Universidad Veracruzana

UNIVERSIDAD VERACRUZANA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CEREBRALES

Disminución progresiva del volumen de materia gris y su correlación con la conducta motora y cognitiva en pacientes con Ataxia Espinocerebelar Tipo 7 (SCA7)

Tesis que para obtener el grado de:

Doctora en Investigaciones Cerebrales

Presenta

Psic. Anabel Contreras Martínez

Director

Dr. Luis Beltrán Parrazal

Codirectores

Dra. Consuelo Morgado Valle, Dr. Juan Fernández Ruiz

Xalapa, Veracruz

Enero 2021

Agradecimientos

Al grupo de pacientes SCA7. Desde el inicio estuvieron dispuestos a viajar a su estudio y apoyarme en todas las actividades que se realizaron como parte este trabajo. Sin su apoyo, definitivamente esto no hubiera sido posible.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) por otorgarme la beca número 591572 para mi sustento económico durante el doctorado. Este apoyo también me brindó la posibilidad de vivir experiencias académicas como parte de mi formación como Doctora en Investigaciones Cerebrales.

A la Universidad Veracruzana y al Instituto de Investigaciones Cerebrales por abrirme sus puertas y permitirme formar parte de su comunidad escolar.

A mi director de tesis, el doctor Luis Beltrán Parrazal, por el espacio que me brindó en su laboratorio. Por su guía durante esta carrera y porque sin sus revisiones, este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por esas charlas académicas tan nutridas relacionadas al curso de mi proyecto, porque usted tiene la capacidad de transmitir el entusiasmo para que el quehacer científico sea una actividad sumamente motivamante. En momentos de dificultades académicas y personales, esas charlas me rescataron.

Al doctor Juan Fernández Ruíz, porque es él quien creó este proyecto donde me inserté y quien me dio la oportunidad de colaborar con él. Gracias a su tenacidad, perspicacia, constancia e inteligencia, pudo diseñar cada una de las situaciones a las que me guió para que adquiriera y desarrollara no solamente habilidades académicas, sino también aprendizajes personales que llevaré en mi repertorio toda la vida. Mi más profundo agradecimiento a usted, maestro.

A cada uno de los doctores que conformaron el comité académico que me evaluó en cada examen tutoral. Gracias por el tiempo dedicado a la lectura de mi tesis y por las correcciones sugeridas. Hoy este trabajo es distinto al de hace unos años, en gran medida, por sus revisiones.

A Rosalinda, por enseñarme una forma de trabajo distinta con los pacientes con ataxia basada en la calidez y el carisma. Gracias por tu amabilidad, paciencia y compañía. Fuimos el mejor equipo en cada viaje.

A Amanda, pues sin tu experiencia y apoyo esto sencillamente no hubiera sido posible. Siempre he tenido algo que aprender de ti y tú me lo enseñaste con mucha paciencia. Eres un gran ser humano.

A Gabriel, por tu ejemplo de dedicación, constancia y disciplina. Muchas gracias por tu apoyo en este proceso, contribuyó en gran medida a que esta experiencia fuera tan gratificante.

Al doctor Erick Pasaye, quien de forma muy accesible y amable se encargó de la toma de las Imágenes de Resonancia Magnética al grupo de pacientes que participaron en este estudio.

A mis papás, Chuchy y Juan, por confiar siempre en mi, por darme el mejor soporte emocional en los peores momentos de este proyecto y también por festejar conmigo los mejores. A mi hermano Juan José, por acompañarme siempre y hacerme sentir amada, a mis sobrinos Ian y Sara Victoria. Son ustedes las personas a las que más quiero.

A mi tía Emma por ser como mi segunda mamá, por sostenerme y acompañarme en cada momento. Muchas veces gracias a tu apoyo, me sentí fuerte para enfrentar cada situación.

A mi tío Toño por ser como otro papá. Gracias por ayudarme a comprenderme y a sortear los problemas. Pero más agradecida estoy por haberme enseñado que en cada aparente problema, hay una gran oportunidad de aprender algo sobre mi. No sabes cuan útiles fueron esas charlas que sostuvimos a lo largo de este camino.

A todos mis amigos: Eliseo, Isaac, Ibrahim, Monse, Claudia, Mei, mi agradecimiento por estar cerca de mi para darme su mano y en algunos casos, su buen consejo.

A mis hermanos guerreros porque la nueva forma de vivir la vida que he aprendido al lado de ustedes, fue en gran parte, lo que me dio la fortaleza necesaria para concluir este sueño y proyecto de vida. Muchas gracias a Dios.

ÍNDICE DE FIGURAS 5

INDICE DE TABLAS 6

INDICE DE ABREVIATURAS 7

RESUMEN 10

ABSTRACT 11

INTRODUCCIÓN 12

CAPÍTULO 1. ATAXIA 13

ATAXIA 13
CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS 13
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS SCAS 17

CAPÍTULO 2. ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 7 18

DEFINICIÓN 18
ATAXINA 7 18
CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE SCA7 21
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE SCA7 25

CAPÍTULO 3. ESTUDIOS NEUROANATÓMICOS EN SCA7 28

ESTUDIOS POSTMORTEM 28
VÍAS CEREBELARES DAÑADAS EN SCA7 28
ESTUDIOS CON IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI) 34

CAPÍTULO 4. EVALUACIÓN COGNITIVA Y MOTORA EN SCA7 39

SCA7 Y COGNICIÓN 39
SCA7 Y DETERIORO MOTOR 41

CAPÍTULO 5. 42

Planteamiento del problema 42
Hipótesis 43
Objetivos 43
General 43
Específicos 43
METODOLOGÍA 44
Participantes 44
Criterios de inclusión para los pacientes con SCA7 44
Criterios de exclusión para los pacientes con SCA7 45
Criterios de eliminación para los pacientes con SCA7 45
Diseño experimental 46
Adquisición de la imagen 47
Preprocesamiento de las imágenes y Morfometría Basada en Voxeles (VBM) 47
Instrumentos de evaluación clínica y cognitiva. 49
PROCEDIMIENTO 49
ANÁLISIS ESTADÍSTICO 50
RESULTADOS 52
Datos clínicos 52
Evaluación de la progresión de la neurodegeneración durante dos años 52
Análisis de las diferencias en el desempeño cognitivo y en el deterioro motor entre ambas evaluaciones 56

Correlación entre la progresión de la neurodegeneración y el deterioro conductual ---------- *65*

DISCUSIÓN ---------- **77**

CONCLUSIONES ---------- **85**

PROSPECTIVAS ---------- **86**

REFERENCIAS ---------- **88**

ANEXOS ---------- **101**

CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO ---------- 101

CONSENTIMIENTO INFORMADO ---------- 102

INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA ---------- 104

Evaluación clínica ---------- *104*

Escala SARA (página 1) ---------- 105

Escala SARA (página 2) ---------- 106

Evaluación de la velocidad de articulación. Prueba PATA ---------- 107

Evaluación neuropsicológica ---------- *107*

Prueba RAVLT ---------- 107

Fluidez Verbal ---------- 111

Montreal Cognitive Assessment (MoCA), versión para personas con deficiencias visuales. ---------- 113

Dígitos en orden inverso. ---------- 116

IMAGENOLOGIA CEREBRAL ---------- 118

PRINCIPIOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA ---------- 118

MANUAL PARA EL ANÁLISIS DE IMÁGENES T1 DE RESONANCIA MAGNÉTICA ---------- 122

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. El complejo SAGA.

Figura 2. Correlación entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad.

Figura 3. Correlación entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de los síntomas.

Figura 4. Inestabilidad en el número de repeticiones de CAG en la transmisión de padres a hijos.

Figura 5. Vías cerebelares aferentes.

Figura 6. Vías cerebelares eferentes.

Figura 7. Regiones con reducción en el volumen de materia gris en pacientes SCA7.

Figura 8. Regiones con atrofia en el volumen de materia gris en pacientes SCA7.

Figura 9. Áreas cerebrales cuyo volumen de materia gris mostró asociación con el puntaje en la escala SARA.

Figura 10. Regiones con decremento progresivo significativo en el volumen de materia gris en el grupo SCA7.

Figura 11. Correlaciones entre la variación en el volumen de materia gris cerebral en SCA7 y el deterioro motor y el desempeño cognitivo.

Figura 12. Modelo propuesto del proceso de atrofia cerebral progresiva de los pacientes con SCA7.

Figura 13. Simulación de los spins de los átomos de hidrógeno.

Figura 14. Núcleos de hidrógeno alineados en la dirección principal del campo.

Figura 15. Simulación de los spins de los átomos de hidrógeno durante la fase de relajación longitudinal.

Figura 16. Tiempos de relajación en cada tipo de tejido cerebral y la imagen T1 obtenida en el resonador.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ataxias autosómicas dominantes.

Tabla 2. Ataxias autosómicas recesivas y mitocondriales.

Tabla 3. Distribución de pacientes con ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7) y tasas de prevalencia en comunidades del Estado de Veracruz.

Tabla 4. Diferencias clínicas en un grupo de pacientes SCA7 en función del número de repeticiones que presentaron.

Tabla. 5. Frecuencia de los signos clínicos en 71 pacientes de 20 familias SCA7.

Tabla 6a. Frecuencias (en %) de características extracerebelares observadas en pacientes SCA7.

Tabla 6b. Características cerebelares.

Tabla 7. Resumen de las características demográficas del grupo de pacientes SCA7.

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con SCA7.

Tabla 9. Regiones neuroanatómicas que muestran una variación significativa en el volumen de materia gris en el grupo SCA7 en un periodo de dos años.

Tabla 10. Puntajes de los pacientes agrupados por sexo.

Tabla 11. Puntajes de los pacientes agrupados por edad.

Tabla 12. Puntajes de los pacientes agrupados por escolaridad.

Tabla 13. Puntajes de los pacientes sin agrupación.

Tabla 14. Resultados de la prueba t de muestras pareadas entre el grupo SCA7 y del análisis de regresión.

Tabla 15. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en la tarea de fluidez verbal.

Tabla 16. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en la prueba RAVLT.

Tabla 17. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en las pruebas MoCA y PATA

Tabla 18. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en la prueba SARA.

INDICE DE ABREVIATURAS

SCA. Spinocerebellar Ataxia.

SCA7. Spinocerebellar Ataxia Type 7.

CAG. Citosina, adenina, guanina.

VBM. Voxel Based Morphometry.

RAVLT. Rey Auditory Verbal Learning Test.

