

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPUS LEÓN
PROGRAMA DE LICENCIATURA EN PSICOLOGÍA

**PERFIL COGNITIVO DE PERSONAS DIAGNOSTICADAS CON
ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 10**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

DIANA LAURA TORRES VENCES

DIRECTOR

DR. LUIS FELIPE GARCÍA Y BARRAGÁN
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CODIRECTOR

DR. JUAN FERNÁNDEZ RUIZ
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

COMITÉ:

DR. CHRISTIAN ENRIQUE CRUZ TORRES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA
DRA. CAROLINA VILLADA RODRIGUEZ
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA

LEÓN, GUANAJUATO; MÉXICO; 2020

Reconocimiento

Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Neuropsicología Básica adscrito al Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por medio de los recursos otorgados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con clave A1-S-10669 y de los proyectos UNAM DGAPA-PAPIIT No. IN22019.

Agradecimiento

A mi madre, Oralia, por creer en mí y en mis proyectos, por su apoyo incondicional, por su paciencia y su inmenso cariño. Por todas sus enseñanzas que me motivan a ser mejor persona.

A todos los pacientes y sus familiares, por su confianza en este proyecto y porque incluso compartieron su experiencia personal al vivir con ataxia espinocerebelosa. También a todos los voluntarios que me compartieron de su tiempo para participar en las evaluaciones. A todos por su disposición de ayudar en esta investigación que busca contribuir en el entendimiento de la ataxia espinocerebelosa.

Al equipo del laboratorio de Neuropsicología en la Facultad de Medicina de la UNAM, por aceptarme a formar parte de su equipo y por apoyarme en todo lo que necesité durante el proceso de la investigación, desde el inicio pensé que había tenido la fortuna de conocer personas muy amables, entregadas con su trabajo y siempre dispuestos a dar lo mejor de sí mismos, especialmente a Rosalinda Diaz por acompañarme en los viajes que realizamos dentro de la Ciudad de México y fuera de ella, por preocuparse por mi bienestar, por brindarme las condiciones necesarias para sacar adelante este trabajo, sin duda su trabajo y dedicación han sido una pieza clave del laboratorio, y un ejemplo para mí. A la Mtra. Amanda Chirino, por todo el tiempo que compartió conmigo orientándome en mis dudas, por su amabilidad y paciencia, por su empatía, por las risas, porque es una de las personas que me ha enseñado que cuando amas lo que haces eres capaz de compartir mejor tus conocimientos.

A mis tutores el Dr. Luis Felipe García, y el Dr. Juan Fernández, así como a los miembros del comité que revisó esta tesis, al Dr. Christian Cruz y a la Dra. Carolina Villada, por sus valiosos comentarios y aportaciones.

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen | 1 |
| Capítulo 1. Las ataxias espinocerebelosas | 2 |
| 1.1 Definición..... | 2 |
| 1.2 Clasificación..... | 3 |
| 1.3 Descripción genotípica..... | 6 |
| 1.4 Descripción fenotípica..... | 10 |
| 1.4.1 Correlato neurológico..... | 12 |
| 1.4.2 Perfil cognitivo de los tipos más comunes de ataxias espinocerebelosa | 15 |
| 1.5 Epidemiología | 19 |
| 1.6 Tratamiento y pronóstico | 21 |
| Capítulo 2. Ataxia espinocerebelosa tipo 10 | 23 |
| 2.1 Descripción genotípica..... | 23 |
| 2.2 Descripción fenotípica..... | 24 |
| 2.2.1 Perfil cognitivo..... | 25 |
| 2.2.2 Correlato neurológico..... | 26 |
| 2.3 Epidemiología | 27 |
| 3. Método | 31 |
| 3.1 Planteamiento del problema | 29 |
| 3.2 Objetivos | 31 |
| 3.3 Hipótesis..... | 33 |
| 3.4 Diseño | 33 |
| 3.5 Variables | 33 |
| 3.6 Participantes | 34 |
| 3.7 Instrumentos de evaluación..... | 36 |
| a) Cuestionario de datos personales e historia clínica | 36 |
| b) Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)®..... | 36 |
| c) Pruebas de tipo verbal | 46 |
| d) Montreal Cognitive Assesment (MoCA) | 49 |
| e) Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) | 50 |
| f) Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)..... | 51 |
| 3.8 Procedimiento | 52 |

| | |
|--|----|
| 3.9 Análisis estadístico..... | 52 |
| 4. Resultados | 54 |
| 4.1 Datos clínicos y sociodemográficos..... | 54 |
| 4.2 Resultados de la batería de pruebas CANTAB | 56 |
| Función ejecutiva | 59 |
| Memoria | 69 |
| Aprendizaje | 75 |
| 4.3 Resultados de las pruebas de tipo verbal..... | 76 |
| 4.4 Resultado de las pruebas de asociación..... | 79 |
| 5. Discusión | 81 |
| 6. Conclusiones | 96 |
| 7. Referencias | 97 |

Resumen

La ataxia espinocerebelosa tipo 10 (AEC10) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria, cuyo progreso deriva en la pérdida de autonomía en las actividades cotidianas causando gran afectación en la calidad de vida. Se debe a la mutación en el cromosoma 22 que contiene una repetición anormal de pentanucleótidos ATTCT. En el ámbito de las ataxias espinocerebelosas, la AEC10 es una de las más comunes en México, junto con el tipo 2 y tipo 7, siendo incluso los primeros casos reportados a nivel mundial. El descubrimiento de la AEC10 es relativamente nuevo, a inicios del presente siglo, por lo tanto, la investigación en torno a su perfil cognitivo es escasa. El objetivo del presente trabajo fue investigar cuál es el perfil cognitivo de un grupo de pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 10 mediante el uso de una exhaustiva evaluación neuropsicológica principalmente de los dominios de las funciones ejecutivas, la memoria y el aprendizaje. Esto se hizo a partir de la comparación de los puntajes obtenidos entre 17 participantes diagnosticados genéticamente con la enfermedad contra un grupo control homologado conformado por 17 participantes sin la enfermedad. Como resultados se encontraron deficiencias en el desempeño de las funciones ejecutivas como la estrategia y el cambio atencional, así como alteraciones en la memoria. No se encontró relación entre la evaluación neuropsicológica y las variables clínicas como edad de inicio de la enfermedad, el tiempo de duración y el nivel de deterioro motor.

Palabras clave: Ataxia espinocerebelosa tipo 10, perfil cognitivo, fluidez verbal, atención, aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas.

Capítulo 1

Las ataxias espinocerebelosas

1.1 Definición

Se dice que Hipócrates, en la antigua Grecia, fue una de las primeras personas que utilizó el término “ataxia” para referirse a una enfermedad que es “prolongada”. No fue hasta 1863 con Nicolás Friedreich que se hizo una descripción más detallada sobre la enfermedad calificándola como una “enfermedad familiar, duradera y progresiva” al notar que la expresaban algunos grupos de familias que habitaban Heidelberg, en Alemania. A partir del siglo XIX se sabe que la ataxia cerebelosa es uno de los trastornos motores más comúnmente asociado con alteraciones neurológicas. Su progresión es lenta e invalidante, alcanzando afectaciones en el ámbito personal, social y laboral, y disminuyendo la calidad de vida no solo de quien la posee sino del cuidador a cargo (Martínez et al., 2013).

Partiendo de una definición etimológica, la palabra ataxia está compuesta del prefijo α/ a - (sin) y - $\tau\alpha\chi\iota\varsigma$ / taxis (ordenación), es decir, la palabra ataxia significa “desorden”, y de acuerdo con el contexto de la fisiología, puede entenderse como “desorden del movimiento” (Anders et al., 2001).

Profundizando más en el término dentro de la literatura médica, la ataxia espinocerebelosa, es definida como una enfermedad neurodegenerativa, hereditaria y progresiva (Schöls et al., 2004). También existe quienes puntualizan que la ataxia no debe entenderse como la enfermedad en sí misma, sino como un síntoma que acompaña a un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan una porción particular del encéfalo en este caso al cerebelo (Beltrán et al., 2015). El termino ataxia espinocerebelosa, se debe a que

la causa anatómico-patológica de la enfermedad es la degeneración del cerebelo, así como por sus vías aferentes y eferentes (Schöls et al., 2004) .

1.2 Clasificación

En términos generales, existen dos grandes grupos de ataxias: las adquiridas y las congénitas. Una ataxia adquirida puede deberse a una intoxicación alcohólica, un tumor, desnutrición prolongada o un infarto cerebeloso (Beltrán et al., 2015). Dentro de este grupo de ataxias adquiridas se encuentran los subtipos: sintomático e idiopático (Tabla 1). En cuanto al segundo grupo de ataxias, las congénitas, se encuentran otros subtipos de ataxias clasificadas de acuerdo con sus mecanismos mutágenos, estas son las ataxias autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, las ataxias ligadas al cromosoma X y las de herencia mitocondrial. La ataxia espinocerebelosa (AEC) de la cual está dedicada la presente investigación, pertenece al grupo de ataxias cerebelosas autosómicas dominantes, por su nomenclatura genética (Brusse et al., 2006).

Tabla 1
Clasificación de las ataxias cerebelosas

| |
|---|
| 1. Ataxias Cerebelosas Congénitas |
| <i>a) Ataxias Cerebelosas Autosómicas Dominantes*</i> |
| • <i>Ataxia Espinocerebelosa*</i> |
| • Ataxia Episódica |
| • Atrofia |
| b) Ataxias Cerebelosas Autosómicas Recesivas |
| • Con defecto genético identificado |
| • Con loci genético identificado |
| • Como parte de un desorden metabólico |
| • Otra enfermedad metabólica y degenerativa congénita o con inicio en la infancia |
| c) Ataxia Cerebelosa ligadas al cromosoma X |

-
- Adrenoleucodistrofía
 - Síndrome de temblor de Fragile – X
 - Anemia sideroblástica hereditaria
 - Otra ataxia congénita ligada al cromosoma X

d) Ataxia Cerebelosa Mitocondrial

2. Ataxias Cerebelosas Adquiridas

a) Ataxia Cerebelosa Sintomática

- I. Lesiones estructurales, malformaciones
- II. Por intoxicación
 - Alcohol
 - Drogas: Antiepilépticos, benzodiacepinas, litio, antineoplásicos, otros.
 - Metales pesados: plomo, mercurio.
 - Químicos: solventes, pesticidas.
- III. Endocrino
 - Hipotiroidismo
- IV. Mala absorción
 - Enfermedad celíaca (gluten ataxia)
 - Deficiencia vitamínica
- V. Diversos
 - Síndromes paraneoplásicos
 - Trastornos desmielinizantes
- VI. Inflamación
 - Enfermedad de Whipple
 - Ataxia post viral/inmune

b) Ataxia Cerebelosa Idiopática

- Atrofia multisistémica
- De inicio tardío

Fuente: Brusse, E., Maat-Kievit, J., & Van Swieten, J. (2006). Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clinical Genetics* (p.13). Se resalta en **negritas*** el grupo de ataxias congénitas al cual pertenecen las ataxias espinocerebelosas.

En la década de los 80's del siglo XX, la neuróloga Anita Harding, propuso una clasificación de las ataxias espinocerebelosas por medio de un criterio clínico. Esta clasificación consiste en la separación de tres grupos llamados Ataxias Espinocerebelosas Autosómicas Dominantes (AEAD). El primero de ellos (AEAD I) consiste en aquellas ataxias que presentan oftalmoplejía, atrofia óptica y signos extrapiramidales además de la

ataxia. Para el subgrupo (AEAD II); se incluyen los casos que además de los signos extrapiramidales presentan degeneración macular. El subgrupo (AEAD III) corresponde a los casos denominados como “ataxia pura”, que generalmente se presentaban en la quinta década de vida (Harding, 1982).

Sin embargo, las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes son genéticamente heterogéneas, hecho que permite explicar las diferentes edades de inicio, la manifestación tan diversa de sus síntomas y la gravedad de las mismas (Globas et al., 2008).

Esta variabilidad clínica incluso existe dentro de miembros enfermos de una misma familia con el mismo tipo de AEC. Esta heterogeneidad genética, dificulta la tarea de una clasificación clínica o incluso histopatológica, por lo tanto, se explicita la necesidad del uso de biomarcadores específicos para ubicar los genes afectados en los diferentes cromosomas (Harding, 1982).

Es hasta la década de los noventas del siglo pasado que, gracias a los avances tecnológicos, es posible descubrir el sustrato molecular causante de las ataxias espinocerebelosas, permitiendo no solo una caracterización genotípica sino un diagnóstico con mayor precisión. Aunque cabe mencionar que la clasificación de Harding no ha caído en desuso durante la inspección de primera instancia por su valor clínico (Tabla 2) (Fragoso y Rasmussen, 2002).

Tabla 2
Correspondencia de la clasificación clínica de Harding con la clasificación genética de algunas AEC's

| | |
|---------|---|
| AEAD I | AEC1, AEC2, AEC3, AEC4, AEC8, AEC10, AEC11, AEC12, AEC13, AEC14 y AEC17 |
| AEAD II | AEC7 |
| AEADIII | AEC5, AEC6, AEC11, AEC15 y AEC16 |

Fuente: Fragoso & Rasmussen, A. (2002). Aspectos neuropsicológicos de las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes. *Salud Mental*, 25(5), (p.40).

1.3 Descripción genotípica

Como se mencionó anteriormente, las ataxias espinocerebelosas se clasifican como “autosómicas dominantes” debido a su característica genética molecular que explica la forma en que se hereda. En el tipo autosómico dominante, el gen causante de la enfermedad se encuentra en un cromosoma no sexual, lo que implica que puede afectar a hombres y mujeres por igual, y por ejemplo, si el padre lleva en su código genético un alelo recesivo normal y un alelo defectuoso dominante, mientras que la madre posee dos alelos recesivos normales, cada uno de los hijos tendrá el 50% de probabilidad de heredar el gen anormal del padre, y por lo tanto de heredar la enfermedad (Garcia-Martinez et al., 2013).

La denominación de las ataxias espinocerebelosas se hace por medio de sus siglas “AEC”, seguidas por el número que indica en qué orden fue encontrado el loci de la mutación genética. De acuerdo con la información más reciente que data del año 2018, se han numerado 47 subtipos de AEC y 35 de los genes que la causan (Coarelli et al., 2018).

Continuando con el curso de ideas sobre las características genéticas de las AEC's, cabe mencionar que los mecanismos mutágenos entre las ataxias espinocerebelosas son distintos, por ejemplo, la AEC13 y AEC27 tienen un mecanismo de mutación clásico, esto significa que un solo nucleótido dentro de un gen se ve modificado o sustituido. En contraste con las mutaciones de desplazamiento del marco de lectura, en las cuales dos o más nucleótidos son modificados dentro de un gen, tal es el caso de la AEC11. También existen los casos de supresión de nucleótidos como la AEC15, o casos de duplicaciones de los nucleótidos como en la AEC20 (Seidel et al., 2012). Otro mecanismo mutágeno que

presentan las ataxias espinocerebelosas es la expansión anormal de poliglutaminas de acuerdo con la clasificación de Beltrán et al. (2015). Esta expansión anormal de los repetidos de nucleótidos pueden ser de tripletes (grupos de 3 nucleótidos) codificantes como los CAG (Citocina, Adenina y Guanina) tales son los casos de AEC's 1, 2, 3, 6, 7, 12 y 17; o pueden ser la expansión anormal del número de repetidos de nucleótidos tanto tripletes, como quintupletes o hexapletes no codificantes como en las AEC's 8, 10, 12, 31 y 36 (Seidel et al., 2012).

Lo que sucederá en estos casos es que esta secuencia anormal codificará para el aminoácido glutamina la cual formará parte de una secuencia de ADN que codificará una proteína y en consecuencia pueden suceder tres cosas: 1) la proteína deja de funcionar 2) la proteína adquiere una función que afecte el metabolismo de la célula, c) la misma proteína dificulte el acceso normal de otras proteínas u organelos hacia la célula y por lo tanto ésta morirá (Beltrán et al., 2015).

Estas expansiones suelen considerarse como “dinámicas” pues existe una tendencia de las expansiones a cambiar de tamaño (Paulson, 2009). Además, se ha encontrado relación entre el tamaño de la expansión de poliglutamina y la severidad de la progresión de la enfermedad así como de sus diferencias clínicas (Durr, 2010), por ejemplo, en la AEC3 o también conocida como enfermedad de Machado – Joseph, las largas expansiones de repeticiones provocan edades de inicio de los síntomas de la enfermedad, más cercanas a la infancia, además de la presencia de distonía y espasticidad, en cambio, las expansiones más pequeñas de repeticiones se relacionan con edades de inicio más tardías, neuropatías y una pérdida menor de neuronas motoras (Paulson, 2009). Entre mayor sea la expansión de repeticiones, la edad de aparición será más temprana en las generaciones sucesivas, fenómeno denominado como anticipación (Schöls et al., 2004). Las AEC's que han mostrado

tendencia a la anticipación han sido las AEC2, 7, 8 y 10 (Rasmussen et al., 2001; Seidel et al., 2012). La inestabilidad en la expansión de las repeticiones es más evidente durante la meiosis o división celular, y se ha encontrado una relación con la transmisión paterna (Seidel et al., 2012).

Las repeticiones de nucleótidos en una persona sana rondan entre las 37-40 repeticiones, sin embargo, en el caso de la AEC3, por mencionar un ejemplo, contiene al menos 51 repeticiones; o existen excepciones donde incluso el número de repeticiones es inferior al rango normal, como en el caso de la AEC6 cuya mutación se conforma por menos de 19 repeticiones (Durr, 2010).

Las mutaciones poliglutamínicas difieren en localización en el cromosoma, así como por el número de las repeticiones, algunos de los subtipos de ataxias espinocerebelosas han sido localizados en determinados cromosomas y se presentan a continuación (Tabla 3).

A saber, es posible encontrar casos donde coexistan en un mismo individuo, mutaciones genéticas de dos diferentes tipos de AEC's y por lo tanto clínicamente manifiesten síntomas de ambos padecimientos, y aunque son casos excepcionalmente raros, ya han sido documentados. El primer caso fue un mexicano con ascendencia francesa y nativo americana con 38/22 CAG y 962/10 ATTCT repeticiones de genes de AEC2 y AEC10 respectivamente. Además de casos reportados desde hace diez años en Japón y Polonia. Lo interesante es que estas mutaciones se dan en combinación de la región codificante de un gen con expansión de poliglutaminas (AEC1,2,3, y 6) con genes de una región no codificante, como lo son la AEC8 y 10 (Baizabal-Carvallo et al., 2015). Lo anterior cobra interés por ejemplificar lo complejo que puede llegar a ser la comprensión del perfil genético de la ataxia espinocerebelosa.

Tabla 3
Caracterización genética de las ataxias espinocerebelosas

| Subtipo de AEC | Locus | Gen | Mutación |
|---|---------------|------------|------------------|
| AEC1 | 6p23 | ATXN1 | CAG repetición |
| AEC2 | 12q24 | ATXN2 | CAG repetición |
| AEC3 | 14q24.3-q31 | ATXN3 | CAG repetición |
| AEC4 | 16q22.1 | ... | ... |
| AEC5 | 11p11-q11 | ... | ... |
| AEC6 | 19p13 | CACNA1A | CAG repetición |
| AEC7 | 3p21.1-p12 | ATXN7 | CAG repetición |
| AEC8 | 13q21 | ATXN8 | CTG repetición |
| AEC9 | ... | ... | ... |
| AEC10 | 22q13 | ATXN10 | ATTCT repetición |
| AEC11 | 15q14-q21.3 | TTBK2 | ... |
| AEC12 | 5q31-q33 | PPP2R2B | CAG repetición |
| AEC13 | 19q13.3-q13.4 | KCNC3 | ... |
| AEC14 | 19q13.4-qter | PRKCG | ... |
| AEC15 | 3p24.2-pter | ITPR1 | ... |
| AEC16 | 8q22.1-q24.1 | ITPR1 | ... |
| AEC17 | 6q27 | TBP | CAG repetición |
| AEC18 | 7q22-q32 | ... | ... |
| AEC19 | 1p21-q21 | ... | ... |
| AEC20 | ... | ... | ... |
| AEC21 | 7p21-15 | ... | ... |
| AEC22 | 1p21-q23 | ... | ... |
| AEC23 | 20p | ... | ... |
| AEC24 | ... | ... | ... |
| AEC25 | 2p15-21 | ... | ... |
| AEC26 | ... | ... | ... |
| AEC27 | ... | FGF14 | ... |
| AEC28 | ... | AFG3L2 | ... |
| AEC29 | ... | ... | ... |
| AEC30 | ... | ... | ... |
| Atrofia dentatorubro- pallidolusiana | 12p13.31 | ATN1 | |

SCA= Ataxia espinocerebelosa; ...= Desconocido. ATN= Atropin. ATXN= Ataxin. *Fuentes:* Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., y Riess, O. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurology* (p. 3); Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *The Lancet Neurology* (p.886).

1.4 Descripción fenotípica

En el ámbito motor, las características principales de la ataxia espinocerebelosa son la manifestación de ataxia en la marcha, la postura y las extremidades, disartria y alteraciones oculomotoras (Schöls et al., 1997). Los desórdenes del movimiento que se han observado en los diferentes subtipos de ataxia espinocerebelosa son la mioclonía, el parkinsonismo, distonía, corea y tremor (van Gaalen et al., 2011). Otros síntomas que suelen manifestarse son disfagia, espasticidad, neuropatía periférica, síndrome de agitación nerviosa e incontinencia de urinaria. La disartria, los episodios de vértigo, la dificultad para escribir y la visión doble, usualmente son los síntomas que se reportan como precedentes a la ataxia, en los tipos de AEC 1, 2, 3 y 6 (Globas et al., 2008) Las manifestaciones clínicas entre los diferentes tipos de ataxias espinocerebelosas pueden ser similares, sin embargo, también existen síntomas particulares que las hacen distintivas como por ejemplo, en el caso de la AEC7 puede haber ceguera y en la AEC10 puede presentarse epilepsia (Tabla 4).

Además, existen alteraciones cognitivas y psiquiátricas subyacentes a la enfermedad. A este respecto, existen hipótesis que tratan de explicar el deterioro cognitivo en personas con ataxia espinocerebelosa: la participación del cerebelo en las funciones cognitivas, así como la presencia de depresión y baja motivación que acompaña el saberse enfermo de una condición que empeora con el tiempo y no tiene cura (Fragoso y Rasmussen, 2002).

Tabla 4

Ataxias espinocerebelosas y sus principales síntomas, además de ataxia, disartria y alteraciones oculomotoras

| Tipo de AEC | Principales síntomas clínicos |
|--------------------|---|
| AEC1 | Disfagia, deterioro sensorial y signos piramidales y extrapiramidales de enfermedad, deterioro cognitivo. |

| | |
|-----------------|---|
| AEC2 | Disfagia, alteración oculomotora (de aparición temprana y con ralentización de los movimientos sacádicos) rigidez, bradiquinesia, déficits somatosensoriales y deterioro cognitivo. |
| AEC3 | Disfagia, neuropatía motora y sensorial, signos piramidales y extrapiramidales de enfermedad, amiotrofia y en algunos casos Parkinsonismo. |
| AEC4 | Signos piramidales y neuropatía periférica y sensorial |
| AEC5 | Disfagia, alteración oculomotora con nistagmo, mioquimia facial, alteraciones en el campo visual, temblor y calambres. |
| AEC6 | Disfagia, nistagmos durante la mirada evocada y hacia abajo, reflejo vestibulo-ocular anormal, temblor y deficiencias somatosensoriales. |
| AEC7 | Signos piramidales y extrapiramidales, ceguera. |
| AEC8 | Disfagia y disartria de exploración en la pronunciación y signos piramidales. |
| AEC10 | Disfagia, signos piramidales, disquinesia ocular, síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo, y en ocasiones epilepsia. |
| AEC11 | Disfagia y signos piramidales. |
| AEC12 | Diadococinesia, temblor de miembros superiores, Parkinsonismo, signos piramidales, síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo. |
| AEC13 | Signos piramidales y deterioro cognitivo. |
| AEC14 | Vértigo, facial mioclonía, temblor y corea. Y en menor frecuencia: depresión, psicosis también deterioro cognitivo. |
| AEC15/ AEC16 | Temblor en extremidades superiores y la cabeza, signos piramidales. |
| AEC17 | Corea, distonía, rigidez, signos piramidales, síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo. |
| AEC18 | Deterioro muscular y debilidad, temblor en la cabeza, y en ocasiones pérdida de la propiocepción y del sentido de la audición. |
| AEC19 | Hiporeflexia, síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo |
| AEC20 | Disfonía y temblor palatino |
| AEC21 | Temblor postural y durante el descanso, aquinesia, rigidez, hiporeflexia y deterioro cognitivo. |
| AEC23 | Hiporeflexia, síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo. |
| AEC25 | Mioquimia, escoliosis, alteraciones somatosensoriales y disfunción gastrointestinal. |
| AEC26 | Nistagmo y movimientos sacádicos lentos durante la mirada de búsqueda. |

| | |
|--------|---|
| AEC27 | Tremor, nistagmo, retraso mental y alteraciones conductuales. |
| AEC 28 | Ptosis, nistagmo en etapas tempranas, síndrome piramidal con hiperreflexia y epilepsia mioclónica. |
| AEC29 | Nistagmo, dismetría, diadococinesia, distonía y deterioro cognitivo. |
| AEC30 | Reflejo vestíbulo ocular con perseveración |
| AEC31 | Perdida de la audición |
| AEC32 | Deterioro cognitivo y azoospermia |
| AEC34 | Nistagmos, deterior del reflejo ocular, síndrome neurocutáneo, caracterizado por la aparición de placas ictiosiformes papuloescamosas en las extremidades |
| AEC35 | Parálisis pseudobulbar, temblor, hiperreflexia, tortícolis y sentido de posición reducido |
| AEC36 | Espasticidad de los miembros inferiores, atrofia de la lengua y músculos esqueléticos |

Fuente: Seidel, K., Siswanto, S., Brunt, E. R. P., den Dunnen, W., Korf, H.-W., & Rüb, U. (2012). Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathologica*, 124(1), (p. 4) <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1000-x>

1.4.1 Correlato neurológico

Comúnmente el cerebelo es asociado por su participación en la coordinación motora, sin embargo, además de las perturbaciones motoras se ha observado que las lesiones cerebelares también traen consigo perturbaciones en la conducta no motora. A mediados del siglo pasado, fueron reportados numerosos casos de personas con alteraciones en la estructura del cerebelo ya sea de forma adquirida, hereditaria o congénita, que presentaban desordenes psiquiátricos como demencia o esquizofrenia, desordenes afectivos y deterioro intelectual (Schmahmann, 1991).

La contribución del cerebelo con las funciones cognitivas y los estados emocionales puede explicarse por medio del análisis de su estructura anatómica y su conectividad con el cerebro. El cerebelo posee interconexiones con la corteza cerebral, específicamente con las áreas de asociación de los lóbulos parietal, temporal y frontal; así como de las estructuras

subcorticales del encéfalo, estructuras relacionadas con las emociones. Este sistema de fibras nerviosas se denomina “sistema cerebro-cerebeloso”, se compone de vía aferente, como lo son la vía corticopontina y pontocerebelosa. Y de la vía eferente, que corresponde a las vías cerebelotalámicas y talámocortical (Schmahmann y Pandyat, 1997).

En un esfuerzo por encontrar un patrón de características clínicas cognitivas y conductuales significativas Schmahmann y Sherman (1998) propusieron el término “Síndrome Afectivo-Cognitivo Cerebeloso”. Este síndrome tiene por característica la perturbación de las funciones ejecutivas tales como planeación, razonamiento abstracto, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y fluidez verbal. También hay presencia de deterioro en la memoria y organización visuoespacial. Alteraciones del lenguaje como disprosodia y agramatismo. Y en el plano de la personalidad, puede haber aplanamiento afectivo o desinhibición. En resumen, hay deterioro intelectual en cuatro principales áreas: ejecutiva, espacial, lingüística y afectiva (Schmahmann y Sherman, 1998).

La tarea de encontrar una organización anatómica- funcional en el cerebelo que se relacione con sus funciones, ha sido objeto de debate en los últimos años (Molinari et al., 2008) considerando que la composición de las principales estructuras del cerebelo es homogénea en comparación con el cerebro cuya heterogeneidad anatómica descrita desde tiempos de Brodmann permite localizar sus funciones por regiones (Stoodley y Schmahmann, 2010).

Schmahmann y Sherman en 1998 ya bosquejaban una organización funcional al señalar que la presencia de lesión en el lóbulo posterior y el vermis del cerebelo mostraba una fuerte relación con el deterioro cognitivo y las alteraciones afectivas, esto es explicado por la conexión que tiene el vermis con la región límbica. Por su parte, el lóbulo posterior del cerebelo es activado durante tareas de lenguaje, reconocimiento afectivo, tareas

visoespaciales, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Mientras que el lóbulo anterior del cerebelo, es activado por tareas sensoriomotoras (Stoodley y Schmahmann, 2010).

