13,47 ± 5,47	10,80 ± 8,70	0,163
	Variabilidad	3,47 ± 0,83	2,67 ± 0,50	<b>0,00003</b>
Ángulo de despegue del pie (°)	Media	34,32 ± 3,91	36,53 ± 3,52	<b>0,023</b>
	Variabilidad	1,71 ± 0,50	1,32 ± 0,31	<b>0,0005</b>
Tiempo de doble soporte (% GCT)	Media	21,33 ± 2,96	19,67 ± 2,42	<b>0,030</b>
	Variabilidad	1,33 ± 0,47	1,06 ± 0,39	<b>0,036</b>
Balanceo (% GCT)	Media	39,33 ± 1,47	40,16 ± 1,20	<b>0,028</b>
	Variabilidad	0,87 ± 0,24	0,66 ± 0,18	<b>0,001</b>

Nota: Valores p que indican diferencias de grupo significativas (pre-SCA vs. HC) GCT: tiempo de ciclo de la marcha.

sición del tronco y la ROM transversal media en la posición lumbar (tabla 4).

No se observaron diferencias intergrupales para el ROM del brazo durante la marcha natural (pre-SCA:  $54,17 \pm 16,83$ ; HC:  $51,43 \pm 14,96$ ;  $p = 0,51$ ;) ni para su variabilidad (pre-SCA:  $8,02 \pm 2,72$ ; HC:  $7,92 \pm 4,23$ ;  $p = 0,92$ ;) La comparación de las métricas de la marcha natural entre los sujetos pre-SCA con una puntuación positiva del ítem marcha en la escala SARA y aquellos con puntaje 0 no mostraron diferencias significativas para ningún parámetro.

El análisis de la marcha en tándem mostró un aumento significativo en el ROM coronal del tronco en la ubicación lumbar en Pre-SCA2 ( $7,15 \pm 2,83$ ) en comparación con controles ( $4,30 \pm 1,62$ ;  $p = 0,00002$ ). Además, el ROM sagital del tronco en la ubicación del esternón fue significativamente mayor en pre-SCA2 ( $5,82 \pm 1,87$ ) que en los controles ( $4,26 \pm 1,21$ ;  $p = 0,0009$ ; Cohen d: 0,94). Además, la ROM del brazo durante la tarea de la marcha en tándem fue significativamente mayor en pre-SCA ( $21,69 \pm 12,12$ ) que en los controles ( $13,97 \pm 5,94$ ;  $p = 0,003$ ). Las métricas de las extremidades inferiores no se analizaron.

Entre todas las métricas de la marcha en tándem, solo la ROM del tronco transversal en la ubicación del esternón fue significativamente mayor en los sujetos pre-SCA con puntaje positivo de la marcha en la escala SARA ( $11,40 \pm 4,17$ ) que en aquellos con puntaje 0 ( $7,60 \pm 1,77$ ;  $p = 0,003$ ).

### Análisis de correlación

La figura 1 muestra los resultados del análisis de correlación de Pearson entre las variables cuantitativas de la marcha y las principales variables demográficas, clínicas y genéticas del subgrupo de portadores preclínicos de SCA2.

El tiempo para el inicio de la ataxia en los sujetos pre-SCA2 se correlacionó significativamente con el ángulo de despegue del pie y la variabilidad paso a paso del tiempo de balanceo durante la marcha natural. Además, el ángulo de despegue del pie también se correlacionó con la puntuación SARA. En consecuencia, los análisis de correlación biserial de puntos (no mostrado en figura 1) mostraron que la presencia de puntajes positivos en el ítem de la marcha en SARA se asoció con un ángulo de despegue del pie más bajo durante la marcha natural ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,007$ ) y una ROM transversal media más alta en la posición del tronco durante la marcha en tándem ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,003$ ). Con respecto a los síntomas no motores, la puntuación de INAS se correlacionó inversamente con el ángulo de despegue del pie.

Ninguna de las métricas de la marcha en tándem se correlacionó con el tamaño de repetición de CAG ni el tiempo previsto para el inicio de la ataxia. Además, la presencia de síntomas no motores específicos no fue correlacionada con medidas motoras cuantitativas.

