

Evaluación preliminar del efecto del Compvit-B sobre procesos de memoria y aprendizaje en pacientes con SCA2

Preliminary evaluation of the effect of Compvit-B on memory and learning processes in patients with SCA2

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

^I Centro de Investigación y rehabilitación de la Ataxia de Holguín. 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 que alcanza las mayores tasas de prevalencia e incidencia en Holguín, Cuba. Una de las principales manifestaciones clínicas de estos pacientes son los trastornos cognitivos, expresados fundamentalmente como déficits frontoexecutivos y de la memoria.

Objetivo: evaluar el efecto del tratamiento con vitaminas del Complejo B sobre las funciones cognitivas, en pacientes cubanos con SCA2.

Métodos: se incluyeron 20 pacientes en una investigación de intervención clínica, empleando COMPVIT-B, durante 3 meses. Se evaluaron parámetros clínicos, como la escala SARA y cognitivos como el test de Stroop, el test de Fluencia verbal fonológica y el test de memoria verbal. Todos los estudios se realizaron antes y después del tratamiento.

Resultados: el estudio de las funciones frontoexecutivas reveló un aumento significativo del número de palabras mencionadas en el test de fluencia verbal fonológica, al terminar el estudio. Sin embargo, el test de Stroop no mostró cambios significativos. En relación al test de memoria verbal, se obtuvo un aumento del número de palabras recordadas en el primer ensayo, así como reducción del número de ensayos requeridos para recordar todas las palabras. La puntuación de la escala SARA no cambió significativamente.

Conclusiones: el presente trabajo constituye una evidencia adicional en favor del uso terapéutico y neuroprotector de las vitaminas del complejo B e identifica una nueva opción de tratamiento sintomatológico para los enfermos con SCA2, lo que incide positivamente en el mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.

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 neurodegenerative disease with the highest prevalence and incidence rates in the province of Holguín, Cuba. One of its main clinical manifestations is cognitive disorders, fundamentally expressed as frontal-executive and memory deficits.

Objective: evaluate the effect of B-complex vitamins on cognitive functions in Cuban patients with SCA2.

Methods: twenty patients were included in a clinical intervention study based on the use of Compvit-B for 3 months. An evaluation was conducted of clinical parameters such as the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), and cognitive parameters like the Stroop test, the phonological verbal fluency test and the verbal memory test. All the studies were conducted before and after the treatment.

Results: the study of frontal-executive functions revealed a significant increase in the number of words mentioned in the phonological verbal fluency test at the end of the study. However, the Stroop test did not show any significant change. The verbal memory test showed an increase in the number of words recalled in the first assay, and a reduction in the number of assays required to recall all the words. Scores on the SARA did not change significantly.

Conclusions: the paper provides additional evidence in support of the therapeutic and neuroprotective use of B-complex vitamins and presents a new option of symptomatic treatment for patients with SCA2, which will lead to an improvement in their quality of life.

Key words: 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, del inglés spinocerebellar ataxia type 2) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante, causada por el incremento del número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen ATXN2.¹ La enfermedad se caracteriza por múltiples manifestaciones de un síndrome cerebeloso, tales como ataxia progresiva de la marcha, dismetría, disartria cerebelosa y adiadococinesia. Adicionalmente, los pacientes muestran un enlentecimiento severo de los movimientos oculares sacádicos, neuropatía periférica sensitiva, trastornos del sueño y disfunción cognitiva.²

La SCA2 alcanza las mayores tasas de prevalencia e incidencia en Holguín Cuba, donde existe una tasa de mutación por encima de 180 casos por 100 000 habitantes.^{3;4} Hasta este momento, no se cuenta con un tratamiento efectivo que modifique el curso progresivo de la SCA2, aunque se están realizando numerosos esfuerzos encaminados a la identificación de blancos terapéuticos y las consiguientes estrategias de intervención.⁵

La alteración de las funciones cognitivas es una manifestación frecuente de los pacientes con SCA2, con una frecuencia de presentación cercana al 80 %. Entre las funciones que más se afectan están las frontoejecutivas, la memoria, la concentración y la atención. Se reporta que aproximadamente el 25 % de los casos puede alcanzar un estado de demencia subcortical.^{6;7} Estas alteraciones han sido poco estudiadas desde el punto de vista terapéutico; el desarrollo de un programa integral de neurorrehabilitación⁸ y la administración de sulfato de cinc mostraron un efecto positivo sobre la disfunción cognitiva en pacientes cubanos.⁹