Se ha hipotetizado en diversos estudios sobre las AEC's, al Síndrome Afectivo-Cognitivo Cerebeloso como una explicación de las alteraciones cognitivas y conductuales de los pacientes (Bürk et al, 1999; Klinker et al., 2010 y Moriarty et al., 2016) debido a que todas comparten el daño en esta porción del encéfalo. Cabe mencionar que dicho síndrome fue construido a partir del estudio de casos donde únicamente el cerebelo se veía afectado, sin embargo, el único caso de AEC puramente cerebeloso que se conoce es el de la AEC6. Casos como la AEC 1, 2 y 3, la patología funcional tiene alcances extracerebelosos en regiones como tálamo, ganglios basales y médula espinal, incluso los déficits cognitivos que se han encontrado se han asociado con daño en el lóbulo frontal (Hernandez-Castillo et al., 2015, 2017 y Suenaga et al., 2008). En efecto, la patología topográfica también difiere entre cada uno de los tipos de AEC lo que puede explicar la heterogeneidad en las alteraciones clínicas y cognitivas. Además del Síndrome Afectivo Cognitivo Cerebeloso, existen otras bases patológicas que podrían dar explicación a las alteraciones cognitivas tales como el circuito "Fronto-estriatal" (antes conocido como circuito "Prefrontal Cortico-Estriato-Tálamo-Cortical") observados en tipos de AEC como el 2,3 y 17. Los circuitos dorsolateral y orbitofrontal prefrontal-estriado se proyectan desde los ganglios basales a la corteza prefrontal a través de las regiones ventroanterior y dorsomediales del tálamo y la interrupción de esta comunicación subcortical-frontal es la posible causa de déficits en tareas que requieran cambio atencional y memoria de trabajo espacial. En algunos casos las deficiencias de memoria visual y espacial no están asociadas a la interrupción de este circuito, por tanto otra hipótesis es la participación del sistema basal colinérgico anterior del cerebro, estudiado en

personas con Alzheimer y en algunos casos también de AEC 1 y 2. Y por último, otra posible causa a las alteraciones cognitivas está pensada con respecto a la pérdida neuronal en las áreas de asociación de la corteza que se ha encontrado en algunos estudios postmortem de personas con AEC (Lindsay y Storey, 2017)

1.4.2 Perfil cognitivo de los tipos más comunes de ataxias espinocerebelosa.

Con respecto a las caracterizaciones de las diferentes AEC's es frecuente encontrar variaciones en cuanto a qué funciones cognitivas se encuentran intactas o cuáles deterioradas, sin embargo, existe un consenso general en que clínicamente, una de las características que tienen las ataxias espinocerebelosas en común es la presencia de deterioro cognitivo (Seidel et al., 2012 y Sokolovsky et al., 2010).

Bürk et al. (2003) señalan que, en la AEC1, el deterioro es más prominente en comparación con la AEC2 y 3, además encontraron una alteración notable en las funciones ejecutivas, específicamente en la fluidez verbal semántica y la memoria verbal. Posteriormente Moriarty et al. (2016) coinciden en que el perfil cognitivo más francamente deteriorado es el de la AEC1 en tareas que requieren funciones ejecutivas, la memoria visual y verbal, la atención y la velocidad de reacción. La AEC1 presenta mayor atrofia en el cerebelo y a nivel del tronco encefálico en comparación con AEC3, 6 y AEC7. Y además, es el tipo de ataxia que mostró mayor deterioro cognitivo a través del tiempo en comparación con AEC2 y AEC3 (Moriarty et al., 2016).

En la década de los 90's, apareció un estudio preliminar del perfil cognitivo de la AEC2 en la que se encontraron alteraciones de las funciones ejecutivas, específicamente del cambio atencional (Bürk, 1999). Los estudios que le siguen confirman las alteraciones de las funciones ejecutivas en tareas tales como las de fluidez verbal, y en tareas que requieren no

solo el cambio atencional sino también la planeación y la estrategia. Además de la presencia de alteraciones en la memoria verbal y el aprendizaje también verbal (Le Pira et al., 2002 y Vaca-Palomares et al., 2015).

AEC3 tiene un perfil con deterioro en la memoria, algunos autores señalan que la memoria visual se preserva mientras que la memoria verbal se ve afectada (Bürk et al., 2003), aunque en otros estudios se señala que hay deterioro en memoria visual y verbal (Garrard et al., 2008; Roeske et al., 2013). Además hay quienes señalan que no solo se ve alterada la memoria visual, sino otras tareas que requieren habilidades visoespaciales (Lopes et al., 2013). La atención y los tiempos de reacción también se indican como alterados por algunos autores (Klinke et al., 2010) además o de la funciones ejecutivas, especialmente la memoria de trabajo y la fluidez verbal semántica y fonológica; mientras que se mantienen preservadas el control inhibitorio, la memoria de recuperación y la atención, este último dominio en contra posición con lo planteado por (Klinke, 2010; Lopes, 2013 y Tamura, 2018). Ninguna variable neuropsicológica administrada se relacionó con la duración de la repetición CAG, la edad de inicio o la duración de la enfermedad (Tamura et al., 2018) y tampoco se encontró relación entre la severidad del deterioro motor y la disfunción cognitiva (Lopes et al., 2013). Además se puntualiza una causación multifactorial de las disfunción cognitiva, comenzando por el deterioro extracerebelar que se encontró en personas con AEC3, en zonas tales como el tronco cerebral, sustancia negra, ganglios basales y tálamo; y en corteza cerebral, incluido el lóbulo temporal, el cuál desempeña un rol importante en la memoria (Lopes et al., 2013 y Roeske et al., 2013).

En el caso de la AEC6 algunos autores señalan que las funciones ejecutivas presentan deterioro significativo en las tareas que implican control inhibitorio y flexibilidad cognitiva (funciones ejecutivas); como también deterioro en las tareas visoespaciales (Globas, 2008;

Kawai, 2008; Klinke, 2010 y Pereira, 2017). Aunque Kawai et al. (2008) también señalan afectación en la fluidez verbal en general, Pereira et al. (2017) señalan el deterioro de la fluidez verbal fonética más no la semántica, la cual suele ser más evidente en casos de demencia; mientras que Klinke et al. (2010) postulan una fluidez verbal intacta pero no así la capacidad de atención, coincidiendo con el estudio de Moriarty et al. (2016), en el cual también se señala que la AEC6 mantiene de manera más estable el nivel de deterioro en comparación con AEC1 y AEC a lo largo del tiempo.

En cuanto a la AEC7, existe una primera caracterización con tres participantes con esta enfermedad, en la que se encontraron deficiencias en la memoria de reconocimiento verbal, razonamiento abstracto no verbal y funcionamiento ejecutivo (Sokolovsky et al., 2010) aunque estos resultados no son concluyentes.

Seis años posteriores al estudio antes citado, se hizo un estudio longitudinal, y se observó un declive en los signos cerebelosos motores, así como en las funciones ejecutivas tanto visuales como verbales. También se encontró afectación en los dominios de atención y velocidad de procesamiento, pero solo en las pruebas de carácter visual, mientras se ven preservadas la de carácter verbal, esto es esperable debido al posible efecto de deterioro visual que caracteriza a la AEC7. En este estudio no se encuentra relación entre el deterioro motor y el cognitivo ni relación entre el estado de ánimo depresivo y el deterioro cognitivo. (Moriarty et al., 2016).

En cuanto a la población mexicana de AEC7 existen dos estudios, el primero de ellos evalúa específicamente las funciones ejecutivas, encontrando un desempeño inferior con respecto al grupo control, aunque no especifica más sobre qué dominios dentro de las

funciones ejecutivas se ven alteradas y cuáles se preservan, solo se señala un desempeño inferior en lo que respecta a las funciones ejecutivas por parte del grupo afectado por la AEC7. Además, se encontró correlación negativa entre las puntuaciones cognitivas y la edad de inicio, la puntuación de Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) y el tiempo de evolución. Y no se encontró correlación entre el número de repeticiones de CAG con respecto a la edad de inicio y ni con respecto al tiempo de evolución (Velázquez-Pérez et al., 2015).

Posteriormente en México también, se hizo una evaluación más descriptiva sobre el aprendizaje y la función ejecutiva, utilizando instrumentos como la Prueba de aprendizaje auditivo-verbal de Rey (RAVLT) y una prueba de fluidez verbal semántica y fonológica encontrando que se preserva la memoria verbal inmediata, pero existe una mayor susceptibilidad a que la información adquirida previamente merme la adquisición de nueva información, lo cual responde a alteraciones de auto-monitoreo. También se observó disminución en la ganancia de información, lo que significa una curva de aprendizaje enlentecida. Por otro lado, el desempeño en la prueba de RAVLT, pareció indicar que no hay un uso dirigido de estrategias de codificación y evocación consideradas como un elemento del control ejecutivo de la memoria. Como tal, no se encontraron deficiencias en la ejecución durante la prueba de fluidez verbal semántica ni fonológica, sin embargo, la autora del estudio señala un discusión en torno a la deficiente habilidad para el uso dirigido de las agrupaciones ya que en esta tarea se requiere mantener y agotar los grupos semánticos, situación que no se realizó eficazmente pues los participantes con AEC7 realizaron menor cantidad de agrupaciones que el grupo control (Chirino, 2017).

De acuerdo con lo expuesto en los diversos estudios parece haber una mayor consistencia en que las funciones ejecutivas se ven deterioradas en los perfiles cognitivos de las AEC1, 2, 3, 6 y 7 (Bürk, 1999; Bürk, 2003; Chirino, 2017; Globas, 2008; Kawai, 2008; Klinke, 2010; Le Pira, 2002; Lopes, 2013; Pereira, 2017; Tamura, 2018; Vaca-Palomares, 2015). En cuanto a los demás dominios cognitivos suele haber una mayor variación en su calificación como deteriorado o indemne. Que existan variaciones en los perfiles cognitivos de las AEC's puede explicarse por la heterogeneidad de los fenotipos de las diferentes ataxias espinocerebelosas, o bien, pueden deberse al tamaño de la región cerebelosa afectada o las características del daño (Klinke et al., 2010)

1.5 Epidemiología

Hablar de una “prevalencia global” es complicado, ya que los estudios existentes sobre las ataxias espinocerebelosas están restringidos a zonas específicas, pues es una enfermedad que suele focalizarse en determinadas regiones geográficas (Schöls et al., 2004). Además de esta dificultad se incluyen el número limitado de investigaciones y la utilización de diferentes metodologías en los estudios epidemiológicos, que por ende dificultan la comparación entre estudios (Braschinsky, 2014).

A manera de bosquejo, y sin ignorar lo dicho anteriormente, existe un estudio epidemiológico sobre la AEC3, que sugiere una prevalencia en Europa de 3/100 000 (van de Warrenburg et al., 2002) o también de 4.2/100 000 aproximadamente (Erichsen et al., 2009).

De acuerdo con los datos de diversos estudios de ataxia espinocerebelosa, se acepta una prevalencia mundial de 3 casos por 100 000 habitantes con la acotación de que ésta puede ser subestimada. De acuerdo con estudios de diversos países (Países Bajos, Estados Unidos,

Japón, Brasil, Portugal, Alemania, Italia, Sudáfrica, China e India) con poblaciones de diferentes tipos de AEC's con los cuales suman un total de 1429 familias afectadas, se planteó que la AEC3 es la más común a nivel mundial con un 29%; mientras que con los demás tipos había una prevalencia de : AEC1 (10%), AEC2 (10%), AEC6 (13%), AEC7 (3%) y AEC8 (3%). Los demás tipos de ataxia se consideran “raros” por tener una prevalencia menor al 2% (Schöls et al., 2004).

En cuanto a la situación de América Latina, Cuba reporta la mayor frecuencia de casos de AEC2 a nivel internacional, pues tiene una tasa de prevalencia de 20 casos por 100 mil habitantes para todo el país. Holguín, es una de las provincias cubanas con más casos reportados desde la década de los ochentas que se sigue manteniendo hasta la actualidad, con una tasa de prevalencia de 163 casos por cada 100 mil habitantes (Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias <CIRAH>, 2013) .

La ataxia espinocerebelosa tipo 7 (AEC7) en México ha alcanzado el interés y preocupación de la comunidad de médicos, investigadores, sector salud e incluso de los medios de comunicación periodística, pues a pesar de que la incidencia de ataxia en el mundo es del 1%, los casos de AEC7 alcanzan una incidencia del 7.4% en poblaciones de Veracruz especialmente en regiones como Tlaltetela, Cosautlán, Tuzamapan, Xico, Coatepec y Xalapa. En investigaciones recientes se encontró que 20 familias localizadas en Veracruz con AEC7, comparten características similares en grupos de genes, lo cual sugiere que tienen un ancestro en común que pudo haber tenido la enfermedad inscrita en su código genético que después se dispersó; los genetistas llaman a este fenómeno como efecto fundador (García-Velázquez et al., 2014). La explicación que suelen dar a la presencia de la AEC7 en Veracruz es que esta región históricamente ha sido la zona de recepción de grandes movimientos migratorios hacia el país, como los conquistadores españoles durante su invasión en el siglo XVI, así

como las invasiones del ejército francés durante el siglo XIX, sugiriendo que el portador de la AEC7 pudo ser una persona de origen y ascendencia europea (Beltrán et al., 2015). En Venezuela, la AEC7 es también una de las más comunes con un 26.6% de casos y le siguen la AEC3, AEC2 y AEC1 (Paradisi et al., 2016). Además, en México, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía publicó un estudio de diagnóstico genético con datos de pacientes registrados en la unidad de la Ciudad de México, donde 108 casos fueron diagnosticados con algún tipo de Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Dominante, de los cuáles 45.4% eran AEC2, seguidos de AEC10 (13.9%), AEC3 (12%), AEC7 (7.4%) y AEC17 (2.8%), sin embargo, la distribución de la enfermedad a lo largo del país permanece poco clara (Alonso et al., 2007).

1.6 Tratamiento y pronóstico

Por ser la ataxia espinocerebelosa una enfermedad originada por la alteración genética, no existe hasta el momento algún método que pueda curarla, sin embargo, no ha cesado el interés por crear tratamientos terapéuticos que puedan contribuir con la disminución de la progresión y agresividad de los síntomas que terminan siendo incapacitantes.

En marzo del 2018, la compañía Cadent Therapeutics, anunció estar en proceso de un estudio clínico para la creación de un fármaco cuyo componente sea un modulador alostérico que actúe sobre el canal de potasio que se activa por el calcio durante la conductancia, y con esto restablecer el control motor en las ataxias espinocerebelosas (PRNewswire, 2018). Habrá que esperar los avances en torno a esta investigación, mientras tanto continúan otras estrategias terapéuticas con un enfoque interdisciplinar para la atención de personas con

ataxia. Por ejemplo, existe un enfoque que busca abarcar la atención en conjunto de los aspectos relacionados con la nutrición, lo psicológico desde el plano emocional hasta lo cognitivo, el apoyo del sector médico, de la rehabilitación física, la ozonoterapia, logopedia, la intervención defectológica o terapia ocupacional.

En Cuba, destaca la labor de investigación e intervención clínica de la Clínica para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH), y del Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) cuya propuesta es un programa de neurorrehabilitación que consiste en actividades planeadas, dirigidas y controladas de acuerdo con las características de evolución de la enfermedad y de funcionalidad de la persona con AEC con la finalidad de lograr el reaprendizaje motor, y así, mejorar su autonomía y por lo tanto su calidad de vida (Martínez et al., 2013). Además, la presencia de alteración de las funciones cognitivas en algunos tipos de ataxias espinocerebelosas, como por ejemplo el uso de la planeación y la estrategia en la AEC2, pueden afectar el desarrollo eficaz de las actividades de la vida diaria, no solo en el plano personal sino en el cumplimiento de metas como continuar y concluir la preparación académica o para mantener un empleo, afectando así la calidad de vida (Vaca-Palomares et al., 2015).

La investigación en Cuba reporta una mejoría del 70% de los pacientes que reciben rehabilitación, tanto de las manifestaciones clínicas del síndrome cerebeloso como de las funciones cognitivas tales como la concentración, la memoria, la atención y las funciones ejecutivas; la rehabilitación se acompaña además de suplementación de zinc y antioxidantes. (Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias <CIRAH>, 2010).

En cuanto al pronóstico, de acuerdo con un estudio longitudinal de personas diagnosticadas con diferentes tipos de ataxias espinocerebelosas (AEC1, 2, 3, y 6). Basándose en el promedio de edad de defunción, se encontró que los pacientes con AEC1

tienen una edad promedio menor de defunción con respecto a las otras, es decir, un pronóstico menos favorable, después le siguen los pacientes con AEC2, AEC3, y la AEC6 estos últimos con la expectativa de vida más larga. Los factores de riesgo de muerte encontrados son puntuaciones altas en SARA (mayor grado de severidad en deterioro motor), así como la presencia de disfagia, mayor edad de inclusión y un número alto de repeticiones de las poliglutaminas CAG. Esta información puede ser la pauta para el diseño de intervenciones estratificadas dependiendo de las dificultades y necesidades de cada población (Diallo et al., 2018).

Capítulo 2

Ataxia espinocerebelosa tipo 10

2.1 Descripción genotípica

La causa genética de la ataxia espinocerebelosa tipo 10, es debida la expansión en la repetición del pentanucleótido Adenina- Tiamina – Citocina – Citocina – Tiamina (ATCCT), en el intron 9 del gen Ataxin 10 (ATXN10) en el cromosoma 22q13 (Matsuura et al., 2000). El número de estas repeticiones patológicas puede llegar a ser de entre 800 a 4500 repeticiones contra las 10 a 22 repeticiones de este pentanucleótido que posee una persona sin la enfermedad. Se piensa que este número de repeticiones patológicas es uno de los más grandes encontrados en el genoma humano (Grewal et al., 2002). Este gen suele expresarse profusamente en la zona olivocerebelosa (Seidel et al., 2012).

2.2 Descripción fenotípica

El fenotipo de la AEC10 es caracterizado por la presencia de epilepsia y el fenómeno de la anticipación genética, lo cual significa que los síntomas de la enfermedad se presentarán a una edad más temprana y con síntomas más severos en las generaciones posteriores (Grewal et al., 2002 y Rasmussen et al., 2001).

Una de las características principales de la AEC10 es la presencia de epilepsia, de acuerdo con los estudios de cuatro familias mexicanas con personas diagnosticados con AEC10, de Rasmussen et al. (2001) señala que la prevalencia de epilepsia en esta muestra es del 72.2. %, cabe especificar que 13 de 18 participantes diagnosticados presentaban crisis epilépticas generalizadas y 6 de 18, presentaban crisis parciales complejas, que podían suceder varias veces al día si no se ingerían los medicamentos anticonvulsivantes apropiados. En otro estudio, de Grewal et al. (2002) 4 de 16 personas con AEC10, es decir, el 25% también presentaban crisis epilépticas. No existe certeza del por qué algunas personas con AEC10 presentan epilepsia y otras no, pero se piensa; que las interrupciones en las repeticiones de ATCCT son un factor importante que afecta el fenotipo epiléptico en personas con AEC10 (McFarland et al., 2014).

Entre las primeras señales de alarma que reportan los pacientes son los tropiezos sin motivo y la leve dificultad para pronunciar las palabras (Rasmussen et al., 2001), dificultades para escribir o manipular objetos pequeños y una leve dificultad para ejecutar rápida y voluntariamente algunos movimientos repetitivos, acto conocido como diadococinesia (Ashizawa, 2012).

En cuanto al análisis motor de sus signos cerebelosos, la dificultad para caminar puede ser sutil al principio en especial cuando se hace una marcha en tándem, pero conforme

avanza la enfermedad se requiere de un apoyo constante incluso para estar de pie en una posición natural. En casos más severos, sentarse en una silla sin respaldo puede resultar muy difícil o imposible. Se presenta disartria al hablar, aparece el nistagmos horizontal, vertical y rotario que puede ser incluso acentuado a consecuencia de la terapia anticonvulsiva. La enfermedad progresa lentamente durante 5-10 años hasta que el síndrome cerebeloso resulta en una condición incapacitante para la persona, hasta finalmente la muerte (Ashizawa, 2012).

En cuanto a los síntomas no motores del tipo autonómico se ha visto que algunas personas con AEC10 manifiestan nicturia, intolerancia al frío o sudoración excesiva, boca seca o incontinencia urinaria (Rasmussen et al., 2001). También Presentan trastornos del sueño como latencias de inicio de sueño REM prolongadas, despertares y trastornos respiratorios (London et al., 2018) lo que puede explicar síntomas como la somnolencia diurna y fatiga (Moro et al., 2017) desórdenes del ánimo como depresión o ansiedad, o incluso ambas, aunque la existencia de éstos dos puede ser atribuido a la percepción de su condición crónica incapacitante (Grewal, 2002; Moro, 2017 y Rasmussen, 2001), además de que se han encontrado casos con diagnóstico de psicosis (Ojeda, 2015 y Rasmussen, 2001).

2.2.1 Perfil cognitivo.

Con respecto a una caracterización cognitiva de la AEC10, existe un primer antecedente de estudio, hecho por Rasmussen et al. (2001) en el cual se evaluó la inteligencia por medio de la Escala Wechsler y la prueba de inteligencia *Beta Army*, se encontró que las personas afectadas obtuvieron un IQ menor con respecto a un grupo control, pero no se hace una caracterización más específica. Quince años después en Brasil, se realizó un estudio sobre el desempeño cognitivo con una muestra de 28 personas con AEC10 y 28 en su grupo

control. Sus hallazgos indican que el grupo de AEC10 muestra deterioro en las habilidades visoespaciales evaluadas con *Clock Drawing Test*, en las funciones ejecutivas evaluadas por medio de *Frontal Assessment Battery* y la fluidez verbal semántica y fonológica. Además, no encontraron relación entre el deterioro motor y el deterioro cognitivo (Moro y Teive, 2016).

2.2.2 Correlato neurológico.

De acuerdo con un estudio neuropatológico post mortem de un paciente mexicano que padecía AEC10 se encontró que la característica principal histopatológica de esta enfermedad es la degeneración de las células de Purkinje con deformación de las dendritas, incluso los autores del estudio refieren que la pérdida de estas células podrían ser un cambio inicial que se manifiesta al comienzo de la enfermedad. Además se señala la similitud que existe entre esta patología cerebelar de la AEC10 con respecto a otras ataxias espinocerebelosas como la AEC1, AEC2 y AEC6 (Xia et al., 2013). Otra investigación hasta ahora disponible sobre este respecto, se obtuvo a partir del análisis de imágenes por resonancia magnética, en la cual se encontró degeneración de la sustancia blanca en el cerebelo, tálamo, giro precentral, giro cíngulado y putamen, de pacientes con AEC10, además en los casos de las personas que presentaban crisis epilépticas, se encontró una disminución mayor de sustancia gris en el tálamo y sustancia blanca en el lóbulo VI del cerebelo (Hernandez-Castillo et al., 2019).

2.3 Epidemiología

Los primeros reportes de AEC10 fueron obtenidos a partir de pacientes mexicanos (Matsuura et al., 1999). Debido a esto y a los casos que posteriormente se encontraron en Brasil y en Portugal, de personas con ascendencia de América Latina (Teive et al., 2007), se piensa que el efecto fundador pudo darse en este continente (Almeida et al., 2009).

Hasta ahora no ha sido posible estimar la prevalencia exacta de AEC10 en México, aunque se cuenta con el registro de 10 familias identificadas con varios miembros afectados por AEC10 hasta el 2012 (Ashizawa, 2012). En el 2001, se consideraba a la AEC10 como el segundo tipo más común solo después de la AEC2 en México (Ojeda, 2015 y Rasmussen et al., 2001) aunque esta afirmación puede ponerse en duda, ya que se han identificado alrededor de 20 familias con miembros afectados por la AEC7 en Veracruz, en años posteriores (Alonso et al., 2007 y García-Velázquez et al., 2014). En el caso de Brasil, se piensa que la AEC10 es también el segundo tipo de ataxia más común solo después de la AEC3 (Teive et al., 2011).

Además en México, de acuerdo con datos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en un estudio donde participaron 17 pacientes con AEC10 su lugar de origen correspondía a la Ciudad de México (11), Guerrero (1), Guanajuato (1) y 4 personas que pudieran provenir de alguna de estas ciudades, pero no se especifica cuál: Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Puebla, San Luis Potosí, Tamaulipas, Zacatecas (Ojeda, 2015).

Profundizando más acerca de la AEC10 en América Latina, se han documentado casos de AEC10 en una familia en Argentina, cuyos ancestros son una mezcla de genes españoles y amerindios (Gatto et al., 2007), también casos en Venezuela, ocupando la AEC10

el cuarto lugar en cuanto a su frecuencia (Paradisi et al., 2016) y en el caso de Perú, en el 2014 se habían detectado dos casos de una mujer peruana y su hermano con ancestros puramente amerindios (Leonardi et al., 2014). En 2017, se reportaron 21 personas nuevas que fueron identificadas con la mutación genética propia de la AEC10, provenientes de 13 familias diferentes sin relación geográfica, 3 familias originarias de Perú y 10 de Brasil (Ghenó et al., 2017). Además, en Bolivia existe un caso extraordinario, una familia fue descubierta con mutaciones genéticas de AEC2 y AEC10 combinadas entre las diferentes generaciones, hasta que uno de ellos, un hombre de 38 años boliviano de ascendencia alemana manifestó ambas mutaciones en su código genético, presentando por lo tanto una combinación de ambos fenotipos. Que esto suceda es muy raro pero sugiere la posibilidad de que haya más casos de AEC10 o AEC2 que no han sido documentados en Bolivia (Baizabal-Carvallo et al., 2015).

Por otro lado, en 2017, se reportaron los primeros casos de AEC10 en miembros de una familia originaria de la Isla de Shikoku, Japón. Se trata de madre e hija (de 65 y 34 años respectivamente) cuyos ancestros son de origen japonés. En el estudio molecular se muestra una expansión del pentanucleótido ATTCT de 1500 repeticiones en ambos casos, y comparten, con los casos en América Latina, los signos extracerebelosos como crisis epilépticas, signos piramidales, polineuropatía, así como el deterioro cognitivo y neuropsiquiátrico (Naito et al., 2017).

En China se realizó una caracterización genética de los diferentes tipos de ataxia espinocerebelosa en 667 pacientes ya diagnosticados con esta enfermedad, encontrando presencia, aunque escasa, de casos de personas con AEC10 (Wang et al., 2015).

Encontrar casos de AEC10 en Asia es relevante porque permite tener una visión de los movimientos migratorios del ser humano a través del tiempo, y sugiere que en Japón es

importante considerar la presencia de AEC10 al momento de realizar diagnósticos diferenciales, especialmente en casos con manifestación de epilepsia (Naito et al., 2017).

Una posible explicación de la presencia de AEC10 en oriente podría ser a partir de la teoría sobre el posible origen de los primeros pobladores de América, quienes eran personas provenientes del centro de Asia y de Siberia que viajaron hacia el noreste de dicho continente, hacia la zona conocida como Beringia, y que debido a la glaciación tuvieron acceso a la formación terrestre que dio paso a la comunicación entre Asia y América por el estrecho de Bering hace más de 15 000 años (Kitchen et al., 2008; Naito et al., 2017). Esta teoría es reforzada por el hallazgo que se hizo por medio de estudios genéticos en los cuales se ha podido identificar que la población nativa de América descende de al menos tres corrientes de flujo genético asiático, y que no es derivado de un solo movimiento migratorio (Reich et al., 2012). Sin embargo, la forma en la que se ha distribuido la AEC10 en el mundo, aún sigue siendo poco clara y continúa siendo motivo de análisis.

Capítulo 3

Planteamiento del problema

Al hacer una revisión en la literatura científica es posible encontrar diversos estudios sobre el genotipo y fenotipo de las ataxias espinocerebelosas, especialmente de aquellas que son más comunes como la AEC2 y AEC3, quizás ello se deba al hecho de que este tipo de ataxias espinocerebelosas fueron descubiertas desde hace 29 años aproximadamente. En otras palabras han sido motivo de estudio durante más tiempo que aquellas que han sido descubiertas con menos antigüedad. Además, cuando la búsqueda en la literatura va dirigida hacia los perfiles cognitivos de personas con algún tipo de AEC, nuevamente es posible

percatarse que los estudios están más dirigidos a los tipos de ataxias espinocerebelosas 2 y 3, quizás también explicado por ser de las ataxias más comunes a nivel mundial. En lo que respecta al perfil cognitivo de la AEC10 solo es posible encontrar los trabajos de Rasmussen et al. (2001) y Moro et al. (2016), el primero con población mexicana y el segundo con población brasileña.