MoCA. Montreal Cognitive Assessment.

SARA. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia.

ROI. Region of interest.

CRISVer. Centro de Rehabilitación e Inclusión social de Veracruz.

EAs. Episodic Ataxias.

FRDA. Friedreich Ataxia.

AT. Ataxia telangiectasia.

AVED. Ataxia with Vitamin E Deficiency.

ADCA. Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia.

SCA1. Spinocerebellar Ataxia Type 1.

SCA5. Spinocerebellar Ataxia Type 5.

SCA6. Spinocerebellar Ataxia Type 6.

SCA11. Spinocerebellar Ataxia Type 11.

SCA14. Spinocerebellar Ataxia Type 14.

SCA16. Spinocerebellar Ataxia Type 16.

SCA26. Spinocerebellar Ataxia Type 26.

ADN. Ácido Desoxirribonucleico.

MRI. Magnetic Resonancia Image.

BA. Brodmann Area.

GMV. Gray Matter Volume.

GM ICBM-152.

MNI. Montreal Neurological Institute.

GLM. General Linear Model.

SPGR. Spoiled Gradient Recalled.

TE. Echo Time.

TR. Temporal Resolution.

FOV. Field of View.

FSL. FMRIB Software Library.

Los resultados preliminares y finales de esta tesis fueron presentados en los siguientes foros nacionales e internacionales:

- Congreso de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 2015.

  Estudio longitudinal del estado neuroanatómico y cognitivo de pacientes con Ataxia Espinocerebelar Tipo 7 (SCA7). San Miguel de Allende Guanajuato 2015. Pagina 234.

  https://www.smcf.org.mx/sitio2/images/sitio/memorias2015.pdf

- Organization for Human Brain Mapping. Singapore 2018. Pagina 23

  "Probing the longitudinal neurodegeneration in SCA7 using VBM"

  https://www.humanbrainmapping.org/files/2018/OHBM%20Poster%20List%20clean.pdf

- Neuroscience 2018. San Diego USA 2018

  https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4649/presentation/10460

Los artículos internacionales derivados de los datos que se presentan en esta tesis pueden ser consultados en:

- **Motor and cognitive impairments in spinocerebellar ataxia type 7 and its correlations with cortical volumes.**

  https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.14148

- **Longitudinal Analysis of the Relation Between Clinical Impairment and Gray Matter Degeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 7 Patients.**

  https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-020-01205-8

RESUMEN

La ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7 por sus siglas en inglés) es una enfermedad neurodegenerativa, autosómica dominante y caracterizada por ataxia progresiva y pérdida visual. La presencia de ataxina 7 mutante provoca esta enfermedad pues posee un grado de toxicidad para la neurona, induciendo alteraciones funcionales desencadenando muerte neuronal.

Los pacientes con SCA7 presentan atrofia olivo-ponto-cerebelosa que se extiende a otras áreas cerebrales, de acuerdo a estudios de imagenología. Sin embargo, dichos estudios no permiten realizar una caracterización sobre la progresión de la atrofia de materia gris, por lo que los objetivos de este trabajo fueron dilucidar las regiones con disminución progresiva del volumen de materia gris en un grupo de pacientes con esta enfermedad y correlacionarlas con el deterioro motor y el desempeño cognitivo. Para lograrlo, se hizo resonancia magnética estructural y evaluaciones de la memoria auditivo verbal, así como del deterioro motor al mismo grupo de pacientes en dos ocasiones con una diferencia de dos años entre cada una. Mediante una prueba t de muestras pareadas ($p< 0.005$) se obtuvo el mapa paramétrico estadístico de las áreas cerebrales con disminución progresiva significativa en el volumen de materia gris: culmen cerebelar izquierdo, giro frontal superior bilateral, giro frontal medio derecho, giro temporal transverso derecho y temporal superior derecho, giro cingulado bilateral, giro parahipocampal derecho e ínsula izquierda.

Utilizando el mapa paramétrico estadístico generado a partir del análisis anterior, se obtuvieron los voxeles con máximas diferencias dentro de las regiones descritas y se trazaron las regiones de interés (ROI) alrededor de los mismos. Para cada ROI se obtuvo la diferencia en el volumen de materia gris y los datos obtenidos se correlacionaron con el deterioro motor y cognitivo. Se encontraron correlaciones positivas significativas entre el área 8 de Brodmann (hemisferio derecho) y el deterioro motor; y el área 32 de Brodmann (hemisferio izquierdo) y la fluidez fonológica. Con estos resultados se caracterizaron las zonas específicas con pérdida progresiva significativa de materia gris en esta muestra de pacientes en un periodo de dos años apuntando hacia aquellas regiones cuyo deterioro impacta sobre el desempeño motor y cognitivo en el mismo periodo en estos pacientes, sugieriendo un déficit en las funciones ejecutivas.

Palabras clave: Ataxia espinocerebelar tipo 7, deterioro motor, desempeño cognitivo, resonancia magnética estructural.

ABSTRACT

Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by progressive ataxia and visual loss. The presence of mutant ataxin 7 causes this disease because it has a degree of toxicity for the neuron inducing to functional alterations triggering cell death.

SCA7 patients present olivo-ponto-cerebellar atrophy, this extends to other brain areas, according to imaging studies. These studies do not allow a characterization of the progressive atrophy of gray matter. By this reason, the objectives of this work were to elucidate the regions with progressive decrease of gray matter volume in a group of patients with this disease and correlate them with motor deterioration and cognitive performance.

To achieve this, structural magnetic resonance and evaluations of verbal auditory memory, as well as motor deterioration, were performed on the same group of patients on two occasions with a difference of two years between each one. By means of a paired t-test ($p < 0.005$), the areas of the brain with a significant decrease in the volume of gray matter were obtained: left cerebellar culmen, bilateral superior frontal gyrus, right middle frontal gyrus, right transverse temporal gyrus, right superior temporal gyrus, bilateral cingulate gyrus, right parahipocampal gyrus and left insula.

Using the statistical parametric map generated from the previous analysis, the voxels with maximum differences were obtained and regions of interest (ROI) were drawn around them. For each ROI, the difference in gray matter volume was obtained to correlate it with motor and cognitive deterioration. We found significant positive correlations between Brodmann's areas 8 (right hemisphere) and motor deterioration; and 32 and letter verbal fluency. With these results we characterized the specific areas with significant loss of gray matter in this sample of patients over a period of two years and point to those regions whose deterioration significantly impacts motor and cognitive performance in the same period in these patients, suggesting a deficit in executive functions.

Key words. Spinocerebellar ataxia type 7, motor deterioration, cognitive performance, structural magnetic resonance.

INTRODUCCIÓN

Los primeros estudios de la SCA7 comenzaron en la década de los 90`s, por lo que el impacto de los procesos genéticos, bioquímicos, neuroanatómicos, psicológicos y sociales sobre los individuos que la padecen, aún no son conocidos por completo. La caracterización inicial de la enfermedad estableció que los principales síntomas de SCA7 son ataxia (incoordinación motora), disartria (incapacidad de articular adecuadamente las palabras), disfagia (dificultad para deglutir), oftalmoplejía (incapacidad de mover voluntariamente los globos oculares) y deterioro visual que en ocasiones termina en ceguera. Con relación a las afectaciones cerebrales en estos pacientes, los estudios *post mortem* muestran cambios estructurales en el tallo cerebral (Rüb et al., 2013), mientras que en los estudios *in vivo* usando Imagen por Resonancia Magnética (MRI, por sus siglas en inglés), se ha detectado pérdida en el volumen de materia gris en distintas regiones a lo largo de todo el cerebro (Alcauter et al., 2011). Sin embargo, no existe una caracterización de la progresión del deterioro cerebral en estos pacientes, motivo por el cual en este trabajo se planteó analizar la disminución progresiva del volumen de materia gris en áreas cerebelares y cerebrales durante un periodo de dos años y su correlación con el desempeño cognitivo y con el deterioro motor en pacientes con SCA7 que habitan en distintas comunidades de la región central del estado de Veracruz, México. Estas poblaciones fueron elegidas dada la alta prevalencia que presentan de pacientes con SCA7, lo que a su vez facilita la participación de los pacientes en un mismo lugar con el mismo tipo de SCA.

Los trabajos donde se estudia la progresión de las enfermedades han sido usados con mayor frecuencia en los últimos años porque son de utilidad en la creación de marcadores volumétricos que a largo plazo podrían ser empleados en ensayos clínicos que busquen probar la eficacia de terapias modificantes de la enfermedad. Nuestro estudio, es el primero en su tipo en pacientes con SCA7 y las características que lo hacen distinto son el tamaño de la muestra (pues supera el tamaño de otros estudios que se han hecho con esta enfermedad), el uso de pruebas de evaluación cognitiva aptas para pacientes con deficiencias visuales y, la obtención de imágenes de resonancia magnética con los mismos parámetros y mediante el uso del mismo software para evitar la interferencia de variables extrañas que afectaran nuestros resultados.

Los hallazgos que se presentan en este trabajo corresponden a las regiones cerebrales con deterioro progresivo en el volumen de materia gris en una muestra de 14 pacientes SCA7 y su correlación con pruebas que evalúan el deterioro motor y cognitivo.

CAPÍTULO 1. ATAXIA

Ataxia

El término ataxia hace referencia a desequilibrio y falta de coordinación motora (Udo Rüb et al., 2013), es el signo más común y prominente de un grupo de trastornos clínicamente heterogéneos que pueden surgir a partir de deficiencias tanto adquiridas como innatas de las funciones cerebelares y sus conexiones neuronales asociadas. La ataxia está clínicamente asociada con disartria (incapacidad de articular adecuadamente las palabras), con nistagmo (movimientos rápidos e involuntarios de los ojos), con dismetría (alteración neurológica que le impide al sujeto ajustar los actos motores a la distancia que se le solicita), así como con postura y marcha inestables (Nachbauer et al., 2015).

Clasificación de las ataxias

La clasificación general de las ataxias en adquiridas y hereditarias surge a partir de las causas que provocan la enfermedad.

Las ataxias adquiridas son un grupo heterogéneo de enfermedades con una causa endógena o exógena pero no genética (Vásquez Cerdas et al., 2012), su característica clínica común es ataxia y como se dijo, no existe una base genética que las desencadene (Nachbauer et al., 2015). Las ataxias adquiridas pueden ser provocadas por autoinmunidad paraneoplásica y no paraneoplásica, toxicidad, infecciones, deficiencia de vitaminas, golpes en la cabeza, accidentes cerebrovasculares, hemorragia cerebral, y malformaciones congénitas del cerebro y cerebelo (Nachbauer et al., 2015).