### Evaluación longitudinal

La tabla 5 muestra la estadística descriptiva de los parámetros demográficos, clínicos y moleculares (en el momento basal)

**Tabla 4.** Métricas de las porciones axiales durante la marcha natural para pre-SCA versus controles sanos

Métricas de las porciones lumbar y tronco			Sujetos preclínicos	Controles sanos	P
ROM Coronal (o)	Lumbar	Media	12,12 ± 3,33	9,22 ± 2,86	<b>0,001</b>
		Variabilidad	0,85 ± 0,27	0,67 ± 0,17	<b>0,003</b>
	Tronco	Media	6,00 ± 2,06	6,05 ± 2,22	0,939
		Variabilidad	1,13 ± 0,36	0,95 ± 0,27	<b>0,033</b>
ROM Sagital (o)	Lumbar	Media	6,27 ± 1,94	5,81 ± 2,63	<b>0,447</b>
		Variabilidad	0,90 ± 0,35	0,72 ± 0,16	<b>0,015</b>
	Tronco	Media	5,10 ± 0,86	4,41 ± 0,94	<b>0,004</b>
		Variabilidad	1,19 ± 0,50	1,02 ± 0,38	0,137
ROM Transversal (o)	Lumbar	Media	13,29 ± 4,26	10,04 ± 4,78	<b>0,007</b>
		Variabilidad	1,93 ± 0,61	1,71 ± 0,40	0,107
	Tronco	Media	9,18 ± 3,27	8,49 ± 2,68	0,373
		Variabilidad	1,64 ± 0,53	1,58 ± 0,52	0,672

Nota: Valores p que indican diferencias de grupo significativas (pre-SCA vs. HC). ROM: rango de movimiento.

de los 27 portadores preclínicos que fueron incluidos en el estudio longitudinal. Del total de casos, 18 (67 %) se convirtieron e presintomáticos a enfermos durante el periodo de seguimiento.

Los ANOVA de medidas repetidas realizados para la muestra completa de presintomáticos revelaron un efecto significativo del tiempo sobre la puntuación total del SARA (figura 2A), velocidad de la marcha, el porcentaje de doble soporte, la longitud de la zancada y el ángulo de despegue del pie (ver figura 2B). En todos los casos hubo una diferencia significativa del primer estudio con respecto a los restantes 3 y se nota la progresión de estas alteraciones con el paso del tiempo, aunque no hubo diferencias entre los estudios 2, 3 y 4 (ver figura 2A). De igual modo, se realizaron ANOVA de medidas repetidas comparando el comportamiento de los casos que se mantuvieron presintomáticos durante el estudio y los que se convirtieron. Como se observa en la figura 2C, para todas las variables no hubo efecto significativo en la interacción "grupo X tiempo" (ver figura 2C).

Los análisis de correlación no mostraron asociación entre las principales variables demográficas, clínicas y moleculares con los cambios de las variables motoras evaluadas.

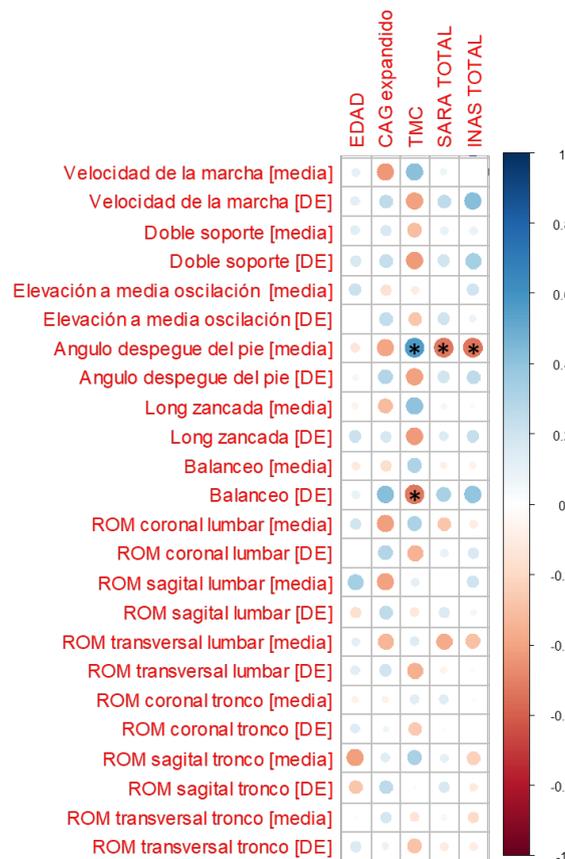
## DISCUSIÓN

La búsqueda de biomarcadores preclínicos es una prioridad de investigación continua en las SCA debido a la próxima disponibilidad de opciones de tratamiento sintomáticas y modificadoras de la enfermedad y para la identificación de más pistas fisiopatológicas de la etapa prodrómica de la enfermedad. (23,24) Entre ellos, los biomarcadores de las características tempranas cerebelosas son particularmente necesarios debido a su alta validez aparente y potencial de correlación con los resultados.