Desde hace varios años se conoce que las vitaminas del complejo B son efectivas en el tratamiento de las funciones cognitivas dada su capacidad de favorecer la síntesis de neurotransmisores y de sustratos metabólicos implicados en estas funciones.^{10;11}

Compvit-B es un medicamento de factura nacional, compuesto por altas dosis de las vitaminas B1, B6 y B12¹² que ha mostrado incidir positivamente en procesos de memoria espacial y aprendizaje en modelos experimentales de ratas jóvenes y neonatas.¹³

Teniendo esto en cuenta, se estudió su efecto sobre las funciones cognitivas en pacientes con SCA2, en estadio ligero. Su efecto antineurítico fue previamente demostrado en esta misma población de pacientes con SCA.¹⁴

MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizó una investigación prospectiva de intervención clínica, en 20 enfermos de SCA2, en estadio I (Ataxia ligera) de la enfermedad. La investigación se desarrolló en el Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias (CIRAH), Holguín, durante el año 2010.

Sujetos estudiados

Se incluyeron 20 pacientes (10 masculinos, 10 femeninos) con diagnóstico clínico y molecular de SCA2 en estadio ligero, con signos de alteraciones neurocognitiva y neuropatía periférica. 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.

La edad promedio (\pm DE) de los pacientes incluidos fue de 44,32 (\pm 12,43) años, con un rango entre 26 y 67 años. La edad de inicio varió entre 19 y 63 años con una media de 36,95 \pm 11,12 años. El tiempo de evolución de la enfermedad estuvo entre

1 y 23 años, con una media de $7,42 \pm 5,53$. El tamaño promedio de la mutación fue de $38,79 \pm 2,55$, con un rango de valores entre 36 y 44 repeticiones de CAG.

Protocolo terapéutico y dosis empleada

Los pacientes se sometieron a un protocolo terapéutico mediante la administración intramuscular del COMPVIT B durante 12 semanas. En las primeras 4 semanas de tratamiento los individuos recibieron dos bulbos semanales de COMPVIT B intramuscular (lunes y viernes). A partir de la 5ta 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 otro tipo de tratamiento farmacológico.

Evaluaciones realizadas

Todos los sujetos fueron evaluados una semana antes del tratamiento y una semana después del mismo. Estas evaluaciones incluyeron un examen neurológico general y una batería de evaluación neurocognitiva.

Evaluación neurológica

Se aplicó un examen neurológico según los criterios establecidos por la Clínica Mayo¹⁵ además se aplicó la escala para la estimación y cuantificación de la ataxia (SARA, del inglés: scale for the assessment and rating of ataxia).¹⁶

Evaluación neurocognitiva

Se aplicó una batería de estudios neurocognitivos para la evaluación de la memoria y las funciones frontoexecutivas.

Memoria

Test de memoria verbal evocada: A cada paciente se le presentó una lista de 10 palabras de uso común y se les pidió recordar la mayoría posible de palabras de manera inmediata. Este ensayo se repitió hasta que los sujetos pudieron recordar toda la lista de palabras hasta un máximo de 10 ensayos. Veinte minutos después del último ensayo de memoria inmediata se realizó un único ensayo de memoria evocada. Se cuantificó el número de palabras en el primer ensayo de memoria inmediata, el número de ensayos necesarios para recordar todas las palabras, el número de palabras recordadas a los 20 minutos y el número total de intrusiones en cualquier ensayo.¹⁷

Funciones frontoexecutivas

Test de Stroop. El test consta de tres fases o tareas. En la primera se le pidió a cada sujeto leer en voz alta y lo más rápidamente posible una lista de nombres de colores (rojo, verde, amarillo y azul) impresos en tinta negra. En la segunda fase el sujeto debió nombrar el color en que están impresos una serie de estímulos sin valor lingüístico. La tercera fase (tarea de interferencia) consistió en las palabras de la

primera lámina impresas en los colores de la segunda, de forma que en ningún caso coincide el color de la tinta con el significado de la palabra. En este caso se le pidió a cada sujeto que nombrara el color de la tinta, omitiendo la palabra impresa. En cada fase se cuantificó el número de errores y el tiempo requerido para cumplimentar la tarea. En el caso de la tarea de interferencia se consideró el tiempo corregido de ejecución, para lo cual se restó la duración de la fase inicial del tiempo absoluto en que realizó la tarea de interferencia.¹⁸

Test de fluencia verbal fonológica. Se le ordenó al paciente que encuentre palabras dentro de su vocabulario que comiencen por F, A y S, en un lapso de un minuto para cada letra. Los sujetos no debían mencionar nombre propios, repetir alguna palabra, ni decir palabras derivadas de otras ya mencionadas. Se cuantificaron las respuestas correctas.¹⁹

Evaluación molecular

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

Análisis estadístico

Se analizó la estadística descriptiva de las variables estudiadas. Las comparaciones de medias de las variables, antes y después del estudio se realizaron a través de un test t-Student, con un nivel de significación estadística de $p > 0,05$. Se realizó análisis de correlación de Spearman entre variables clínicas, moleculares y/o cognitivas. Todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico "Statistica for Windows" (versión 6.1, USA, 2003).

