

Evaluación del efecto del Compvit-B sobre la neuropatía periférica en pacientes con SCA2 en estadio ligero de la enfermedad

Evaluation of the effect of Compvit-B on peripheral neuropathy in patients with mild SCA2

Luis Velázquez-Pérez^I, Olivia Teresa González Gay^{II}, Roberto Rodríguez-Labrada^I, Jorge A Bergado Rosado^{III}, Raul Aguilera Rodríguez^I, Nalia Canales Ochoa^I, Yenisey Coira Moreno^I, Yoenis Figueredo^I, Jacqueline Medrano Montero^I, Yaimeé Vázquez Mojena^I, José Miguel Laffita Mesa^I.

^I Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba.

^{II} Empresa de Producción de Biológicos "Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^{III} Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa severa que representa un serio problema de salud en Cuba, debido a las altas tasas de prevalencia e incidencia y a la ausencia de tratamientos curativos.

Objetivos: evaluar el efecto y la seguridad del tratamiento con altas dosis de vitaminas del complejo B (Compvit-B) sobre la neuropatía periférica en pacientes con SCA2.

Métodos: se realizó una investigación prospectiva de intervención clínica en 20 enfermos en estadio ligero los que se sometieron a un protocolo terapéutico mediante la administración intramuscular del COMPVIT B por 12 semanas. Durante las primeras 4 semanas los individuos recibieron dos bulbos semanales y a partir de la 5^{ta} semana un solo bulbo. Inmediatamente antes y después del tratamiento los pacientes fueron evaluados mediante exámenes clínicos y electrofisiológicos.

Resultados: una vez concluido el tratamiento, los pacientes mostraron un aumento significativo de las amplitudes de los potenciales de acción sensitivos de nervios mediano y sural, y en este último nervio se observó además reducción de la latencia y aumento de la velocidad de conducción. Los parámetros de la conducción nerviosa motora no se modificaron. Los potenciales evocados somatosensoriales de nervio

mediano arrojaron una reducción significativa de la latencia del potencial de Erb. De manera interesante se observó una disminución significativa de la frecuencia de aparición de las contracturas musculares dolorosas en el 53% de los casos después del tratamiento. Durante el estudio no se registraron eventos adversos.

Conclusiones: el presente estudio identifica una nueva opción terapéutica sintomática en la SCA2, brinda nuevas evidencias sobre las bases fisiopatológicas y el manejo clínico de las contracturas musculares dolorosas y justifican la realización de estudios más amplios en pacientes y portadores de la mutación, los que presentan tales manifestaciones muchos antes de debutar con la ataxia.

Palabras clave: ataxias Hereditarias, Ataxia espinocerebelosa tipo 2, SCA2, Neuropatía Periférica, Contracturas musculares dolorosas, vitamina B, complejo vitamínico B, COMPVIT-B.

ABSTRACT

Introduction: Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is a severe neurodegenerative disease which constitutes a serious health problem in Cuba due to its high prevalence and incidence rates and the lack of curative treatments.

Objectives: Evaluate the effect and safety of the treatment with high doses of B-complex vitamins (Compvit-B) on peripheral neuropathy in patients with SCA2.

Methods: A prospective clinical intervention study was conducted of 20 patients in the mild stage of the disease undergoing a therapeutic protocol consisting in intramuscular injection of Compvit-B for 12 weeks. Patients were administered two ampoules weekly in the first 4 weeks and one from the fifth week onwards. Immediately before and after the treatment patients underwent clinical and electrophysiological examination.

Results: Upon completion of the treatment patients showed a significant increase in the amplitude of the sensitive action potentials of the median and sural nerves. In the latter case there was also a decrease in latency and an increase in conduction velocity. Motor nerve conduction parameters were not modified. Somatosensory evoked potentials of the median nerve showed a significant reduction in the latency of Erb's potential. A significant decrease was also found in the frequency of painful muscle contractures in 53% of the cases after treatment. Adverse events were not recorded during the study.