Como primer paso hacia el desarrollo de medidas cuantificables y objetivas de la ataxia que sean sensibles al cambio, útiles tanto para la fase prodrómica como para la manifiesta, y que ofrezcan una fuerte validez aparente, los investigadores han cuantificado las anomalías de la marcha en personas con SCA. (25,26,27,28) La alteración de la marcha es uno de los síntomas más incapacitantes que afectan a la calidad de vida de los pacientes, y a menudo se presenta como un signo muy temprano en las personas con SCA. (28,29) Los estudios de laboratorio de la marcha han demostrado que la marcha atáxica se caracte-

**Tabla 5.** Estadística descriptiva de los parámetros demográficos, clínicos y moleculares en el momento basal

Variabes	N	Media	Min	Max	Std.Dev.
Edad	27	42,18	27	71	9,43
Repeticiones de CAG	27	36,14	32	41	2,12
Tiempo previo a la ataxia	27	11,33	-7	35	11,81
SARA	27	0,78	0	2.5	0,94



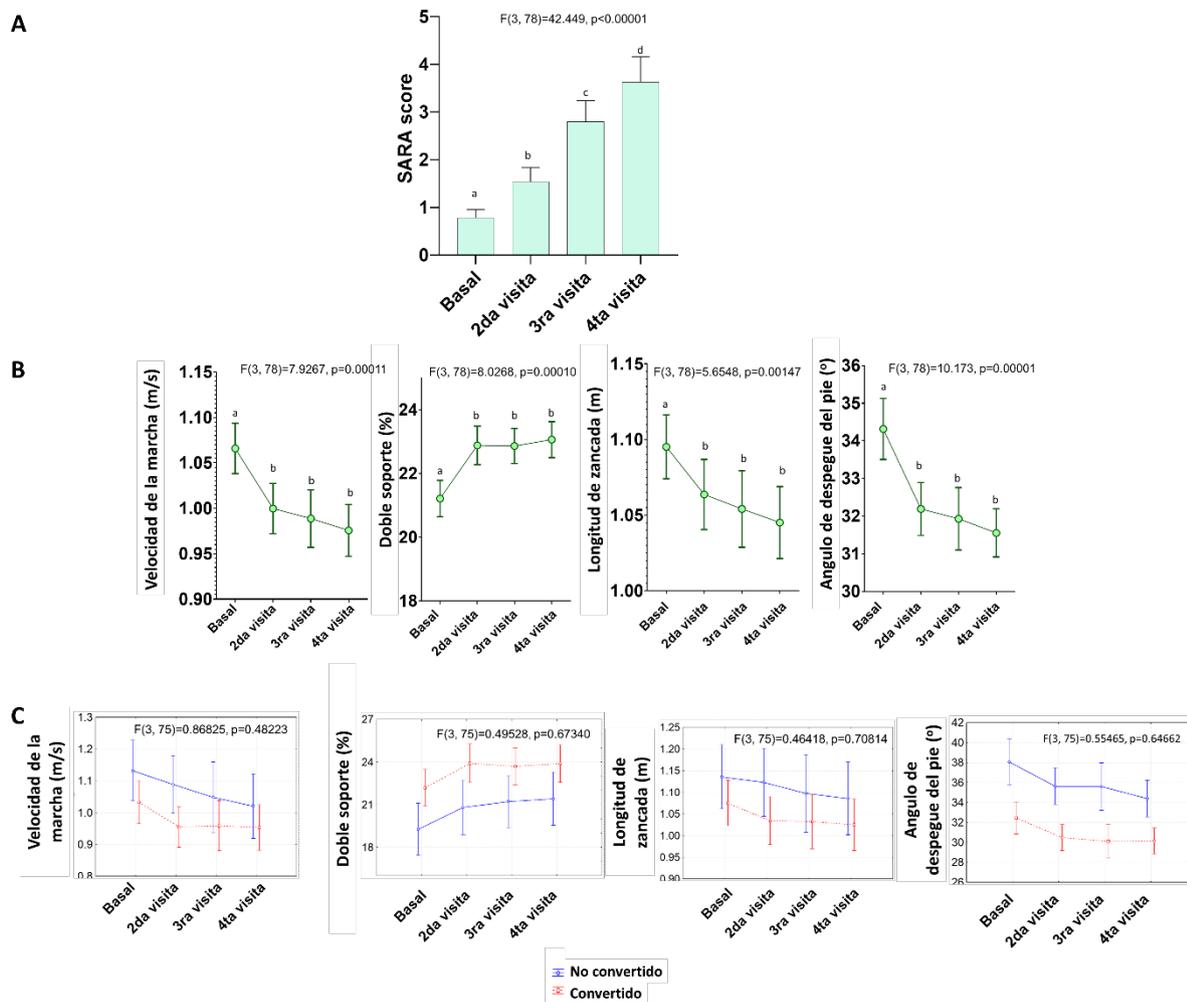
**Fig. 1.** Correlograma de las asociaciones entre parámetros digitales de la marcha y las características demográficas, clínicas y genéticas de los portadores de la mutación SCA2