Por su parte, las ataxias hereditarias, son un grupo de enfermedades neurodegenerativas clínica y genéticamente heterogéneas causadas por mutaciones en los genes respectivos de cada tipo de ataxia, por ejemplo, para SCA1 la mutación que la causa se encuentra en el gen ATXN1 (40 repeticiones de CAG (citosina, adenina, guanina) o más), para SCA2 la mutación se encuentra en el gen ATXN2 (35 CAG o más), para SCA3 la mutación esta en el gen ATXN3 (56 CAG o más), para SCA6 la mutación que la causa se encuentra en el gen CACNA1A (20 a 30 repeticiones de CAG), para SCA7 la mutación se encuentra en el gen ATXN7 (38 repeticiones o más de CAG), para SCA8 la mutación que la causa está en el gen ATXN8OS o ATXN8I (71 repeticiones de CTG (citosina, timina, guanina) o más), mientras que para SCA10 la mutación está en el gen ATXN10 (400 repeticiones o más del pentanucleótido ATTCT (adenina, timina, timina, citosina, timina), por mencionar algunos de los genes afectados en algunas de las SCA´s (Jayadev & Bird, 2013). Los pacientes con ataxias hereditarias siempre tienen antecedentes familiares y presentan atrofia cerebelar (Vásquez Cerdas et al., 2012). Las manifestaciones clínicas

en los pacientes con ataxias hereditarias son falta de coordinación motora, incoordinación de la marcha, de los movimientos de las manos, de los movimientos de los ojos, así como en la generación del lenguaje (disartria) (Jayadev & Bird, 2013); (Finsterer, 2009).

Las ataxias hereditarias se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a su modo de transmisión: 1) autosómico dominante, 2) autosómico recesivo, 3) ligado al cromosoma X y 4) ataxia mitocondrial (Jayadev & Bird, 2013).

Ataxias hereditarias de tipo autosómico dominante: en este grupo se han incluído las ataxias episódicas (EA) y ataxias espinocerebelares (SCA). Las ataxias episódicas son un grupo clínicamente heterogéneo de enfermedades caracterizadas por episodios transitorios y recurrentes de ataxia troncal acompañados de falta de coordinación, tienen un patrón de herencia autosómico dominante (Choi & Choi, 2016). Existen 8 subtipos, en este grupo se encuentran la EA1(episodic ataxia 1), EA2, EA3, EA4, EA5, EA6, EA7, EA8 (Jen & Wan, 2018).

Por otra parte, las ataxias espinocerebelares abarcan a las SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7. Las personas afectadas heredan una copia del gen anormal de uno de sus progenitores (Udo Rüb et al., 2013). La SCA7 tiene como característica distintiva que está asociada con la pérdida progresiva de fotoreceptores y las células bipolares de la retina, lo que resulta en una distrofia macular progresiva la cual frecuentemente precede a la ataxia y termina en ceguera (la pérdida visual es una característica distintiva de SCA7, aunque no todos los pacientes la presentan) (David et al., 1998); (Harding, 1983). En la tabla 1 aparecen enlistadas las ataxias autosómicas dominantes, sus características clínicas principales y el gen donde se encuentra la mutación que las provoca.

Tabla 1. Ataxias autosómicas dominantes

Entidad	**Características clínicas aparte de la ataxia**	**Gen/mutación**
Ataxia Epinocerebelar Tipo 1 (SCA1)	Sácadas hipermétricas, signos de los tractos corticoespinales	ATXN1/ expansión de CAG
SCA2	Sácadas lentas	ATXN2/ expansión de CAG
SCA3 (Enfermedad de Machado Joseph)	Parkinsonismo, fasciculaciones	ATXN3/expansión de CAG
SCA5	Nistagmo	SPTBN2/ deleción, mutación
SCA6	Nistagmo	CACNA 1A/ Expansión de CAG
SCA7	Pérdida visual debida a degeneración retinal	ATXN7/ expansión de CAG
SCA8	Penetrancia reducida	ATXN8/ expansión de CTG (citosina, timina, guanina)
SCA10	Convulsiones	ATXN10/ expansión de ATTCT (adenina, timina, timina, citosina, timina)
SCA11	Nistagmo	TTBK2/ deleción
SCA12	Temblor	PPP2R2B/ expansión de CAG
SCA13	Discapacidad en el desarrollo en el inicio de la niñez y falta de movimientos oculares	KCNC3/ mutación

SCA14	Temblor, mioquimia facial	PRK CG/ deleción
SCA15/ SCA16	Temblor postural, síntomas psiquiátricos o demencia	ITPR1/ duplicación
SCA17	Disartria antes de ataxia de la marcha	TBP/ expansión de CAG
SCA20	Disfonía espasmódica	Desconocido
SCA27	Discapacidad del desarrollo y temblor	FGF14/ mutación
SCA34	Atrofia de la lengua, fasciculaciones	AFG3L2/ mutación
SCA36	Coreoatetosis, demencia	NOP56/ expansión GGCCTG (guanina, guanina, citosina, citosina, timina, guanina)
Atrofia dentatorubral palidoluisiana	Hiperqueratosis, atrofia cerebelar	ATN1/ expansión CAG
Ataxia episódica tipo 1	Fasciculaciones interictales	KCNA1/ mutación
Ataxia episódica tipo 2	Nistagmo interictal	CACNA1A/ mutación

Ataxias autosómicas dominantes con sus principales signos asociados, el tipo de mutación y el gen donde se encuentra (tomado de Ashizawa & Xia, 2016).

Ataxias de herencia autosómico recesivo: ocurren cuando ambos progenitores heredan una copia del gen defectuoso al hijo. En este grupo se encuentran con mayor incidencia la ataxia de Friedreich (FRDA), la ataxia Telangiectasia (AT), ataxia con deficiencia de vitamina E (AVED), ataxia con apraxia oculomotora tipo 1, tipo 2, ataxia de inicio infantil, ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay y deficiencia de coenzima Q10 (Jayadev & Bird, 2013) (Tabla 2).

Ataxias hereditarias ligadas al cromosoma X: en este grupo se encuentran la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X; que se caracteriza por el inicio de los síntomas de ataxia de manera temprana, dismetría y disdiadococinesis, pero no es progresiva (Jayadev & Bird, 2013).

Las enfermedades mitocondriales con ataxia: en este grupo la ataxia también puede ser heredada mediante mecanismos autosómico recesivos, autosómico dominantes y ligados al cromosoma X (Finsterer, 2009). Las características fenotípicas de estas enfermedades incluyen anormalidades del sistema nervioso periférico (miopatía que incluye a los músculos oculares y neuropatía), del sistema nervioso central (epilepsia, migraña, accidente cerebrovascular isquémico, ataxia, parkinsonismo, distonia, atrofia óptica, deterioro cognitivo), anormalidades de las glándulas endócrinas (estatura corta, adenoma pituitario, disfunción tiroidea, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus), del corazón (cardiomiopatía), de los ojos (cataratas, glaucoma, retinitis pigmentosa), anormalidades de los oídos (hipoacusia, vértigo) y falla renal (Finsterer, 2009).

Tabla 2. Ataxias autosómicas recesivas y mitocondriales

Entidad	Características clínicas aparte de la ataxia	Gen/mutación
Ataxia de Friedreich	Decremento de la propiocepción, arreflexia, escoliosis	FXN/ expansión GAA
Abetalipoproteinemia	Esteatorrea	TTTP/ mutación
Ataxia Cayman	Retardo psicomotor	MTTP/ mutación
Ataxia telangiectasia	Riesgo de cáncer	ATM/ mutación
Ataxia con apraxia oculomotora tipo 1	Apraxia oculomotora	APTX/ deleción
Ataxia con apraxia oculomotora 2	Apraxia oculomotora	SETX/ inserción
Ataxia espinocerebelar con neuropatía axonal tipo 1	Neuropatía axonal	TDP1/ mutación
Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay	Espasticidad, atrofia muscular distal	SACS/ mutación
Ataxia cerebelar autosómica recesiva tipo 1	Ataxia pura	SYNE1/ mutación
Enfermedad de Refsum	Retinitis pigmentosa, ceguera nocturna	PAHX, PEX7/ mutación
Enfermedades mitocondriales	Maternalmente heredada, miopatía, oftalmoplejía externa, degeneración retinal pigmentaria	Mutación

Ataxias autosómicas recesivas mitocondriales con los principales signos asociados y el gen donde se ubica la mutación (tomado de Ashizawa & Xia, 2016).

Epidemiología de las SCAs

Se estima que la prevalencia de las ataxias espinocerebelares autosómicas dominantes es de 3.2 casos por cada 100,000 habitantes. Esta estimación tomó en cuenta exclusivamente a pacientes que vivían en países de Europa, Asia, África del Norte y Sudamérica. Los datos fueron obtenidos mediante una revisión sistemática y un meta-análisis de las prevalencias publicadas entre los años del 2000 al 2013 (Ruano et al., 2014); (Durr, 2010). Para el caso de la SCA7 se ha calculado que la prevalencia es de menos de un caso por cada 100,000 habitantes en el mundo (Durr, 2010). Sin embrago en un estudio realizado en México, donde participaron 108 familias con algún tipo de ataxia de herencia autosómica dominante, ocho de estas presentaron una mutación relacionada con la SCA7 (correspondiente al 7.4% del total) (Alonso et al., 2007). Además, se ha reportado que en el estado de Veracruz específicamente en las poblaciones de Tlaltetela, Tuzamapan, Cosautlán, Xico, Xalapa y Coatepec, existen ocho familias con SCA7, que comprenden 55 individuos afectados por los síntomas y 17 asintomáticos, siendo la prevalencia general de 10.63 por cada 100,000 habitantes, excediendo la prevalencia más alta alrededor del mundo que es <1/100000 (Magaña J.J. et al., 2013). La distribución de la tasa de prevalencia de los pacientes con SCA7 en las comunidades del estado de Veracruz se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de pacientes con ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7) y tasas de prevalencia en comunidades del Estado de Veracruz

Comunidad	Habitantes	Pacientes SCA7	*Tasa de prevalencia
Xalapa	457,928	3	0.66
Tlaltetela	4,528	37	817.14
Tuzamapan	6,824	11	161.2
Cosautlán	4,429	4	90.31
TOTAL	473,709		

* (Número de casos) (100,000 habitantes)/Población total de habitantes por cada comunidad. Periodo 2010-2012 (tomado de Magaña J.J. et al., 2013).