Conclusions: The study identifies a new therapeutic option for symptomatic SCA2, and provides new evidence of the pathophysiological bases and clinical management of painful muscle contractures. Broader studies should be conducted with patients and carriers of the mutation, who typically present such manifestations long before developing ataxia.

Keywords: hereditary ataxias, spinocerebellar ataxia type 2, SCA2, peripheral neuropathy, painful muscle contractures, vitamin B, vitamin B complex, Compvit-B.

INTRODUCCIÓN

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad degenerativa que se hereda con carácter autosómico dominante.^{1,2} En Holguín, este tipo de ataxia es la forma molecular más frecuente con una prevalencia de 40 x 100 000 habitantes, siendo la más alta del mundo.³

La SCA2 presenta una gran variabilidad en la edad de inicio y en su expresión clínica, justificándose el 80 % por las características estructurales del gen, específicamente por el número de repeticiones del trinucleótido CAG. Esta se presenta a edades más tempranas y con evolución más desfavorable en personas que tienen mayores repeticiones de CAG.^{2,4}

Las estructuras del Sistema Nervioso que primeramente se afectan, según los resultados electrofisiológicos, son los nervios periféricos y ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal seguidos por las vías somestésicas a nivel intraxial, para finalmente afectarse los tractos motores, conservándose la vía visual. La naturaleza de la lesión inicial es de tipo axonal y axonomielínica a nivel de las vías sensoriales intramedulares o más difusamente a lo largo del tronco cerebral. Estas alteraciones se relacionan fundamentalmente con el tiempo de evolución de la enfermedad.^{5,6}

Como el resto de las ataxias hereditarias, la SCA2 es una enfermedad huérfana de tratamiento. Las alternativas terapéuticas más prometedoras deben provenir de la terapia génica y/o celular, aun no disponibles.⁷ Por estas razones, nuestro grupo ha encaminado sus esfuerzos en una primera etapa al desarrollo de alternativas terapéuticas sintomáticas y una de ellas es la aplicación de vitaminoterapia para tratar la neuropatía periférica.

Las vitaminas son compuestos orgánicos de bajo peso molecular metabólicamente esenciales para un estado funcional normal y actúan como biocatalizadores en diferentes procesos metabólicos. Es conocido que las vitaminas del complejo B participan como cofactores en importantes reacciones del Sistema Nervioso: síntesis de neurotransmisores, síntesis de mielina, obtención de energía.⁸ Existen evidencias de que la deficiencia de tiamina induce neurodegeneración.⁹ Varios estudios confirman que los estados carenciales de las vitaminas del grupo B, traen consigo trastornos de diferentes tipos en el Sistema Nervioso Central y Periférico.^{10; 11} Un aumento de las necesidades biológicas requiere un incremento de estas sustancias, como sucede en determinadas etapas de la infancia, el embarazo, la lactancia, durante la tercera edad y frente a determinadas patologías, como las neuropatías¹² que son afecciones del Sistema Nervioso Periférico y según su extensión y localización pueden ser generalizadas (neuropatía periférica); o localizadas en uno o pocos nervios.^{13;14}

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos propusimos evaluar en este ensayo preliminar las potencialidades del complejo vitamínico de producción nacional COMPVIT B[®] ¹⁵ en el tratamiento de la neuropatía periférica asociada a la SCA2. Este producto contiene altas dosis de vitaminas del complejo B por bulbo (B1: 100 mg; B6: 100 mg; B12: 5000 µg) y ha sido empleado ampliamente para el tratamiento de neuropatías periféricas de diverso origen en Cuba.

MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizó una investigación prospectiva de intervención clínica en un grupo de 20 enfermos de SCA2 en estadio I (Ataxia ligera) de la enfermedad, los que se sometieron a un protocolo terapéutico mediante la administración intramuscular del COMPVIT B durante 12 semanas.