La AEC10, cobra importancia en nuestro país por tener aparentemente un efecto fundador aquí, y por encontrarse entre tipos de AEC más comunes.

La reciente creación de un centro, único en su tipo en el país, cuyo objetivo es el de atender de forma integral a personas con ataxia en Veracruz (Saludiaro, 2017), motiva el cuestionamiento sobre qué tanto se encuentran preparadas las personas que tratarán de cerca con personas con AEC10 en nuestro país para atender las necesidades especiales de este padecimiento, pues aún existen vacíos de conocimiento sobre el efecto de esta enfermedad, comenzando por el núcleo familiar de la persona que la presenta hasta incluso el personal de salud con el que se pueden llegar a encontrar para atenderlos.

Es importante conocer a profundidad el funcionamiento de los dominios motores y cognitivos, para que de ello deriven terapias estructuradas y comprobadas en eficacia para la atención de la sintomatología de la enfermedad y con ello procurar la calidad de vida de quien la padece. Sin embargo, no sucede así, orillando a los pacientes y a sus familiares a limitarse en sus acciones para atender las necesidades de la enfermedad.

El presente estudio, tiene como objetivo realizar un perfil cognitivo para abonar al conocimiento y comprensión de la ataxia espinocerebelosa tipo 10 desde la teoría y la recolección de datos. Esto se hará conociendo el desempeño cognitivo de las personas con

AEC10 para contrastarlo con las puntuaciones obtenidas por un grupo control homologado en edad y escolaridad. El procedimiento será la obtención de entrevistas clínicas, la aplicación de pruebas neuropsicológicas y la cuantificación del nivel de deterioro motor. Se considerará la interferencia de otros factores secundarios propios de la AEC10, que pudieran influir negativamente en el desempeño cognitivo tales como la depresión, la presencia de crisis epilépticas y el tratamiento farmacológico anticonvulsivamente, situaciones que se buscan conocer por medio de las entrevistas clínicas iniciales.

Método

Preguntas de investigación:

1. ¿Cómo es el perfil cognitivo de personas diagnosticadas con AEC10?
2. ¿Existe relación entre el perfil cognitivo de pacientes con AEC10 y su nivel de deterioro motor?
3. ¿Existe relación entre el perfil cognitivo de pacientes con AEC10, el tiempo de evolución de los síntomas motores y la edad de inicio de los síntomas motores?

3.1 Objetivos

General:

Caracterizar el desempeño cognitivo de personas mexicanas diagnosticados con AEC10 por medio de pruebas neuropsicológicas y contrastarlo con un grupo control homologado en edad y escolaridad; y analizar si existe relación entre el desempeño cognitivo

con respecto a la edad de inicio de los síntomas motores, al tiempo de evolución de los síntomas y con respecto al nivel de deterioro motor.

Específicos:

1. Cuantificar el desempeño de los participantes por medio de una prueba cognitiva de cribado sensible al deterioro cognitivo leve.
2. Cuantificar la severidad de la función motora de las personas con AEC10 por medio de una escala de síntomas motores cerebelosos.
3. Cuantificar la presencia de rasgos de depresión en los participantes por medio de una escala de síntomas depresivos.
4. Describir el desempeño de los participantes con AEC10 en tareas ejecutivas como planeación, estrategia y cambio atencional.
5. Describir el desempeño de los participantes con AEC10 en tareas de aprendizaje.
6. Describir el desempeño de los participantes con AEC10 por medio de una tarea de fluidez verbal y fonológica.
7. Describir el desempeño de los participantes con AEC10 por medio de tareas de memoria auditivo-verbal y memoria visual.
8. Correlacionar la severidad de la función motora con el desempeño cognitivo de las personas con AEC10.
9. Correlacionar el desempeño cognitivo con la edad de inicio de los síntomas motores y el tiempo de evolución de la enfermedad.

3.2 Hipótesis

1. El desempeño de los participantes con AEC10 en la prueba de cribado cognitivo será menor al punto de corte, 26 puntos (lo cual es indicador de deterioro cognitivo).
2. Los participantes con AEC10 tendrán un desempeño menor en comparación con el grupo control en tareas de función ejecutiva.
3. Los participantes con AEC10 tendrán un desempeño menor en comparación con el grupo control en tareas de aprendizaje.
4. Los participantes con AEC10 tendrán un desempeño menor en comparación con el grupo control en tareas de memoria visual y auditiva.
5. Los participantes con AEC10 tendrán un desempeño menor en comparación con el grupo control en tareas de fluidez verbal semántica y fluidez verbal fonológica.
6. La severidad de la función motora no tendrá relación con respecto al desempeño cognitivo en los participantes con AEC10.
7. El desempeño cognitivo tendrá relación con respecto a la edad de inicio de los síntomas motores y el tiempo de evolución de la enfermedad.

3.3 Diseño

Diseño de tipo transeccional con alcance correlacional.

3.4 Variables

Independientes: Se refiere a la variable orgánica que no es susceptible de ser manipulada, pues es el atributo individual que caracteriza a los participantes que ingresan a

la situación de investigación. Por lo tanto, los niveles de la variable independiente se basan en la presencia o ausencia de la mutación genética característica de la AEC10, dato obtenido por medio de un estudio molecular.

Dependientes: Son aquellos puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas de tareas de aprendizaje, función ejecutiva y memoria, por medio de la batería computarizada (CANTAB), las pruebas verbales y de la escala de nivel de deterioro motor (SARA).

3.5 Participantes

El muestreo es no probabilístico y por bola de nieve. Se compone de un total de 34 participantes de nacionalidad mexicana, provenientes de la Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo y Michoacán.

El grupo AEC10 está conformado por 17 personas, (8 son mujeres), diagnosticados genéticamente por medio de una prueba molecular en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suárez” de la Ciudad de México. Como dato interesante cabe mencionar que los participantes refirieron que sus antepasados diagnosticados con AEC10 eran de Pénjamo y San Miguel de Allende en Guanajuato; Zacatecas, Puebla, Ciudad de México, Naucalpan en el Estado de México y Tlalpujahuá, Michoacán. Los 17 participantes están distribuidos en 8 familias distintas. Nueve de los miembros de este grupo presentan crisis epilépticas (véase Figura 1).

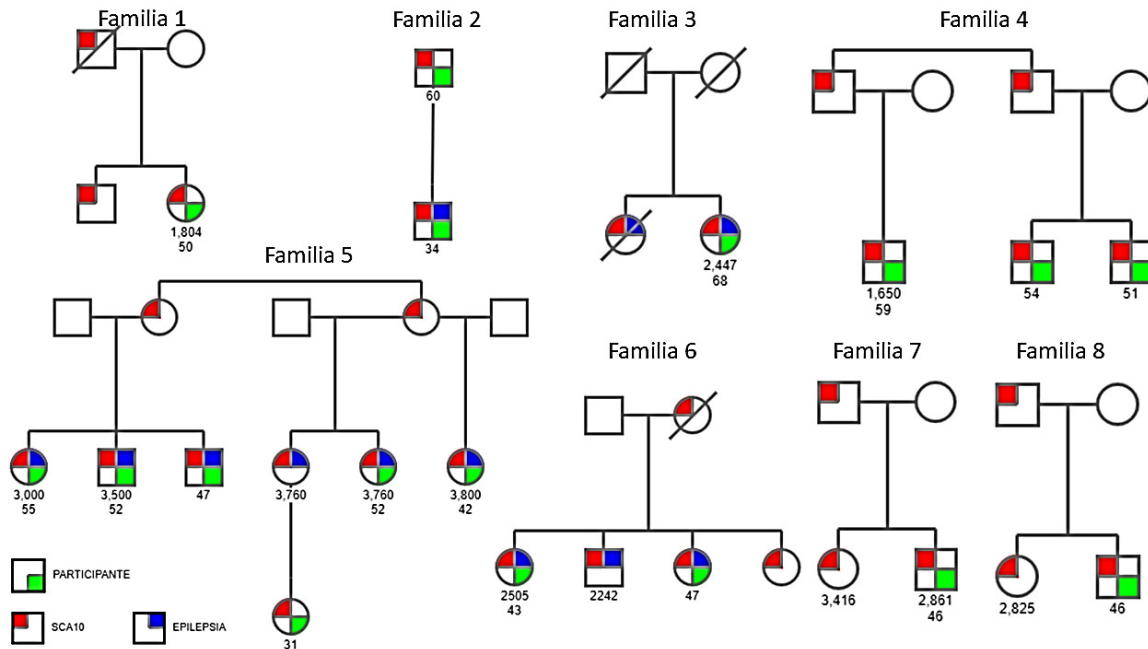


Figura 1. Se muestran los 8 familiogramas de los 17 participantes con AEC10. Los números de 4 cifras indican el número de repetidos de ATCCT, los números de 2 cifras indican la edad que tenían los participantes al momento de ser evaluados.

El grupo control, consta de 17 participantes sanos sin padecimientos neurológicos y/o psiquiátricos, homologados con el grupo de AEC10 considerando una equivalencia en edad y escolaridad; sin una relación genética entre ellos (véase datos demográficos Tabla 5).

Los participantes no recibieron algún tipo de incentivo económico, más que el apoyo económico de su traslado a la Ciudad de México o dentro de ella, así como de su hospedaje y pago de viáticos en caso de ser necesario.

El proyecto cuenta con la aprobación de la Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM, por cumplir con las condiciones de protección de la integridad del participante, además se obtuvo el consentimiento informado de cada participante.

Criterios de inclusión:

Participantes con AEC10: debe contar con el diagnóstico molecular que indique la alteración genética característica de AEC10.

Grupo control: ser susceptible de ser homologado con las características de edad y escolaridad de las personas con AEC10. Obtener una puntuación total, igual o mayor a 26 en la prueba cognitiva de cribado, en este caso Montreal Cognitive Assessment (MoCA), para descartar la presencia de un deterioro cognitivo leve.

Para ambos grupos: Estar de acuerdo en participar en la investigación después de haber sido informado del proceso y de sus condiciones, por lo tanto, aceptar firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Personas con SCA10: Tener algún otro tipo de ataxia por causas no hereditarias, cursar con un deterioro físico severo que le imposibilite participar activamente en las evaluaciones o cursar con enfermedades neurológicas o psiquiátricas adicionales a la SCA10.

Grupo control: Haber sufrido de algún traumatismo craneo encefálico con pérdida de la consciencia a lo largo de su vida, contar con antecedentes familiares de ataxia o con el diagnóstico de alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica.

3.6 Instrumentos de evaluación

- a) Cuestionario de datos personales e historia clínica
- b) Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)®

Es un instrumento de evaluación neuropsicológica computarizado ampliamente usado en la evaluación de enfermedades neurodegenerativas, sensible incluso durante las etapas más tempranas de deterioro cognitivo (Sahakian y Owen, 1992). Se administra por medio de un dispositivo con pantalla táctil aproximadamente a 30 cm de distancia del participantes (Cambridge Cognition Ltd., 2012, 2018).

Las pruebas de CANTAB están diseñadas a partir de diferentes constructos del funcionamiento mental lo cual permite construir un perfil de desempeño cognitivo. Estas pruebas tienen diferentes niveles de dificultad con el objetivo de obtener un rango de habilidad cognitiva. No utiliza estímulos verbales, de manera que el lenguaje no es un impedimento al momento de usarlo con personas con deterioro del mismo o por las diferencias culturales (Sahakian y Owen, 1992).

Cabe mencionar que esta batería de pruebas neuropsicológicas no tiene baremos con población mexicana, por ello se optó por hacer una comparación entre los puntajes de personas de AEC10 contra los de un grupo control.

Para su aplicación, primero es necesario realizar una prueba sencilla que familiarice a la persona con el equipo. Esta es la prueba de *Motor Screening*, se considera un índice de control sobre la ejecución que permite observar de antemano si existen dificultades de sensopercepción o en la capacidad para seguir instrucciones (Owen et al., 1990).

Motor Screening consiste en presionar, con el dedo índice de la mano dominante, en el centro de una “X” que cambia de color intermitentemente cada vez que aparece. El número de “X” presentadas es de 10, para tocarse en intervalos de 6 segundos.

A continuación, se expondrán las diferentes pruebas que contiene CANTAB, que fueron utilizadas durante esta investigación. El criterio de selección de las pruebas fue a partir

de la función cognitiva que evalúan como las funciones ejecutivas, memoria, aprendizaje; que corresponden con los objetivos de esta investigación.

Delayed Matching to Sample (DMS)

Tiene por objetivo evaluar la capacidad de comparación visual simultánea y la memoria de reconocimiento visual a corto plazo (Cambridge Cognition Ltd., 2012). La prueba consiste en una muestra en la parte superior de la pantalla de una figura compleja, la cual será considerada como modelo. En la parte inferior estarán cuatro figuras complejas como opciones de respuestas. La persona evaluada será instruida para que seleccione aquella opción de figura que sea idéntica a la figura modelo. Si su primera respuesta es errónea, tiene que seguir seleccionando de entre las opciones que le quedan para poder continuar. La prueba está conformada por 40 ensayos en total. En algunas ocasiones la figura modelo será presentada de manera simultánea a las figuras opcionales, en otras ocasiones la figura modelo será cubierta después de mostrarse unos segundos, y el tiempo en que tarden en aparecer las figuras opcionales puede ser de 0,4 o 12 segundos, esto será de manera aleatoria y por ello se enfatiza la importancia de observar muy bien la figura modelo. Como se mencionó, las figuras son complejas pues no tienen una forma común y están constituidas por cuatro elementos de cuatro colores diferentes, entre las opciones, solo una de ellas será idéntica a la figura modelo, otra de ellas será una franca distracción pues no coincidirá en color ni en forma, una más de ellas tendrá la misma forma que la figura modelo, pero los colores son distractores, y la última opción tendrá los mismos colores que la figura modelo pero la forma será diferente.

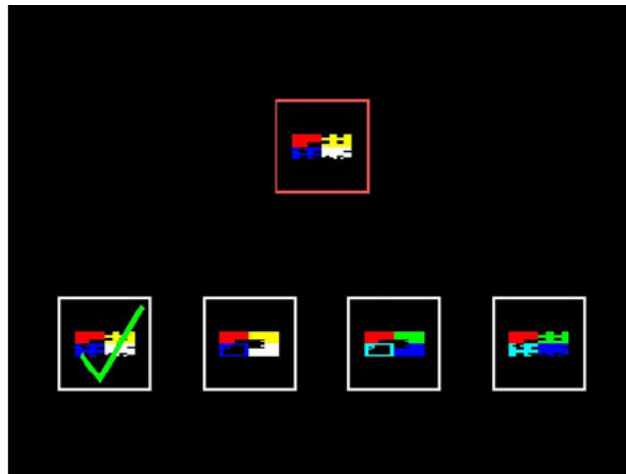


Figura 2. Ejemplo de un ensayo durante la prueba DMS, se aprecian las características de las figuras compuestas (Cambridge Cognition Ltd., 2012).

Intra/ Extradimensional Set Shift (IED)

Evalúa la adquisición de una regla y su reversión (aprendizaje inverso), así como el cambio de posición atencional. Está basada en los principios de flexibilidad cognitiva del *Wisconsin Card Sorting Test* (Cambridge Cognition Ltd., 2012). Se conforma de dos dimensiones artificiales, la primera dimensión se refiere a las figuras llenas de color y la segunda dimensión se refiere a las líneas blancas. Por lo tanto, un estímulo simple será el que contenga solo una dimensión, y un estímulo compuesto será aquel que contenga ambas dimensiones. La prueba consta de nueve etapas. El criterio para avanzar en cada etapa es el de obtener seis respuestas correctas de manera continua, es entonces cuando la computadora revertirá la regla. La prueba se cancela después de 50 ensayos erróneos.

Etapas 1: Se presentan solo dos figuras llenas de color. La persona evaluada tendrá que discriminar cuál figura es relevante o “correcta” de acuerdo con la retroalimentación de la

computadora, la primera elección es al azar, pues no hay nada que le indique cuál figura es correcta. Es una etapa de discriminación simple.

Etapa 2. La computadora revertirá el estímulo relevante, es decir, aquella figura que en la etapa anterior era incorrecta, en esta etapa ahora es correcta. Es una etapa de inversión simple.

Etapa 3. En este momento se introduce la segunda dimensión (líneas blancas) de forma adyacente a la figura llena de color (discriminación compuesta no sobrepuesta).

Etapa 4. Ahora, las líneas blancas cambian para aparecer sobrepuestas a las figuras llenas de color (discriminación compuesta sobrepuesta).

Etapa 5. Se invierte la regla de la etapa anterior (inversión compuesta).

Hasta este momento, la persona evaluada debió de haber notado la respuesta correcta solo ha estado entre las figuras llenas de color (primera dimensión) y que las líneas blancas (segunda dimensión) hasta este momento solo han sido un distractor.

Etapa 6. Para este momento, ahora se cambian los estímulos por figuras y líneas completamente diferentes a las anteriores. Para completar la etapa correctamente, la persona deberá notar que la respuesta correcta sigue estando entre las figuras llenas de color (primera dimensión) a pesar de que han cambiado los estímulos. A etapa se le identifica como “etapa de cambio intradimensional” porque hay un cambio en la forma de los estímulos como distractor, pero la respuesta correcta continua dentro de la misma dimensión.

Etapa 7. Consiste en la inversión de la regla aprendida en la etapa anterior del cambio intradimensional.

Etapa 8. Las figuras y las líneas son cambiados nuevamente por unas nuevas. Para completar la etapa correctamente se requiere cambiar la atención que se tenía de la primera dimensión (figuras llenas de color) hacia la segunda dimensión (líneas), pues la respuesta

correcta dejó de estar entre las figuras para estar ahora entre las líneas. Previamente las líneas habían fungido como un distractor, y la persona debió aprender ello a lo largo de las etapas e ignorarlas, sin embargo, en este momento tiene que descubrir que esto ha cambiado y responder adecuadamente a esta nueva situación, por esta razón, a esta etapa se le conoce como la de “etapa del cambio extradimensional”.

Etapa 9. La regla de la etapa anterior es invertida.

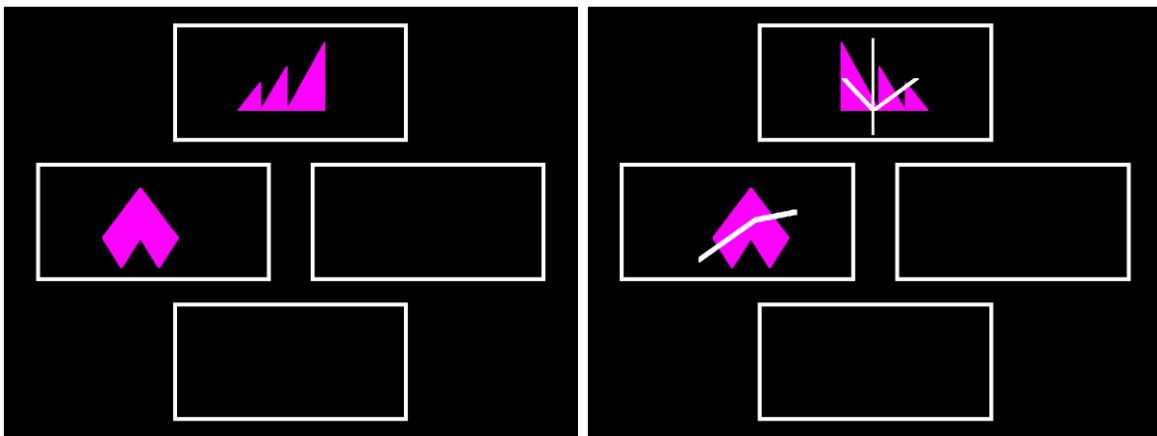


Figura 3. La imagen de la izquierda corresponde a un ejemplo de la etapa 1, la imagen de la derecha es un ejemplo de la etapa 4. Fuente: (Cambridge Cognition Ltd., 2012)

Paired Associates Learning (PAL)

Esta prueba, si bien requiere que se ejecuten tareas de la memoria visual, su principal componente de evaluación es la del aprendizaje. Consiste en un grupo de cuadros o cajas que van a mostrar su interior de forma aleatoria, uno o más de ellos puede que contengan una figura compleja. Una vez terminada la presentación, las figuras que aparecieron previamente se muestran una a una en el centro de la pantalla y el objetivo es tocar la caja que corresponda al lugar donde fue presentada la figura. Si se falla en localizar una de las figuras, éstas se vuelven a mostrar en el mismo lugar en que estaban la primera vez. La prueba consta de 8 etapas en total, cada una con un máximo de 10 ensayos, si se falla en 10 ocasiones la prueba

termina. Se pasa a la siguiente etapa cuando todas las figuras hayan sido localizadas en la caja que le corresponda correctamente. El número de figuras aumentará conforme se avance en la prueba comienza desde 1 en las etapas 1 y 2, 2 figuras en las etapas 3 y 4, 3 figuras en las etapas 5 y 6, 6 figuras en la etapa 7, y 8 figuras finalmente en la etapa 8.

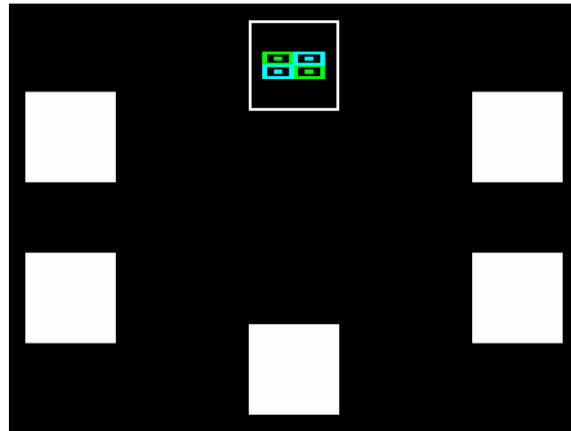


Figura 4. Presentación de la prueba PAL. Fuente: (Cambridge Cognition Ltd., 2012).

Stocking of Cambridge (SOC)

Proporciona una evaluación de la capacidad de planeación espacial y de memoria de trabajo. Es una versión computarizada basada en los principios de la Torre de Hanoi (Adrian M. Owen et al., 1990). En pantalla se muestran dos distribuciones de círculos con diferentes colores que parecen estar contenidos en algunas figuras como costales que penden de una estructura horizontal. Una distribución se muestra en la parte inferior, la cuál será la zona manipulable por el participante, y la otra distribución ubicada en la parte superior, será el modelo para imitar. La tarea consiste en mover los círculos de la parte inferior de manera que la distribución se vea exactamente como se muestra en la distribución modelo. Es importante al momento de dar las instrucciones, que se trate de visualizar esta tarea como si se trataran de “pelotas dentro de un delgado costal” y con ello considerar algunos aspectos de la

tridimensionalidad, por ejemplo: a) la pelota no puede colocarse en algún sitio fuera del costal, siempre tienen que estar en algún contenedor. b) una pelota en un costal vacío caería hasta el fondo de este por efectos de la gravedad, por ello no puede colocarse en medio o hasta arriba del costal. c) si se desea sacar la pelota que está al fondo del costal, pero encima de ésta existen otras pelotas, es necesario “sacar” del costal primero aquellas pelotas que están arriba para poder sacar la que está abajo.

En esta tarea es crucial planear antes de comenzar a efectuar los movimientos, situación que debe mencionarse al participante, pues hay un número limitado de movimientos para cada ejercicio, que van desde 2 a los 5 movimientos mínimos necesarios, de acuerdo con el nivel de dificultad del ejercicio. Si se realizan más del doble de movimientos mínimos necesarios, el ejercicio se dará por fallado, si esto sucede en tres ocasiones seguidas, la computadora dará por terminada la prueba.

Los primeros ejercicios son de copiado de la distribución. Después se insertará una fase que evalúa el rendimiento motor. La computadora moverá un círculo a la vez y este movimiento tiene que ser replicado. Una vez terminada esta fase, se volverá a la fase de copiado de la distribución. La prueba termina con la realización nuevamente de la fase de copiado de movimiento.

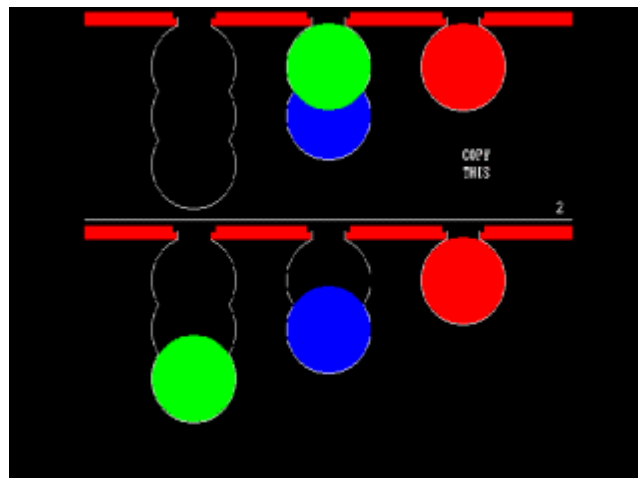


Figura 5. Presentación de la prueba SOC. Fuente: (Cambridge Cognition Ltd., 2012).

Spatial Span (SSP)

Evalúa la memoria visoespacial de corto plazo; se basa en los principios de Corsi Block Tapping Task, además de ser considerada como una prueba análoga no verbal de Digit Span Test (Teixeira et al., 2011). Consiste en un conjunto de cuadros blancos y algunos de ellos cambiarán de color uno a uno de manera aleatoria con una secuencia, la persona evaluada tiene que repetir dicha secuencia una vez que la computadora termine de mostrarla (después de la emisión de un sonido) tocando cada cuadro en el mismo orden en que fue presentado. Consta de 9 niveles, y conforme se va avanzando en la prueba, el número de cuadros en la secuencia también aumentará. La prueba se dará por terminada si la persona comete errores en todas las secuencias en un nivel en particular.

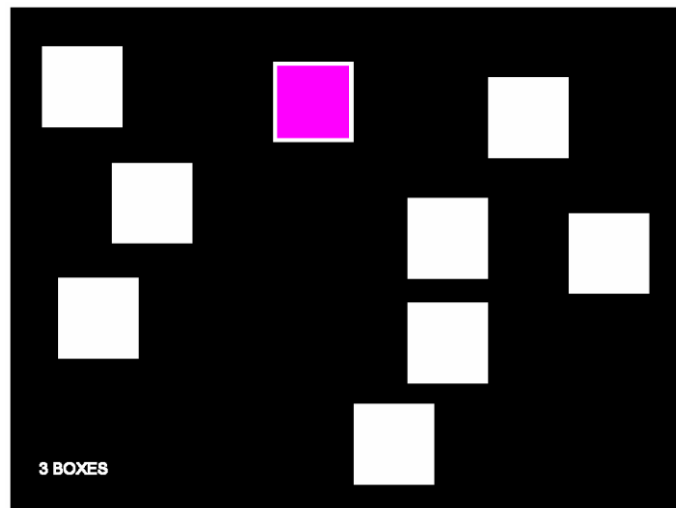


Figura 6. Paradigma computarizado basado en la prueba de Bloques de Corsi. Fuente: (Cambridge Cognition Ltd., 2012)

Spatial Working Memory (SWM)

Como su nombre lo indica, evalúa la memoria de trabajo, entendiendo a ésta como la capacidad de retener información espacial (en este caso) y manipularla para lograr un objetivo (Cambridge Cognition Ltd., 2012). La prueba comienza mostrando un grupo de cuadros de un solo color y del lado derecho de la pantalla una barra vacía. El objetivo de la prueba es que la persona evaluada haga la búsqueda de fichas que estarán contenidas “dentro” de dichos cuadros para con ellas poder llenar la barra. El proceso consiste en tocar un cuadro para que este desvele su interior y muestre si contiene la ficha o no, una vez encontrada la ficha se tocará la barra para colocarla ahí para luego reiniciar una nueva búsqueda, la ficha puede estar contenida en cualquiera de los cuadros que han estado vacíos anteriormente, pero es muy importante aclarar desde el comienzo que esta ficha no va a volver a aparecer en el cuadro donde ya fue encontrada. El número de fichas a encontrar corresponde al mismo número de cuadros en pantalla. El número de cuadros aumentará de 3, 4, 6 hasta 8, conforme se avance en la prueba.