CAPÍTULO 2. ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 7

Definición

SCA7 es una enfermedad neurodegenerativa y de herencia autosómica dominante causada por la expansión de la repetición inestable de CAG (citosina, adenina, guanina) en el primer exón del gen ATXN7 que codifica para una proteína mutante llamada Ataxina 7 (David et al., 1998). Específicamente este gen se ubica en el cromosoma 3p12-p21 (compuesto por 13 exones de ADN genómico) (David et al., 1997). Los síntomas característicos de la SCA7 son ataxia cerebelar y daño severo de los fotorreceptores de la retina llevando a degeneración retinal pigmentaria provocando disminución de la agudeza visual y finalmente, pérdida de la visión (Benomar et al., 1995), (Udo Rüb et al., 2013).

El mecanismo mediante el cual la proteína ataxina 7 mutante causa la SCA7 no ha sido completamente elucidado, no obstante, en el siguiente apartado de esta tesis se describen algunas funciones que le han sido atribuidas.

Ataxina 7

La Ataxina 7 es una proteína compuesta por 892 aminoácidos y se expresa de forma abundante en corazón, placenta, músculo esquelético, páncreas y en menor cantidad en el cerebro, pulmón, hígado y riñón; y el gen que la codifica está conservado en la escala de los mamíferos (humanos, monos, ratones, ratas y vacas) (David et al., 1997). En el humano sano el rango normal de glutaminas (CAG) repetidas en el gen ATXN7 es de entre 7 a 35, mientras que en individuos con la enfermedad SCA7 se encuentran en un rango de 37 a 130 repeticiones (David et al., 1998). La proteína se localiza tanto en el citoplasma como en el núcleo de las neuronas en diferentes niveles dependiendo de la región cerebral (Niewiadomska-Cimicka, 2019).

Diversos estudios han tratado de explicar el mecanismo mediante el cual la Ataxina 7 mutante provoca vulnerabilidad o toxicidad en las neuronas de las áreas afectadas por SCA7, llamando la atención que no hay una aparente correlación entre la localización en la célula de la proteína mutante y la vulnerabilidad para la degeneración de las neuronas en esta enfermedad (Niewiadomska-Cimicka, 2019). Los mecanismos tóxicos asociados a la expansión del tramo PolyQ (poliglutaminas) de esta proteína sobre las neuronas se atribuyen al daño o interrupción en la función de otras proteínas funcionalmente importantes para la neurona debido a su secuestro en agregados que se encuentran incorporados dentro de ellas (Bolognesi et al., 2010). En SCA7 estos agregados intranucleares de la proteína mutante con otras moléculas son una característica neuropatológica de la enfermedad (Takahashi et al., 2002), por lo tanto, se propuso que podrían ser la causa de este tipo de enfermedades (Holmberg et al., 1998). Dichos agregados intranucleares están compuestos de varias moléculas, entre las que se encuentran

la proteína Ataxina 7 mutante, proteínas como HDJ-2 (proteína de choque térmico asociada a un rol esencial en la sobrevivencia celular) (Takahashi et al., 2002), la subunidad 19S del proteasoma (asociada a la degradación de proteínas no necesarias o dañadas), PML (poteína ubicada dentro del proteasoma asociada a la inducción de muerte celular neuronal), CBP (proteína de unión a CREB, la cual es un activador de la transcripción) cuyo secuestro en estos agregados intranucleares resulta en regulación transcripcional aberrante (Jin et al., 2001); y mSin3A (la deleción de este componente de la histona deacetilasa reveló desregulación de genes involucrados en la regulación del ciclo celular, desregulación en la replicación del ADN, apoptosis y alteraciones en las modificaciones a la cromatina) (Dannenberg et al., 2005), además de subunidades del complejo Acetiltransferasa SAGA (Spt- Ada-Gcn5) (Niewiadomska-Cimicka, A., 2019). Justamente en este último, la ataxina 7 mutante estaría causando toxicidad debido al reemplazamiento de la proteína normal en el complejo SAGA o mediante la agregación y el secuestro de los componentes de este complejo y otras proteínas. Las hipótesis apuntan a que debido a estos conglomerasdos de moléculas cuyas funciones están comprometidas existe desregulación transcripcional, la cual ha sido acuñada como uno de los mediadores potenciales patogénicos de la enfermedad (Niewiadomska-Cimicka, A., 2019).

En el humano, la Ataxina 7 es un componente de una de las subunidades del complejo SAGA coactivador de la transcripción. Este último juega múltiples roles en la regulación de la transcripción de un conjunto de genes dependientes del ARN Polimerasa II (ARNP II) y está compuesto de módulos de subunidades independientes (Figura 1) (Weake & Workman, 2012), (Yang et al., 2015), (Mohan et al., 2014), (Srivastava et al., 2015). El complejo SAGA como factor de la transcripción facilita la unión de la ARN Polimerasa II al promotor en el nucléotido correcto para iniciar la transcripción desestabilizando el ADN en el promotor y contribuyendo así a la iniciación de la transcripción (Bhagavan & Ha, 2011). Los módulos componentes del complejo SAGA pueden funcionar independientemente y podrían tener roles distintos en la activación de la transcripción de genes particulares (Weake & Workman, 2012). Se sabe que algunos de estos genes se expresan específicamente en las células fotorreceptoras de la retina, cuando existen alteraciones de las funciones del complejo SAGA se desencadenan alteraciones en la cromatina existiendo pérdida progresiva de la función de estas células fotorrepceptoras.

El complejo SAGA

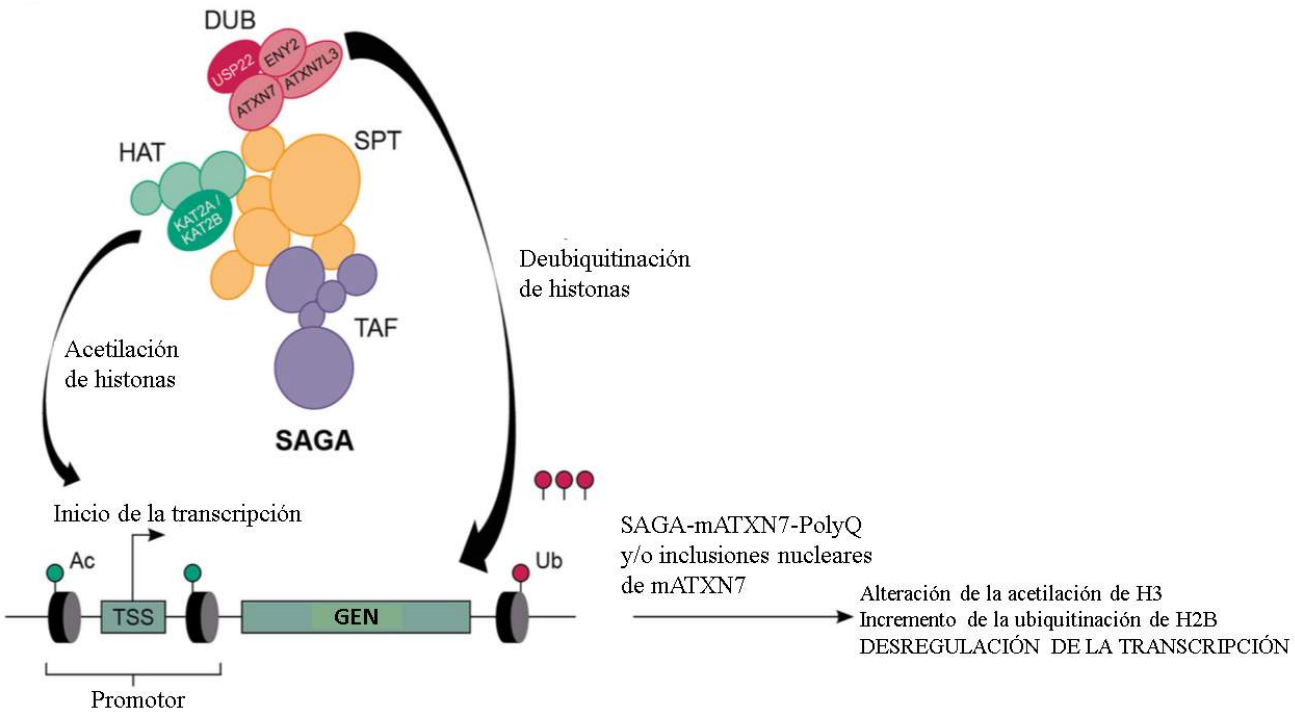


Figura 1. El complejo SAGA está compuesto por 4 módulos: SPT formando el centro del complejo; TAF que interactúa con la maquinería transcripcional; el módulo HAT que contiene la histona acetiltransferasa KAT2A/KAT2B; y el módulo DUBen el centro del complejo. SAGA juega un rol en la transcripción del ARNP II mediante la acetilación de la histona H3 en el gen promotor, la deubiquitinación de la histona H2B sobre el cuerpo del gen y la interacción con la maquinería trancripcional. Ataxina 7 mutante altera las actividades epigenéticas de SAGA por el secuestro de los componentes de SAGA en inclusiones intranucleares, llevando a la desregulación transcripcional.

El módulo HAT (actividad histona acetiltransferasa) y el módulo DUB (actividad deubiquitinasa) son responsables de la interacción con la maquinaria transcripcional y las modificaciones a la cromatina. En el primero de ellos (HAT) la acetiltransferasa KAT2A/ KAT2B acetila la histona H3 localizada en los genes promotores, permitiendo la descompactación de la cromatina y la accesibilidad a los factores de la trancripción. Mientras que en el módulo DUB la ubiquitina proteasa USP22 remueve la monoubiquitina desde la lisina 120 sobre la histona H2B de los cuerpos de los genes para optimizar la iniciación transcripcional y la elongación por parte del ARNP II. Por lo tanto, el complejo SAGA actúa como un coactivador para todos los genes transcritos por ARNP II (Niewiadomska-Cimicka, A., 2019). Específicamente, el complejo ATXN7/sgf73 es parte del módulo DUB y en células humanas la inhibición de ATXN7 que codifica a la proteína ataxina 7, lleva a la disociación del módulo DUB del complejo SAGA impidiendo así la iniciación trancripcional. Por lo tanto, ATXN7/Sgf73 sería un andamio molecular funcional del complejo SAGA que juega un rol en la regulación de los niveles de ubiquitina

H2B (Niewiadomska-Cimicka, 2019). SAGA, al ser un coactivador de la trancripción involucrado en la expresión de todos los genes regulados por ARNP II, participaría en diversos procesos celulares incluyendo el crecimiento y sobrevivencia celular y en la integridad genómica (Niewiadomska-Cimicka, 2019).