Sujetos estudiados

Se incluyeron 20 pacientes (10 masculinos, 10 femeninos) con diagnóstico clínico y molecular de SCA2 en estadio ligero, así como con signos clínicos y/o neurofisiológicos de neuropatía periférica como criterios de inclusión. Se excluyeron los pacientes con enfermedades psiquiátricas, o aquellos con enfermedades sistémicas o hábitos tóxicos que afectaran secundariamente al Sistema Nervioso, así como pacientes femeninas embarazadas o en periodo de lactancia.

Durante el desarrollo de la investigación un paciente abandonó voluntariamente el estudio a las 2 semanas de tratamiento.

En continuación se muestra en el cuadro las características demográficas, clínicas y moleculares de los pacientes incluidos.

Protocolo terapéutico y dosis empleada

Durante las primeras 4 semanas de tratamiento los individuos recibieron dos bulbos semanales de COMPVIT B intramuscular (lunes y viernes). A partir de la 5^{ta} semana los pacientes recibieron una dosis semanal del fármaco (viernes) hasta el final del tratamiento (semana 12). Durante el estudio, los pacientes no se sometieron a otros tratamientos vitamínicos, ni suplementación con sulfato de cinc u otros fármacos.

Estudios realizados

Cada individuo fue evaluado en dos ocasiones: antes de iniciar el tratamiento (estudio basal) e inmediatamente después de terminar el mismo a las 12 semanas (estudio final).

Evaluación clínica

Cada individuo fue interrogado en busca de síntomas o signos neurológicos y seguidamente se realizó un examen neurológico completo siguiendo el procedimiento establecido por la Clínica Mayo.¹⁶ La evaluación cuantitativa de la severidad del síndrome cerebeloso se realizó a través de la Escala para la Estimación y Cuantificación de la Ataxia (SARA, por sus siglas en inglés).¹⁷ Se interrogó cada paciente en busca de información sobre la frecuencia, localización, duración e intensidad de las contracturas musculares dolorosas durante la vigilia y/o el sueño.

Evaluación molecular

El estudio molecular se realizó según protocolo estandarizado en el CIRAH,¹⁸ empleando un secuenciador automático ALFexpress II (Amersham Pharmacia Biotech).

Estudio de conducción nerviosa periférica

Los estudios de conducción nerviosa periférica fueron realizados usando un electromiógrafo (Neuropack SIGMA, Japan) siguiendo los procedimientos establecidos de manera estándar.⁵ Los estudios de conducción nerviosa motora se realizaron en los nervios medianos y peroneo profundo mediante la estimulación supramaximal y el registro de los potenciales de acción compuestos en músculos inervados por dichos nervios, mediante electrodos de superficie. Los estudios de conducción nerviosa sensitiva fueron registrados con electrodos de anillos colocados en el III dedo y en la parte lateral de la línea media del tercio inferior de la pierna, para los nervios mediano y sural respectivamente.

Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS) por estimulación del nervio mediano

Los PESS del nervio mediano se obtuvieron mediante la estimulación eléctrica de dicho nervio a nivel del carpo con una frecuencia de 5 Hz y con una intensidad mínima suficiente para provocar la aducción del dedo pulgar. Los potenciales evocados se registraron con electrodos de superficie desde tres sitios: punto de Erb Ipsilateral vs. punto de Erb contralateral, apófisis espinosa de CVII vs. Fz y Cc' vs. Fz. Se empleó un tiempo de análisis de 30-50 ms con una sensibilidad de 5 uv por división y con un filtraje de 20 y 1000 Hz para los potenciales del punto de Erb y cérvico-bulbar y 0,5-1000 Hz para el registro cortical. Se realizaron un total de 2000 promediaciones y hasta tres replicaciones para obtener cada potencial evocado y finalmente se midieron la latencia del potencial obtenido en el punto de Erb y las latencias absolutas de los componentes, N13 y N20, registrados en la derivación CVII-Fz, se calculó el tiempo de conducción periférica (TCP=intervalo N13-Erb) y el de conducción central (TCC =N20-N13).⁵

Evaluación de la frecuencia de eventos adversos y la seguridad del tratamiento

Todos los individuos fueron sometidos a una estricta monitorización de parámetros clínicos, sistémicos y neurológicos durante todo el periodo de la investigación con el objetivo de identificar posibles efectos adversos, los que fueron evaluados y clasificados según su intensidad y relación con el tratamiento.