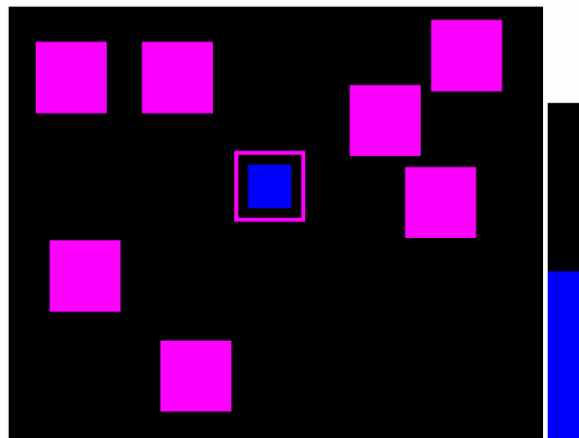


Figura 7. Ejemplo de prueba SWM durante el nivel de 8 cajas. Fuente: (Cambridge Cognition Ltd., 2012).

c) Pruebas de tipo verbal

Prueba de aprendizaje auditivo- verbal de Rey (RAVLT- S)

La versión en español abreviada como RAVLT- S (Miranda y Valencia, 1997) es una prueba neuropsicológica que provee varias puntuaciones que se relacionan con los diferentes componentes de la memoria y el aprendizaje (Vakil y Blachstein, 1993). Por su sensibilidad para identificar alteraciones en la memoria ha sido ampliamente utilizada en diferentes grupos de pacientes y ha sido validada en diferentes idiomas (Fernandes y Parreira, 2007). De acuerdo con Lezak et al. (2012), la prueba de RAVLT cuenta con una confiabilidad de test- retest, correlaciones de 0.61-0.86 (para los ensayos A1 al A5) y 0.51-0.72 para el recuerdo diferido y la memoria de reconocimiento (citado en Chirino, 2017).

La prueba se compone por 15 sustantivos comunes (lista A), 15 sustantivos distractores (lista B) y una tercera lista más extensa que se conforma por los sustantivos de las listas A y B, así como de 14 sustantivos nuevos distractores. La prueba comienza cuando se lee al participante, los sustantivos de la lista A durante cinco ensayos (A1, A2, A3, A4 y A5) y se busca que evoque libremente la mayor cantidad de ellos por cada ensayo, con la siguiente consigna: *“voy a leer una lista de palabras, una vez que termine dime todas las palabras que recuerdes”*. Una vez que se terminan los cinco ensayos de la lista A, se procede a leer la lista B y se pide que mencione nuevamente las palabras que recuerde de esta lista (ensayo B1), posteriormente se le pide que evoque nuevamente las palabras de la lista A pero en esta ocasión sin habérselas leído previamente (ensayo A6). Luego, se dejan pasar 20 minutos y nuevamente se pide que recuerde las palabras de la lista A, sin habérselas leído previamente (ensayo A7). Finalmente, se realiza la tarea de reconocimiento, en la cual se lee

al participante la tercera lista más extensa y se le pide que diga “sí” en caso de identificar aquellas palabras que pertenezcan únicamente a la lista A.

De la prueba se obtienen puntuaciones como: a) la tasa de aprendizaje (TA) la cual resulta de la ganancia de ítems de los cinco ensayos, por lo tanto su relación matemática es la sumatoria total de palabras correctas de A1 al A5 - $(5 \times A1)$; b) la interferencia proactiva (ITP), que se define como el grado en que el nuevo aprendizaje (ítems lista B) es afectado un por aprendizaje anterior (ítems lista A), resulta de la división entre $B1/A1$; c) la interferencia retroactiva (ITR) hace referencia al grado en que el nuevo aprendizaje (ítems lista B) dificulta el recuerdo de los aprendizajes pasados (ítems lista A) y se obtiene de la formula $A6/A5$; d) la tasa de olvido (TO) se entiende como el número de ítems de la lista A que se pierden posterior a los 20 minutos y se calcula por medio de la formula $A7/A6$ y e) la memoria de reconocimiento (MR) que se interpreta como la correcta identificación de los ítems de la lista A al ser mencionados juntos con más ítems distractores, se obtiene de la resta entre el número total de palabras correctamente identificadas de la lista A menos el número total de las palabras distractoras que son 29 (Chirino, 2017; Fernandes y Parreira, 2007).

Fluidez verbal fonológica y semántica

Esta prueba tiene como característica el ser una tarea multifactorial y con ella se pueden evaluar dos componentes de la fluidez verbal: la capacidad de categorizar y la capacidad de conmutar. La capacidad de categorizar se relaciona con funciones del lóbulo temporal como la memoria semántica y el almacenamiento de palabras, mientras que la capacidad de conmutar requiere de funciones más frontales como lo son el proceso de búsqueda estratégica, flexibilidad cognitiva y cambio atencional (Troyer et al., 1997).

Para la parte de fluidez verbal fonológica, los participantes son instruidos para decir la mayor cantidad de palabras que comiencen con las letras P, M y R, exceptuando nombres propios y palabras derivadas (misma raíz y diferente sufijo) durante un minuto. Estas letras son las que han sido utilizadas con población mexicana (Velázquez-Cardoso et al., 2014). Son tres ensayos independientes, que se califican de forma individual y luego se promedian, cada uno dura un minuto.

Para la parte de fluidez verbal semántica la instrucción es decir la mayor cantidad de palabras que pertenezcan a la categoría de animales durante un minuto.

Las puntuaciones obtenidas son: a) total de palabras generadas, excluyendo intrusiones y perseveraciones, y las variaciones intraespecie (ej. vaca -toro, perro chihuahua-pastor alemán-french poodle), o supraordinados (ej. pájaro-cotorro, pez-salmón) (Velázquez-Cardoso et al., 2014). b) número de agrupaciones, considerando que una agrupación debería contener 3 o más elementos exitosos que pertenezcan a una subcategoría de animales en el caso de la tarea semántica, y en el caso de la tarea fonológica, que las palabras comiencen con la dos primeras letras iguales, que sean palabras homónimas o que rimen. c) tamaño promedio de las agrupaciones, dato obtenido por medio de la suma total de las palabras incluidas dentro de todas las agrupaciones (incluyendo intrusiones y perseveraciones) y dividiéndolo entre el número de agrupaciones que se realizaron en total. Y, por último, d) número total de saltos, siendo este el número de transiciones entre agrupaciones y palabras sueltas o no agrupadas (Chirino., 2017; Ledoux et al., 2014; Troyer et al., 1997; Velázquez-Cardoso et al., 2014).

Para que la calificación fuese homogénea y objetiva, los criterios de puntuación y la taxonomía para la categorización que se utilizó fue el propuesto por Troyer et al. (1997).

De acuerdo con Lezak et al. (2012) esta prueba ha sido ampliamente usada en poblaciones clínicas neuropsicológicas por su alta sensibilidad y especificidad (Chirino, 2017).

Cabe mencionar que ambas, pruebas verbales antes expuestas (RAVLT-S y Fluidez Verbal Fonológica y Semántica no tienen baremos con población mexicana, por ello se hizo una comparación de puntuaciones contra un grupo control).

Evaluación de la velocidad de articulación (Prueba: PATA)

La disartria en las personas con AEC10, puede fungir como una covariable durante la evaluación cognitiva con pruebas verbales, por ello se consideró cuantificar la velocidad de articulación por medio de la prueba: PATA, la cual es una medida de rendimiento en el habla usada para la evaluación de personas con Esclerosis Múltiple y la Ataxia de Friedreich (Friedman et al., 2010). Consiste en que el participante repita la palabra “PATA” lo más rápido y claro posible durante un lapso de 10 segundos, en dos ocasiones que son cuantificadas y promediadas.

d) Montreal Cognitive Assesment (MoCA)

Es un instrumento de tamizaje breve cuya sensibilidad permite detectar individuos con deterioro cognitivo leve que usualmente puntúan dentro del rango normal en el Mini-Mental State Examination (Nasreddine et al., 2005). Tiene una consistencia interna cuyo alfa de Cronbach es de 0.70 para población mexicana (Rodríguez-Bores et al., 2014).

Se conforma de 8 dominios cognitivos que corresponden a tareas visoespaciales/ejecutivas, de identificación, memoria, atención, lenguaje,

abstracción, recuerdo diferido y orientación. Para su calificación se asigna la puntuación señalada de acuerdo con cada ítem en caso de haber logrado o no la tarea, y se obtiene un puntaje total a partir de la suma de los puntajes de cada ítem. El punto de corte es de 26, un puntaje menor a éste podría ser indicador de deterioro cognitivo. Para las personas con una escolaridad menor de 12 años, se le agrega un punto a la puntuación total (Nasreddine, et al., 2005).

e) Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Esta escala se creó por medio de la evaluación semicuantitativa de la ataxia espinocerebelosa y los datos clínicos aportados por neurólogos. Es una escala de evaluación del control motor que abarca 8 dimensiones: marcha, postura de pie, sedestación, alteraciones de lenguaje, prueba de seguimiento de dedo, prueba tocar dedo – nariz, movimientos alternados rápidos y prueba de deslizar talón-rodilla. SARA ha demostrado su gran utilidad para evaluar pacientes con accidente cerebrovascular atáxico (Kim et al., 2011) y personas con ataxia cerebelosa, al correlacionar significativamente con International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), escala cuyo uso era amplio, pero poco práctico debido a su número extenso de ítems (Yabe et al., 2008).

Para su aplicación es necesaria al menos 20 minutos, dependiendo del grado de dificultades que tenga la persona evaluada para moverse, no necesita de algún material específico. Las dimensiones tienen ya sea 4, 6 u 8 posibles formas de ejecución que se enlistan e indican qué puntuación asignar de acuerdo con el desempeño realizado que va de 0 hasta 4, 6 u 8 puntos. Algunas tareas son bilaterales como: perseguir el dedo, tocar dedo-nariz, movimientos alternados rápidos y deslizar talón- rodilla, por lo tanto, se obtiene una puntuación por cada extremidad que luego se promedia y ese puntaje se suma con

los puntajes de los otros ítems para obtener el puntaje global. Entre mayor sea la puntuación total, esto indicará un deterioro mayor del control motor. El puntaje máximo es de 40 (T. Schmitz-Hübsch et al., 2006).

f) Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)

Esta escala fue desarrollada para realizar estudios epidemiológicos de la sintomatología depresiva, difiriendo con escalas cuyo propósito es acercarse a un diagnóstico clínico de la depresión basado en la nosología psiquiátrica, o de escalas cuyo objetivo es evaluar la gravedad de dicha enfermedad (Radloff, 1977) por lo tanto se trata de un instrumento de tamizaje que permite evaluar un rango de manifestaciones basadas en dimensiones de la depresión durante la última semana (Chapela, 2009). Estas dimensiones son el estado de ánimo deprimido, la sensación de minusvalía, la desesperanza o sensación de incapacidad, alteraciones somáticas, pérdida del apetito y alteraciones del sueño (Salinas-Rodríguez et al., 2013). Su aplicación breve y sencilla, y puede ser en formato auto aplicable, su accesibilidad en términos logísticos y sus propiedades psicométricas, son factores que contribuyen en que la escala CES-D sea ampliamente aplicada en trabajos de investigación con la población general mexicana (González-Forteza et al., 2012).

Consta de 20 ítems y se contestan pensando con qué frecuencia (en días) durante la última semana se ha sentido de acuerdo con cómo se cuestiona en cada ítem. Las respuestas se califican con la clave 0, 1, 2, o 3, que significa: ningún día, uno a tres días, de cuatro a seis días o todos los días, respectivamente. Las preguntas 4, 8, 12 y 16 se puntúan de forma inversa ya que se refieren a aspectos del afecto positivo. Finalmente se suman los puntajes de las respuestas dadas en todos los ítems. El punto de corte es de 16, lo cual, una puntuación

mayor sería indicador de rasgos depresivos significativos, se puede obtener hasta 60 puntos (Chapela, 2009).

3.7 Procedimiento

Primero se realizó una entrevista inicial con cada participante para darle a conocer el proyecto de investigación y su rol como participante. Una vez obtenida su confirmación para participar se les proporcionó una carta de consentimiento informado y se tomaron notas sobre sus datos personales, historial clínico y antecedentes heredofamiliares.

La recolección de los datos se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Neuropsicología en la Facultad de Medicina de la UNAM, en Ciudad Universitaria. Sin embargo, en algunos casos fue necesario realizar visitas domiciliarias para hacer las entrevistas iniciales y las evaluaciones a las personas con AEC10 que presentaban una mayor dificultad para trasladarse.

Las sesiones de evaluación fueron divididas en dos o tres, con duración de hora u hora y media, generalmente para el caso de las personas con AEC10 que expresaban un mayor agotamiento. Se comenzaba con la aplicación de la escala MoCA, luego las pruebas de CANTAB, en ocasiones como una evaluación intermedia de éstas se hacía con la escala SARA, junto con la escala CES-D.

3.8 Análisis estadístico

Por medio del análisis de frecuencias se obtuvo la distribución de los datos sociodemográficos de ambos grupos como edad, sexo y escolaridad. Para el caso de las personas del grupo de AEC10, también se hizo un análisis de frecuencias de la edad de inicio

y el tiempo de evolución de la enfermedad, así como también se usaron los análisis de frecuencias de la distribución de los datos en las distintas pruebas.

Los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según fuese el caso, se utilizaron para el análisis de asociación entre las puntuaciones de SARA, la edad de inicio de los síntomas motores, el tiempo de evolución y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas.

Como primer paso para el tratamiento de los datos se hicieron las pruebas de normalidad con la prueba Shapiro-Wilk, test recomendando por tener una mayor potencia incluso que la prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras con una $n < 50$ (Ghasemi y Zahediasl, 2012) para los datos clínicos y demográficos como edad y escolaridad; y para las puntuaciones obtenidas de las pruebas MoCA, CES-D, SARA, PATA, la batería de pruebas CANTAB, RAVLT-S y Fluidez Verbal.

Las comparaciones de las medias y de las distribuciones entre el grupo de SCA10 y los controles, se realizaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, correspondiendo con el resultado de las respectivas pruebas de normalidad. El tamaño del efecto se calculó mediante la d de Cohen para las pruebas paramétricas, y para las no paramétricas se utilizó el coeficiente r propuesto también por Cohen. Los puntos de corte para la interpretación de la d de Cohen fueron: mínimo efecto (.2), efecto moderado (.5), fuerte efecto (.8) y para el coeficiente r: mínimo efecto (.1), efecto moderado (.3) y para un fuerte efecto (.5) (Fritz et al., 2012).

Para el análisis del desempeño cognitivo evaluado con la batería CANTAB y la prueba RAVLT, algunas variables que consistían en evaluar a los mismos participantes en diferentes condiciones (ej. número de movimientos, número de cajas o tiempo de retardo) se utilizó un ANOVA mixto con ajuste en el intervalo de confianza de Bonferroni, y en el caso

de no cumplir con la prueba de esfericidad de Mauchly, se consideraron los valores de épsilon de Huynh-Feldt, y para el tamaño del efecto se tomó el valor de Eta cuadrado (η^2_p). Además, en algunos casos, las variables fueron convertidas en logaritmos (base 10) para disminuir el sesgo de la distribución (Owen et al., 1990) y en el caso de que el sesgo resultara negativo se hizo una transformación de variable en espejo (reflejo).

En el caso de la prueba de fluidez verbal se utilizaron ANCOVA's usando la puntuación de la prueba PATA como covariable con la finalidad de separar la interferencia del déficit articulatorio propio de las personas con SCA10 contra el desempeño cognitivo, y se utilizó una corrección FDR utilizando el valor de $q=0.01$.

En todos los casos, las diferencias entre grupos y las correlaciones se consideraron significativas cuando $p<0.05$. Los datos fueron capturados y analizados por medio del paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 23.

Resultados

4.1 Datos clínicos y sociodemográficos

El grupo de AEC10 y de controles resultaron homologados en cuanto a sexo, edad [$t(32)=2.11, p=0.834, d=.07$] y escolaridad en años [$t(32)= -.624, p=0.537, d= .21$].

Tabla 5
Características demográficas del grupo AEC10 y grupo control.

| Grupo | N | Sexo | | Edad | | | Escolaridad | | |
|---------|----|--------|-------|-------|-------|-------|-------------|------|-------|
| | | Hombre | Mujer | Media | D.E. | Rango | Media | D.E. | Rango |
| AEC10 | 17 | 9 | 8 | 49.23 | 9.18 | 31-68 | 10.23 | 2.58 | 6-16 |
| Control | 17 | 10 | 7 | 48.68 | 10.59 | 30-68 | 10.93 | 2.95 | 6-18 |

D.E= Desviación estándar

Entre el grupo de AEC10, fueron detectados 9 casos que presentaban epilepsia, de los cuales 6 de ellos estaba tomando medicamento para controlar las crisis epilépticas tales como Oxcarbamacepina o Valproato de magnesio.

Obtener el dato exacto del número de repetidos en la AEC10 ha resultado una tarea difícil, por esta razón no se cuenta con el dato exacto de todos los participantes (solo 9 de 17 casos fue proporcionado por la institución encargada de realizar el diagnóstico molecular). Las personas con AEC10 contaron con su diagnóstico genético debido a que su expansión de repetidos de ATTCT se encontraba dentro del rango considerado como patológico (800-4500).

Tabla 6.
Distribución de las variables propias del grupo de AEC10

| Grupo | N | Edad de inicio | | Tiempo de evolución | | N | ATTCT | | SARA | |
|-------|----|----------------|------|---------------------|------|---|---------|--------|-------|------|
| | | Media | D.E. | Media | D.E. | | Media | D.E. | Media | D.E. |
| AEC10 | 17 | 30.17 | 7.07 | 19 | 8.85 | 9 | 2753.33 | 840.18 | 17.44 | 6.24 |

D.E.=Desviación estándar

El rango de puntuaciones de la escala SARA, fue de 3 a 28, siendo la media de 17.44; la persona que obtuvo un puntaje de 3 se encontraba en una fase temprana de los síntomas motores. En el caso del estado de ánimo depresivo evaluado con CES-D, los resultados indicaron que 5 miembros del grupo de AEC10 y 8 miembros del grupo control manifiestan rasgos depresivos clínicamente significativos por haber obtenido puntuaciones mayores al punto de corte que es 16, además no se encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones de ambos grupos. En cuanto a las puntuaciones de MoCA, el grupo de AEC10 presentó puntuaciones significativamente más bajas con respecto al grupo control (véase Tabla 7).

Tabla 7.

Resultados de las comparaciones por grupo de la escala MoCA y CES-D

| Prueba | Estadístico (gl) | p | Tamaño del efecto | Media (D.E.) | |
|--------|---------------------|--------|----------------------|----------------|----------------|
| | | | | AEC10 | Controles |
| MoCA | t(21.1)=-5.155 | <.001* | d=1.768 | 21.823 (3.486) | 26.529 (1.419) |
| CES-D | U=70.500 | .081 | r=-.319 | 14.333 (7.816) | 10.266 (9.550) |

D.E.= Desviación estándar. Se resaltan en **negritas*** los valores significativos de *p*.

4.2 Resultados de la batería de pruebas CANTAB

La prueba de normalidad utilizado fue Shapiro-Wilk para todas las variables del CANTAB pues en todos los casos se tenía una $n < 50$. En algunos casos, a pesar de hacer las transformaciones logarítmicas, el sesgo no mejoró e incluso se perdía la normalidad de más variables, debido a esto se optó por utilizar las variables sin transformar, estos casos son indicados en la siguiente tabla como "N/E".

Tabla 8

Relación entre los resultados de las pruebas de normalidad para las variables de CANTAB y la prueba estadística que fue utilizada para su análisis.

| Prueba | Variable | Niveles | p | Normalidad | Sesgo | Transformación | Prueba estadística |
|--------|--------------------------------|---------|-------|------------|----------|----------------|--------------------|
| MOT | Latencia | N/A | .018 | No | Positivo | N/A | U |
| | Errores | N/A | <.001 | No | Positivo | N/A | U |
| | Tiempo inicial (planeación) | 2 mov. | <.001 | No | Positivo | LOG10 | ANOVA |
| | | 3 mov. | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | 4 mov. | .006 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | 5 mov. | .237 | Sí | No tiene | LOG10 | |
| | | | | | | | |
| | Tiempo subsecuente | 2 mov. | <.001 | No | Positivo | LOG10 | ANOVA |
| | | 3 mov. | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | 4 mov. | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | 5 mov. | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | | | | | | |
| SOC | Movimientos promedio | 2 mov. | <.001 | No | Positivo | N/E | ANOVA |
| | | 3 mov. | <.001 | No | Positivo | N/E | |
| | | 4 mov. | .799 | Si | No tiene | N/E | |
| | | 5 mov. | .892 | Si | No tiene | N/E | |
| | | | | | | | |
| | Problemas resueltos con | 2 mov. | <.001 | No | Negativo | N/E | ANOVA |
| | | 3 mov. | .003 | No | Negativo | N/E | |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------|-------|----------|------------|-------|-------|
| IED | un mínimo de mov. | 4 mov. | .675 | Sí | No tiene | N/E | |
| | | 5 mov. | <.001 | No | Positivo | N/E | |
| | Etapas completadas | N/A | <.001 | No | Negativo | N/A | U |
| | | Etapa 1 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | ANOVA |
| | Errores totales (ajustados) | Etapa 2 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 3 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 4 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 5 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 6 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 7 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 8 | .113 | Si | No tiene | LOG10 | |
| | | Etapa 9 | .012 | No | Positivo | LOG10 | |
| | Flexibilidad cognitiva (con errores) | Etapa 6 | <.001 | No | Positivo | N/E | ANOVA |
| | | Etapa 8 | .113 | Si | Positivo | N/E | |
| | | Etapa 1 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | ANOVA |
| | Ensayos totales (ajustados) | Etapa 2 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 3 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 4 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 5 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | | Etapa 6 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| | Etapa 7 | <.001 | No | Positivo | LOG10 | | |
| | Etapa 8 | .006 | No | Positivo | LOG10 | | |
| | Etapa 9 | .002 | No | Negativo | Re-reflejo | | |
| Flexibilidad cognitiva (con ensayos) | Etapa 6 | <.001 | No | Positivo | N/E | ANOVA | |
| | Etapa 8 | .006 | No | Positivo | N/E | | |
| SWM | Errores "between" | 4 cajas | <.001 | No | Positivo | N/E | ANOVA |
| | | 6 cajas | .098 | Si | No tiene | N/E | |
| | | 8 cajas | .175 | Si | No tiene | N/E | |
| | Errores "within" | N/A* | <.001 | No | Positivo | N/A | U |
| | Errores totales | 4 cajas | <.001 | No | Positivo | LOG10 | ANOVA |
| | 6 cajas | .081 | Si | Positivo | LOG10 | | |

| | | | | | | | |
|-----|---|------------|-------|----|----------|-------|-------|
| | | 8 cajas | .043 | No | Positivo | LOG10 | |
| | Promedio de latencia correcta | simultáneo | <.001 | No | Positivo | N/A | U |
| | | 0 ms | <.001 | No | Positivo | LOG10 | ANOVA |
| | | 4000 ms | .332 | Si | No tiene | LOG10 | |
| | | 12000 ms | <.001 | No | Positivo | LOG10 | |
| DMS | Aciertos totales | simultáneo | .003 | No | Negativo | N/A | |
| | | 0 ms | .111 | Si | No tiene | N/E | |
| | | 4000 ms | .026 | No | Negativo | N/E | |
| | | 12000 ms | .367 | Si | No tiene | N/E | |
| | Probabilidad de error después de un error | N/A | .032 | No | Positivo | N/A | U |
| SSP | Longitud del span | N/A | .382 | Si | Positivo | N/A | t |
| | Etapas completadas | N/A | <.001 | No | Negativo | N/A | U |
| | Etapas completadas en el primer intento | N/A | .128 | Si | Negativo | N/A | t |
| PAL | Promedio de errores para el éxito | N/A | .084 | Si | Positivo | N/A | t |
| | Errores totales (ajustados) | N/A | .002 | No | Positivo | N/A | U |
| | Promedio de ensayos para el éxito | N/A | .041 | No | Positivo | N/A | U |
| | Ensayos totales (ajustados) | N/A | .029 | No | Positivo | N/A | U |
| | Puntaje de memoria | N/A | .756 | Si | Negativo | N/A | t |

N/A= no aplica. N/E=No efectiva (la transformación logarítmica no mejora el sesgo y se opta por utilizar las variables originales). * En el caso de la variable “errores within” al no haber variabilidad en las respuestas se creó 1 sola variable con la suma de las respuestas de los tres niveles.

El análisis de los datos de CANTAB se hizo por dominios cognitivos: a) funciones ejecutivas, de las cuales se subdivide en planeación (SOC), flexibilidad cognitiva (IED) y memoria de trabajo (SWM); b) memoria de corto plazo (SSP), c) memoria visual (DMS) y d) aprendizaje (PAL). En el caso de “*Motor Screening*” (MOT), se considera como una prueba de control en la ejecución. Las variables que se obtienen son: **a) latencia**, que es el tiempo que tarda la persona en responder al estímulo, y **b) errores**, entendidos como el fallo

al intentar tocar el centro de la “X”. En la variable de “errores” no se encontraron diferencias significativas entre grupos [$U=100.50$, $p=.519$, $r=-.335$] sin embargo, **en la variable “latencia” si se encontraron diferencias significativas [$U=19$, $p<.001$, $r=-.740$]** (Figura 8), el grupo de AEC10 se toma más tiempo en responder al estímulo en comparación con el grupo control.

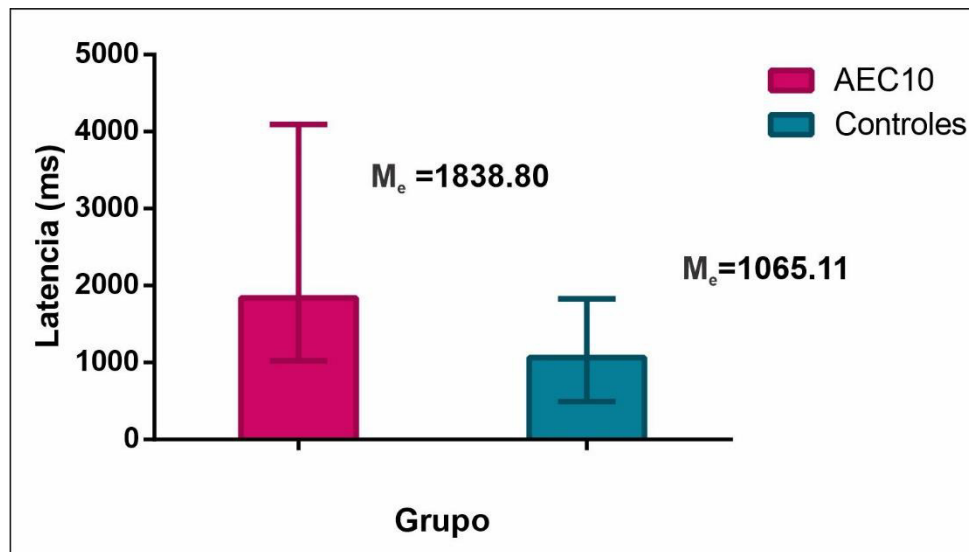


Figura 8. Comparación de las medianas de los grupos en la variable latencia durante la prueba MOT.

4.2.1 Función ejecutiva

4.2.1.1 Planeación

Este dominio fue evaluado con “*Stocking of Cambridge*” (SOC), de esta prueba derivan variables como **a) tiempo inicial**; esta medida resulta del tiempo que se usa en seleccionar la primera bola en el mismo problema tanto en la condición de copia contra la condición de seguimiento. Es un indicador del tiempo que se toma en planear la solución del problema. El ANOVA de medidas repetidas no cumplió con la prueba de esfericidad de

Mauchly ($p < .05$) y se encontró un efecto principal significativo del factor “movimientos” [F (2.119, 67.823) = 13.663, $p < .001$, $\eta^2_p = .299$] lo que indica este factor es que conforme se avance en la prueba, todos los participantes requieren un mayor tiempo para iniciar la tarea pues el nivel de dificultad va en aumento. No existe efecto principal significativo del factor “grupo” [F (1, 32) = 3.013, $p = .092$, $\eta^2_p = .086$] por lo tanto el tiempo que tardan en iniciar la tarea ambos grupos no es significativamente diferente. Tampoco existe efecto de interacción significativo entre los factores “movimientos” por “grupo” [F (2.119, 67.823) = .131, $p = .889$, $\eta^2_p = .004$]. La variable **b) tiempo subsecuente** es el tiempo calculado desde que se selecciona la primera bola hasta que se completa el problema en la condición de copia, menos el tiempo de ejecución que le corresponda a dicho problema en la condición de seguimiento, esto luego es dividido entre el número de movimientos que se hacen en el problema durante la condición de copia. Este es un indicador del tiempo que se toma para planear o replantearse la estrategia para resolver el problema una vez que se ha hecho el primer movimiento. Se cumple con la prueba de esfericidad de Mauchly ($p = .109$); existe efecto principal significativo del factor “movimientos” [F(3, 96) = 15.461, $p < .001$, $\eta^2_p = 0.326$], es decir, conforme avanzan en dificultad durante la prueba los participantes hacen mayor tiempo subsecuente; no existe efecto principal significativo del factor “grupo” [F(1, 32) = 1.571, $p = .219$, $\eta^2_p = .047$] y tampoco existe efecto de interacción significativo entre los factores “movimientos” por “grupo” [F(3, 96) = .723, $p = .541$, $\eta^2_p = .022$]. En la variable **c) movimientos promedio**, la menor cantidad de movimientos es indicador de mejor desempeño al resolver la tarea. Esta variable no cumple con la prueba de esfericidad de Mauchly ($p < .05$) durante el ANOVA. Existe un efecto principal significativo del factor “movimientos” [F (1.960, 62.710) = 256.024, $p < .001$, $\eta^2_p = .889$], es decir, conforme avanzan en la prueba ambos grupos requieren hacer más movimientos, **si existe un efecto principal**

significativo del factor “grupo” [$F(1, 32) = 17.971, p = .008, \eta^2_p = .199$], es decir, el grupo de SCA10 en general registra una cantidad mayor de movimientos (Figura 9) que el grupo control (Véase tabla 9). No existe efecto de interacción significativo entre los factores “movimientos” por “grupo” [$F(1.960, 62.710) = 1.143, p = .325, \eta^2_p = .034$].