En la retina de ratones con SCA7 los niveles de ARN mensajero que codifican para las proteínas de los fotorreceptores decrementan progresivamente a lo largo del tiempo y correlaciona con la disfunción de los fotorreceptores (Niewiadomska-Cimicka, 2019).

Aunque la evidencia actual apunta hacia que la disfunción de SAGA induce desregulaciones en la transcripción, es necesario determinar como la disfunción de un complejo coactivador general como SAGA, el cual está involucrado en la expresión de todos los genes regulados por ARNP II, afectaría subconjuntos específicos de genes en SCA7 que afectan distintos tipos de tejidos (Niewiadomska-Cimicka, A., 2019).

Características genéticas de SCA7

El estudio de muestras de ADN, la reconstrucción de árboles genealógicos de las familias de pacientes con SCA7 y el estudio de sus signos clínicos ha contribuido a entender la epidemiología de esta enfermedad y la prognosis de los pacientes que la presentan. Los estudios principalmente se han enfocado en entender: 1) la relación entre el tamaño de la repetición anormal de CAG y la edad de inicio de los síntomas, 2) la relación entre la primera variable y la velocidad de progresión de la enfermedad y 3) la relación entre el número de tripletes CAG repetidos y su relación con el progenitor que la heredó.

Con respecto a la relación planteada en el punto 1, se ha encontrado que al presentarse un mayor número de repeticiones, el inicio de la enfermedad se presenta en individuos más jóvenes y la esperanza de vida es menor pues la progresión de los síntomas es más rápida (Figura 2 y 3), llevando a una muerte temprana del paciente (Giunti et al., 1999)(Johansson, 1998)(David et al., 1998).

Correlación entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad

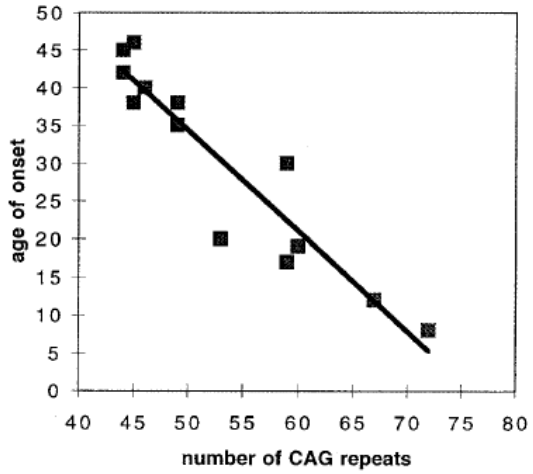


Figura 2. Correlación negativa (r = –0.94, p<0.001) entre el número de repeticiones CAG y la edad de inicio de la enfermedad en pacientes suecos con SCA7. En el eje X se muestra el número de repeticiones CAG (citosina, adenina, guanina) mientras que en el eje Y la edad de inicio de los síntomas (tomado de Johansson, 1998).

De acuerdo a esta gráfica, los síntomas iniciales en pacientes con 44 a 46 repeticiones ocurrieron entre los 38 a 46 años, en pacientes con 49 a 60 repeticiones entre los 17 y 41 años, y en los pacientes con 67 repeticiones entre los 0 y 12 años de edad (Johansson, 1998).

Correlación entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de los síntomas

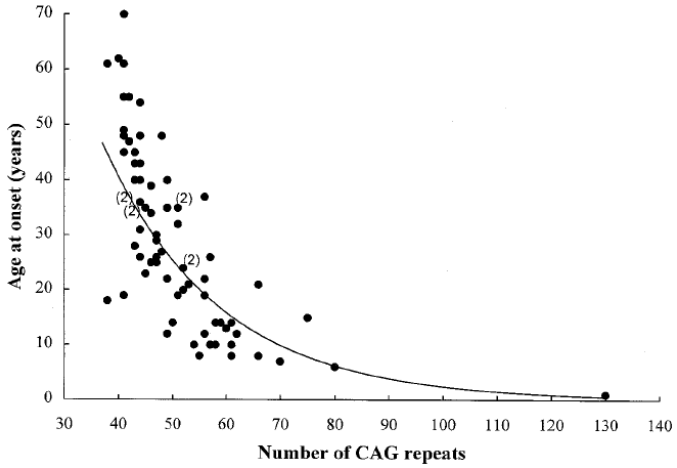


Figura 3. Correlación negativa (r –0.84, p < 0.0001) entre el número de repeticiones CAG (citosina, adenina, guanina) (eje X) y la edad de inicio de los síntomas (eje Y) en una muestra de 77 pacientes SCA7. Las cifras entre paréntesis indican número de pacientes (tomado de David et al., 1998).

Diversos estudios sugieren que el número de repeticiones de CAG influirá también en la duración de la enfermedad y la velocidad de su progresión (GOUW et al., 1994). David et al. (1998) describieron una correlación significativa negativa entre el número de repeticiones CAG y la duración de la enfermedad hasta la muerte, donde el incremento en el número de repeticiones CAG en generaciones sucesivas se asoció con una edad de inicio más temprana de la enfermedad y una progresión más severa de la misma. El tamaño promedio de la expansión de la repetición CAG fue significativamente más grande en pacientes que comenzaron con una falla visual que en aquellos que iniciaron con síntomas cerebelares. Mientras que las expansiones más largas fueron halladas en pacientes con ambos síntomas al inicio (visuales y cerebelares) (David et al., 1998). En el mismo estudio, los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al número de repeticiones que presentaron y se encontró que esta cifra correlacionó significativamente con algunos indicadores de la progresión de la enfermedad, como: la duración de la enfermedad, la edad a la cual los pacientes ya no podían estar de pie, y también con otros síntomas clínicos como el porcentaje de decremento de la agudeza visual y la oftalmoplejía (Tabla 4) (David et al., 1998). No se encontraron diferencias significativas con relación al sexo, sobre la incidencia de la enfermedad (David et al., 1998).

Tabla 4. Diferencias clínicas en un grupo de pacientes SCA7 en función del número de repeticiones que presentaron

	Número de repetidos de CAG		
Signo clínico	**CAG<49**	**CAG ≥49**	**Valor p**
Pacientes	38	39	
Edad promedio de inicio (años)	40 ± 13	18 ± 11	<0.0001
Duración promedio de la enfermedad (años)	11 ± 9	8 ± 7	NS
Edad promedio en la cual no caminó más sin ayuda (años)	58 ± 9	26 ± 14	<0.001
Disminución de la agudeza visual (%)	67	97	<0.001
Oftalmoplejía	41	68	<0.05

CAG= Citosina, adenina, guanina.
NS. No significativo.
CAG<49= Grupo de pacientes con menos de 49 repeticiones de CAG; CAG≥49= Grupo de pacientes con 49 o más repeticiones de CAG.

Se exploró también si existía una asociación entre el número de repeticiones de CAG en los pacientes y su relación con el progenitor que la heredó (madre o padre), encontrándose que cuando la poliglutamina mutada se hereda muestra un aumento en el número de repetidos de CAG de una generación a otra, incrementando en

promedio 10 ± 16 repeticiones de CAG, resultando significativamente mayor cuando es el padre quien la hereda (15± 20 CAG en la transmisión paternal de la mutacion y 5 ± 5 CAG en la transmisión maternal) (Figura 4) (David et al., 1998). Este fenómeno provoca que las generaciones cuyo número de repetidos de CAG es mayor que el del progenitor del que la heredó, presenten más tempranamente el inicio de los síntomas incrementando su severidad y experimentando una duración promedio a la muerte significativamente más corta (Jayadev & Bird, 2013); (Orr et al., 1993); este fenómeno es llamado "fenómeno de anticipación generacional" y es característico en SCA7.

Sin embargo, en contradicción con estos estudios, existe otro reporte donde ambas, tanto la transmisión maternal y paternal llevaron a una ganancia similar en el tamaño del número de repeticiones de CAG de +41 y +40 respectivamente (Faruq et al., 2015).

Inestabilidad en el número de repeticiones de CAG en la transmisión de padres a hijos.

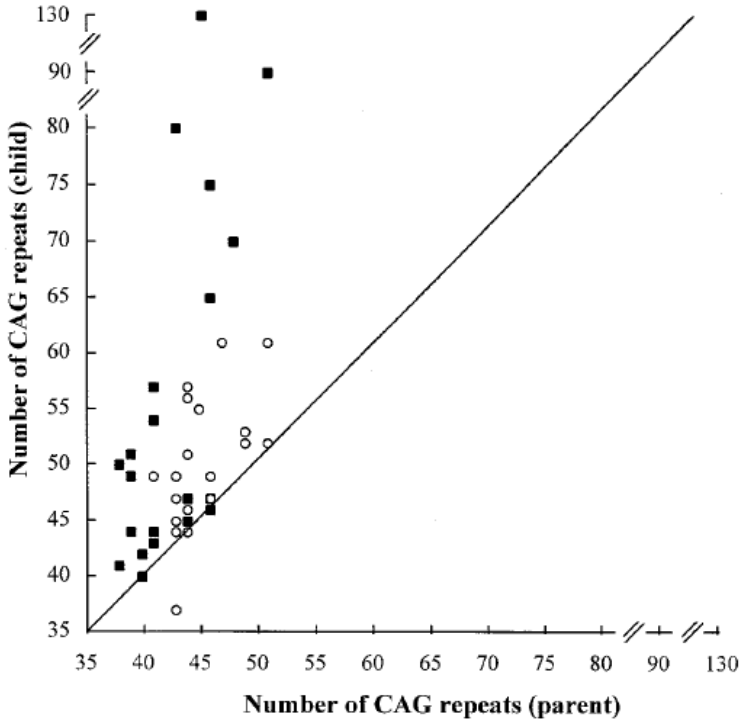


Figura 4. En el eje de la X aparecen el número de repetidos de CAG del progenitor y en el eje de la Y el número de repetidos de CAG del hijo que heredó el genotipo. Los cuadros negros indican transmisiones paternales; mientras que los círculos blancos indican transmisiones maternales (CAG. Citosina, adenina, guanina) (tomado de (David et al., 1998).