Consideraciones éticas

El protocolo de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Científica del Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) y estuvo en concordancia con la declaración Helsinki. A cada individuo, se le comunicaron los objetivos, alcance y la metodología del estudio utilizando un lenguaje adecuado para su comprensión. Posteriormente los individuos incluidos confirmaron su participación voluntaria en el estudio a través de la firma del consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se realizó con el paquete estadístico "Statistica for Windows" (Release 4.2, 1993). Se realizaron scatterplots de los diferentes datos con el objetivo de probar la distribución normal de las variables utilizadas en el estudio antes de aplicar los métodos de estadística paramétrica.

Se obtuvieron los estadígrafos (media, desviación estándar DE y error estándar de la media ESM) La comparación de medias antes y después del tratamiento se realizó mediante el test de la t de Student para muestras pareadas.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentaron los resultados de la comparación de medias en los estudios de conducción nerviosa periférica basal y final. Como se aprecia, las diferentes variables de la conducción nerviosa periférica sensitiva están notablemente alteradas en comparación con los valores normativos tanto para la evaluación basal como final, lo que confirma la existencia de una lesión axonomielínica en dichos nervios, lo cual ha sido previamente reportado.⁵

Tabla 1. Estudios de conducción nerviosa periférica. Comparación de medias entre los estudios basal y final

Variables	Valores normales	Basal	Final	T	p
Latencia Erb (ms)	10,12 ± 0,82	10,36 ± 1,22	9,70 ± 1,21	2,62	0,018
Latencia N13 (ms)	13,53 ± 1,02	13,59 ± 0,75	13,24 ± 0,58	1,89	0,076
Latencia N20 (ms)	19,62 ± 1,19	20,99 ± 2,28	19,88 ± 0,91	1,89	0,077
TCC (N20-N13)	6,08 ± 0,57	7,40 ± 2,23	6,73 ± 1,21	1,19	0,250
TCP (N13-Erb)	3,41 ± 0,44	3,24 ± 1,08	3,55 ± 1,26	-0,94	0,362

Para las variables de los estudios de conducción motora de los nervios mediano y peroneo profundo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas evaluaciones, sin embargo para la porción sensitiva del nervio mediano se apreciaron variaciones significativas para la variable amplitud, la cual incrementó sus valores medios en el estudio final. Para el nervio sural se apreciaron cambios estadísticamente significativos para la latencia, amplitud y velocidad de conducción. Un total de 15 pacientes (78,9 %) mejoraron la amplitud sensitiva del nervio mediano, de ellos 11 (57,9 %) presentaron una reducción de la latencia y en 12 (63,2 %) un incremento de la velocidad de conducción sensitiva. Para el sural mejoran la amplitud 10 enfermos (52,6 %), la latencia se incrementa en 11 enfermos (57,9 %), mientras que la velocidad aumenta en 12 casos (63,15 %).

En la tabla 2 se muestran los resultados de la comparación de medias de los PESS por estimulación del nervio mediano entre los estudios basal y final. Solo se apreciaron cambios estadísticamente significativos en la latencia del potencial de Erb. En tal sentido 12 casos (63,2 %) mostraron una reducción de este parámetro. En el resto de

los componentes no se obtuvieron modificaciones significativas al final de la evaluación electrofisiológica aunque las latencias de los componentes N13 y N20 mostraron una tendencia hacia la reducción, esta no resultó estadísticamente significativa. En comparación con los valores normativos de nuestro laboratorio,¹⁹ solo observamos diferencias en los casos de la latencia N20 y el TCC en ambos estudios. El resto de las variables estuvo dentro de límites normales.