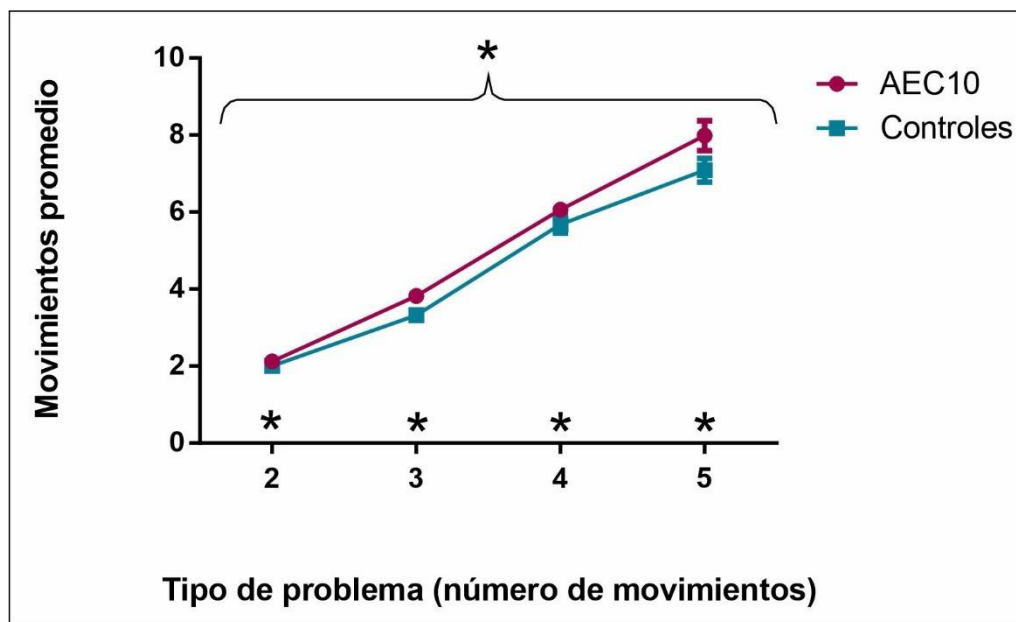


Figura 9. Proporción de movimientos promedio en la prueba de SOC, el grupo de AEC10 requiere significativamente un mayor número de movimientos para resolver la tarea en comparación con los controles. La corchea y el símbolo * son indicadores de la existencia de diferencia significativa entre los grupos. Los * que se ubican por encima de cada número de movimientos indican que existen diferencias en cada tipo de problema.

La variable **d) problemas resueltos con un mínimo de movimientos**, es un indicador de eficiencia en la resolución de los problemas, pues el resolver una mayor cantidad de problemas con el mínimo de movimientos establecido se relaciona con una adecuada planeación, en este caso, puntajes más altos son mejores. Se acepta la prueba de esfericidad de Mauchly ($p = .240$) en el ANOVA. Existe efecto principal significativo del factor “movimientos” [$F(3, 96) = 8.243, p < .001, \eta^2_p = .243$] esto es congruente con lo que se espera

al aumentar la dificultad de la prueba, en cada nivel los participantes responden diferente. Si **existe efecto principal significativo del factor “grupo”** [$F(1, 32)=8.339, p=.007, \eta^2_p =.207$] donde el grupo de AEC10 registra una menor cantidad de problemas resueltos con el mínimo de movimientos, en comparación con el grupo control (Figura 10), es decir, el grupo de AEC10 muestra una menor eficiencia al resolver la tarea (Véase tabla 9). No existe efecto de interacción significativo entre los factores “movimientos” por “grupo” [$F(3, 96)= 1.267, p=.290, \eta^2_p = .038$].

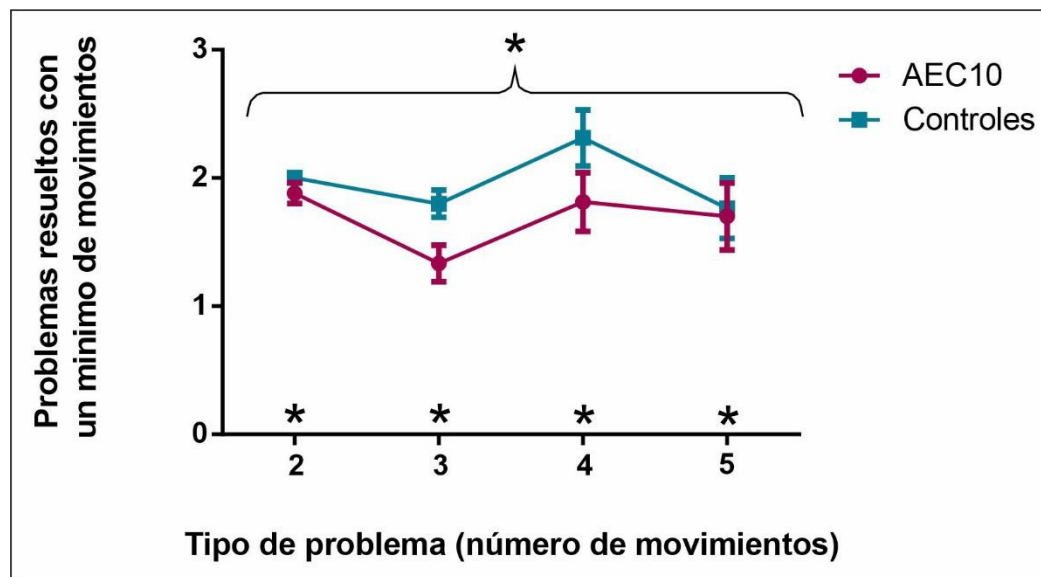


Figura 10. Proporción de problemas resueltos con un mínimo de movimientos en la prueba de SOC, el grupo de AEC10 registra un menor número de problemas resueltos de forma eficiente en comparación con los controles. La corchea y el símbolo * son indicadores de la existencia de diferencia significativa entre los grupos. Los * que se ubican por encima de cada número de movimientos indican que existen diferencias en cada tipo de problema.

Tabla 9.

Comparación por pares de las variables “movimientos promedio” y “problemas resueltos con un mínimo de movimientos” de la prueba SOC

| Variable | Diferencia entre medias (A-C) | Error Estándar | <i>p</i> | Límite inferior | Límite superior |
|----------|-------------------------------|----------------|----------|-----------------|-----------------|
|----------|-------------------------------|----------------|----------|-----------------|-----------------|

| | | | | | |
|--|-------|------|--------------|-------|-------|
| Movimientos promedio | .474 | .168 | .008* | .132 | .816 |
| Problemas resueltos con un mínimo de movimientos | -.500 | .173 | .007* | -.853 | -.147 |

(A-C) = AEC10-Controles

4.2.1.2 Flexibilidad cognitiva

Este dominio cognitivo fue evaluado con la prueba *“Intra-Extra Dimensional Set Shift”* (IED). Las variables utilizadas y sus resultados fueron los siguientes: **a) Etapas completadas**, se refiere al número de etapas completadas exitosamente a lo largo de la prueba, en total son 9 etapas, por lo tanto, un número más alto es mejor. Se hizo una comparación entre ambos grupos por medio de la prueba U de Mann-Whitney y se **encontraron diferencias significativas [U=45.500, $p < .001$, $r = -.643$], el grupo de AEC10 completa menos etapas que el grupo control** (véase tabla 10).

Tabla 10.

Comparación entre medias de los grupos para la variable etapas completadas.

| Grupo | Media (D.E) | Mediana | Límite inferior | Límite superior |
|---------|---------------|---------|-----------------|-----------------|
| AEC10 | 6.941(1.675) | 7.000 | 6.079 | 7.802 |
| Control | 8.529 (0.799) | 9.000 | 8.118 | 8.840 |

Se hizo un análisis de ANOVA para medidas repetidas por cada una de las variables **b) Errores totales (ajustados)** y **c) Ensayos totales (ajustados)**, considerando cada una de las etapas (1-9), para tener una idea del desempeño en general de la prueba. Entendiendo por error, como ese momento en que es seleccionado un estímulo que no corresponde con la regla que está en curso. En ambas variables, puntajes menores son mejores. Para la variable **b) Errores totales (ajustados)** la prueba de esfericidad no se cumple $p < .001$, los resultados

indican que existe un efecto principal significativo del factor “etapas” [F(3.194, 102.216)=50.295, $p<.001$, $\eta^2_p = .611$] el cual es esperable pues la prueba va aumentando de dificultad y por lo tanto la respuesta a cada etapa debería ser diferente; existe también **un efecto principal significativo del factor “grupo”** [F(1, 32)=11.137, $p=.002$, $\eta^2_p =.258$] **supeditado al efecto de interacción**, pues existe también un **efecto de interacción significativo de los factores “grupo” por “etapa”** [F(3.194, 102.216)=5.015, $p=.002$, $\eta^2_p =0.135$]. El efecto de interacción lo que indica es que el grupo de AEC10 y de controles se comportan diferente justo cuando están en las etapas 8 y 9 (Figura 11), AEC10 comete más errores que los controles (véase tabla 11). En el caso de la variable **c) Ensayos totales (ajustados)**, se obtuvieron resultados consistentes con la variable de errores totales ajustados. La prueba de esfericidad no se cumple $p<.001$. Existe un efecto principal significativo del factor “etapas” [F(1.766, 56.515) =70.468, $<.001$, $\eta^2_p =.688$] lo cual es congruente con el aumento de la dificultad conforme se va avanzando en la prueba, y hay un **efecto de interacción significativo de los factores “grupo” por “etapa”** [F(1.766, 56.515)= 8.392, $p<.001$, $\eta^2_p =.208$], (Figura 12) el cual indica que el grupo de AEC10 requiere un número mayor de ensayos que el grupo control en las etapas 8 y 9 (Tabla 11).

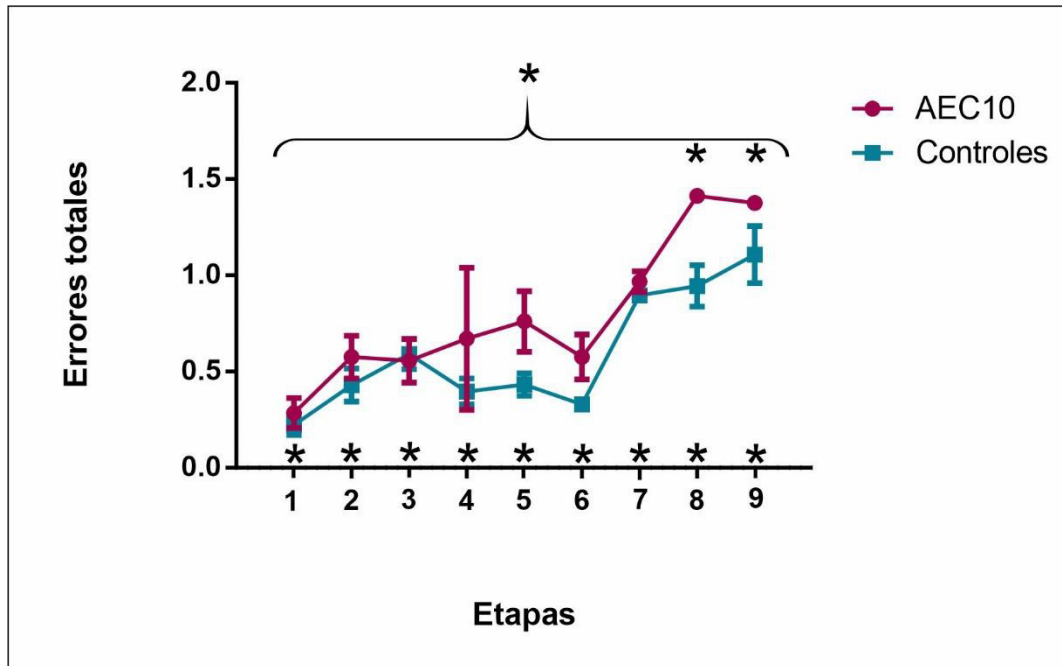


Figura 11. Errores totales durante la prueba IED en sus respectivas 9 etapas, el grupo de AEC10 comete significativamente más errores que el grupo control en las etapas 8 y 9. Los símbolos * en la parte inferior de la gráfica indican que existen diferencias entre las etapas, mientras que los * de la parte superior señalan las etapas en las que se encuentra el efecto de interacción.

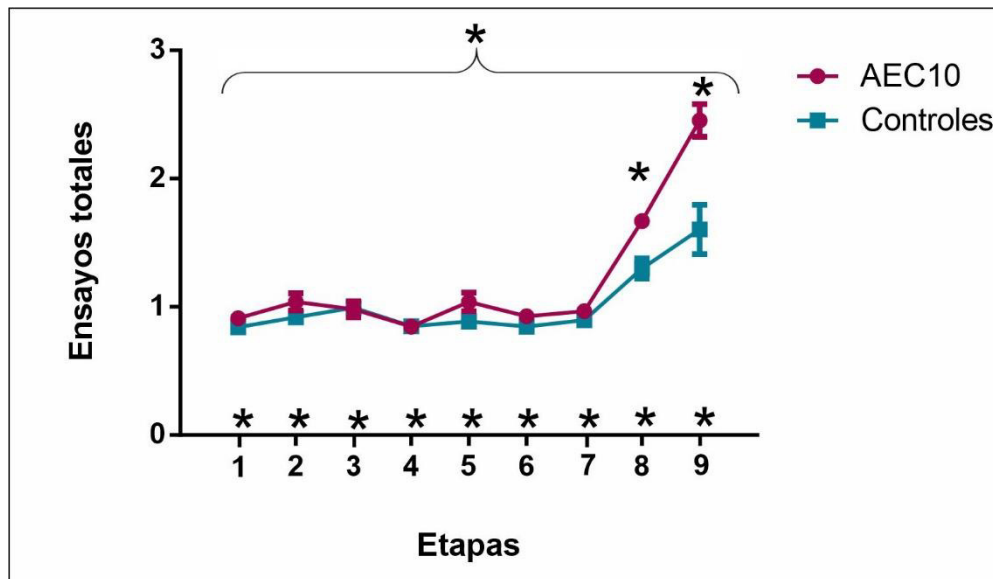


Figura 12. Ensayos totales durante la prueba IED en sus respectivas 9 etapas, el grupo de AEC10 requiere hacer un número significativamente mayor de ensayos que el grupo control en las etapas 8 y 9. Los símbolos * en la parte inferior de la gráfica indican que existen diferencias entre las etapas, mientras que los * de la parte superior señalan las etapas en las que se encuentra el efecto de interacción.

Tabla 11.
Comparaciones por pares en las variables “errores totales (ajustados)” y “ensayos totales (ajustados)”

| Variable | Etapas | Diferencia de medias (A-C) | Error estándar | <i>p</i> | Límite inferior | Límite superior |
|-----------------------------|--------|----------------------------|----------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Errores totales (ajustados) | 8 | .524 | .119 | .000* | .281 | .768 |
| | 9 | .642 | .182 | .001* | .272 | 1.013 |
| Ensayos totales (ajustados) | 8 | .368 | .081 | .000* | .203 | .533 |
| | 9 | .851 | .231 | .001* | .382 | 1.321 |

(A-C) = AEC10-Controles. Se resaltan en **negritas*** los valores significativos de *p*.

Para obtener propiamente una medida de la **d)Flexibilidad cognitiva**, se hizo un ANOVA de medidas repetidas utilizando únicamente los errores y ensayos de las etapas 6 y 8, pues es en la transición exitosa de estas etapas en las que se puede apreciar si se logró un adecuado uso del cambio atencional. En el caso de los errores, se encontró efecto principal significativo del factor “etapas” [F(1, 32)=96.980, $p < .001$, $\eta^2_p = 0.752$] se entiende que se presente debido a la dificultad que implica el descubrir el cambio de dimensión; hay **efecto principal significativo del factor “grupo”** [F(1, 32)=26.974, $p < .001$, $\eta^2_p = .457$] **supeditado al efecto de interacción el cual es significativo para los factores “grupo” por “etapa”** [F(1, 32)= 13.430, $p = .016$, $\eta^2_p = .296$]. Ambos grupos tienen más errores cuando pasan de la etapa 6 a la 8 (Figura 13), sin embargo, el grupo de AEC10 comete significativamente más errores que los controles (Tabla 12).

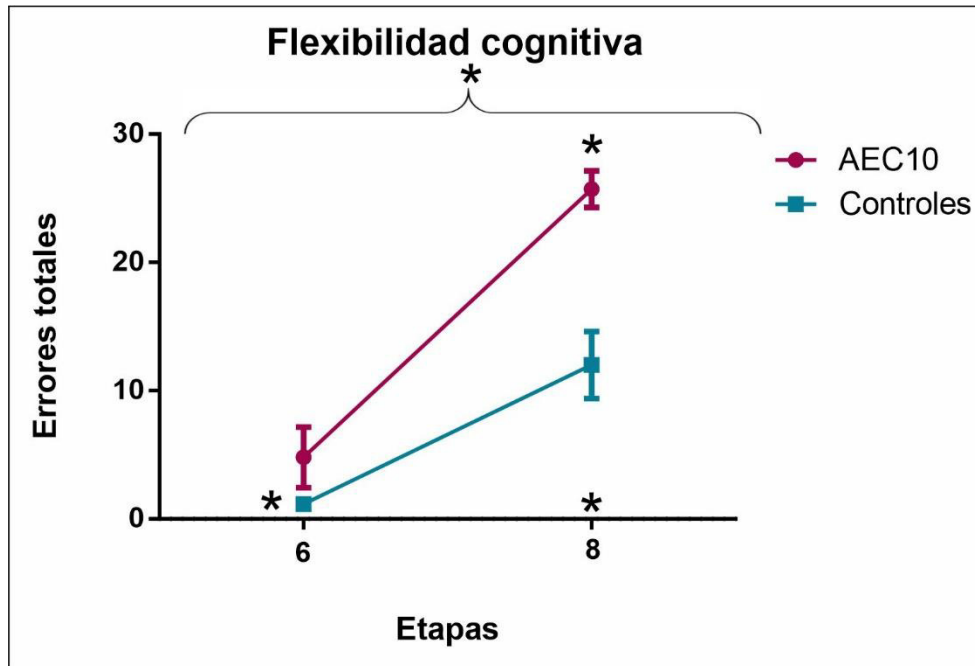


Figura 13. Cantidad de errores en la transición de la etapa intradimensional y extradimensional, clave para la evaluación de la flexibilidad cognitiva en la prueba IED. Los símbolos * en la parte inferior de la gráfica indican que existen diferencias entre las etapas, mientras que el * de la parte superior señala la etapa en la que se encuentra el efecto de interacción.

En el caso de los ensayos, los resultados son consistentes con los anteriores, existe un efecto principal significativo del factor “etapas” [$F(1, 32)=112.232, p<.001, \eta^2_p=.778$], hay efecto principal significativo del factor “grupo” [$F(1, 32)=25.792, p<.001, \eta^2_p=.446$] supeditado al efecto de interacción que es significativo de los factores “grupo” por “etapa” [$F(1, 32)= 12.577, p<.001, \eta^2_p=.282$]. Ambos grupos hacen más ensayos cuando pasan a la etapa 8 (Figura 14), sin embargo, el grupo de AEC10 hace todavía más ensayos en comparación con el grupo control (Tabla 12).

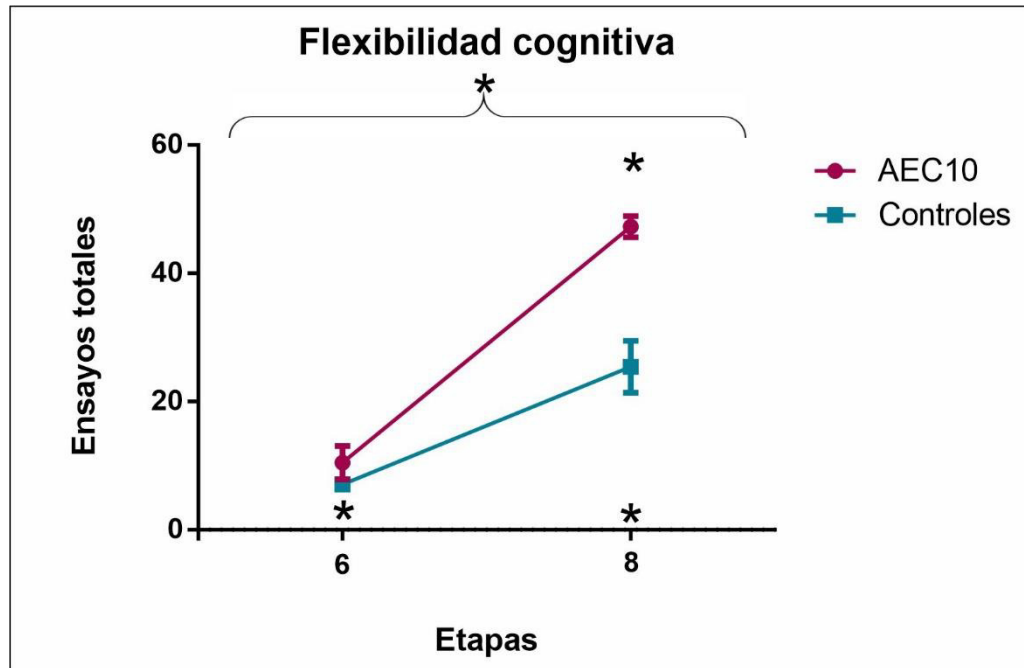


Figura 14. Cantidad de ensayos que se requieren en la transición de la etapa intradimensional a la extradimensional, clave para la evaluación de la flexibilidad cognitiva en la prueba IED. Los símbolos * en la parte inferior de la gráfica indican que existen diferencias entre las etapas, mientras que el * de la parte superior señala la etapa en la que se encuentra el efecto de interacción.

Tabla 12

Comparación por pares entre los grupos para la variable “flexibilidad cognitiva” en cuanto a errores y ensayos.

| Variable | Etapas | Diferencia de medias (A-C) | Error estándar | <i>p</i> | Límite inferior | Límite superior |
|----------------------|--------|----------------------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Flex. Cog. (errores) | 6 | 2.000 | 1.484 | .187 | -1.023 | 5.023 |
| | 8 | 14.412 | 2.920 | <.001* | 8.464 | 20.359 |
| Flex. Cog. (ensayos) | 6 | 3.412 | 2.620 | .202 | -1.925 | 8.749 |
| | 8 | 21.882 | 4.371 | <.001* | 12.980 | 30.785 |

(A-C) = AEC10-Controles. Se resaltan en **negritas*** los valores significativos de *p*.

4.2.1.3 Memoria de trabajo

Este dominio fue evaluado con la prueba “*Spatial Working Memory*” (SWM) de esta prueba se analizaron las siguientes variables: a) Errores “**between**” entendidos como el

número de veces en que se vuelve a visitar una de las cajas en las que ya se había encontrado una ficha. No se cumple con la prueba de esfericidad de Mauchly así que se usa la corrección de Huynh-Feldt, se encontró efecto principal del factor “cajas” [F(1.759)= 41.833, $p < .001$, $\eta^2_p = .567$], existe efecto principal significativo del factor “grupo” [F(1)=3.100, $p = .088$, $\eta^2_p = .088$] y tampoco existe efecto de interacción entre los factores “grupo” por “cajas” [F(1.759)=.406, $p = .642$, $\eta^2_p = .013$] **d) Errores “within”** son aquellas ocasiones en que se vuelve a visitar una caja que previamente se había visitado y estaba vacía, dentro de la misma ronda de búsqueda. En esta variable se aprecia muy poca variabilidad entre los puntajes del grupo de AEC10 contra los controles, así que se calculó una nueva variable donde se sumaban los tres niveles (4, 6 y 8 cajas) y se hizo una prueba U de Mann-Whitney pues esta nueva variable resultó ser no normal, no hubo diferencias significativas entre grupos [U=128, $p = .392$, $r = -0.146$] **c) Errores totales**, es el número de veces en que se seleccionó una caja que no debió haber sido visitada pues no tenía probabilidades de que apareciera ahí la ficha, por lo tanto es la suma de los errores “between” y errores “within”. En este caso se cumple con la prueba de esfericidad de Mauchly ($p = .992$), existe efecto principal significativo del factor “cajas” [F(2, 64)= 49.409, $p < .001$, $\eta^2_p = .607$], hay una tendencia no significativa del efecto principal del factor “grupo” [F(1, 32)=3.989, $p = .054$, $\eta^2_p = .111$], sin embargo, no existe efecto de interacción significativo entre los factores “cajas” por “grupo” [F(2, 64)=.097, $p = .908$, $\eta^2_p = .003$].

4.2.2 Memoria

La evaluación de este dominio se hizo con la prueba “*Delayed Matching to Sample*” (DMS), es importante mencionar que el nivel “simultáneo” se analizó de forma aparte de los niveles de “retraso de la presentación” (0, 4000 y 12000 ms), pues el recurso cognitivo de

este nivel es diferente ya que no implica recurrir a la evocación como cuando hay un retraso en la presentación. Las variables que se usaron en este análisis fueron: **a) Promedio de latencia correcta**, la cual es el cálculo de tiempo desde que es presentado el estímulo hasta que se emite la respuesta de forma correcta en el primer intento. En el caso del nivel “simultáneo” se hizo la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes, y **se encontró que existen diferencias significativas entre los grupos [U=13, p<.001, r=-0.77] lo que indica que el grupo de AEC10 se toma más tiempo para responder correctamente en la prueba en comparación con el grupo control** (Figura 15). Para los demás niveles de retraso (0, 4000 y 12000 milisegundos) se hizo un ANOVA para medidas repetidas. Se cumple la prueba de esfericidad de Mauchly ($p=.226$), se encontró un efecto principal significativo del factor “retraso de presentación” [$F(2, 64)=12.731, p<.001, \eta^2_p = .285$], y si **existe un efecto principal significativo del factor “grupo” [F(1, 32)= 39.586, p<.001, $\eta^2_p =.553$] donde el grupo de AEC10 registra mayores tiempos de latencia** (Figura16) en comparación con los controles (Tabla 13). No existe efecto de interacción significativo entre los factores “retraso de presentación” por “grupo” [$F(2, 64)= 1.605, p=.209, \eta^2_p =.048$].

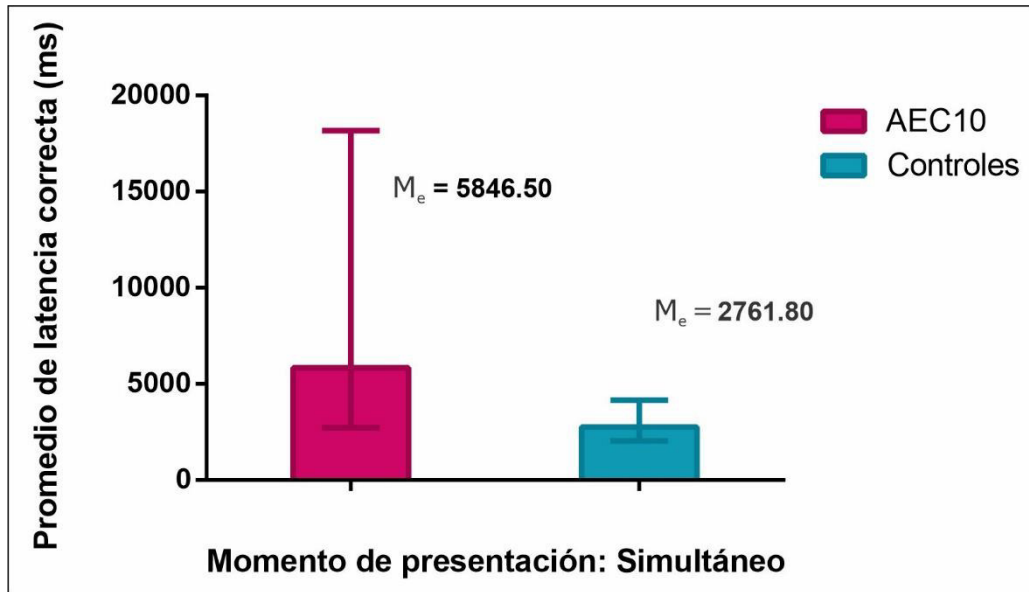


Figura 15. Comparación de medianas en las latencias de los grupos de AEC10 y controles para la prueba de DMS en el nivel: simultáneo.