Al respecto, los estudios más recientes destacan que esa inestabilidad intergeneracional puede ser drástica tanto si la hereda el sexo femenino como el masculino.

Características clínicas de SCA7

Con respecto a las características clínicas de SCA7, la degeneración macular pigmentaria progresiva es un rasgo distintivo de este tipo de ataxia. Se sabe que existe una extrema variabilidad en la edad de inicio y en la severidad de los síntomas clínicos en esta enfermedad, y en un intento por describir su curso, se crearon tres grupos tomando en cuenta la edad de aparición de los síntomas clínicos. La primera población de pacientes se caracteriza por permanecer asintomático durante la niñez y juventud, empezando a desarrollar síntomas severos retinales y cerebelares hasta la tercera década de su vida. La segunda población de pacientes muestra síntomas severos de la enfermedad al inicio de la adolescencia y su expectativa de vida es de alrededor de veinte años, mientras que la tercera población de pacientes muestra la aparición de los síntomas severos cerebelares durante la niñez (Martin et al., 1994).

En la siguiente tabla, se describen en la primera columna, las características clínicas de SCA7 y en la segunda su frecuencia en pacientes con la enfermedad (Tabla 5) (David et al.,1998).

Tabla 5. Frecuencia de los signos clínicos en 71 pacientes de 20 familias SCA7

Variable	**Valor**
Número de pacientes (familias)	71 (20)
Hombres/ mujeres	39/32
Signos clínicos	**Frecuencia**
Ataxia cerebelar de la marcha	100%
Ataxia cerebelar de las extremidades	95%
Disartria cerebelar	98%
Decremento de la agudeza visual	83%
Movimientos lentos de los ojos o decremento de la velocidad sacádica	88%
Hiperrreflexia en los miembros inferiores	78%
Disminución en el sentido de vibración	62%
Dificultades en la deglución	58%
Oftalmoplejía	53%
Reflejos plantares extensores	52%

Trastornos esfinterianos	50%
Espasticidad en miembros inferiores	41%
Debilidad en los miembros inferiores	25%
Disminución en la audición	24%
Temblor postural	19%
Síntomas parkinsonianos	18%
Mioquimia facial	16%
Deterioro mental	11%
Escoliosis	11%

Aparecen los signos clínicos y a la derecha de cada uno el porcentaje de personas que los presentó con relación al total de participantes del estudio.

En otro estudio, se reportó la frecuencia de la distribución de una variedad de signos clínicos encontrados en pacientes SCA7 (Faruq et al., 2015), entre ellos: ataxia de la marcha y daño visual (Tabla 6a, 6b).

Tabla 6a. Frecuencias (en %) de características extracerebelares observadas en pacientes SCA7

Características clínicas	**SCA7 (n=20)**
Sácadas lentas	85%
Oftalmoplejía	30%
Reflejos	95%
Extensor plantar	60%
Espasticidad	45%
Debilidad muscular	25%
Extrapiramidal	25%
Tortícolis	20%
Síntomas urinarios	25%
Sentido de vibración reducida	31.6%

Así mismo, encontraron las siguientes características cerebelares:

Tabla 6b. Características cerebelares

Ataxia de la marcha	95.5 %
Daño en la visión	86.4 %
Incoordinación de los miembros superiores	100 %
Disartria	90.9 %
Nistagmo	5%
Marcha con ayuda	50%
Uso de silla de ruedas	18.2 %

Las alteraciones motoras descritas anteriormente tienen su explicación por la atrofia cerebral presente en estos pacientes. A continuación, se describen las regiones cerebrales con pérdida en el volumen de materia gris en SCA7 dilucidadas en pacientes *post mortem* y en pacientes vivos a través de estudios de imagenología.

CAPÍTULO 3. ESTUDIOS NEUROANATÓMICOS EN SCA7

Estudios postmortem

SCA7 es una enfermedad neurodegenerativa que provoca la disminución en el volumen de materia gris en el sistema nervioso central. Los estudios neuroanatómicos *post mortem* de los cerebros de pacientes con SCA7 reportan una severa atrofia de la retina y del cerebelo, incluyendo los tractos espinocerebelares y olivocerebelares, la corteza cerebelar y las vías cerebelares eferentes que se extienden hacia las vías piramidales, el tallo cerebral, la médula espinal, el núcleo subtalámico y en menor grado el globo pálido y la *sustancia nigra* (Martin et al., 1994). Mientras que otros estudios *post mortem* mostraron que los hemisferios cerebrales no se encuentran gravemente atrofiados; sin embargo, los cortes axiales del cerebelo y el tallo muestran una disminución en sus dimensiones y un adelgazamiento simétrico de los pedúnculos cerebelosos medios con atrofia del núcleo olivar inferior. Además, el puente y la médula muestran disminución de casi un 50% en el volumen del tejido en comparación con el volumen del cerebro normal (GOUW et al., 1994). El reporte de los hallazgos neuroanatómicos en el cerebro *post mortem* de un paciente de 57 años del sexo masculino diagnosticado clínica y genéticamente con SCA7 evidencía aplanamiento en la base pontina, reducción del pedúnculo cerebelar medial y atrofia de los siguientes componentes del cerebelo: vermis, porciones de los lóbulos anterior y posterior, tonsil y materia blanca cerebelar; mientras que hubo hallazgos de inclusiones intranucleares neuronales en todas las capas corticales cerebelares y en los núcleos profundos, así como en la corteza motora primaria, en los núcleos telencefálicos y diencefálicos como el núcleo geniculado lateral del tálamo, en todos los núcleos del mesencéfalo, ganglios basales, núcleos pontinos y en todos los núcleos de la médula oblongada (Rüb U. et al., 2007).

Por otra parte, los estudios histológicos utilizando la tinción de hematoxilina/eosina mostraron que la corteza cerebral y los ganglios basales estuvieron normales, no así el núcleo geniculado lateral del tálamo, el cual presentó pérdida neuronal acompañada por gliosis, lo mismo que el núcleo dentado del cerebelo (GOUW et al., 1994). Adicionalmente, se ha observado la pérdida de las células de Purkinje en las folias cerebelosas y la pérdida difusa de neuronas pontinas. Mientras que en la médula se ha observado una degeneración leve de los tractos en las columnas posteriores y una pérdida significativa de los tractos espinocerebelares dorsales y ventrales a la altura de la región cervical (GOUW et al., 1994). Todos estos estudios en conjunto, evidencían las regiones del sistema nervioso directa o indirectamente involucradas en la neurodegeneración en la SCA7.

Vías cerebelares dañadas en SCA7

El involucramiento de las regiones mencionadas anteriormente en SCA7, propicia que los tractos espinocerebelares presenten una degeneración leve; estos se proyectan desde la médula espinal hacia la corteza cerebelar vía el cuerpo restiforme, la porción más larga del pedúnculo cerebelar inferior (Haines, D., 2004) (figura

5). Las neuronas de primer orden que llevan impulsos desde los receptores periféricos en la médula espinal terminan en el núcleo dorsal llamado núcleo de Clarke, en ese núcleo surgen las fibras de segundo orden que ascienden sin decusaciones hasta el tracto espinocerebelar posterior. De ahí las fibras entran en el cerebelo, como se dijo, mediante el pedúndulo cerebelar inferior (Figura 5). La función de este tracto es llevar información desde los músculos y articulaciones de los miembros inferiores (Noback, C. et al., 2005). El glutamato es encontrado en algunas fibras espinocerebelares y en las fibras musgosas de la corteza cerebelar (Haines, D., 2004).

Vías cerebelares aferentes

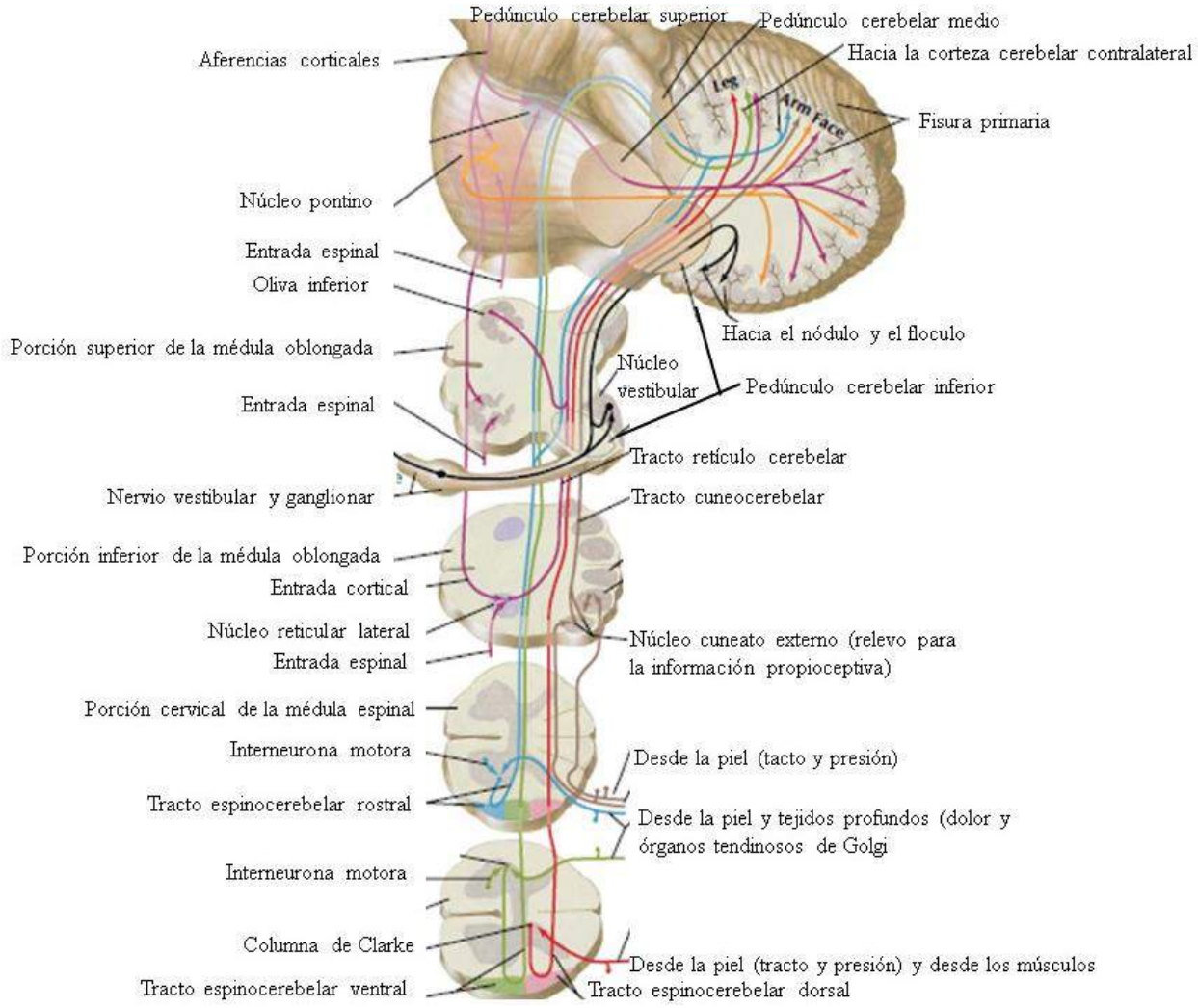


Figura 5. Esquema que representa las vías cerebelares aferentes (tomado de Netteret et al., 2002).