Tabla 2. Potenciales evocados somatosensoriales de nervio mediano. Comparación de medias entre los estudios basal y final

Nervio	Variable	Valores normales	Basal	Final	t	p
Mediano	Latencia (ms)	3,95±0,53	3,61 ± 0,37	3,75 ± 0,45	-1,52	0,145
Motor	Amplitud (mV)	13,66±5,29	7,73 ± 3,85	7,18 ± 3,04	0,92	0,370
	VCM (m/s)	55,66±6,44	56,93 ± 10,37	57,29 ± 7,01	-0,15	0,879
Peroneo	Latencia (ms)	5,14±0,79	9,31 ± 22,21	4,57 ± 0,64	0,92	0,369
	Amplitud (mV)	7,20±3,82	4,01 ± 1,91	4,61 ± 2,86	-1,29	0,212
	VCM (m/s)	50,60±6,34	50,89 ± 13,65	51,70 ± 13,03	-0,24	0,813
Mediano	Latencia (ms)	2,78±0,57	4,11 ± 0,81	3,78 ± 0,38	1,64	0,119
Sensitivo	Amplitud (µV)	23,32±8,87	2,89 ± 3,17	4,58 ± 2,16	-2,14	0,046
	VCS	53,47±7,30	37,24 ± 8,38	40,24 ± 3,95	-1,57	0,133
Sural	Latencia (ms)	2,42±0,63	3,81 ± 0,88	3,40 ± 0,72	2,49	0,023
	Amplitud (µV)	11,38±6,73	5,83 ± 5,61	8,86 ± 7,58	-1,88	0,047
	VCS (m/s)	54,72±8,55	38,29 ± 9,67	43,81 ±10,43	-3,10	0,006

VCM: Velocidad de conducción motora; **VCS:** Velocidad de conducción sensitiva.

TCP: Tiempo de Conducción Periférica, **TCC:** Tiempo de Conducción Central.

La evaluación clínica se realizó a través de la escala para la estimación de la ataxia (SARA). El análisis de los resultados de la comparación de medias entre el estudio basal (media 11,26; DE: ±4,88) y el final (media 10,92; DE ± 4,76) no mostró diferencias significativas.

Un hallazgo importante fue la disminución de la frecuencia de aparición de las contracturas musculares dolorosas en 10 casos (52,63 %) al finalizar el estudio. Ocho casos (42,11 %) dejaron de experimentar estas contracturas, mientras que 5 pacientes (26,3 %) reportaron reducción del dolor que causaban las mismas.

Eventos adversos

Durante el estudio no se registraron eventos adversos.

DISCUSIÓN

Neuropatía periférica

La administración del COMPVIT-B a la dosis establecida produjo cambios en los potenciales sensitivos de los nervios estudiados, tales como incremento de las

amplitudes y velocidades de conducción, así como reducción de las latencias, sin normalizarse. Estos resultados sugieren una tendencia al enlentecimiento o estabilización de la progresión de la neuropatía periférica sensitiva en pacientes con SCA2.

La respuesta fue más favorable en el nervio sural, donde se modificaron significativamente todas las variables, a diferencia del mediano. En este último la mejoría se constató solo en la amplitud de los potenciales. Estudios previos hacen referencia a un deterioro mayor en los reflejos osteotendinosos de los miembros superiores, dado por una arreflexia precoz.^{19,20} Pudiera obedecer a una vulnerabilidad selectiva para la degeneración neuronal de las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal de la intumescencia cervical. De hecho, en un estudio longitudinal de 20 años realizado por Velázquez y colaboradores se demostró que las alteraciones de los potenciales sensitivos de nervio mediano aparecen hasta 4 años antes que las alteraciones del nervio sural con una tendencia a progresar más rápido.⁶