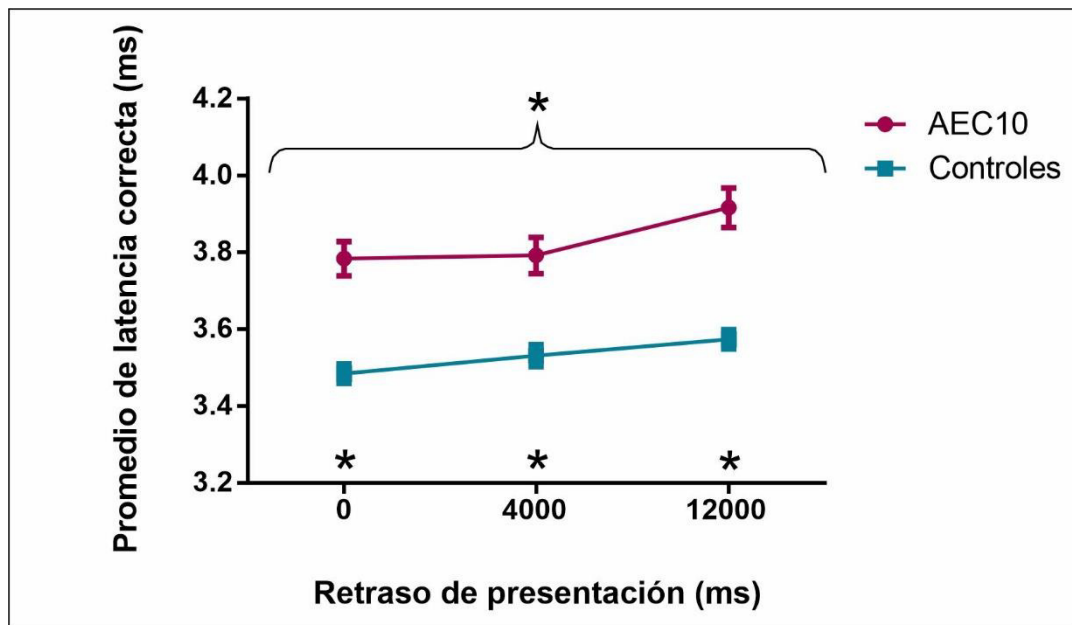


Figura 16. Diferencias de latencias entre los grupos para la prueba DMS. La corchea y el símbolo * son indicadores de la existencia de diferencia significativa entre los grupos. Los * que se ubican por encima de cada tiempo en milisegundos del retraso de presentación indican que existen diferencias en cada tipo de problema.

Tabla 13

Diferencia de medias entre los grupos "Promedio de latencia correcta"

| Grupo | Medias | Error estándar | <i>p</i> | Límite inferior | Límite superior |
|--------------|---------------|-----------------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| AEC10 | 3.830 | .034 | .000 | 3.761 | 3.899 |
| Control | 3.530 | .034 | .000 | 3.462 | 3.599 |

(A-C) = AEC10- Controles

c) **Aciertos totales**, en esta variable puntuaciones más altas son un buen indicador, en el nivel simultáneo se hizo una U de Mann-Whitney en la que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos [$U=126.50$, $p=.528$ $r=-0.10$]. En cuanto a los niveles de retraso, se hizo un ANOVA para medidas repetidas que cumplió con la prueba de esfericidad de Mauchly ($p=.341$), y se encontró que existe un efecto principal significativo del factor “retraso de presentación” [$F(2, 64)=16.200$, $p<0.001$, $\eta^2_p =.336$], no existe un efecto principal significativo del factor “grupo” [$F(1, 32)=.003$, $p= .960$, $\eta^2_p=.000$] **pero si existe un efecto de interacción significativo para los factores “retraso de presentación” por “grupo”** [$F(2, 64)=3.400$, $p=.039$, $\eta^2_p= .096$]. Lo que indica el efecto de interacción es que el grupo de AEC10 registra diferencias significativas entre las medias de su desempeño como grupo (Figura 17), tienen menos aciertos durante el nivel de retraso con el periodo más largo (12000 ms) en comparación con los demás niveles de 0 y 4000 ms (Tabla 14).

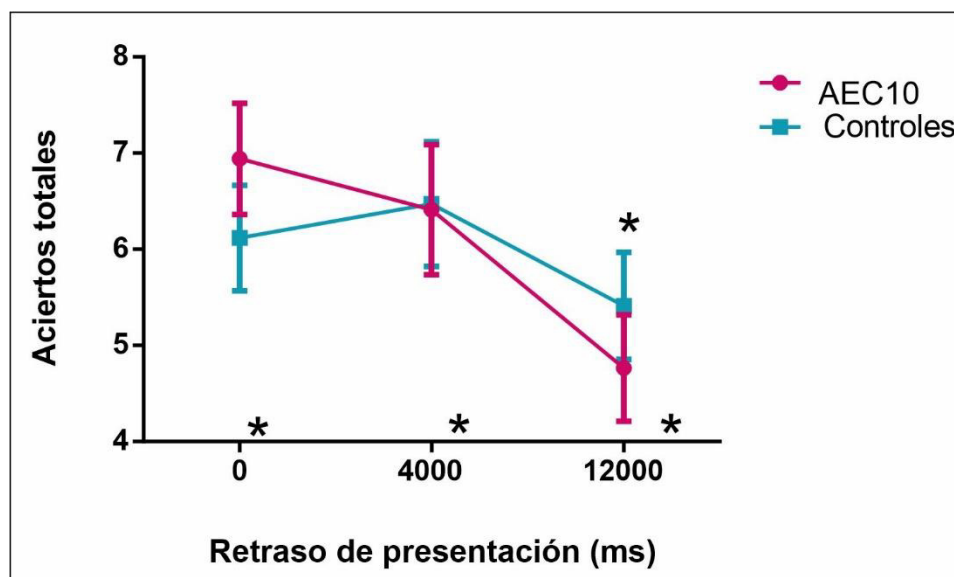


Figura 17. Puntuaciones de la variable aciertos totales en la prueba DMS. El símbolo * ubicado en la parte superior es indicador del tiempo de retraso en la presentación en la que hay efecto de interacción. Los * que se ubican por encima de cada tiempo en milisegundos del retraso de presentación indican que existen diferencias en cada tipo de problema.

Tabla 14

Comparación por pares de las medias registradas por el grupo de AEC10 en los diferentes niveles del retraso de presentación para la variable aciertos totales

| Retraso de presentación (ms) | | Diferencia de medias (A-B) | Error estándar | <i>p</i> | Límite inferior | Límite superior |
|------------------------------|------|----------------------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| A | B | | | | | |
| 12000 | 0 | -2.176 | .359 | <.001* | -3.083 | -1.270 |
| | 4000 | -1.647 | .447 | .003* | -2.777 | -.517 |

Se resaltan en **negritas*** los valores significativos de *p*.

c) **Probabilidad de cometer error dado un error** esta variable se refiere a la probabilidad de cometer un error cuando la respuesta anterior inmediata fue evaluada como incorrecta. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos con la prueba U de Mann-Whitney [U=67.000 *p*=0.004 con una *r*=-0.496] y se muestra que el grupo de AEC10

registra mayores errores después de haber sido retroalimentados con la calificación de “incorrecto”, en comparación que el grupo control (Tabla 15).

Tabla 15.
Estadísticos descriptivos de los grupos para la variable probabilidad de error dado un error

| Grupo | Mediana | Desviación estándar | Mediana | Límite inferior | Límite superior |
|--------------|----------------|----------------------------|----------------|------------------------|------------------------|
| AEC10 | .259 | .197 | .333 | .157 | .360 |
| Controles | .067 | .141 | .000 | -.005 | .139 |

Memoria de corto plazo

Este dominio fue evaluado con la prueba de “*Spatial Span*” (SSP) propiamente con la variable de **longitud del span**, que es la longitud de la secuencia de cajas que fue correctamente recordada, por lo tanto, entre mayor sea la puntuación es mejor, el máximo es de 9. Se hizo un comparación de sus medias con la prueba t de Student para muestras independientes y se encontró que existen diferencias significativas entre los grupos $t(32) = -3.657, p < .001, d = 1.260$, el grupo de AEC10 recuerda en promedio menos cajas que el grupo control (véase tabla 16).

Tabla 16.
Estadísticos descriptivos de la variable “longitud del span” en la prueba de SSP

| Grupo | n | Media | Desviación estándar |
|--------------|----------|--------------|----------------------------|
| AEC10 | 17 | 4.294 | 1.046 |
| Controles | 17 | 5.882 | 1.452 |

4.2.3 Aprendizaje

Para este dominio se utilizó la prueba de *Paired Associates Learning* (PAL), el tamaño de la muestra es menor ($n=14$, donde $AEC10=7$ y $controles=7$) debido a dificultades para completar la evaluación con todos los participantes. El grupo de AEC10 está homologado en sexo, edad [$U=24.000$, $p=.949$, $r=-0.017$] y escolaridad en años [$t(12)=.139$, $p=.891$, $d=-0.074$] con respecto al grupo control (Tabla 17).

Tabla 17
Características demográficas del grupo AEC10 y grupo control para la prueba PAL

| Grupo | N | Sexo | | Edad | | | Escolaridad | | |
|---------|---|--------|-------|--------|-------|-------|-------------|-------|-------|
| | | Hombre | Mujer | Media | D.E. | Rango | Media | D.E. | Rango |
| AEC10 | 7 | 3 | 4 | 47.000 | 8.124 | 31-54 | 10.428 | 3.207 | 6-16 |
| Control | 7 | 3 | 4 | 46.857 | 8.989 | 30-56 | 10.142 | 4.375 | 6-18 |

D.E= Desviación estándar

De esta prueba se analizaron las siguientes variables **a) Etapas completadas**, la cual es una medida de la eficiencia general de la prueba, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos [$U=24.000$, $p=.936$, $r=-0.014$] y **b) Etapas completadas en el primer intento**, en la cual tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos [$t(12)=-1.680$, $p=.119$, $d=0.9061$]. Después están las variables que hacen referencia a los errores **c) Promedio de errores para el éxito**, esta medida es el promedio de todos los errores que se cometieron antes de completar exitosamente la etapa, se calcula al sumar todos los errores de cada etapa que se intentó y luego dividiéndolo entre el número de etapas que se completó, en esta variable no se encontraron diferencias significativas entre los grupos [$t(12)=.281$, $p=.784$, $d=-0.15$]. **d) Errores totales (ajustados)**, es el número total de errores en el desempeño global de la prueba, pero ajustado por el número de etapas que no se intentó

debido a que previamente la prueba se detuviera debido al fallo en una de sus etapas. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos [$U=22.000$, $p=.749$, $r=-0.0574$]. Después están las variables que miden los ensayos **e) Promedio de ensayos para el éxito** y **f) Ensayos totales (ajustados)**, cuyas definiciones son similares a las de las variables anteriores con la diferencia de que son los ensayos, en ambos casos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, donde [$U=18$, $p=.404$, $r=-0.1499$] y [$U=19$, $p=.480$, $r=-0.1269$] respectivamente. Por último, la variable **g) Puntaje de memoria** es el número de figuras localizadas correctamente después del primer ensayo, sumadas a lo largo de todas las etapas que se completaron. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos [$t(12)=-1.044$, $p=.317$, $d=0.558$].

4.3 Resultados de las pruebas de tipo verbal

Las pruebas de tipo verbal solo se pudieron aplicar a 29 de las 34 personas que originalmente participaron en la evaluación de la batería CANTAB. Catorce de ellos pertenecen al grupo con AEC10 y 15 corresponden al grupo control. El grupo de AEC10 y de controles resultaron homologados en cuanto a edad [$t(27)=-.389$, $p=0.700$, $d=.145$] y escolaridad [$t(27)=-.473$, $p=0.640$, $d=.176$].

Tabla 18
Características demográficas del grupo AEC10 y grupo control

| Grupo | N | Edad | | | Escolaridad | | |
|---------|----|-------|-------|-------|-------------|------|-------|
| | | Media | D.E. | Rango | Media | D.E. | Rango |
| SCA10 | 14 | 47.85 | 8.58 | 31-60 | 10.35 | 2.73 | 6-16 |
| Control | 15 | 49.26 | 10.70 | 30-68 | 10.86 | 3.04 | 6-18 |

D.E= Desviación estándar

Los resultados de la prueba RAVLT-S no mostraron diferencias significativas entre los grupos para las variables de tasa de aprendizaje, interferencia proactiva y la tasa de olvido, tampoco entre el número de las perseveraciones ni el número de intrusiones o errores cometidos, sin embargo, **si existieron diferencias significativas con respecto al “span” de memoria inmediata, la interferencia retroactiva, la memoria de reconocimiento y los falsos negativos** (Véase Tabla 19).

Tabla 19.
Comparación de mediciones en la prueba RAVLT-S entre grupo de AEC10 y controles.

| Mediciones | Controles | | Personas con AEC10 | | Valor p no corregido | Valor p corregido (q=0.01) | Estadístico t | Estadístico U | Tamaño del efecto |
|---------------------------------------|-----------------|---------|--------------------|---------|----------------------|----------------------------|---------------|---------------|-------------------|
| | Media (D.E) | Mediana | Media (D.E) | Mediana | | | | | |
| Span de memoria inmediata (A1) | 5.66 (1.95) | 5.00 | 4.00 (1.61) | 4.00 | .019* | N/A | -2.494 | --- | <i>d</i> =.928 |
| Taza de aprendizaje | 19.86 (9.78) | 22.00 | 19.35 (9.72) | 19.50 | .886 | .050 | -.141 | --- | <i>d</i> =.052 |
| Interferencia proactiva | .91 (.31) | .86 | 1.33 (.29) | 1.50 | .016 | .020 | 2.567 | --- | <i>d</i> =-.945 |
| Interferencia retroactiva | .93 (.21) | .83 | .63 (.28) | .62 | .004* | .010* | -3.182 | --- | <i>d</i> =1.176 |
| Taza de olvido | 1.01 (.11) | 1.00 | 1.07 (.47) | 1.08 | .612 | .040 | --- | 93.500 | <i>r</i> = -.094 |
| Memoria de reconocimiento | 12.60 (2.66) | 13.00 | 10.14 (3.32) | 10.50 | .026* | .030* | --- | 55.000 | <i>r</i> = -.409 |
| Falsos positivos | 1.64 (2.06) | 1.00 | 1.33 (2.89) | .00 | .310 | .050 | --- | 83.500 | <i>r</i> = -.188 |
| Falsos negativos | 1.00 (0.84) | 1.00 | 3.21 (2.69) | 3.50 | .019* | .0250* | --- | 52.500 | <i>r</i> = -.434 |
| Intrusiones totales | 1.06 (1.38) | 1.00 | 2.07 (2.13) | 1.00 | .082 | N/A | --- | 66.500 | <i>r</i> =-0.322 |
| Perseveraciones recurrentes | 5.40 (5.23) | 5.00 | 7.07 (4.66) | 8.00 | .373 | N/A | .905 | --- | <i>d</i> =0.337 |
| Perseveraciones “Stock” | .40 (.50) | .00 | .71 (.91) | .50 | .414 | N/A | --- | 88.500 | <i>r</i> =-0.151 |
| PATA | 35.60 (6.97) | 34.50 | 17.53 (6.44) | 19.00 | <.001* | N/A | -7.226 | --- | <i>d</i> =2.690 |

D.E. = Desviación Estándar. N/A = No aplica. Se resaltan en **negritas*** los valores significativos de *p*.

Para analizar la curva de aprendizaje de ambos grupos, se realizó un ANOVA mixto sin transformación, ya que todas las variables tenían una distribución normal. Los resultados que arrojó fue la existencia del efecto principal significativo del factor “ensayos” [F(3.048, 82.302)= 76.713, $p < .001$, $\eta^2_p = .740$] y del factor “grupo” [F(1, 27)= 12.164, $p < .002$, $\eta^2_p = .311$] de la cual controles $\bar{x}=9.533$ y AEC10 $\bar{x}=7.586$. Esto significa que ambos grupos presentan una curva de aprendizaje ascendente, sin embargo, el grupo de AEC10 se benefició en menor medida de la práctica a través de los ensayos con respecto al grupo control.

En cuanto a las puntuaciones en la prueba de fluidez verbal semántica y fonológica, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las mediciones (Tabla 20).

Tabla 20.
Comparación de mediciones en la prueba fluidez verbal entre grupo de AEC10 y controles

| Tareas de fluidez verbal | Controles | Personas con SCA10 | Grados de libertad 1 | Grados de libertad 2 | Valor de F | Valor de p | Eta cuadrado |
|-------------------------------------|--------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------|-------------|--------------|
| | Media (D.E) | Media (D.E) | | | | | |
| Semántica | | | | | | | |
| Total de palabras correctas | 21 (5.42) | 15.85 (5.30) | 1 | 26 | .067 | .798 | .003 |
| Número de agrupaciones | 3.20 (1.78) | 2.57 (1.50) | 1 | 26 | .744 | .396 | .028 |
| Tamaño promedio de las agrupaciones | 2.81 (1.33) | 2.46 (1.07) | 1 | 26 | .039 | .845 | .001 |
| Número de saltos | 12.20 (4.12) | 9.85 (4.38) | 1 | 26 | .553 | .464 | .021 |
| Errores/intrusiones | .60 (.73) | .35 (.74) | 1 | 26 | .481 | .494 | .018 |
| Perseveraciones | .86 (.99) | .57 (1.86) | 1 | 26 | .378 | .544 | .014 |
| Fonológica | | | | | | | |
| Total de palabras correctas | 43.06(7.59) | 25.71 (8.89) | 1 | 26 | 4.865 | .036 | .158 |
| Número de agrupaciones | 2.26 (1.86) | 1.64 (1.15) | 1 | 26 | 2.196 | .150 | .078 |
| Tamaño promedio de las agrupaciones | 2.59 (1.98) | 2.41 (1.56) | 1 | 26 | .131 | .721 | .005 |

| | | | | | | | |
|---------------------|--------------|---------------|---|----|-------|-------------|------|
| Número de saltos | 36.80 (8.41) | 19.78 (11.36) | 1 | 26 | 4.756 | .038 | .155 |
| Errores/intrusiones | 1.40 (1.88) | 1.00 (1.46) | 1 | 26 | .001 | .980 | .000 |
| Perseveraciones | .93 (1.33) | .92 (2.20) | 1 | 26 | .643 | .430 | .024 |

Se resaltan en **negritas*** los valores significativos de *p*.

4.4 Resultado de las pruebas de asociación

No se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas con el nivel de deterioro motor (puntuaciones de la prueba SARA), tampoco con respecto a la edad de inicio de los síntomas motores ni con respecto al tiempo de evolución.

Tabla 21

Resultados de las pruebas de asociación, variables clínicas y variables de la prueba CANTAB en las que se obtuvieron resultados significativos

| Variable CANTAB | Variables clínicas | R de Pearson | Rho de Spearman | Valor de <i>p</i> | <i>p</i> corregido | Estatus de <i>p</i> corregida |
|--|--------------------|--------------|-----------------|-------------------|--------------------|-------------------------------|
| SOC_Tiempo de planeación inicial promedio (2 movimientos.) | CESD | --- | -.384 | .157 | --- | --- |
| | SARA | --- | .321 | .209 | --- | --- |
| | E. I. | --- | -.186 | .475 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .191 | .463 | --- | --- |
| SOC_Tiempo de planeación inicial promedio (3 movimientos.) | CESD | --- | .261 | .347 | --- | --- |
| | SARA | --- | -.191 | .462 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .346 | .174 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.161 | .537 | --- | --- |
| SOC_Tiempo de planeación inicial promedio (4 movimientos.) | CESD | --- | .172 | .541 | --- | --- |
| | SARA | --- | .328 | .199 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .123 | .638 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .198 | .447 | --- | --- |
| SOC_Tiempo de planeación inicial promedio (5 movimientos) | CESD | --- | .008 | .756 | --- | --- |
| | SARA | .142 | --- | .586 | --- | --- |
| | E.I. | -.081 | --- | .757 | --- | --- |
| | T.E. | -.053 | --- | .841 | --- | --- |
| SOC_Movimientos promedio (2 movimientos) | CESD | --- | -.159 | .571 | --- | --- |
| | SARA | --- | .224 | .388 | --- | --- |
| | E.I. | --- | -.379 | .134 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.243 | .348 | --- | --- |
| SOC_Movimientos promedio (3 movimientos) | CESD | --- | .038 | .893 | --- | --- |
| | SARA | --- | -.040 | .879 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .006 | .982 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .276 | .283 | --- | --- |
| SOC_Movimientos promedio (4 movimientos) | CESD | --- | -.475 | .074 | --- | --- |
| | SARA | .348 | --- | .171 | --- | --- |
| | E.I. | -.164 | --- | .529 | --- | --- |

| | | | | | | |
|---|------|--------------|--------------|--------------|------|-----------|
| | T.E. | .377 | --- | .136 | --- | --- |
| SOC_Movimientos promedio (5 movimientos) | CESD | --- | -.128 | .650 | --- | --- |
| | SARA | .178 | --- | .493 | --- | --- |
| | E.I. | -.214 | --- | .410 | --- | --- |
| | T.E. | .089 | --- | .735 | --- | --- |
| SOC_Tiempo de planeación subsecuente promedio (4 movimientos) | CESD | --- | -.549 | .034* | .025 | FALSO |
| | SARA | --- | .375 | .138 | .037 | FALSO |
| | E.I. | --- | -.371 | .143 | .05 | FALSO |
| | T.E. | --- | .719 | .001* | .012 | VERDADERO |
| SOC_Problemas resueltos en un mínimo de movimientos (2 movimientos) | CESD | --- | .159 | .571 | --- | --- |
| | SARA | --- | -.224 | .388 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .379 | .134 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .243 | .348 | --- | --- |
| SOC_Problemas resueltos en un mínimo de movimientos (3 movimientos) | CESD | --- | .184 | .511 | --- | --- |
| | SARA | --- | .058 | .826 | --- | --- |
| | E.I. | --- | -.098 | .708 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.305 | .233 | --- | --- |
| SOC_Problemas resueltos en un mínimo de movimientos (4 movimientos) | CESD | --- | .588 | .021* | .012 | FALSO |
| | SARA | -.292 | --- | .255 | .037 | FALSO |
| | E.I. | .080 | --- | .761 | .05 | FALSO |
| | T.E. | -.444 | --- | .074 | .025 | FALSO |
| SOC_Problemas resueltos en un mínimo de movimientos (5 movimientos) | CESD | --- | .205 | .463 | --- | --- |
| | SARA | --- | -.221 | .394 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .008 | .976 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.395 | .116 | --- | --- |
| DMS_Promedio de latencia correcta (0 ms) | CESD | --- | .360 | .188 | --- | --- |
| | SARA | --- | .350 | .169 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .017 | .947 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .297 | .247 | --- | --- |
| DMS_Promedio de latencia correcta (4000 ms) | CESD | --- | -.111 | .694 | --- | --- |
| | SARA | -.010 | --- | .971 | --- | --- |
| | E.I. | -.019 | --- | .942 | --- | --- |
| | T.E. | .276 | --- | .284 | --- | --- |
| DMS_Promedio de latencia correcta (12000 ms) | CESD | --- | .109 | .699 | --- | --- |
| | SARA | --- | .175 | .501 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .021 | .936 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .160 | .540 | --- | --- |
| DMS_Total de aciertos (12000 ms) | CESD | --- | .190 | .497 | .037 | FALSO |
| | SARA | -.539 | --- | .026* | .012 | FALSO |
| | E.I. | .101 | --- | .700 | .05 | FALSO |
| | T.E. | -.393 | --- | .119 | .025 | FALSO |
| DMS_Probabilidad del error después de cometer error | CESD | --- | .019 | .947 | --- | --- |
| | SARA | --- | .242 | .349 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .134 | .609 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .291 | .257 | --- | --- |
| IED_Errores extradimensionales | CESD | --- | .171 | .542 | --- | --- |
| | SARA | -.108 | --- | .679 | --- | --- |
| | E.I. | -.083 | --- | .751 | --- | --- |
| | T.E. | -.425 | --- | .089 | --- | --- |

| | | | | | | |
|---|------|--------------|-------------|--------------|------|-------|
| IED_Etapas completadas | CESD | --- | -.038 | .892 | --- | --- |
| | SARA | --- | -.227 | .381 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .094 | .720 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.136 | .602 | --- | --- |
| IED_Total de errores, etapa 6 (Ajustados) | CESD | --- | .541 | .037 | --- | --- |
| | SARA | --- | .139 | .594 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .238 | .358 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .145 | .580 | --- | --- |
| IED_Total de errores, etapa 8 (Ajustados) | CESD | --- | .171 | .542 | --- | --- |
| | SARA | -.049 | --- | .851 | --- | --- |
| | E.I. | -.015 | --- | .954 | --- | --- |
| | T.E. | -.139 | --- | .596 | --- | --- |
| IED_Total de errores, etapa 9 (Ajustados) | CESD | --- | .327 | .234 | --- | --- |
| | SARA | --- | -.086 | .743 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .178 | .495 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.407 | .105 | --- | --- |
| IED_Total de ensayos etapa 6 (Ajustados) | CESD | --- | .510 | .052 | --- | --- |
| | SARA | --- | .213 | .412 | --- | --- |
| | E.I. | --- | .198 | .446 | --- | --- |
| | T.E. | --- | .136 | .603 | --- | --- |
| IED_Total de ensayos etapa 8 (Ajustados) | CESD | --- | .020 | .942 | --- | --- |
| | SARA | --- | .196 | .450 | --- | --- |
| | E.I. | --- | -.215 | .407 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.047 | .858 | --- | --- |
| IED_Total de ensayos etapa 9 (Ajustados) | CESD | --- | .206 | .462 | --- | --- |
| | SARA | --- | .066 | .802 | --- | --- |
| | E.I. | --- | -.022 | .933 | --- | --- |
| | T.E. | --- | -.270 | .295 | --- | --- |
| MOT_Latencia promedio | CESD | --- | -.256 | .357 | .05 | FALSO |
| | SARA | --- | .472 | .056* | .025 | FALSO |
| | E.I. | --- | -.312 | .222 | .037 | FALSO |
| | T.E. | --- | .504 | .039 | .012 | FALSO |
| SSP_Longitud del span | CESD | --- | .268 | .335 | .05 | FALSO |
| | SARA | -.437 | --- | .080 | .025 | FALSO |
| | E.I. | .288 | --- | .262 | .037 | FALSO |
| | T.E. | -.553 | --- | .021* | .012 | FALSO |

Se resaltan en **negritas*** los valores significativos de *p*. E.I.= Edad de inicio. T.E.= Tiempo de evolución.

Discusión

El perfil cognitivo de la ataxia espinocerebelosa tipo 10, hasta ahora ha sido poco explorado. El objetivo de esta investigación fue hacer una caracterización sistemática el desempeño cognitivo de personas mexicanas diagnosticados con AEC10 por medio de pruebas neuropsicológicas y contrastarlo con un grupo control homologado en edad y

escolaridad. De acuerdo con los datos obtenidos en esta muestra de pacientes con AEC10, se encontró un perfil cognitivo con deterioro en las funciones ejecutivas y la memoria, mientras que la capacidad de aprendizaje visual y verbal se preservan, así como también las capacidades de conmutar y de categorizar en tareas verbales, permanecen indemnes. Estos hallazgos serán discutidos a mayor profundidad a continuación.

Evaluación no verbal

Como primer paso en la indagación sobre el estado cognitivo de los participantes, se encontró que el grupo de AEC10 obtuvo puntajes inferiores al grupo control en una prueba de cribado sensible al deterioro cognitivo, la prueba MoCA, lo cual permitió la identificación, como primera instancia, de una alteración en el funcionamiento cognitivo de forma general.

Comenzando el análisis con respecto a las funciones ejecutivas, cabe señalar que cuando se habla de ellas, se hace referencia al complejo proceso de generar, operar y supervisar un conjunto de procesos cognitivos con la finalidad de optimizar el desempeño ante una situación que requiera una conducta guiada. Esta conducta puede o no ser motora, pues provee la capacidad de pensar un escenario posible para anticipar las soluciones de algún problema, es decir, planear (Ward, 2015). Los resultados encontrados por medio de la prueba SOC sugieren que el grupo de AEC10 muestra dificultades para establecer una estrategia debido a que el número de movimientos que ellos realizan para resolver las tareas es mayor que el grupo control y por ende el número de problemas resueltos en un mínimo de movimientos es menor, por tanto, esto sugiere la posibilidad de que los participantes estén respondiendo sin anticipar la forma de resolver el problema planteado, simplemente desplegando respuestas por ensayo y error.