riza por una gran amplitud del paso, un largo tiempo de doble apoyo, un paso alto, inestabilidad del tronco y una mayor variabilidad de las características temporales-espaciales.<sup>(11)</sup> De hecho, la variabilidad paso a paso de la marcha puede ser la característica más fundamental de la marcha cerebelosa debido a la importancia del cerebelo en: a) el control del equilibrio; b) la coordinación multiarticular; y c) la disfunción oculomotora; así como debido a las estrategias de paso posturales compensatorias utilizadas para recuperar el equilibrio al caminar.<sup>(30,31,32)</sup> La variabilidad de la marcha se ha observado en la SCA presintomática.<sup>(30,33)</sup> Sin embargo, las tecnologías de laboratorio con análisis de datos engorrosos para cuantificar la marcha, que incluyen cámaras digitales para el análisis del movimiento, placas de fuerza, registros de electromiograma (EMG) de superficie y alfombrillas de marcha a presión, no son viables para ensayos clínicos multicéntricos.

Los sensores inerciales portátiles se utilizan cada vez más para cuantificar automáticamente la marcha en entornos clínicos apropiados para ensayos clínicos. Estudios recientes han utilizado sensores portátiles para cuantificar la marcha atáxica,

pero la mayoría de los estudios se han centrado sólo en un puñado de características de la marcha con tamaños de muestra pequeños y tipos limitados de SCA.<sup>(7,11,30)</sup> Los estudios anteriores no han incluido las características del tronco, las extremidades superiores, los pies o los giros y se limitan a un máximo de 51 sujetos con SCA de los subtipos SCA6 y SCA31 principalmente.<sup>(18)</sup> Por lo tanto, es necesario ampliar el alcance de las medidas de movilidad evaluadas y determinar las medidas de movilidad más sensibles y objetivas a partir de sensores corporales que se puedan utilizar para medir la movilidad y discriminar las características de la marcha en personas con parada cardíaca súbita de individuos sanos en una gran cohorte.

Hasta donde sabemos, este es el estudio más amplio (total  $n = 72$ ) que utiliza un conjunto completo de medidas de la marcha a partir de sensores corporales para determinar las características de la marcha más discriminativas para SCA prodrómica de HC. En consonancia con nuestra hipótesis, el aumento de la variabilidad espacial y temporal de la marcha fue la característica más consistente para discriminar la marcha atáxica de la HC en la SCA prodrómica. Esto sugiere que



**Fig. 2.** Resultados del estudio longitudinal en sujetos pre-SCA2. A) Puntuación de la escala SARA durante los 4 estudios realizados. B) Progresión de las variables de la evaluación de la marcha a través del tiempo. C) Estudio de la conversión de pre-SCA2 a SCA2 manifiesto

la variabilidad de la marcha puede constituir una variable respuesta importante para los ensayos clínicos en etapas tempranas de las SCA. El aumento de la variabilidad de la marcha se encontró para el ángulo entre los pies, el período de balanceo y el ángulo de despegue del pie y refleja una participación cerebelosa temprana probablemente relacionada con la estabilidad postural deteriorada. (34,35)

En particular, la mayor variabilidad del ángulo de los pies y el ángulo de despegue del pie refleja la variabilidad del ancho de zancada, ya que la rotación externa de las caderas acompaña al ancho más amplio de la postura, que intenta compensar la estabilidad postural deteriorada. (36,37) La variabilidad del ángulo de los pies puede reflejar inconsistentes fuerzas para la fase de empuje de la marcha. La variabilidad del tiempo de balanceo refleja la inconsistencia en el mantenimiento del equilibrio en una pierna, y una desregulación generalizada temporal temprana de la marcha. En general, una mayor varia-

bilidad de las métricas de la marcha con valores cinemáticos medios normales podría interpretarse como cambios subclínicos potencialmente anunciando anomalías inminentes en medidas cinemáticas medias.

Los análisis de las métricas de la porción axial del cuerpo durante la marcha mostraron un aumento en la ROM coronal y transversal media en la ubicación lumbar, así como en la ROM sagital en la ubicación del esternón. Estas características de la marcha son el resultado de movimientos hipertróicos del segmento axial del cuerpo, posiblemente debido a la participación temprana del vermiscerebeloso, y podrían interpretarse como anomalías primarias de la marcha en la SCA2. (38,39) De hecho, los trabajos anteriores en pacientes cerebelosos han identificado la inestabilidad del tronco como el determinante clave de los parámetros espacio-temporales de la marcha, como la velocidad de la marcha, los tiempos de doble apoyo y los tiempos de balanceo en pacientes cerebelosos. (34,40,41)

La principal anomalía en la marcha en tándem fue la hipermetría e inestabilidad axial junto con el aumento compensatorio en el ROM de los brazos como una estrategia para evitar la pérdida de equilibrio durante esta tarea motora compleja. Estos hallazgos están de acuerdo con las evaluaciones clínicas previas de la marcha en tándem en los sujetos pre-SCA, en el que se observaron un aumento de las oscilaciones.