RESULTADOS

Evaluación neurológica

Todos los sujetos evaluados mostraron un síndrome cerebeloso caracterizado por trastornos de la marcha, disimetría, disartria cerebelosa y adiadococinesia. El 100 % de los casos tuvieron movimientos oculares sacádicos enlentecidos y mostraron arreflexia osteotendinosa. El número de repeticiones de CAG mostró una correlación significativa con la edad de inicio de los síntomas ($r=-0,49$; $p=0,03$).

La evaluación de la función cerebelosa a través de la escala SARA no mostró cambios significativos entre el estudio basal ($11,26 \pm 4,88$) y el final ($10,92 \pm 4,76$); $p=0,120$; $t=1,63$. El cambio de puntuación promedio fue de 0,37 puntos ($\pm 0,91$), con un rango de -1 a 2,5. Solo 3 (15,79%) casos mostraron un incremento de la puntuación de la escala SARA.

Estudio de las funciones cognitivas

El análisis del test de memoria verbal muestra un incremento significativo del número de palabras recordadas en el primer ensayo del test al final del estudio, lo que se acompañó por una reducción del número de ensayos requeridos para recordar el

mayor número de palabras de la lista. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el número de palabras recordadas a los 20 minutos de aplicar el test (tabla). Todos los casos mostraron mejoría en cualquiera de estas variables: 13 (65 %) individuos incrementaron el número de palabras en el primer ensayo, mientras que 15 (75 %) disminuyeron el número de ensayos requeridos para recordar todas las palabras.

En el caso del test de Stroop, no se observaron cambios significativos al finalizar la investigación, ni para el tiempo de ejecución, ni el número de errores. Sin embargo, los pacientes mostraron un incremento marcado del número de aciertos en el test de fluencia verbal (tabla). El 75 % de los pacientes (15 casos) mostró una mejoría en el desempeño de este test, mientras que solo el 20 % (4 casos) empeoró en la ejecución del mismo ($X^2=12,71$; $p=0,004$).

Tabla. Evaluación cognitiva. Comparación de medias entre los estudios inicial y final

Ensayos	Variables	Inicial	Final	t	p
	Palabras 1 ^{er} ensayo	5,84 ± 1,98	7,21±1,90	-3,06	0,007
Memoria verbal	Número de ensayos	4,84 ± 2,71	3,37±2,29	3,68	0,002
	Palabras 20 min	9,11 ± 1,70	9,79±0,92	-1,95	0,067
Stroop (tarea de conflicto)	Tiempo (s)	83,47 ±24,20	85,42±34,61	-0,35	0,728
	Errores	3,79 ± 4,09	3,68±3,70	0,15	0,882
FAS fonológico	Respuestas correctas	7,60 ± 3,75	9,18±4,64	-2,96	0,008

Eventos adversos

Durante el estudio no se registraron eventos adversos.

DISCUSIÓN

Este es el primer reporte que evidencia la efectividad de la vitaminoterapia sobre las alteraciones cognitivas en pacientes con SCA2 u otras formas de ataxias hereditarias. En este, demostramos que la aplicación del COMPVIT-B, durante 3 meses en estos pacientes, no solo mejora los síntomas signos de la neuropatía periférica¹⁴ sino que además produce una recuperación parcial de las funciones frontoexecutivas relacionadas con la capacidad de organización y almacenamiento de la información, así como la memoria verbal.