Sin embargo, por medio de la variable “tiempo inicial de planeación” se puede estimar si existe un momento dedicado por los participantes para establecer una estrategia para resolver el problema antes de comenzar la conducta motora guiada, y en este caso los tiempos de latencia entre los grupos son similares, parece que si hay una intención por establecer un plan, sugiriendo que el grupo de AEC10 no está proporcionando respuestas impulsivas, no obstante, a pesar de que aparentemente sí se busca generar una estrategia ésta no está resultando efectiva pues realizan un mayor número de movimientos para resolver el problema. Además, es interesante observar que el tiempo subsecuente que toman ambos grupos para resolver la tarea es similar, pues indica que el grupo de AEC10 realiza mayores movimientos que el grupo control en un mismo tiempo, lo cual sugiere un despliegue de la tarea, es decir, no hay una supervisión de la ejecución o corrección de la estrategia. Entonces se podría deducir que en el caso del grupo de AEC10, la deficiente capacidad de planeación se relaciona con una deficiente capacidad de monitorización de las tareas. A este respecto, Owen et al. (1990) encontraron que personas con lesiones en el lóbulo frontal registraban un mayor número de movimientos también durante la aplicación de la prueba SOC. La alteración del funcionamiento ejecutivo es comúnmente asociado con alteraciones en el lóbulo frontal, de manera más específica, de alteraciones de la corteza prefrontal anterior (área de Brodmann 10), lo cual se ve reflejado en dificultades para enfocarse en el logro de una meta por medio de la implementación de sub-metas; mientras que alteraciones en el funcionamiento de la corteza cingulada anterior (área de Brodmann 24, en su parte dorsal) puede dificultar el monitoreo de las respuestas durante situaciones en la que se retroalimenten las respuestas dadas como errores (Ward, 2015).

Por otro lado, la prueba SOC cuya estructura y planteamiento es análogo a la Torre de Londres, requiere de una generación y ejecución de movimientos espaciales no rutinarios y por lo tanto, la tarea exige la creación de una secuencia de movimientos (Shallice, 1982) tomando en cuenta lo anterior, una posible explicación al desempeño demostrado por el grupo de AEC10 es que un funcionamiento deficiente de la memoria de corto plazo pudiese estar interviniendo en el resultado, es decir, no se hace una adecuada ejecución del plan pues existen dificultades para retener y recordar la secuencia de los movimientos planteados en un comienzo, movimientos que además implican una ubicación espacial (Owen et al., 1990). Esta explicación tiene sustento en los resultados que se obtuvieron durante la evaluación de la memoria de corto plazo visoespacial en esta investigación por medio de la prueba SSP, ya que el grupo de AEC10; mostró alteraciones en la memoria de corto plazo al registrar un span mnésico atencional visoespacial de 4, el cual es inferior a lo establecido como promedio normal de 5 (Ward, 2015) , y que incluso el grupo control alcanza. Por su parte la prueba de SOC requiere en su nivel máximo, generar una secuencia de mínimo 5 movimientos para resolverlo. En suma, las alteraciones en el lóbulo frontal también están asociadas con problemas en la memoria de corto plazo, debido a los trastornos de atención y concentración que éstos conllevan (Portellano, 2011).

De acuerdo con los resultados en la prueba IED al evaluar la flexibilidad cognitiva se pudo observar que el grupo de AEC10 completó menos etapas en comparación con el grupo control y esto de primer momento es un indicador de un desempeño general que se muestra inferior por parte del grupo de AEC10. Por otro lado, el grupo de AEC10 se muestra capaz de inferir una regla y aprenderla, para después revertirla cuando ésta se vuelve obsoleta siempre y cuando esto suceda dentro de la misma dimensión perceptual (comportamiento

observado en las etapas de IED previas a la etapa 8, en que las respuestas correctas se encontraban solo entre las figuras y las líneas solo sean un mero distractor). Sin embargo, la situación cambia cuando se llega a la etapa 8, en donde se evalúa propiamente la flexibilidad cognitiva pues la tarea exige un cambio de percepción hacia una dimensión que antes había sido ignorada (líneas blancas), es en este momento en que el grupo de AEC10 registra una cantidad considerablemente mayor de errores que el grupo control. Una de las características principales de la flexibilidad cognitiva es que fomenta el cambio de perspectivas, y para ello se necesita inhibir la perspectiva anterior para dar paso a una nueva. Por lo tanto, la flexibilidad cognitiva debe involucrar un cambio en la forma en que se está pensando, sobre todo, cuando se está frente a la solución de un problema. Si la forma en que se está actuando ante el problema no está resultando efectiva, entonces se deben plantear otras formas de actuar que no se habían considerado antes (Diamond, 2013). El término que describe lo contrario a lo que significa la flexibilidad cognitiva es la perseveración, entendida como rigidez mental pues se manifiesta con la persistencia en la forma de respuesta aun cuando la situación amerita un cambio. La perseveración incluso se puede llegar a presentar aun cuando la persona es consciente de que su respuesta es insuficiente o inapropiada. La conducta perseverativa es común observarla en personas con lesiones prefrontales (Portellano, 2011).

Como se mencionó antes, para que el proceso de la flexibilidad cognitiva se lleve a cabo es necesario de la inhibición de la conducta que no está resultando efectiva. Por su parte, la inhibición de la conducta se plantea como un proceso que puede analizarse de forma disociada, una propiedad se relaciona con los cambios de recompensa y mientras que la otra tiene que ver con los cambios de la dimensión de los estímulos. La disociación de la función inhibitoria se sustenta a partir de que cada una tiene un sustrato neurológico diferente, la

primera tiene que ver con la participación de la corteza orbitofrontal (cambios de recompensas) y la segunda con la corteza prefrontal lateral (cambios de dimensiones del estímulo) (Ward, 2015). Esta disociación, podría entonces ser una explicación del porqué el grupo de AEC10 es capaz de inferir una regla, aprenderla y después revertirla cuando el sistema de recompensas se invierte dentro de una misma dimensión, en este caso cuando la computadora deja de “premiar” las respuestas con la palabra “correcto” para luego pasar a “castigar” las respuestas con la palabra “incorrecto”. Pero, por otro lado, la inhibición de la forma de responder no se presenta en el grupo de AEC10 cuando se hace el cambio de dimensiones del estímulo, y por ende; da como resultado mayor puntuación de errores y ensayos por parte del grupo de AEC10 en la etapa 8, implicando deficiencias en la flexibilidad cognitiva.

Si bien, la deficiencia en el control inhibitorio relacionado con los cambios en las dimensiones del estímulo puede explicar la alteración en el proceso de flexibilidad cognitiva, lo cual va más relacionado con alteraciones de la corteza prefrontal lateral (Ward, 2015), se puede agregar también como posible causa la dificultad para el monitoreo de la estrategia y de las propias respuestas, comportamiento que se apreció durante el desempeño en la prueba SOC, y cuya afección se asocia más con las disfunción del cíngulo anterior (Ward, 2015).

En cuanto a la memoria de trabajo, los resultados de la prueba SWM indican una afectación parcial ya que los resultados no llegan a ser estadísticamente significativos, pero existe una tendencia de los participantes con AEC10 a generar mayores errores de tipo “between”, es decir, revisitan una casilla en la que previamente había sido encontrada ya una ficha. Las puntuaciones bajas en este tipo de error sugieren que el participante resuelve el problema de manera estratégica implementando una búsqueda secuencial, esto quiere decir

que al iniciar una búsqueda se suele comenzar por un cuadro determinado, trazando una misma secuencia hasta encontrar la ficha, para poder recordar más fácilmente en qué cuadros se ha encontrado ya la ficha (Cambridge Cognition Ltd., 2012). La memoria de trabajo se considera una función ejecutiva porque requiere del sostenimiento de la información en mente para su manipulación (Diamond, 2013) Esta tendencia en los resultados, se podría explicar en parte por la generación de inapropiadas estrategias organizacionales como se apreció durante la prueba de SOC en este estudio y en el de Sahakian y Owen (1992). Asimismo, un déficit en la memoria de trabajo se podría explicar por un deficiente funcionamiento del control inhibitorio del que se apoya para mantener en mente la meta que se desea alcanzar y suprimir aquella información que no sea relevante para el espacio de trabajo mental (Diamond, 2013).

Las alteraciones en las funciones ejecutivas en esta investigación coinciden con las características encontradas en el Síndrome Cognitivo Afectivo Cerebeloso, específicamente en lo que respecta a la dificultad para planear y realizar cambios atencionales. Las personas con este síndrome suelen tener conductas de perseveración, distracción o inatención (Schmahmann y Sherman, 1998). El déficit en las funciones ejecutivas también fue señalado en el trabajo de Moro et al. (2016) en un grupo de AEC10. Asimismo, el deterioro en las funciones ejecutivas ha sido también descrito en otros tipos de ataxias espinocerebelosas tales como la SCA 1,2,3,6 y 7 (Bürk, 2003; Bürk, 1999; Chirino, 2017; Globas, 2008; Kawai, 2008; Klinke, 2010; Le Pira, 2002; Lopes, 2013; Pereira, 2017; Tamura, 2018 y Vaca-Palomares, 2015). Lo que parece ser un perfil en común de deterioro en las funciones ejecutivas en este tipo de ataxias espinocerebelosas.

La presencia de alteraciones de las funciones ejecutivas comúnmente asociadas con el lóbulo prefrontal del cerebro en una enfermedad cuyo nombre es debido al deterioro cerebeloso, es explicada por la red de fibras que comunican a la corteza cerebral con el cerebelo en el sistema llamado “cerebro-cerebeloso” (Schmahmann y Pandyat, 1997) o posiblemente a la interrupción del circuito “fronto-estriato” observado en los casos de AEC2, 3, 17 y parkinsonismo, los cuales presentan un patrón de déficits en tareas que requieren de flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo (Lindsay y Storey, 2017).

El Síndrome Cognitivo Afectivo Cerebeloso también implica deficiencias en la memoria visuoespacial (Schmahmann y Pandyat, 1997). Sin embargo, esta deficiencia no se presentó en esta muestra de pacientes con AEC10, ya que mostraron un desempeño normal en el aprendizaje visual en la prueba PAL.

En cuanto a la memoria visual evaluada con la prueba DMS, el grupo de AEC10 obtuvo un número similar de aciertos con respecto al grupo control en la fase de “simultáneo”, y esta es una variable de control en la prueba para indicar, en este caso, que no hay alteraciones en el procesamiento del estímulo ni deficiencias en el pareamiento de las figuras. En cambio, el desempeño de AEC10 se muestra similar al grupo control solo hasta que el retraso de tiempo para mostrar las respuestas alcanza el máximo. Se podría pensar que el olvido se debe a una deficiente codificación (Ward, 2015) pero los resultados anteriores demuestran que en esta prueba, la codificación del estímulo no está deteriorada, sino que la falla corresponde más con el deterioro de la huella mnésica a través de un tiempo prolongado.

Un desempeño similar durante la prueba DMS, fue registrado por un grupo evaluado con demencia tipo Alzheimer durante la misma prueba (Sahakian y Owen, 1992). En ambas pruebas se ve involucrada la memoria de corto plazo, y una hipótesis sobre el mantenimiento

de la información durante este proceso se refiere al involucramiento de las interconexiones de las regiones de la corteza parietal y prefrontal. La corteza prefrontal lleva a cabo el rol de seleccionar la información que requiere ser codificada y protegerla de información distractora, esto último por medio de la regulación y activación de los patrones neuronales que estuvieron activos durante la codificación. Este proceso es más activo al comienzo del periodo de retraso y disminuye gradualmente con el tiempo (Brem et al., 2013).

En el grupo de AEC10 este mecanismo de inhibición de la información distractora para sostener con el tiempo aquella información que es relevante podría ser lo que explique que AEC10 se vea afectado de forma más prominente que en un grupo control sano. El sustrato neurológico de la memoria de corto plazo se encuentra en circuitos reverberantes de neuronas corticales o cortico-talámicos, de forma más específica, la circunvolución angular y supramarginal del lóbulo parietal, con su correspondiente disociación hemisférica: el lóbulo parietal izquierdo participa en el contenido verbal mientras que el derecho es responsable del recuerdo inmediato de imágenes (Ward, 2015).

Por otra parte, la prueba DMS proporciona un índice que permite estimar la sensibilidad de los participantes al error, independientemente de la tendencia al error. Una mayor sensibilidad al error podría generar una reacción emocional tras cometer un error, lo que en consecuencia generaría errores inmediatamente posteriores (Cambridge Cognition Ltd., 2012). También, de acuerdo con esta teoría, el grupo de AEC10 pudiese estar respondiendo de manera “liberal” (de acuerdo con los términos que se utilizan) durante los momentos de duda, asumiendo como el estímulo objetivo todos aquellos estímulos que le resulten familiares. Un signo que denota que la tarea está resultando difícil para el evaluado es la tendencia a puntuar más “falsas alarmas”, esto suele suceder en tareas donde los

estímulos son muy similares entre sí y donde además existe un riesgo de “castigo”, en este caso una mala evaluación (Abdi, 2009 y Banks, 1970).

La atrofia descrita en estructuras del encéfalo en algunos tipos de ataxias espinocerebelosas ha permitido la comprensión de la relación que existe entre la patología anatómica y el deterioro de las funciones ejecutivas y la memoria en los pacientes, por ejemplo, la atrofia olivo-ponto-cerebelar descrita en la AEC1 y 3, y cuyos casos de AEC2 tienen una un marcado deterioro en el cerebelo, protuberancia, medula espinal, tálamo y la corteza parietal; en la AEC6 hay una marcado deterioro no solo en cerebelo sino también en el tronco del encéfalo, protuberancias, tálamo, globo pálido, putamen y puede o no haber atrofia en regiones de la corteza cerebral. También se pueden mencionar las alteraciones encontradas en la parte inferior de lóbulo parietal y occipital, giro pre y poscentral, corteza frontal inferior y medial, y en el giro parahipocampal de la AEC7 (Alcauter, 2011; Baldaçara, 2015; D’Agata, 2011; Hernandez-Castillo, 2015; Jacobi, 2013; Schöls, 1998 y Schulz, 2010).

En el caso de la AEC10, hay una perturbación principalmente de los lóbulos posteriores del cerebelo, el tálamo, el giro precentral, tronco del encéfalo y putamen (Hernandez-Castillo et al., 2019). Es importante resaltar cómo el deterioro en algunos de estos tipos de AEC’s alcanza zonas de la corteza cerebral, directa o indirectamente por vías de interconexiones, importante para el proceso de las funciones cognitivas de orden superior. Estos hallazgos proveen evidencia de un daño que se extiende más allá del cerebelo y que puede explicar la complejidad de las causas del deterioro en el funcionamiento cognitivo.

Los resultados obtenidos en la batería de pruebas computarizadas de CANTAB, no se explican únicamente por el deterioro motor. Como muestra de ello están los resultados de

la prueba MOT, en la cual el grupo de AEC10 si bien obtuvo latencias de respuesta mayores que el grupo control, lentitud posiblemente explicada por la ataxia; la precisión motora no afectó el total de errores pues no se registró diferencia entre los grupos. Con las demás pruebas, la investigación se centró en tomar en cuenta aquellas variables que proporcionaban una medida de los errores y no de la precisión de la respuesta motora, como por ejemplos aquellas que miden tiempos de reacción. Debido a que con CANTAB se pueden evaluar procesos cognitivos de forma independiente al desempeño motor, ha sido utilizado en otras enfermedades neurodegenerativas cuyos síntomas incluyen alteraciones motoras, como lo son la enfermedad de Huntington y Parkinson (Lawrence., 1996; Owen, 1992 y Riekkinen, 1998) . Además en estudios sobre la ataxia espinocerebelosa tipo 2 se demostró que el deterioro cognitivo es independiente al deterioro motor, esto en tareas de emparejamiento perceptual, resolución de problemas, aprendizaje, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y estrategias para recordar ubicaciones espaciales (Pira, 2007 y Vaca-Palomares et al., 2013, 2015).

Evaluación verbal

La prueba de RAVLT provee información acerca de varios componentes de la memoria: adquisición y retención, esta última subdividida en almacenamiento y recuperación (Vakil y Blachstein, 1993). La medición del lapso mnésico bajo la condición de sobrecarga de información, es decir, en un contexto en el que se presentó información al participante superando la cantidad límite a procesar la cual son de 6 a 7 palabras (Ward, 2015) indicó un desempeño inferior por parte del grupo de AEC10 en comparación con el grupo control, de hecho, el ensayo A1 con el que se midió este lapso de memoria durante la prueba de RAVLT es un indicador del nivel de atención mnésica (Macartney-Filgate y Vriezen, 1988) por lo

tanto, de acuerdo a los resultados aquí expuestos, el volumen de atención mnésica en el grupo de AEC10 es inferior. La pérdida de información está relacionada con una mala calidad de la codificación (Ward, 2015). En esta misma línea, se sabe que regiones cerebrales como los lóbulos frontales son importantes para seleccionar los estímulos relevantes para la codificación. Si el grupo de AEC10 ha estado manifestando alteraciones en las tareas típicas relacionadas con los lóbulos frontales durante las pruebas anteriormente presentadas, puede ser lógico pensar que AEC10 presenta dificultades para codificar la información debido a un deterioro en la ejecución de la atención.

Por otro lado, el grupo de AEC10 no manifiesta deterioro del aprendizaje, pues no existieron diferencias en la puntuación de tasa de aprendizaje lo cual significa que el grupo de AEC10 se va beneficiando con cada ensayo para adquirir información nueva, sin embargo, al hacer un análisis de la curva de aprendizaje, se aprecia como el grupo de AEC10 adquiere palabras en menor cantidad en comparación con el grupo control, lo cual podría ser explicado por un deterioro de la función mnésica propiamente. Estos resultados son congruentes con el desempeño mostrado durante la fase de memoria de reconocimiento. La puntuación de memoria de reconocimiento refleja el factor de almacenamiento de la información, pues esta tarea no requiere de la evocación libre (Vakil y Blachstein, 1993). El grupo de AEC10 mostró un desempeño menos eficiente al reconocer una menor cantidad de palabras en comparación con el grupo control, lo cual indica que desde las frases de aprendizaje (ensayos A1-A5) ingresó y se almacenó una menor cantidad de palabras.

En suma, el grupo de AEC10 cometió mayores errores de falsos negativos, es decir, un error de este tipo sucede cuando el participante indica que una o varias palabras de las mostradas en la lista elaborada para el reconocimiento al final de la prueba, no se encontraban

en la lista original, no la reconocen cuando en realidad si formaban parte de ella. Los errores por falsos negativos confirman que la información no ingresó durante la etapa de aprendizaje y, por tanto, no se reconoce posteriormente. Además, la adquisición de poca información también podría estar relacionado con el hecho de no cometieran una mayor cantidad de errores de perseveración e intrusiones, pues al ingresar poca información resulta fácil monitorearla.

Por otro lado, también es posible apreciar una disminuida capacidad de inhibir el efecto de interferencia que causan nuevos aprendizajes con respecto a los adquiridos previamente, capacidad evaluada por medio de la variable de interferencia retroactiva (Malloy-Diniz y Parreira, 2007). Esta capacidad se asocia al factor de retención de la información (Vakil y Blachstein, 1993), y de primera instancia se podría asumir que entonces es explicado por la dificultad de mantener la información a través del tiempo, sin embargo, los resultados al evaluar la tasa de olvido mostraron un desempeño similar al grupo control. Entonces podría ser una dificultad que estriba en la función inhibitoria de la corteza prefrontal para seleccionar la información que es relevante e ignorar la que no lo es, por eso la presencia de un nuevo estímulo interfiere con aquel que ya se había consolidado previamente (Diamond, 2013).

El no encontrar diferencias con respecto a la tasa de olvido podría ser contradictorio con lo observado durante la prueba visual DMS de CANTAB. Sin embargo, estas diferencias pueden ser consecuencia de los distintos mecanismos fisiológicos que subyacen a la función verbal y visual de la memoria o que respondan al hecho de que es más fácil olvidar información perceptual que semántica (Ward, 2015).

Durante la prueba de CANTAB, el grupo de AEC10 mostró alteraciones principalmente de las funciones ejecutivas; debido a ello se esperaba encontrar deficiencias en su desempeño también durante la prueba de Fluidez Verbal, pues evalúa la capacidad de categorizar, que requiere de la memoria semántica, y también la capacidad de conmutar, la cual se lleva a cabo por medio de procesos como la búsqueda estratégica, flexibilidad cognitiva y el cambio atencional (Troyer et al., 1997). Sin embargo, no fue así, contrario a lo reportado por Moro et al. (2017) con el grupo de AEC10 en Brasil, esta muestra no registró resultados significativamente diferentes a los de su grupo control en ninguna variable. Esta diferencia es quizás debida a que en el estudio de Moro et al. (2017) se explica que sus resultados pudieron verse afectados por la disartria que presentan los pacientes con la enfermedad, la cual incide en la rapidez y forma de articular las palabras. En este estudio, se consideró a la disartria como una covariable para disminuir el error que este síntoma de la enfermedad pudiera causar al evaluar las funciones ejecutivas propiamente, y es quizás debido a esto que no se obtuvieron resultados como los expuestos por el artículo antes mencionado. El grupo de AEC10 se muestra capaz de organizar la información en categorías, de realizar búsquedas estratégicas, no comete mayores errores por perseveraciones, es decir es capaz de supervisar e inhibir la conducta, y preservar la memoria de trabajo; todo esto cuando las tareas se apoyan del uso del lenguaje verbal en contra posición con el desempeño deteriorado mostrado durante las tareas de tipo visual.

Variables clínicas

En el presente estudio no se encontró una relación entre el deterioro motor y el deterioro cognitivo, tampoco fue posible hacerlo entre la edad de inicio de los síntomas

motores y el tiempo de evolución de los síntomas con respecto al deterioro cognitivo. Esto puede deberse al reducido número de participantes de AEC10, o ya sea que por las características de este tipo de ataxia no sea posible demostrarlo en sí, tal como se vio en la investigación previa de AEC10 en Brasil (Moro et al., 2017) en la cual tampoco se demostró relación alguna entre estas variables.

Tampoco se encontró una relación entre la depresión y los resultados de las pruebas neuropsicológicas

Nueve personas del grupo de AEC10 refirieron presentar epilepsia, información que fue constatada por sus familiares. No existe un patrón definido sobre el deterioro cognitivo en pacientes con epilepsia, sin embargo, se sabe de forma general que su alteración cognitiva se relaciona con trastornos de atención, velocidad de procesamiento y memoria de corto plazo (Portellano, 2011). Los trastornos de la memoria han sido asociados a las lesiones del tejido neural que trae como consecuencias las descargas crónicas. La actividad epileptiforme interfiere con la capacidad de atender la información, procesarla, almacenarla o recuperarla, y afecta también el proceso de consolidación de la memoria cuando la actividad neurológica patógena se presenta durante el sueño (Junqué y Barroso, 2009). Además, entre los factores de riesgo para el deterioro neuropsicológico se enlistan: la edad de inicio precoz; el tipo de crisis como las crisis generalizadas que son de mayor riesgo que las crisis parciales, así como la presencia de uno varios trastornos y el tratamiento farmacológico, de esto último hay que considerar: el número de fármacos utilizados, sus efectos farmacocinéticos y la naturaleza de los fármacos empleados. Se sabe que los barbitúricos como la fenitoína y el fenobarbital, se asocian con un mayor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con los demás tipos de fármacos anticonvulsivantes (Portellano, 2011). En el caso de esta muestra, los

medicamentos anticonvulsivantes que ingieren los participantes son oxcarbamacepina y valproato de magnesio, aunque son considerados como medicamentos más seguros que los barbitúricos, se reconoce que todos los medicamentos antiepilépticos tienen efectos neuropsicológicos adversos. Inclusive se ha demostrado en un estudio que la ingesta en altas dosis de carbamacepina y valproato de magnesio causa déficits en la retención de la información aunque no en la adquisición de ésta (Moog, 2009).

Información como el diagnóstico médico específico del tipo de crisis epiléptica presentada, características electroencefalográficas, frecuencia y respuesta al tratamiento no estaba disponible en todos los casos de pacientes, por ello se optó por considerar a la epilepsia como una covariable solo durante el análisis de esta discusión.

Conclusiones

Las funciones cognitivas no son procesos aislados, por lo tanto estudiar varias de ellas en conjunto y de forma exhaustiva y sistemática, permitió generar una discusión enriquecedora en la búsqueda por comprender cómo es el desempeño cognitivo de personas diagnosticadas con AEC10, una enfermedad que adquiere relevancia por haberse descubierto los primeros casos en México, por ser de carácter hereditario y por saberse poco hasta el momento, dificultando el proceder en la atención a las necesidades de las personas que la padecen y cuya calidad de vida se ve mermada.

El perfil cognitivo de las personas con AEC10, es un perfil con alteración de las funciones ejecutivas: planeación y flexibilidad cognitiva; así como alteraciones en la memoria. Una conducta perseverativa que se muestra rígida ante la necesidad de cambiar la

forma en la que se responde ante las dificultades, así como una capacidad disminuida, no solo para el establecimiento de estrategias sino para la supervisión de tales, podría incidir de forma negativa cuando la persona tenga que enfrentarse a situaciones conflictivas en su vida cotidiana. Estos hallazgos contribuyen en el entendimiento de la sintomatología de la AEC10 a nivel cognitivo.

Como limitaciones de este estudio está el número reducido de participantes diagnosticados con AEC10, a pesar de ser un grupo grande considerando lo poco común que es esta enfermedad, estadísticamente pudo haber representado una causa por la cual no se encontró correlación entre los puntajes de la evaluación cognitiva y los puntajes de las variables clínicas, y así como también para encontrar resultados significativos en la prueba SWM y PAL, incluso en esta última no se completó la aplicación con todos los participaciones debido a las dificultades que implicaba acceder a ellos a consecuencia de la disminución de su autonomía motora.

Referencias

- Abdi, H. (2009). *Signal Detection Theory (SDT)*. 10.
- Alcauter, S., Barrios, F. A., Díaz, R., & Fernández-Ruiz, J. (2011). Gray and white matter alterations in spinocerebellar ataxia type 7: An in vivo DTI and VBM study. *NeuroImage*, 55(1), 1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.014>
- Almeida, T., Alonso, I., Martins, S., Ramos, E. M., Azevedo, L., Ohno, K., Amorim, A., Saraiva-Pereira, M. L., Jardim, L. B., Matsuura, T., Sequeiros, J., & Silveira, I. (2009). Ancestral Origin of the ATTCT Repeat Expansion in Spinocerebellar Ataxia Type 10 (SCA10). *PLoS ONE*, 4(2), e4553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004553>

- Alonso, E., Martínez-Ruano, L., De Biase, I., Mader, C., Ochoa, A., Yescas, P., Gutiérrez, R., White, M., Ruano, L., Fragoso-Benítez, M., Ashizawa, T., Bidichandani, S. I., & Rasmussen, A. (2007). Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Movement Disorders*, 22(7), 1050-1053. <https://doi.org/10.1002/mds.21470>
- Anders, V. et al. (2001). *Etimología de ataxia*. Recuperado de:
<http://etimologias.dechile.net/?ataxia>
- Ashizawa, T. (2012). Spinocerebellar ataxia type 10. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 103, pp. 507-519). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00032-2>
- Baizabal-Carvallo, J. F., Xia, G., Botros, P., Laguna, J., Ashizawa, T., & Jankovic, J. (2015). Bolivian kindred with combined spinocerebellar ataxia types 2 and 10. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(2), 139-142. <https://doi.org/10.1111/ane.12371>
- Baldrçara, L., Currie, S., Hadjivassiliou, M., Hoggard, N., Jack, A., Jackowski, A. P., Mascalchi, M., Parazzini, C., Reetz, K., Righini, A., Schulz, J. B., Vella, A., Webb, S. J., & Habas, C. (2015). Consensus Paper: Radiological Biomarkers of Cerebellar Diseases. *The Cerebellum*, 14(2), 175-196. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0610-3>
- Banks, W. P. (1970). *SIGNAL DETECTION THEORY AND HUMAN MEMORY*. 19.
- Beltrán, L., López, L., Fernández, J., Manzo, J., & Morgado, C. (2015). La ataxia SCA7: Un problema genético. En *Avance en la investigación biomédica en el estado de Veracruz* (1.^a ed., pp. 313-321). Universidad Veracruzana.
- Braschinsky, M. (2014). The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: What Are the Messages? *Neuroepidemiology*, 42(3), 184-185.
<https://doi.org/10.1159/000360431>

- Brem, A., Ran, K., & Pascual-leone, A. (2013). Learning and memory. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 116, pp. 693-737). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00055-3>
- Brusse, E., Maat-Kievit, J., & Van Swieten, J. (2006). Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clinical Genetics*, 71(1), 12-24. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00722.x>
- Burk, K. (1999). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain*, 122(4), 769-777. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.769>
- Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., & Dichgans, J. (2003). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of Neurology*, 250(2), 207-211. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0976-5>
- Cambridge Cognition Ltd. (2012). *CANTABeclipse Test Administration Guide*. Cambridge Cognition.
- Cambridge Cognition Ltd. (2018). *Product Overview: CANTAB Connect Research* (Versión 10.6) [Computer software]. Cambridge Cognition.
- Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH). (2010). Sobre la Ataxia: Tratamiento. *Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH)*. <http://www.ataxiacubana.sld.cu/code/tratamiento.html>
- Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH). (2013). *Epidemiología de SCA2 en Cuba*. <http://www.ataxiacubana.sld.cu/code/epidemiologia.html>
- Chapela, I. B. (2009). *Características psicométricas de la Escala Center for Epidemiological Studies-depression (CES-D), versiones de 20 y 10 reactivos, en mujeres de una zona rural mexicana*. 32(4), 9.