En una visión integrada estos hallazgos sugieren que la participación cerebelosa temprana en la etapa prodrómica de las SCA conduce a un aumento sutil en la inestabilidad del tronco y la variabilidad de la marcha. Estas características motoras preceden a las medidas cinemáticas anormales de ritmo y pasos en la marcha, que más tarde parece compensar la inestabilidad del tronco. Por lo tanto, las variables que reflejan la inestabilidad del tronco y la variabilidad de la marcha en los sujetos pre-SCA parecen ser los mejores biomarcadores novedosos para describir las primeras anomalías de la marcha en las SCA.

La falta de diferencias significativas en las métricas entre los sujetos pre-SCA con una puntuación positiva en los elementos de SARA correspondientes (marcha y postura) y aquellos con puntajes 0 respaldan la utilidad de la tecnología basada en sensores portátiles para detectar los cambios tempranos en las funciones motoras en sujetos pre-SCA incluso cuando la evidencia clínica de anomalías de la marcha y postura no es evidente.

Además, la relevancia clínica de estos resultados también está respaldada por la estrecha relación entre algunas medidas con el grado de manifestaciones cerebelosas sutiles cuantificadas por SARA y con el tiempo predicho de inicio de ataxia. En particular, el ángulo de despegue del pie y la ROM transversal en la posición del tronco durante la marcha en tándem parecen ser los mejores parámetros que reflejan las características motoras tempranas que se pueden probar en la clínica a través de la puntuación SARA. Además, las fuertes relaciones del ángulo de despegue del pie y la variabilidad del período de balanceo con el tiempo estimado de inicio de ataxia identificaron estas medidas como marcadores sensibles para rastrear la progresión natural de la pre-SCA antes del diagnóstico clínico e informar sobre el riesgo individual de inicio de la enfermedad. Otras métricas de la marcha mostraron tendencias hacia correlaciones con repeticiones de CAG expandidas o tiempo para inicio de ataxia. Como no pasaron la corrección de Bonferroni, esto establece la justificación de estudios adicionales en tamaños de muestra más grandes para confirmar estas supuestas relaciones.

En general, la identificación de déficits cuantitativos sutiles en la marcha puede afectar positivamente en los contextos clínicos porque guía la toma de decisiones clínicas

para la inclusión de individuos pre-SCA en programas de intervención temprana disponibles, como ensayos clínicos de fármacos neuroprotectores. De hecho, la identificación de varias variables cuantitativas con tamaños de efectos grandes y muy grandes sugiere que su uso como medidas de resultado podría reducir el tamaño de muestra necesario para futuros ensayos clínicos. Sin embargo, también se requiere la estimación de los tamaños de efecto y las medias de respuesta estandarizadas de los estudios longitudinales. De hecho, las evaluaciones de seguimiento de estas métricas están en curso en esta misma cohorte.

La viabilidad de esta tecnología basada en sensores portátiles que se introducirá en la rutina clínica y en futuros ensayos clínicos también es compatible con sus características, como bajo tiempo de consumo, liviano, bajo costo, facilidad de uso y discreto. Curiosamente, las principales medidas de la marcha que discriminan las características de la marcha en personas con SCA prodrómico de HC son muy similares a las de SCA manifiesta de HC, lo que sugiere que las mismas medidas de la marcha pueden ser útiles para seguir la progresión de la enfermedad. <sup>(16)</sup>

Este es el primer estudio que incluye otras medidas de la marcha que dependen de la medición de la orientación de los pies en el espacio (como el ángulo de salida del pie, el ángulo de despegue del pie, la elevación de los pies a mitad del balanceo) y demostró que algunas de estas medidas eran incluso más discriminativas que las medidas estándar de la marcha (como la variabilidad del tiempo de zancada). Se ha demostrado que el ángulo de salida de la punta del pie, o rotación externa de la pierna cuando está plantada en el suelo, está relacionado con la amplitud de la postura, una estrategia importante para el control del equilibrio durante la marcha. Al igual que equilibrar una bicicleta, rotar una pierna para ampliar la postura en la dirección de la inestabilidad del tronco es una forma eficaz de recuperar el equilibrio postural dinámico al caminar. <sup>(40)</sup>

Clínicamente, se sabe que la variabilidad de la colocación lateral del pie en la marcha está asociada con una inestabilidad excesiva del centro de masa lateral del cuerpo en personas con ataxia cerebelosa. <sup>(42)</sup> El ángulo de despegue de los dedos refleja la potencia de los músculos de la pantorrilla para empujar el cuerpo hacia adelante durante la marcha y la elevación del pie a mitad del balanceo refleja la activación de los músculos de la cadera. <sup>(43)</sup> El ángulo de despegue de la punta del pie era menor, pero más variable de lo normal, quizás reflejando un uso excesivo de la flexión de cadera, en su lugar de la flexión plantar para impulsar la marcha. <sup>(44)</sup> La ataxia cerebelosa se ha caracterizado por un patrón de pisada hiperométrico y elevado causado por fuerzas excesivas y variables que se reflejan en estas métricas de la marcha.