Estos resultados se fundamentan en trabajos de autores que describen los efectos positivos de la suplementación vitamínica, especialmente las vitaminas, B1, B6, B12, y ácido fólico sobre el rendimiento, la memoria, la velocidad y habilidad de procesar información para el habla o la comunicación verbal.^{20;21} De modo general existe una positiva correspondencia entre la suplementación con las vitaminas del grupo B y la

mejora de la retención escolar, recuperación de funciones cognitivas y verbales.^{22:23} Estudios previos demostraron que la aplicación de suplementación con vitamina B12 y ácido fólico, es capaz de incrementar el rendimiento intelectual en una población de adultos mayores de 80 años.²⁴

A nivel celular, existen evidencias experimentales de que la suplementación con vitamina B12 incrementa la actividad de la enzima proteincinasa y mejora la composición lipídica en el cerebro, mejorando la síntesis de neurotransmisores y de sustratos metabólicos que permiten mejorar los procesos de memoria y aprendizaje.^{23:25} El estudio de modelos experimentales tratados con COMPVIT-B, ha mostrado una mejoría notable de los procesos de memoria y aprendizaje,²⁶ lo que reafirma la eficacia que tienen las vitaminas del complejo B para tratar los trastornos cognitivos.

Los mecanismos por los cuales se producen los efectos benéficos del COMPVIT-B sobre las funciones cognitivas en pacientes SCA2 están posiblemente relacionadas con el vínculo metabólico que existe entre las vitaminas que componen el COMPVIT-B, y la extensión del proceso neurodegenerativo a que están sometidos los enfermos. Las vitaminas B1, B6 y B12 potencian la síntesis de enzimas, proteínas y otras sustancias que permiten mejorar la eficiencia de las cascadas metabólicas que participan en los procesos de memoria y aprendizaje.^{11:27} Esta es la razón por la que estas vitaminas se emplean en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, con problemas afectivos, autismo, ansiedad y depresión.^{28:29}

En este sentido se considera que la alteración de las funciones frontoexecutivas en este grupo de individuos, obedece a la atrofia y degeneración del lóbulo frontal y otras estructuras subcorticales relacionados con las funciones cognitivas, como los ganglios basales y el cerebelo.³⁰ En la neurología restaurativa, los factores tróficos, nutracéuticos y dietéticos son elementos que pueden estimular y modular los procesos neuroplásticos.³¹ Las vitaminas, que pudieran considerarse uno de ellos, ejercen sus efectos a través de los receptores de las membranas que conectan con diferentes cascadas moleculares intracelulares como la proteincinasa C, entre otras, capaces de modificar la expresión génica y la síntesis de proteínas, que a su vez, las capacita para inducir o modular los procesos de neuroplasticidad por crecimiento o funcional. Por tanto, la recuperación de una parte de estas funciones puede ser reflejo de una acción neuroprotectora de las vitaminas B sobre estas neuronas. De igual forma, la mejora de la memoria verbal se puede explicar como un efecto neuro-restaurador de las vitaminas del complejo B sobre el sistema colinérgico de cerebro anterior y/o sobre la amígdala y el hipocampo, dos estructuras nerviosas donde se expresa mayoritariamente la ataxina 2.³²

Sin embargo, se requieren otros estudios más específicos para conocer los mecanismos celulares que permiten los resultados satisfactorios de las vitaminas sobre las funciones cognitivas en pacientes con SCA2. A pesar de esto este trabajo constituye una evidencia adicional en favor del uso terapéutico y neuroprotector de las vitaminas B1, B6 y B12 e identifica una nueva opción de tratamiento sintomatológico para los enfermos con SCA2, lo que incide positivamente en el mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pulst MS, Nechiporuk A, Nechiporut T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cender I, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14(69):276.