Por otro lado, la motoneurona superior es el sistema motor responsable de la iniciación del movimiento voluntario, el mantenimiento del tono muscular, el apoyo para el cuerpo en contra de la gravedad y la regulación de la postura para brindar una base estable sobre la cual iniciar la actividad voluntaria (De Lahunta, A. & Glass,

E., 2009b). Los tractos motores descendientes normalmente ejercen un efecto inhibitorio sobre los reflejos de la médula espinal, de tal forma que cuando la hiperreflexia está presente, está indicando un signo seguro de deterioro en la función corticoespinal haciendo evidente una lesión en la misma (Jacobson, S. & Marcus, E., 2008). El tracto corticoespinal lateral es el más grande para el control voluntario del músculo esquelético, están situados ventralmente a lo largo del tallo cerebral, en la parte que corresponde al mesencéfalo, al puente y a la pirámide de la medúla oblongada; su destrucción lleva a los siguientes signos de la motoneurona superior: espasticidad del músculo esquelético y la pérdida del movimiento voluntario, presencia del reflejo de Babinski (Jacobson, S. & Marcus, E., 2008). Por otro lado, la motoneurona inferior es la neurona eferente del sistema nervioso periférico que conecta el sistema nervioso central con la musculatura para inervarla. Estas neuronas se encuentran en todos los nervios espinales y todos los nervios craneales, excepto I, II y VIII (De Lahunta, A. & Glass, E., 2009a). En el caso de la lesión de la motoneurona inferior el paciente debería presentar debilidad, pérdida de reflejos, desgaste muscular extremo, y un tono flácido (hiporeflexia) de los músculos, lo cual caracteriza el síndrome de la motoneurona inferior (Jacobson, S. & Marcus, E., 2008).

Como se ha descrito anteriormente en este trabajo, el tallo cerebral es una de las estructuras que deterioran desde etapas muy tempranas en SCA7, y dado que los pares craneales emergen precisamente de esta, es importante desribirlos en este apartado, pues sus funciones también se ven afectadas en los pacientes. Entre la pirámide y los núcleos olivares está el nervio hipogloso (par craneal XII) el cual es un nervio motor que inerva todos los músculos de la lengua, recibe fibras corticonucleares de ambos hemisferios cerebrales, estas fibras pasan anteriomente a través del bulbo raquídeo como una serie de raicillas en el surco entre la pirámide y la oliva (Snell, R., 2003); el par craneal glosofaríngeo (IX), cuyas funciones son tanto motoras como sensitivas, se encuentra profundamente en la formación reticular del bulbo raquídeo y recibe fibras corticonucleares de ambos hemisferios (Snell, R., 2003); el par craneal vago (X) es motor y sensitivo a la vez, su núcleo motor principal se encuentra en la profundidad de la formación reticular del bulbo raquídeo, recibe fibras corticonucleares de ambos hemisferios cerebrales, las fibras eferentes inervan los músculos constrictor de la faringe y los músculos intrínsecos de la laringe (Snell, R., 2003). El par craneal accesorio (XI) es motor y recibe fibras córticonucleares desde ambos hemisferios cerebrales y las fibras eferentes salen de la superficie anterior del bulbo raquídeo entre la oliva y el pedúnculo cerebeloso inferior (Snell, R., 2003), permitiendo los movimientos del paladar blando, la faringe, la laringe y control el movimiento de dos músculos grandes en el cuello (Mtui et al., 2016). El nervio trigémino (V) emerge de los pedúnculos cerebelares ubicados en cada extremo del puente ubicado en el tallo cerebral, se continúa por abajo con el núcleo espinal el cual se extiende inferiormente a través de toda la longitud del bulbo raquídeo y en la parte superior de la médula espinal hasta el segundo segmento cervical; es un nervio que contiene tanto fibras sensitivas (para la mayor parte de la cara) como motoras (para varios músculos donde se incluyen los de la masticación (Snell, R., 2003). Del puente también emergen el par craneal abducens (VI), un nervio motor que inerva el músculo recto lateral del globo ocular, recibe el tracto tectobulbar del colículo superior por el cual la

corteza está conectada con el núcleo (Snell, R., 2003). El par craneal vestibulococlear (VIII), consiste en dos partes distintas: el nervio vestibular (proporciona información relacionada con la posición de la cabeza y sus movimientos) y el nervio coclear (conduce impulsos nerviosos vinculados con el sonido), que están vinculados con la transmisión de información aferente desde el oído interno hasta el sistema nervioso central (Snell, R., 2003) (Mtui, E. et al., 2016). La muerte neuronal de los núcleos de estos pares craneales lleva a disfunciones en el comportamiento que necesitan ser bien explrorados para determinar la afectación en los pacientes.

Del tallo cerebral emergen las fibras pontocerebelares cuyo neurotrasmisor es el glutamato, del mismo tallo cerebral emergen también las fibras reticulocerebelares (neurotransmisor: encefalinas), las fibras olivocerebelares (neurotransmisores: aspartato y corticotropina), las ceruleocerebelares (neurotransmisor: noradrenalina), las hipotálamocerebelares (neurotransmisor: histamina) y las fibras rafécerebelares, todas, aferencias hacia el cerebelo que se proyectan desde diferentes áreas del tallo cerebral (Figura 4) (Haines, D., 2004). Así, los axones de los tractos olivocerebelares terminan como las fibras trepadoras en el cerebelo haciendo contacto sináptico con las células de Purkinje; las fibras reticulocerebelares y pontocerebelares como las fibras musgosas y los axones hipotálamocerebelares y ceruleocerebelares terminan en las capas corticales. Los síntomas comunes en pacientes con lesiones que involucran núcleos y tractos que proyectan hacia el cerebelo son ataxia de miembros superiores e inferiores, ataxia de la marcha, disartria, disfagia, y desórdenes del movimiento de los ojos (nistagmo, por ejemplo) (Haines, D., 2004).

Otros núcleos severamente afectados en SCA7 son las olivas inferiores ubicadas en el tallo cerebral, específicamente en la médula oblongada (Figura 5). Estos núcleos tienen un rol significativo en la adquisición y aprendizaje de nuevas habilidades motoras (Mtui, E. et al., 2016) pues reciben proyecciones desde las áreas motoras y premotoras y desde las cortezas de asociación visual.

Superior a la médula oblongada y al puente, se encuentra el mesencéfalo formando parte también del tallo cerebral. En el mesencéfalo se encuentran los tractos ópticos encargados de llevar la información visual desde la retina hasta el tálamo, también emerge el nervio oculomotor (III) y el nervio troclear (IV).

Por otro lado, los núcleos rojos del mesencéfalo (donde se han encontrado inclusiones intranucleares neuronales) funcionan como un detector de la novedad, pues reciben entradas colaterales desde fibras corticales descendentes hacia la oliva y desde las fibras de salida del cerebelo que ascienden al tálamo (Mtui, E. et al., 2016). Por su parte el tálamo, donde también se encontraron inclusiones intranucleares neuronales, ayuda a la integración sensoriomotora a través de la percepción consciente de la sensaciones internas y externas para guiar al sistema motor (Mtui, E. et al., 2016). El núcleo geniculado lateral es el principal núcleo talámico para la visión, este recibe entradas desde la retina de ambos ojos mediante el tracto óptico y proyecta hacia la corteza visual primaria en el lóbulo occipital

Superior al tallo cerebral se encuentran los ganglios basales, en estos núcleos subcorticales también se encontró atrofia en los estudios *post mortem* de cerebros de pacientes SCA7. Los ganglios basales son un grupo

de núcleos profundos conformados por el estriado (caudado y putamen), el globo pálido (segmentos interno y externo), los núcleos subtalámicos y la sustancia nigra (pars reticulada y pars compacta) (Nelson, 2014). El estriado (núcleo caudado, putamen y acumbens) recibe aferencias desde la corteza cerebral, estas aferencias son excitatorias y utilizan el neurotransmisor glutamato surgiendo primariamente de las cortezas motora suplementaria, premotora y motora (áreas 8, 6 y 4 de Brodmann) (Jacobson, S. & Marcus, E., 2008); no obstante, también existen aferencias desde regiones frontales, parietales, temporales, y occipitales. El aprendizaje de secuencias motoras es una de las funciones de los ganglios basales (Mtui, E. et al., 2016). El núcleo caudado recibe proyecciones desde la corteza prefrontal y participa en el aprendizaje motor, así las conexiones del caudado con esta corteza sugieren que los ganglios basales participan en la planeación del futuro, particularmente con respecto a intenciones motoras complejas (Mtui, E. et al., 2016). También existen aferencias al estriado desde la sustancia nigra (neurotransmisor dopamina). Mientras que las eferencias del globo pálido se clasifican en vías directas e indirectas. Las primeras surgen de aquellas neuronas estriatales que reciben entradas dopaminérgicas excitatorias y pasan al globo pálido medial el cual es mediado por GABA, así como desde el estriado a la sustancia nigra reticulada, proyectándose después a los núcleos talámicos ventral lateral y ventral anterior (estas proyecciones son mediadas por GABA) (Jacobson, S. & Marcus, E., 2008). Las eferencias de estos núcleos talámicos son excitatorias y se proyectan predominantemente hacia las áreas premotora y motora suplementaria, siendo la vía que promueve la actividad motora (Mtui, E. et al., 2016).