La variabilidad excesiva de todas estas medidas espaciales y temporales del pie está probablemente relacionada con un mayor riesgo de caídas. <sup>(44)</sup>

Los resultados del estudio longitudinal de la marcha evidenciaron una progresión insidiosa de las alteraciones motoras prodrómicas en la SCA2, por tanto, las medidas de la marcha evaluadas mediante sensores portátiles pueden captar la progresión natural en la fase inicial de la SCA2 durante un periodo corto de tiempo. De tal manera, estos parámetros representan medidas de evaluación de respuestas prometedoras para los próximos ensayos de intervención multicéntricos, especialmente en estadios preclínicos o en las primeras fases de la enfermedad.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, este estudio no tuvo en cuenta otros aspectos del SARA, como el habla y las medidas de coordinación de la parte superior del cuerpo, que también pueden ser sensibles y específicas para la SCA. La combinación de medidas de la marcha con la coordinación puede proporcionar una puntuación instrumentada aún más útil para el seguimiento de la ataxia. En segundo lugar, no se disponía de una medida de calidad de vida para relacionar los resultados de la marcha con lo que preocupa a los pacientes. Los estudios futuros deberían investigar las correlaciones entre la calidad de vida informada por el paciente y las medidas de la marcha que distinguen las características de la marcha de las SCA de la marcha normal. En tercer lugar, los estudios futuros deberían explorar el potencial de las medidas de variabilidad de la marcha para captar las fluctuaciones diarias en una condición de vida libre. Por último, clasificamos las medidas que caracterizan los trastornos de la marcha en las SCA prodrómica en función del AUC. Sin embargo, no se puede asumir que esta clasificación sería idéntica en nuevas cohortes. Se necesita un trabajo futuro con una cohorte independiente para investigar si estos hallazgos se generalizarían.

## Conclusiones

Este estudio, basado en sensores portátiles, demostró que el aumento en la variabilidad espacio-temporal de la marcha precede al síndrome cerebeloso definido en las SCA y confirmó el aumento de las oscilaciones del tronco durante la caminata en esta etapa de la enfermedad. Además, las medidas objetivas de la marcha derivadas de sensores portátiles fueron muy sensibles a las deficiencias de la marcha en pacientes con SCA, y distinguieron a los pacientes con SCA prodrómica de los sujetos controles. Estos hallazgos proporcionaron información sobre la participación cerebelosa temprana en las SCA y proporcionaron biomarcadores potenciales con la utilidad esperada para guiar la toma de decisiones

clínicas tempranas y mejorar el poder de los próximos ensayos clínicos en la etapa prodrómica de las SCA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Vázquez-Mojena Y. Enfermedades poliglutamínicas. Diagnóstico clínico-genético y tratamiento. Editorial Ciencias Médicas. 2019.
2. Velázquez-Pérez L, Medrano-Montero J, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Campins Alí J, Carrillo Rodes FJ, et al. Hereditary ataxias in Cuba: a nationwide epidemiological and clinical study in 1001 patients. *Cerebellum* [Internet]. 2020 [citado 15 mar 2023];19(2):252–264. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01107-9>
3. Ashizawa T, Oz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2018 [citado 15 mar 2023];14 (10):590605. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0051-6>
4. Schmitz-Hübsch T, Du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66(11):1717-20.
5. Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, Labrum R, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 [citado 15 mar 2023];14(11):1101-08. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00202-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00202-1)
6. Velázquez-Pérez L, Díaz R, Pérez-González R, et al. Motor decline in clinically presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *PLoS One* [Internet]. 2009 [citado 15 mar 2023];4(4):e5398. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005398>
7. Ilg W, Seemann J, Giese M, Träschütz A, Schöls L, Timmann D, Synofzik M. Real-lifegaitassessment in degenerative cerebellar ataxia: Toward ecologically valid biomarkers. *Neurology* [Internet]. 2012 [citado 15 mar 2023];95(9):e1199-e1210. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010176> Epub 2020 Jul 1. PMID: 32611635.
8. Velázquez-Pérez L, Sánchez-Cruz G, Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Manresa M, Hechavarría-Pupo R, Almaguer Mederos LE. Postural instability in prodromal Spinocerebellar ataxia type 2: insights into cerebellar involvement before onset of permanent ataxia. *Cerebellum* [Internet]. 2017 [citado 15 mar 2023];16(1):279-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0771-3>
9. Velázquez-Pérez LC, Rodríguez-Labrada R, Fernández-Ruiz J. Spinocerebellar ataxia type 2: clinico genetic aspects, mechanistic insights, and management approaches. *Front Neurol* [Internet]. 2017 [citado 15 mar 2023];8:472. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00472>
10. González-Garcés Y, Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Torres Vega R. Métodos para la evaluación de la marcha y postura en pacientes con ataxias hereditarias. *An Acad Cienc Cuba* [Internet]. 2022 [citado 15 mar 2023];12(2):e1151. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1151>
11. Buckley E, Mazzà C, McNeill A. Gait & Posture a systematic review of the gait characteristics associated with cerebellar ataxia. *Gait Posture* [Internet]. 2018 [citado 15 mar 2023];60:154-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.11.024>