Nuestros resultados confirman estudios previos obtenidos de otros investigadores en relación con el efecto positivo de las vitaminas del complejo B sobre la neuropatía periférica. Se conoce que estas vitaminas intervienen en la regeneración de la membrana axónica, lo que explica la recuperación parcial de la amplitud de los potenciales sensitivos en el nervio sural. A su vez, el complejo vitamínico B participa en la formación de la vaina de mielina y en el mantenimiento del medio interno neuronal, necesario para generar los potenciales de acción y permitir su transmisión y sinapsis lo cual sustenta la mejoría de la latencia sensitiva.²¹⁻²³

Alteraciones de las vías aferentes largas

La disfunción del sistema dorsal-lemniscal, en su porción central, no se modificó al final del tratamiento. Solo se encontró una mejoría de la latencia del punto de Erb, el cual es un componente originado en el plexo braquial. Por tanto su respuesta favorable obedece a que es un componente periférico, con una expresión funcional similar a los mismos mecanismos relacionado con la los parámetros de la conducción nerviosa periférica.

Evaluación clínica (SARA)

Los pacientes incluidos en este estudio se encontraban en un estadio ligero de la enfermedad, con una puntuación total de la escala SARA de 11 puntos, (de un total de 40). El tiempo de evolución promedio de 7 años y la expansión del trinucleótido de CAG promedio de 38 repeticiones, sugieren que en estos pacientes, el proceso neurodegenerativo es de ligera intensidad.

Esto pudiera justificar que la respuesta terapéutica fuera favorable para la neuropatía periférica en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, el puntaje de la escala SARA no se modificó al final del tratamiento. Debe destacarse que esta escala cambia aproximadamente 1,28 puntos cada año²⁴ lo que sugiere que las intervenciones terapéuticas deben ser prolongadas si se quiere modificar los parámetros del síndrome cerebeloso.

Contracturas musculares dolorosas

Las contracturas musculares dolorosas (cramps) constituyen un síntoma habitual en los enfermos de SCA2.² Aparecen desde los estadios presintomáticos,^{25,26} y en los

enfermos tienen una frecuencia de presentación de un 87,5 %. Su patogénesis no está bien definida, pero se supone un origen neurogénico dado por una hiperexcitabilidad de las motoneuronas superiores o inferiores.^{27,28} Un hallazgo de esta investigación fue la reducción significativa de la frecuencia de aparición de las contracturas musculares dolorosas, lo que pudiera estar relacionado con la mejoría de la neuropatía periférica. Esto pudiera estar asociado a la conexión metabólica existente entre estas vitaminas, y los beneficios del efecto terapéutico en patologías como neuropatías subyacentes de otros padecimientos de carácter primario como la ataxia SCA2.

El presente estudio identifica una nueva opción terapéutica sintomática en la SCA2, lo que reduce las principales manifestaciones de la neuropatía periférica y a la vez brinda evidencias novedosas sobre las bases fisiopatológicas y el manejo clínico de las contracturas musculares dolorosas en la SCA2. Estos hallazgos justifican la realización de un estudio más amplio para evaluar con mayor precisión las potencialidades del Compvit B® en el tratamiento de los pacientes de esta entidad neurodegenerativa y en portadores de la mutación, los que desarrollan estas manifestaciones muchos antes de debutar con la ataxia.^{25,26}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pulst MS, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nature Genet.* 1996;14:269-76.
2. Velázquez-Pérez L, Roberto Rodríguez-Labrada, Julio Cesar García-Rodríguez, Luis Enrique Almaguer-Mederos, Tania Cruz-Mariño, José Miguel Laffita-Mesa. A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. *Cerebellum* 10:184-198, 2011.
3. Velázquez Pérez L, Cruz GS, Santos Falcón N, Almaguer Mederos L, Escalona Batallan K, Rodriguez Labrada R, et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett.* 2009;454(2):157-60.
4. Klockgether T. Ataxias. In: Goetz C.G. ,editor. *Textbook of clinical neurology*, vol 1. Toronto: Saunder. 2007. p. 741-757.
5. Velazquez Perez L, Sanchez Cruz G, Canales Ochoa N, Rodriguez Labrada R, Rodriguez Diaz J, Almaguer Mederos L, et al. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci.* 2007; 263:158-64.
6. Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Sanchez-Cruz G, Fernandez-Ruiz J, Montero JM, et al. Progression markers of Spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. *J Neurol Sci.* 2010;290:22-6.
7. Underwood BR, Rubinsztein DC. Spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions: a review of therapeutic strategies. *Cerebellum.* 2008;7:215-21.
8. Konings EJ. Water soluble vitamins. *Committee on Food Nutrition* 2006;89(1):285-8.

9. Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol* 2008;28(7):929-31.
10. Fernstrom J. Can nutrient supplements modify brain function? *Am. J. Clin. Nutr.* 71 Suppl ., 2000; 1669-73.
11. González-Gross M, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2001;86(3):313-21.
12. Mckenna MC, Rolf G, Sonnewald U, Waagepetersen HS. Molecular, Cellular and Medical Aspects, Energy Metabolism Brain. *Basic Neurochemistry* . 7th Ed. ed. 2006. p. 537-51.
13. Nigthingale LM, Paviour CD. Nutritional optic and peripheral neuropathy. *Cases,J* 2009;2:7762.
14. Shy ME. Peripheral neuropathies. In: Cecil Textbook of Medicine. Goldman L, Ausiello D, editors. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 445.
15. González G O.T, Canal RJ, Francis TL, Vazquez BE. Estabilidad del producto farmacéutico Compvit-B. *Revista Cubana de Farmacia* 2011; 45 (4);505-14.
16. Denny-Brown D, David MD, Tyler HR. Handbook of neurological examination and case recording. Harvard: Harvard University Press, 1982.
17. 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.
18. Almaguer Mederos L, Santos Falcon N, Rodríguez Almira Y, Gonzalez Zaldíva Y, Martínez Gongora E, Paneque Herrera MP, et al. Estimation of age at onset in Spinocerebellar ataxia type 2 cuban patients by survival analysis. *Clin genet* , 2010; 78(2):169-74.
19. Velázquez L, Medina E, Alvarez A, Santos ., García R., Oliveros N, Paneque M. Estudio clínico-electrofisiológico en 70 enfermos con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. *Rev Neurol* 2000; 30(2):109-115
20. Crum BA, Josephs A. Varied electrophysiologic patterns in spinocerebellar ataxia type 2. *Eur J Neurol* 2006, 13:194-97.
21. Rosenfeld , J.; Ellis , A. Nutrition and Dietary Supplements in Motor Neuron Disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 200819(3):573-9.
22. Roman GC. An epidemic in Cuba of optic neuropathy, sensorineural deafness, peripheral sensory neuropathy and dorsolateral myeloneuropathy. *Neurol Sci* 1994;127:11-28.
23. Urban PP, Wellach I, Faiss S, Layer P, Rozenkranz T, Knop K, et al. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B₆ deficiency under duodopa therapy. *Mov Disord* 2010;25(11):1748-52.
24. Schmitz-Hubsch, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*. 2010;74(8):678-84

25. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Cruz-Rivas EM, Fernández-Ruiz J, Vaca-Palomares I, Lilia-Campins J, et al. Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum*. 2014; 13(5):568-79.

26. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Montero JM, Sánchez-Cruz G, Aguilera-Rodríguez R, et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2014; 13(5): 482-9.

27. Janko M, Trontelj JV, Gersak K. Fasciculations in motor neuron disease: discharge rate reflects extent and regency of collateral sprouting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1375-81.

28. Kanai K, Kuwabara S, Arai K, Sung JY, Ogawara K and Hattori Y. Muscle cramp in Machado-Joseph disease. Altered motor axonal excitability properties and mexiletine treatment. *Brain*. 2003, 126, 965-73.

Recibido: 10 de mayo de 2013.

Aceptado: 9 de junio de 2013.

Dr. Luis Velázquez-Pérez. Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba. velazq63@gmail.com