- Chirino, A. (2017). *Ataxia espinocerebelosa tipo 7: Alteraciones motoras, cognitivas y su relación con el volumen cortical* [Tesis de Maestría]. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Coarelli, G., Brice, A., & Durr, A. (2018). Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Research*, 7, 1781. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15788.1>
- D'Agata, F., Caroppo, P., Boghi, A., Coriasco, M., Caglio, M., Baudino, B., Sacco, K., Cauda, F., Geda, E., Bergui, M., Geminiani, G., Bradac, G. B., Orsi, L., & Mortara, P. (2011). Linking coordinative and executive dysfunctions to atrophy in spinocerebellar ataxia 2 patients. *Brain Structure and Function*, 216(3), 275-288. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0310-4>
- Diallo, A., Jacobi, H., Cook, A., Labrum, R., Durr, A., Brice, A., Charles, P., Marelli, C., Mariotti, C., Nanetti, L., Panzeri, M., Rakowicz, M., Sobanska, A., Sulek, A., Schmitz-Hübsch, T., Schöls, L., Hengel, H., Melegh, B., Filla, A., ... Tezenas du Montcel, S. (2018). Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): A longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology*, 17(4), 327-334. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30042-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30042-5)
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. *The Lancet Neurology*, 9(9), 885-894. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70183-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70183-6)
- Erichsen, A. K., Koht, J., Stray-Pedersen, A., Abdelnoor, M., & Tallaksen, C. M. E. (2009). Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: A population-based study. *Brain*, 132(6), 1577-1588. <https://doi.org/10.1093/brain/awp056>

- Fernandes, L., & Parreira, V. A. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Aplicabilidade na população idosa brasileira. *Rev Bras Psiquiatr.*, *29*(4), 324-329.
- Fragoso, BM, & Rasmussen, A. (2002). Aspectos neuropsicológicos de las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes. *Salud Mental*, *25*(5), 40-49.
- Friedman, L. S., Farmer, J. M., Perlman, S., Wilmot, G., Gomez, C. M., Bushara, K. O., Mathews, K. D., Subramony, S. H., Ashizawa, T., Balcer, L. J., Wilson, R. B., & Lynch, D. R. (2010). Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: Implications for clinical trial design. *Movement Disorders*, *25*(4), 426-432. <https://doi.org/10.1002/mds.22912>
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, *141*(1), 2-18. <https://doi.org/10.1037/a0024338>
- Garcia-Martinez, R., Hernandez, E., Toledo, R., Hernandez, O. H., Hernandez, M. E., Garcia, L. I., Ortiz, S., & Manzo, J. (2013). *Neurodegenerative diseases: The spinocerebellar ataxia type 7 in Mexico*. 18.
- García-Velázquez, L. E., Canizales-Quinteros, S., Romero-Hidalgo, S., Ochoa-Morales, A., Martínez-Ruano, L., Márquez-Luna, C., Acuña-Alonzo, V., Villarreal-Molina, M. T., Alonso-Vilatela, M. E., & Yescas-Gómez, P. (2014). Founder effect and ancestral origin of the spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) mutation in Mexican families. *Neurogenetics*, *15*(1), 13-17. <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0387-4>
- Garrard, P., Martin, N. H., Giunti, P., & Cipolotti, L. (2008). Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia: A preliminary characterization. *Journal of Neurology*, *255*(3), 398-405. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>

- Gatto, E. M., Gao, R., White, M. C., Uribe Roca, M. C., Etcheverry, J. L., Persi, G., Poderoso, J. J., & Ashizawa, T. (2007). Ethnic origin and extrapyramidal signs in an argentinean spinocerebellar ataxia type 10 family. *Neurology*, *69*(2), 216-218.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265596.72492.89>
- Ghasemi, A., & Zahediasl, S. (2012). Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *10*(2), 486-489.
<https://doi.org/10.5812/ijem.3505>
- Gheno, T. C., Furtado, G. V., Saute, J. A. M., Donis, K. C., Fontanari, A. M. V., Emmel, V. E., Pedroso, J. L., Barsottini, O., Godeiro-Junior, C., van der Linden, H., Ternes Pereira, E., Cintra, V. P., Marques, W., de Castilhos, R. M., Alonso, I., Sequeiros, J., Cornejo-Olivas, M., Mazzetti, P., Leotti, V. B., ... Rede Neurogenetica. (2017). Spinocerebellar ataxia type 10: Common haplotype and disease progression rate in Peru and Brazil. *European Journal of Neurology*, *24*(7), 892-e36. <https://doi.org/10.1111/ene.13281>
- Global, C., du Montcel, S. T., Baliko, L., Boesch, S., Depondt, C., DiDonato, S., Durr, A., Filla, A., Klockgether, T., Mariotti, C., Melegh, B., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schmitz-Hubsch, T., Szymanski, S., Timmann, D., Van de Warrenburg, B. P., Bauer, P., & Schols, L. (2008). Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Movement Disorders*, *23*(15), 2232-2238. <https://doi.org/10.1002/mds.22288>
- González-Forteza, C., Echeagaray, F. A. W., & Tapia, A. J. (2012). *Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en México: Análisis bibliométrico*. *35*(1), 8.
- Grewal, R. P., Achari, M., Matsuura, T., Durazo, A., Tayag, E., Zu, L., Pulst, S. M., & Ashizawa, T. (2002). Clinical Features and ATTCT Repeat Expansion in Spinocerebellar Ataxia Type 10. *Archives of Neurology*, *59*(8), 1285. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.8.1285>

- Harding, A. E. (1982). The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: A study of 11 families, including descendants of 'the drew family of Walworth'. *Brain*, *105*(1), 1-28. <https://doi.org/10.1093/brain/105.1.1>
- Hernandez-Castillo, C. R., Diaz, R., Campos-Romo, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2017). Neural correlates of ataxia severity in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Cerebellum & Ataxias*, *4*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40673-017-0065-7>
- Hernandez-Castillo, C. R., Diaz, R., Vaca-Palomares, I., Torres, D. L., Chirino, A., Campos-Romo, A., Ochoa, A., Rasmussen, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2019). Extensive cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. *Parkinsonism & Related Disorders*, *66*, 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.08.011>
- Hernandez-Castillo, C. R., Galvez, V., Mercadillo, R., Diaz, R., Campos-Romo, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2015). Extensive White Matter Alterations and Its Correlations with Ataxia Severity in SCA 2 Patients. *PLOS ONE*, *10*(8), e0135449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135449>
- Jacobi, H., Reetz, K., du Montcel, S. T., Bauer, P., Mariotti, C., Nanetti, L., Rakowicz, M., Sulek, A., Durr, A., Charles, P., Filla, A., Antenora, A., Schöls, L., Schicks, J., Infante, J., Kang, J.-S., Timmann, D., Fabio, R. D., Masciullo, M., ... Klockgether, T. (2013). Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: Analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*, *12*(7), 650-658. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70104-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70104-2)
- Junqué, C., & Barroso, J. (2009). *Manual de Neuropsicología*. Editorial Síntesis.
- Kawai, Y., Suenaga, M., Watanabe, H., Ito, M., Kato, K., Kato, T., Ito, K., Tanaka, F., & Sobue, G. (2008). Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar

- ataxia type 6. *Journal of the Neurological Sciences*, 271(1-2), 68-74.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.03.018>
- Kim, B.-R., Lim, J.-H., Lee, S. A., Park, S., Koh, S.-E., Lee, I.-S., Jung, H., & Lee, J. (2011). Usefulness of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in Ataxic Stroke Patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 35(6), 772. <https://doi.org/10.5535/arm.2011.35.6.772>
- Kitchen, A., Miyamoto, M. M., & Mulligan, C. J. (2008). A Three-Stage Colonization Model for the Peopling of the Americas. *PLoS ONE*, 3(2), e1596.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001596>
- Klinke, I., Minnerop, M., Schmitz-Hübsch, T., Hendriks, M., Klockgether, T., Wüllner, U., & Helmstaedter, C. (2010). Neuropsychological Features of Patients with Spinocerebellar Ataxia (SCA) Types 1, 2, 3, and 6. *The Cerebellum*, 9(3), 433-442.
<https://doi.org/10.1007/s12311-010-0183-8>
- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, 119(5), 1633-1645. <https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1633>
- Le Pira, F., Zappalà, G., Saponara, R., Domina, E., Restivo, D. A., Reggio, E., Nicoletti, A., & Giuffrida, S. (2002). Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: Relationship to genetic and clinical variables. *Journal of the Neurological Sciences*, 201(1-2), 53-57.
[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00194-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00194-6)
- Ledoux, K., Vannorsdall, T. D., Pickett, E. J., Bosley, L. V., Gordon, B., & Schretlen, D. J. (2014). Capturing additional information about the organization of entries in the lexicon from verbal fluency productions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(2), 205-220. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.878689>

- Leonardi, L., Marcotulli, C., McFarland, K. N., Tessa, A., DiFabio, R., Santorelli, F. M., Pierelli, F., Ashizawa, T., & Casali, C. (2014). Spinocerebellar ataxia type 10 in Peru: The missing link in the Amerindian origin of the disease. *Journal of Neurology*, *261*(9), 1691-1694.
<https://doi.org/10.1007/s00415-014-7394-8>
- Lindsay, E., & Storey, E. (2017). Cognitive Changes in the Spinocerebellar Ataxias Due to Expanded Polyglutamine Tracts: A Survey of the Literature. *Brain Sciences*, *7*(12), 83.
<https://doi.org/10.3390/brainsci7070083>
- London, E., Camargo, C. H. F., Zanatta, A., Crippa, A. C., Raskin, S., Munhoz, R. P., Ashizawa, T., & Teive, H. A. G. (2018). Sleep disorders in spinocerebellar ataxia type 10. *Journal of Sleep Research*, *27*(5), e12688. <https://doi.org/10.1111/jsr.12688>
- Lopes, T. M., D'Abreu, A., Junior, M. C. F., Yasuda, C. L., Betting, L. E., Samara, A. B., Castellano, G., Somazz, J. C., Balthazar, M. L. F., Lopes-Cendes, I., & Cendes, F. (2013). Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Journal of Neurology*, *260*(9), 2370-2379. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6998-8>
- Macartney-Filgate, S., & Vriezen, E. R. (1988). *Intercorrelation of Clinical Tests of Verbal Memory*. 6.
- Malloy-Diniz, L. F., & Parreira, V. A. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Aplicabilidade na população idosa brasileira. *Rev Bras Psiquiatr.*, *6*.
- Martínez, E. F., Rodríguez, J. L. J., Pérez, L. D. R., Moinelo, M. C., & Paz, F. (2013). La neurorrehabilitación como alternativa esencial en el abordaje terapéutico de las ataxias cerebelosas. *Revista Cubana de Salud Pública.*, *12*.
- Matsuura, T., Achari, M., Khajavi, M., Bachinski, L. L., Zoghbi, H. Y., & Ashizawa, T. (1999). Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy.

Annals of Neurology, 45(3), 407-411. <https://doi.org/10.1002/1531->

8249(199903)45:3<407::AID-ANA21>3.0.CO;2-D

Matsuura, T., Yamagata, T., Burgess, D. L., Rasmussen, A., Grewal, R. P., Watase, K., Khajavi, M., McCall, A. E., Davis, C. F., Zu, L., Achari, M., Pulst, S. M., Alonso, E., Noebels, J. L., Nelson, D. L., Zoghbi, H. Y., & Ashizawa, T. (2000). Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nature Genetics*, 26(2), 191-194.

<https://doi.org/10.1038/79911>

McFarland, K. N., Liu, J., Landrian, I., Zeng, D., Raskin, S., Moscovich, M., Gatto, E. M., Ochoa, A., Teive, H. A. G., Rasmussen, A., & Ashizawa, T. (2014). Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures.

Neurogenetics, 15(1), 59-64. <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0385-6>

Miranda, J. P., & Valencia, R. R. (1997). English and Spanish Versions of a Memory Test: Word-Length Effects Versus Spoken-Duration Effects. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences*, 19(2), 171-181. <https://doi.org/10.1177/07399863970192005>

Molinari, M., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Tedesco, A. M., De Lisa, M., & Leggio, M. G. (2008).

Cerebellum and Detection of Sequences, from Perception to Cognition. *The Cerebellum*, 7(4), 611-615. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0060-x>

Moog, J. C. (2009). *Efectos cognitivos de los medicamentos antiepilépticos*. 22(4), 9.

Moriarty, A., Cook, A., Hunt, H., Adams, M. E., Cipolotti, L., & Giunti, P. (2016). A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0447-6>

- Moro, A., Munhoz, R. P., Moscovich, M., Arruda, W. O., Raskin, S., Silveira-Moriyama, L., Ashizawa, T., & Teive, H. A. G. (2017). Nonmotor Symptoms in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 10. *The Cerebellum*, 16(5-6), 938-944. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0869-2>
- Moro, A., & Teive, H. A. (2016). Cognitive impairment in Spinocerebellar ataxia type 10. *Dement Neuropsychol*, 10(4), 310-314. <https://doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004009>
- Naito, H., Takahashi, T., Kamada, M., Morino, H., Yoshino, H., Hattori, N., Maruyama, H., Kawakami, H., & Matsumoto, M. (2017). First report of a Japanese family with spinocerebellar ataxia type 10: The second report from Asia after a report from China. *PLOS ONE*, 12(5), e0177955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177955>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Ojeda, M. (2015). Manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de las ataxias espinocerebelosas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. *Arch Neurocién (Mex)*, 20(3), 182-189.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1992). FRONTO-STRIATAL COGNITIVE DEFICITS AT DIFFERENT STAGES OF PARKINSON'S DISEASE. *Brain*, 115(6), 1727-1751. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1727>
- Owen, Adrian M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28(10), 1021-1034. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90137-D](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90137-D)

- Paradisi, I., Ikonomu, V., & Arias, S. (2016). Spinocerebellar ataxias in Venezuela: Genetic epidemiology and their most likely ethnic descent. *Journal of Human Genetics, 61*(3), 215-222. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.131>
- Paulson, H. L. (2009). The Spinocerebellar Ataxias: *Journal of Neuro-Ophthalmology, 29*(3), 227-237. <https://doi.org/10.1097/WNO0b013e3181b416de>
- Pereira, L., Airan, R. D., Fishman, A., Pillai, J. J., Kansal, K., Onyike, C. U., Prince, J. L., Ying, S. H., & Sair, H. I. (2017). Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6): Resting-State Functional Abnormalities Associated with SCA6. *Human Brain Mapping, 38*(6), 3001-3010. <https://doi.org/10.1002/hbm.23568>
- Pira, F., Giuffrida, S., Maci, T., Marturano, L., Tarantello, R., Zappalà, G., Nicoletti, A., & Zappia, M. (2007). Dissociation between motor and cognitive impairments in SCA2: Evidence from a follow-up study. *Journal of Neurology, 254*(10), 1455-1456. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-0548-1>
- Portellano, J. A. (2011). *Introducción a la neuropsicología*. McGraw-Hill España. <https://library.biblioboard.com/content/47272111-dd27-4e30-9b36-78cdb71d7d30>
- PRNewswire. (2018). Cadent Therapeutics Initiates Phase 1 Study of Lead Compound CAD-1883. *News of Cadent Therapeutics*. <http://www.cadenttx.com/2018/03/12/cadent-therapeutics-initiates-phase-1-study/>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement, 1*(3), 385-401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>

- Rasmussen, A., Matsuura, T., Ruano, L., Yescas, P., Ochoa, A., Ashizawa, T., & Alonso, E. (2001). Clinical and genetic analysis of 4 Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Annals of Neurology*, *50*(2), 234-239. <https://doi.org/10.1002/ana.1081>
- Reich, D., Patterson, N., Campbell, D., Tandon, A., Mazieres, S., Ray, N., Parra, M. V., Rojas, W., Duque, C., Mesa, N., García, L. F., Triana, O., Blair, S., Maestre, A., Dib, J. C., Bravi, C. M., Bailliet, G., Corach, D., Hünemeier, T., ... Ruiz-Linares, A. (2012). Reconstructing Native American population history. *Nature*, *488*(7411), 370-374. <https://doi.org/10.1038/nature11258>
- Riekkinen, M., Kejonen, K., Jäkälä, P., Soininen, H., & Riekkinen, P. (1998). Reduction of noradrenaline impairs attention and dopamine depletion slows responses in Parkinson's disease: Noradrenaline, dopamine and attention in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *10*(4), 1429-1435. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00145.x>
- Rodríguez-Bores Ramírez, L., Saracco-Álvarez, R., Escamilla-Orozco, R., & Fresán Orellana, A. (2014). Validez de la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para determinar deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental*, *37*(6), 517. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2014.062>
- Roeske, S., Filla, I., Heim, S., Amunts, K., Helmstaedter, C., Wüllner, U., Wagner, M., Klockgether, T., & Minnerop, M. (2013). Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3: Progressive Cognitive Dysfunction in SCA3. *Movement Disorders*, *28*(10), 1435-1438. <https://doi.org/10.1002/mds.25512>
- Sahakian BJ, & Owen AM. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *85*(7), 399-402.
- Salinas-Rodríguez, A., Manrique-Espinoza, B., Acosta-Castillo, I., Ma. Téllez-Rojo, M., Franco-Núñez, A., Gutiérrez-Robledo, L. M., & Sosa-Ortiz, A. L. (2013). Validación de un punto de

corte para la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, versión abreviada (CESD-7). *Salud Pública de México*, 55(3), 267.

<https://doi.org/10.21149/spm.v55i3.7209>

Saludiaro. (2017, junio 26). *Contará México con primer Centro de Atención a Enfermedades Neurodegenerativas*. <https://www.saludiaro.com/construiran-primer-centro-de-atencion-a-enfermedades-neurodegenerativas-en-mexico/>

Schmahmann, J. D. (1991). An Emerging Concept: The Cerebellar Contribution to Higher Function. *Archives of Neurology*, 48(11), 1178.

<https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530230086029>

Schmahmann, J. D., & Pandyat, D. N. (1997). The Cerebrocerebellar System. *International Review of Neurobiology*, 41, 31-60. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60346-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60346-3)

Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561–579. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>

Schöls, L., Amoiridis, G., Büttner, T., Przuntek, H., Epplen, J. T., & Riess, O. (1997). Autosomal dominant cerebellar ataxia: Phenotypic differences in genetically defined subtypes?: Phenotypes in Dominant Ataxias. *Annals of Neurology*, 42(6), 924-932.

<https://doi.org/10.1002/ana.410420615>

Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., & Riess, O. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: Clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*, 3(5), 291-304.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00737-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00737-9)

Schöls, L., Krüger, R., Amoiridis, G., Przuntek, H., Epplen, J. T., & Riess, O. (1998). *Spinocerebellar ataxia type 6: Genotype and phenotype in German kindreds*. 8.

Schulz, J. B., Borkert, J., Wolf, S., Schmitz-Hübsch, T., Rakowicz, M., Mariotti, C., Schoels, L., Timmann, D., van de Warrenburg, B., Dürr, A., Pandolfo, M., Kang, J.-S., Mandly, A. G.,

- Nägele, T., Grisoli, M., Boguslawska, R., Bauer, P., Klockgether, T., & Hauser, T.-K. (2010). Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *NeuroImage*, *49*(1), 158-168.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.027>
- Seidel, K., Siswanto, S., Brunt, E. R. P., den Dunnen, W., Korf, H.-W., & Rüb, U. (2012). Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathologica*, *124*(1), 1-21.
<https://doi.org/10.1007/s00401-012-1000-x>
- Shallice, T. (1982). Specific Impairments of Planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *298*(1089), 199-209. <https://doi.org/10.1098/rstb.1982.0082>
- Sokolovsky, N., Cook, A., Hunt, H., Giunti, P., & Cipolotti, L. (2010). A Preliminary Characterisation of Cognition and Social Cognition in Spinocerebellar Ataxia Types 2, 1, and 7. *Behavioural Neurology*, *23*(1-2), 17-29. <https://doi.org/10.1155/2010/395045>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, *46*(7), 831-844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>
- Suenaga, M., Kawai, Y., Watanabe, H., Atsuta, N., Ito, M., Tanaka, F., Katsuno, M., Fukatsu, H., Naganawa, S., & Sobue, G. (2008). Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(5), 496-499.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.119883>
- T. Schmitz-Hübsch, S. Tezenas du Montcel, L. Baliko, J. Berciano, S. Boesch, C. Depondt, P. Giunti, C. Globas, J. Infante, J.S. Kang, B. Kremer, C. Mariotti, B. Meleggh, M. Pandolfo, M. Rakowicz, P. Ribai, R. Rola, L. Schöls, S. Szymanski, ... T. Klockgether. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia. *NEUROLOGY*, *66*, 1717–1720.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>

- Tamura, I., Takei, A., Hamada, S., Soma, H., Nonaka, M., Homma, S., & Moriwaka, F. (2018). Executive dysfunction in patients with spinocerebellar ataxia type 3. *Journal of Neurology*, 265(7), 1563-1572. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8883-y>
- Teive, H. A. G., Arruda, W. O., Raskin, S., Ashizawa, T., & Werneck, L. C. (2007). The history of spinocerebellar ataxia type 10 in Brazil: Travels of a gene. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(4a), 965-968. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000600008>
- Teive, H. A. G., Munhoz, R. P., Arruda, W. O., Raskin, S., Werneck, L. C., & Ashizawa, T. (2011). Spinocerebellar ataxia type 10 – A review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(9), 655-661. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.001>
- Teixeira, R. A. A., Zachi, E. C., Roque, D. T., Taub, A., & Ventura, D. F. (2011). Memory span measured by the spatial span tests of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery in a group of Brazilian children and adolescents. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(2), 129-134. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05020012>
- Troyer, A., Moscovitch, M., & Winocour, G. (1997). Clustering and Switching as two components of verbal Fluency: Evidence from younger and healthy adult. *Neuropsychology*, 11(1), 138-146.
- Vaca-Palomares, I., Díaz, R., Rodríguez-Labrada, R., Medrano-Montero, J., Aguilera-Rodríguez, R., Vázquez-Mojena, Y., Fernandez-Ruiz, J., & Velázquez-Pérez, L. (2015). Strategy Use, Planning, and Rule Acquisition Deficits in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(03), 214-220. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000132>
- Vaca-Palomares, I., Díaz, R., Rodríguez-Labrada, R., Medrano-Montero, J., Vázquez-Mojena, Y., Velázquez-Pérez, L., & Fernandez-Ruiz, J. (2013). Spinocerebellar Ataxia Type 2

- Neurodegeneration Differentially Affects Error-Based and Strategic-Based Visuomotor Learning. *The Cerebellum*, 12(6), 848-855. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0496-5>
- Vakil, E., & Blachstein, H. (1993). Rey Auditory Verbal Learning Test: Structure Analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 49(6), 883-890.
- Vakil, E., & Blachstein, H. (1993). Rey auditory-verbal learning test: Structure analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 49(6), 8.
- van de Warrenburg, B. P. C., Sinke, R. J., Verschuuren-Bemelmans, C. C., Scheffer, H., Brunt, E. R., Ippel, P. F., Maat-Kievit, J. A., Dooijes, D., Notermans, N. C., Lindhout, D., Knoers, N. V. A. M., & Kremer, H. P. H. (2002). Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: Prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*, 58(5), 702-708.
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.5.702>
- van Gaalen, J., Giunti, P., & van de Warrenburg, B. P. (2011). Movement disorders in spinocerebellar ataxias. *Movement Disorders*, 26(5), 792-800.
<https://doi.org/10.1002/mds.23584>
- Velázquez-Cardoso, J., Marosi-Holczberger, E., Rodríguez-Agudelo, Y., Yañez-Tellez, G., & Chávez-Oliveros, M. (2014). Estrategias de evocación en la prueba de fluidez verbal en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología*, 29(3), 139-145.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.03.007>
- Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., Hernández-Hernández, O., Martínez-Cruz, E., Tapia-Guerrero, Y. S., González-Piña, R., Salas-Vargas, J., Rodríguez-Labrada, R., Gurrola-Betancourth, R., Leyva-García, N., Cisneros, B., & Magaña, J. J. (2015). A comprehensive clinical and genetic study of a large Mexican population with spinocerebellar ataxia type 7. *Neurogenetics*, 16(1), 11-21. <https://doi.org/10.1007/s10048-014-0424-y>

- Wang, K., McFarland, K. N., Liu, J., Zeng, D., Landrian, I., Xia, G., Hao, Y., Jin, M., Mulligan, C. J., Gu, W., & Ashizawa, T. (2015). Spinocerebellar ataxia type 10 in Chinese Han. *Neurology Genetics*, 1(3), e26. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000026>
- Ward, J. (2015). *The student's guide to cognitive neuroscience* (Third Edition). Psychology Press. <http://site.ebrary.com/id/11021798>
- Xia, G., McFarland, K. N., Wang, K., Sarkar, P. S., Yachnis, A. T., & Ashizawa, T. (2013). Purkinje cell loss is the major brain pathology of spinocerebellar ataxia type 10. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(12), 1409-1411. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305080>
- Yabe, I., Matsushima, M., Soma, H., Basri, R., & Sasaki, H. (2008). Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Journal of the Neurological Sciences*, 266(1-2), 164-166. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.09.021>



Universidad
de Guanajuato

Dr. Christian Enrique Cruz Torres

Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León se le ha designado como **Presidente** del examen que para obtener el grado de la **Lic. en Psicología**, que sustentará el **C. Diana Laura Torres Vences**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de trabajo de tesis que con el título de **"Perfil Cognitivo de personas diagnosticadas con ataxia espino cerebelosa tipo 10"** ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise el trabajo de tesis de la alumna que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

"LA VERDAD OS HARA LIBRES"

10 de enero de 2020

Secretaría Académica

División Ciencias De La Salud

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Campus León

DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD

SECRETARÍA ACADÉMICA

Cipriana Caudillo Cisneros

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación al trabajo de Titulación es:

Aprobada

Firma: _____

SECRETARÍA ACADÉMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN

Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos, C.P. 37670-Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



Universidad
de Guanajuato

Dr. Luis Felipe García y Barragán

Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León se le ha designado como **Vocal** del examen que para obtener el grado de la **Lic. en Psicología**, que sustentará el **C. Diana Laura Torres Vences**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de trabajo de tesis que con el título de **"Perfil Cognitivo de personas diagnosticadas con ataxia espinocerebelosa tipo 10"** ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise el trabajo de tesis de la alumna que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

"LA VERDAD OS HARA LIBRES"

10 de enero de 2020

Secretaria Académica

División Ciencias De La Salud



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Campus León

DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD

SECRETARÍA ACADÉMICA

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación al trabajo de Titulación es:

Aprobado

Firma:

SECRETARÍA ACADÉMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN

Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos, C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



Universidad
de Guanajuato

Dra. Carolina Villada Rodríguez

Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León se le ha designado como **Secretaria** del examen que para obtener el grado de la **Lic. en Psicología**, que sustentará el **C. Diana Laura Torres Vences**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de trabajo de tesis que con el título de **"Perfil Cognitivo de personas diagnosticadas con ataxia espinocerebelosa tipo 10"** ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise el trabajo de tesis de la alumna que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

"LA VERDAD OS HARA LIBRES"

10 de enero de 2020

Secretaria Académica

División Ciencias De La Salud


Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
Campus León
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECRETARIA ACADÉMICA

Para los sinodales:

Mi voto en relación al trabajo de Titulación es:

Satisfactorio

Firma: 

SECRETARÍA ACADÉMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN

Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos, C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657