12. Ghislieri M, Gastaldi L, Pastorelli S, Tadano S, Agostini V. Wearable inertial sensors to assess standing balance: a systematic review. *Sensors* 2019;19(19):4075.
13. Caliandro P, Conte C, Iacovelli C, Tatarelli A, Castiglia SF, Reale G, **et al.** Exploring risk of falls and dynamic unbalance in cerebellar ataxia by inertial sensor assessment. *Sensors* 2019;19:5571.
14. Hickey A, Gunn E, Alcock L, Del Din S, Godfrey A, Rochester L, **et al.** Validity of a wearable accelerometer to quantify gait in spinocerebellar ataxia type 6. *Physiol Meas* [Internet]. 2016 [citado 15 mar 2023];37(11):N105-N117. Disponible en: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/11/N105>
15. Schmitz-Hübsch T, Brandt AU, Pfueller C, Zange L, Seidel A, Kühn AA, **et al.** Accuracy and repeatability of two methods of gait analysis-GaitRite™ und mobility lab™-in subjects with cerebellar ataxia. *Gait Posture* [Internet]. 2016 [citado 15 mar 2023];48(may):194-201. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.05.014>
16. Tezenas Du Montcel S, Durr A, Bauer P, Figueroa KP, Ichikawa Y, Brussino A, **et al.** Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain* [Internet]. 2014 [citado 15 mar 2023];137(9):2444-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awu174>
17. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, **et al.** Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: Disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*. 2008;71:982-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000325057.33666.72.
18. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, **et al.** Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* [Internet]. 2015 [citado 15 mar 2023];2:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40673-015-0028-9>
19. Ilg W, Golla H, Thier P, Giese MA. Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. *Brain* [Internet]. 2007 [citado 15 mar 2023];130(3):786-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awl376>
20. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier YGJ. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996;14:285-91.
21. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. 1st ed. Massachusetts, USA: Academic Press; 1969.
22. Turck N, Vutskits L, Sanchez-Pena P, **et al.** pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2011 [citado 15 mar 2023];8:12-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1641-y>
23. Maas RPPWM, Van Gaalen J, Klockgether T, Van De Warrenburg BPC. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. *Neurology* [Internet]. 2015 [citado 15 mar 2023];85(1): 96-103. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001711>
24. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Laffita-Mesa JM. Prodromal spinocerebellar ataxia type 2: prospects for early interventions and ethical challenges. *Mov Disord* [Internet]. 2017 [citado 15 mar 2023];32(5):708-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.26969>
25. Keller JL, Bastian AJ. A home balance exercise program improves walking in people with cerebellar ataxia. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2014 [citado 15 mar 2023];28(8):770-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1545968314522350>
26. Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito YM, Yoneyama M, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015 [citado 15 mar 2023];358(1-2):253-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.004>
27. Milne SC, Murphy A, Georgiou-karistianis N, Yiu EM. Psychometric properties of outcome measures evaluating decline in gait in cerebellar ataxia: a systematic review. *Gait Posture* [Internet]. 2018 [citado 15 mar 2023];61:149-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.12.031>
28. Sánchez-López CR, Perestelo-Pérez L, Escobar A, Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P. Health-related quality of life in patients with spinocerebellar ataxia. *Neurologia* [Internet]. 2017 [citado 15 mar 2023];32(3):143-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.09.002>
29. Globas C, Tezenas S, Baliko L, Boesch S, Depondt C, DiDonato S, **et al.** Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord* [Internet]. 2008 [citado 15 mar 2023];23(15):2232-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.22288>
30. Ilg W, Fleszar Z, Schatton C, Hengel H, Harmuth F, Bauer P, **et al.** Individual changes in preclinical spinocerebellar ataxia identified via increased motor complexity. *Mov Disord* [Internet]. 2016 [citado 15 mar 2023];31(12):1891-900. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.26835>
31. Ebersbach G, Sojer M, Valldeoriola F, Wissel J, Müller J, Tolosa E, **et al.** Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Brain* 1999;122:1349-55.
32. Palliyath S, Hallett M, Thomas SL, Lebedowska MK. Gait in patients with cerebellar ataxia. *Mov Disord* [Internet]. 1998 [citado 15 mar 2023];13(6):958-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.870130616>
33. Rochester L, Galna B, Lord S, Mhiripiri D, Eglon G, Chinnery PF. Gait impairment precedes clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord* [Internet]. 2014 [citado 15 mar 2023];29(2):252-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.25706>
34. Serrao M, Pierelli F, Ranavolo A, Draicchio F, Conte C, Don R, **et al.** Gait pattern in inherited cerebellar ataxias. *Cerebellum* [Internet]. 2012 [citado 15 mar 2023];11(1):194-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0296-8>
35. Serrao M, Chini G, Iosa M, Casali C, Morone G, Conte C, **et al.** Harmony as a convergence attractor that minimizes the energy expenditure and variability in physiological gait and the loss of harmony in cerebellar ataxia. *Clin Biomech* [Internet]. 2017 [citado 15 mar 2023];48:15-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.07.001>
36. Rebulu JR, Ojeda LV, Adamczyk PG, Kuo AD. The stabilizing properties of foot aw in human walking. *J Biomech* [Internet]. 2017 [citado 15 mar 2023];53:1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.11.059>
37. Baudy CKA. Active control of lateral balance in human walking. *J Biomech* 2000;33(11):1433-40.
38. Apps RGM. Upper body kinematics in patients with cerebellar ataxia. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2000 [citado 15 mar 2023];12:205-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0586-z>
39. Grimaldi G, Manto M. Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum* [Internet]. 2012 [citado 15 mar 2023];11(2):336-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0247-4>