2. Orozco DG, Estrada R, Perry T, Araña J, Fernandez R. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989;93:37-50.
3. Velazquez-P L, Labrada R, Hans-Joachim F, Auburger G. Spinocerebellar Ataxia type 2. In: Gazulla J, editor. *Spinocerebellar Ataxias*. Rijeka: Intech; 2012;(77):102.
4. Velazquez PL, Cruz GS, Santos FN, Almaguer LE, Escalona K, Rodríguez R. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett* 2009;454(2):157-60.
5. Velazquez-Perez L, Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laffita-Mesa JM. *Cerebellum* 2011;10:184-98.
6. Bürk K, Globas C, Bosch S, Graber S, Abele M, Brice A. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain* 1999;122(769):777.
7. Storey E, Forrest SM, Shaw JH, Mitchel P, Gardner RJ. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction. *Arch Neurol* 1999;56:43-50.
8. Rodríguez-Díaz JC, Velazquez-Perez L, Sanchez-Cruz G, Almaguer LE, Almaguer GD, Fernandez JC, et al. Evaluation of Neurological Restoration in patients with Spinocerebellar Ataxia type 2. *Plast & Rest Neurol* 2008;7(1):13-8.
9. Velazquez-P L, Rodriguez-Chanfrau J, Rodriguez-García JC, Sanchez-Cruz G, Aguilera-Rodríguez R, Rodríguez-Labrada R. Oral Zinc Sulphate Supplementation for Six Months in SCA2 Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurochem Res* 2011;36:1793-800.
10. Hung MC, Shibashaki K, Yoshida R. Learning behaviour and cerebral protein kinase C, antioxidant status, lipid composition in senescence-accelerated mouse: influence of a phosphatidylcholine- vitamin B12 effect. *Br J Nutr* 2012;86(2):163-71.
11. Rosenfield J, Ellis A. Nutrition and dietary supplements in motor neuron disease. *Phys Med: Rehab Clin USA* 2008;19(3):573-6.
12. González GO, Canal RJ, Francis TL, Vazquez BE. Estabilidad del producto farmacéutico Compvit-B. *Revista Cubana de Farmacia* 2011;45(4):505-14.
13. Bonilla O, Angelica R, Bonilla R, Francis TL, González G O. Efectos del COMPVIT-B® sobre la memoria y el aprendizaje espacial y la actividad motora en ratas Wistar neonatas. *Revista Tumbaga* 2008;3:81-91.
14. Velazquez-Perez L, González-Gay OT, Rodríguez-Labrada R. Evaluación del efecto del Compvit-B sobre la neuropatía periférica en pacientes con SCA2 en estadio ligero de la enfermedad. *Revista Cubana de Inv Biomédicas*. De Próxima aparición 2014.
15. Denny BD. *Handbook of neurological examination and case recording*. 3rd edition ed. Cambridge: Ma Harvard; 1960.
16. Schmitz-Hubsch T, du Montoel ST, Baliko L, Berciano J, Boech S, Depondt C. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66(11):1717-20.

17. Channon S, Daum I, Polkey CE. The effect of categorization on verbal memory after temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1989;27:777-85.
18. Spreen O, Strauss EA. *Compendium of Neuropsychological Tests: Administration Norms, and Commentary*. New York, NY: Oxford University Press; 1991.
19. Spreen O, Benton AL. *Neurosensory center comprehensive examination for aphasia (NCCA)*. Neuropsychology Laboratory; 1969.
20. Chan A, Remington R, Kotyla E, Lepoc A. A Vitamin/nutriceutical formulation improves memory and cognitive performance in community-duelling adults without dementia. *J Nutr Health Aging* 2010; 14(3):224-30.
21. Kumar MV, Rajagopalan S. Multiple micronutrient fortification of salt and its effect on cognition in Chennai school children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16(3):505-11.
22. Brenner A. The effects of megadoses of selected B complex vitamins on children with hyperkinesia: controlled studies with long-term follow-up. *J Learn Disabile* 1982; 15:258-64.
23. Castro GM, Novo RM, Gómez LC, Puñal J. Efecto neuroprotector de los factores dietéticos pre y perinatales sobre el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2007;44(3): 1-10.
24. Pita G, Macías C, Pérez A, Rebozo J, Serrano G. Evaluación nutricional de ancianos en un consultorio del médico de la familia. *Rev Cub Aliment Nutr* 1999; 13(2): 91-1999;13(2):91-7.
25. Selhub J, Troen A, Rosenberg IH. B vitamins and the aging brain. *Nutr Rev* 2010;68(Suppl 2): S112-8. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00346.x.
26. González GO, Almaguer MW, Ramírez FM, Vallejo MA, Bergado RJ. Efectos del tratamiento con Compvit B, ácido orótico o la combinación de ambos sobre la recuperación de la memoria espacial en ratas con lesión de fimbriafornix. *Revista Cubana de Inv Biomédicas* 2011;30(2):194-207.
27. Kennedy O, Veasey R, Watson A, Dood F, Jones E. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;1(1):55-78.
28. Lemer V, Miodownik C, Kaptson A, Cohen H. Vitamin B6 as add-on treatment in chronic schizophrenic and schizoaffective patients a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(1):54-8.
29. Lemer V, Kanensky M, Dwoltzky T, Kamin R, Modownik C. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr* 2006;25(1):60-7.
30. Estrada R, Galarraga J, Orozco G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies characterize it as an olivo-ponto-cerebellar atrophy (OPCA) plus. *Acta Neuropathol* 1999;97:306-10.
31. Bergado JA, Almaguer W. Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. *Revista Neurol* 2000;31:1074-95.

32. Huyn DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst MS. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 1999; 45:232-41.

Recibido: 4 de abril de 2013.

Aceptado: 7 de mayo de 2013.

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