40. Patricia M, McAndrew Young JBD. Voluntarily changing step length or step width affects dynamic stability of human walking. *Gait Posture* [Internet]. 2013 [citado 15 mar 2023];35(3):472-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.11.010>
41. Bunn LM, Marsden JF, Giunti P, Day BL. Stance instability in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord* [Internet]. 2013 [citado 15 mar 2023];28(4):510-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.25163>
42. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum* [Internet]. 2007 [citado 15 mar 2023];6(1):79-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14734220601187741>
43. Begg RK, Sparrow WA. Ageing effects on knee and ankle joint angles at key events and phases of the gait cycle. *J MedEngTechnol* [Internet]. 2006 [citado 15 mar 2023];30(6):382-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03091900500445353>
44. Vaillancourt DE, Newell KM. The dynamics of resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2000 [citado 15 mar 2023];111(11):2046-56. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00467-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00467-3)

---

Recibido: 6/12/2024

Aprobado: 15/12/2024

---

#### Agradecimientos

Los autores agradecemos a los sujetos preclínicos y controles que participaron en el estudio, así como al Ministerio de Salud Pública de Cuba y a la Fundación Alexander von Humboldt de Alemania por proveer fondos para la investigación.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos, ni con la investigación presentada, ni con la institución que representa.

#### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Luis C Velázquez Pérez, Roberto Rodríguez Labrada

Metodología: Luis C Velázquez Pérez, Roberto Rodríguez Labrada

Investigación: Luis Velázquez-Pérez, Roberto Rodríguez-Labrada, Yasmany González-Garcés, Reidenis Torres-Vega, Jacqueline Medrano-Montero<sup>1</sup>; Yaimeé Vázquez-Mojena, Eduardo Arrufat-Pie, Beatriz Ramírez-Bautista, Yanela Rodríguez-Álvarez; Mario Fernández Herrera, Christopher M. Gomez, Fay Horak, Ulf Ziemann; Georg Auburger.

Administración del proyecto: Luis C Velázquez Pérez

Validación: Luis C Velázquez Pérez, Roberto Rodríguez Labrada

Visualización: Yasmany González Garcés

Redacción-borrador original: Luis C Velázquez Pérez, Roberto Rodríguez Labrada, Yasmany González Garcés

Redacción-revisión y edición: Luis C. Velázquez Pérez, Roberto Rodríguez Labrada, Yasmany González Garcés

#### Financiamientos

La investigación fue financiada por el Ministerio de Salud Pública de Cuba y la Fundación Alexander von Humboldt de Alemania

#### Cómo citar este artículo

Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, González-Garcés Y, Torres-Vega R, Medrano-Montero J, Vázquez-Mojena Y, *et al.* Disfunción motora subclínica en las Ataxias Espinocerebelosas: un estudio basado en sensores inerciales del movimiento. *An Acad Cienc Cuba* [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(2):e2872. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/2872>

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