Mientras que las vías eferentes indirectas surgen desde aquellas neuronas estriatales que reciben entradas dopaminérgicas inhibitorias y pasan al sector lateral del globo pálido mediado por GABA (Jacobson, S. & Marcus, E., 2008). Las neuronas de esta estructura dan lugar a fibras inhibitorias, de nuevo usando GABA, las cuales se conectan con los núcleos subtalámicos ventral lateral y ventral anterior; los cuales, a su vez, dan lugar a fibras excitatorias utilizando glutamato. El paso siguiente en esta secuencia son eferencias excitatorias hacia áreas motoras de la corteza cerebral usando el neurotransmisor glutamato. Mientras que otro subgrupo proyecta hacia el globo pálido externo que proyecta hacia los núcleos subtalámicos formando la vía indirecta que provoca la inhibición motora (Mtui, E. et al., 2016).

Por su parte, el cerebelo también tiene eferencias hacia el núcleo ventral anterior y ventral lateral del tálamo, tales eferencias son axones de las neuronas de los núcleos cerebelares profundos (dentado, emboliforme, globoso y fastigial) sin embargo la información recibida desde el cerebelo es proyectada de forma más limitada al núcleo ventrolateral y luego hacia áreas motoras de la corteza cerebral, predominantemente hacia las cortezas motora y premotora (Jacobson, S. & Marcus, E., 2008) (figura 6). Los neurotransmisores de los núcleos cerebelares son glutamato, aspartato y GABA (Haines, D., 2004).

Vías cerebelares eferentes

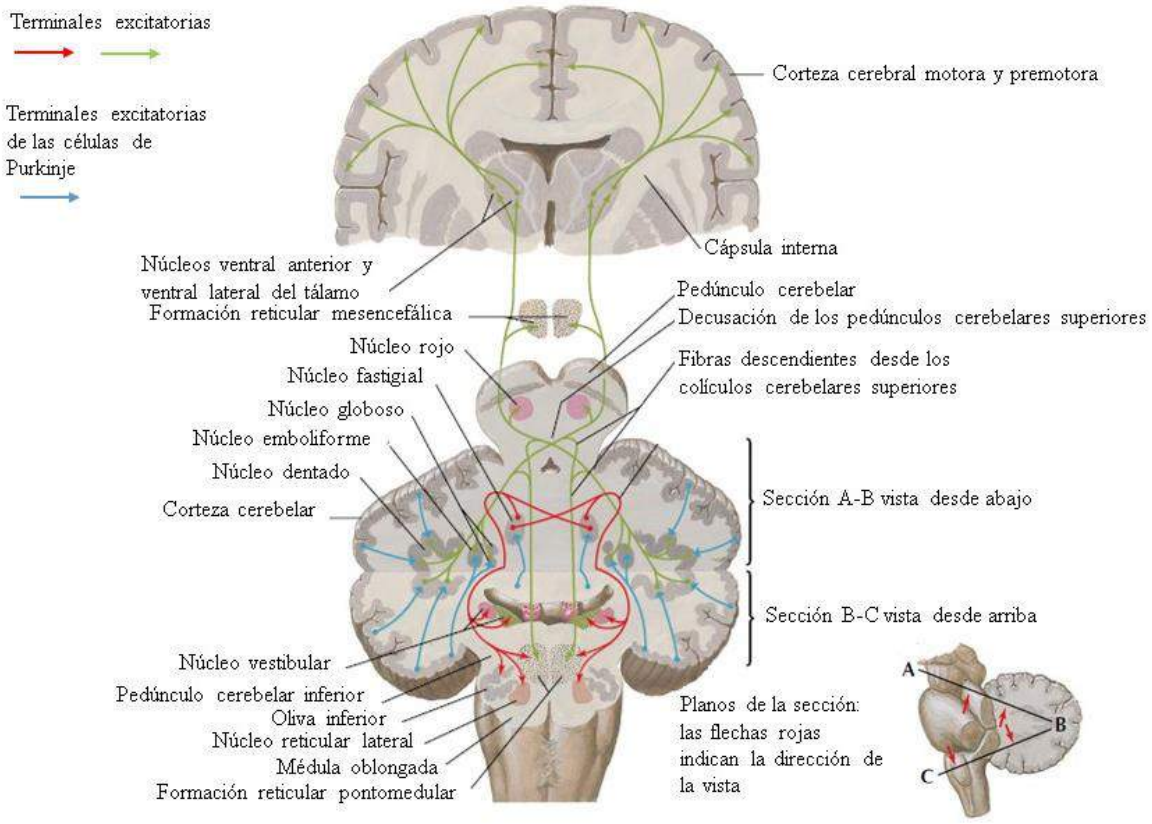


Figura 6. Esquema que representa las vías cerebelares aferentes (tomado de Netter et al., 2002).

El rol del cerebelo está relacionado con la planeación, inicio, control y corrección de los movimientos voluntarios (adaptación motora) y estabilización de la postura, así, el cerebelo supervisa la modificación de programas motores de rutina en respuesta a cambios en el ambiente (Mtui, E. et al., 2016).

Un componente fundamental del sistema motor y que se ha encontrado con atrofia cerebral (Alcauter et al., 2011), es la corteza motora primaria, ubicada en el giro precentral. Esta da lugar a un 60-80% de los tractos corticoespinales cuyas terminaciones en la médula espinal se ubican en aquellas áreas que inervarán los músculos distales de las extremidades para controlar la dirección del movimiento (control de los movimientos finos de las manos) (Mtui, E. et al., 2016).

Dado que las principales funciones de las estructuras con deterioro reportadas en SCA7 están relacionadas con el control del movimiento y el equilibrio del cuerpo, pero también con diversos procesos cognitivos, como consecuencia del deterioro de alguna de las estructuras mencionadas, el sistema tendrá alteraciones en distintos

dominios. Con relación al dominio motor, el deterioro interrumpirá los circuitos encargados del movimiento dando lugar a una alteración ya sea en la planeación del mismo, en la coordinación, en la ejecución resultando en deterioro motor; mientras que en lo que respecta al dominio cognitivo, el desempeño del sujeto también se verá afectado en diferentes grados. En la siguiente sección se describen con detalle algunos estudios *in vivo* de imagenología con pacientes donde se muestran las áreas cerebrales con deterioro en el volumen de materia gris, tales resultados son novedosos pues ampliaron el conocimiento de las regiones atrofiadas en SCA7 elucidando regiones con deterioro no circunscritas a las que se habían reportado en los primeros estudios sobre esta enfermedad.

Estudios con imagen por resonancia magnética (MRI)

Los avances en imagenología cerebral posibilitan el estudio de la estructura del cerebro y su actividad tanto en personas sanas como en pacientes con alguna enfermedad neurodegenerativa o cualquier otro padecimiento. Actualmente existen resonadores muy poderosos cuya adquisición de imágenes se hace con una excelente resolución temporal y espacial permitiendo una muy buena calidad en las mismas, haciendo más fácil la detección de cambios estructurales y funcionales en el cerebro de personas vivas. Hoy la mayoría de los estudios de neuroimagen están basados en alguna de las formas de resonancia magnética.

Por lo tanto, los estudios de neuroimagen son una herramienta muy importante tanto en el ámbito clínico como en el de las neurociencias cognitivas (Armony et al., 2012). Actualmente estas herramientas tienen mucha aceptación por ser técnicas no invasivas que permiten estudiar la morfología del cerebro en vivo y porque tienen una resolución temporal y espacial superior a otras técnicas similares (para una descripción detallada del principio bajo el cual funciona esta técnica, véanse los anexos). Específicamente, la Resonancia Magnética posibilita el seguimiento de los cambios en las estructuras cerebrales de pacientes SCA durante su vida, en etapas presintomáticas, a través del curso de la enfermedad e incluso hasta la etapa final de su enfermedad (Döhlinger et al., 2008). Estudios de volumetría con resonancia magnética en pacientes vivos son de particular importancia porque las anormalidades neuropatológicas observadas en los cerebros *post mortem* sólo pueden reflejar cambios en un estado avanzado de la enfermedad y están basados en una inspección visual por alguien especializado en el tema más que en un análisis volumétrico grupal (Bang et al., 2004).

Por este motivo es que los estudios con imagenología cerebral resultan tan relevantes pues permiten un acercamiento al cerebro *in vivo* detectando cambios incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Así, diversos trabajos con SCA7 reportan diferentes grados de atrofia olivopontocerebelar, en el tallo cerebral, cortical y atrofia cerebelar (Faruq et al., 2015). Atrofia pontina severa fue consistentemente observada en todos los pacientes con SCA7, incluyendo aquellos con ataxia mínima y una muy corta duración de la enfermedad, contrario a esto, no se encontró atrofia cerebelar en pacientes con una corta duración de la enfermedad (menor o igual a 4 años) ni en

pacientes con ataxia leve (marcha autónoma) (Bang et al., 2004). Se reportó la correlación entre el grado de atrofia pontina y atrofia cerebelar, a pesar de esto, la primera, fue el hallazgo más consistente en los estudios de MRI en este grupo de pacientes, independientemente de la presencia o ausencia de atrofia cerebelar, sugiriendo con estos hallazgos que la neurodegeneración avanza durante la vida de los individuos con SCA7 y que la patología primaria en este grupo involucra al tallo cerebral más que al cerebelo (Bang et al., 2004).

Los antecedentes directos a este proyecto son los estudios transversales realizados con resonancia magnética a la población SCA7 del estado de Veracruz. En el primero de ellos se hizo un análisis donde se comparó el volumen de materia gris de 9 pacientes SCA7 con el volumen de materia gris de 9 sujetos control y se encontraron las regiones con un volumen significativamente menor de materia gris ($p<0.05$) en el grupo de pacientes con respecto al grupo de sujetos control: corteza cerebelar bilateral, el giro parahipocampal (área de Brodmann) (BA 28), la corteza entorrinal (BA 34), corteza primaria motora (giro precentral B4), cuneos (BA 19), precuneo (BA 7) en ambos hemisferios, la ínsula derecha (BA 13), el giro frontal superior derecho (BA 6), y el lóbulo parietal inferior derecho (BA 40), y el claustrum izquierdo (Alcauter et al., 2011). Cada una de estas regiones con menor volumen de materia gris en el grupo de pacientes SCA7 con relación al grupo control, aparecen en la figura 7 representadas con colores que van desde el rojo hasta el blanco, el primero representa un valor de *p* mayor (cercano a 0.05) y el blanco un valor de *p* menor.

Regiones con reducción en el volumen de materia gris en pacientes SCA7

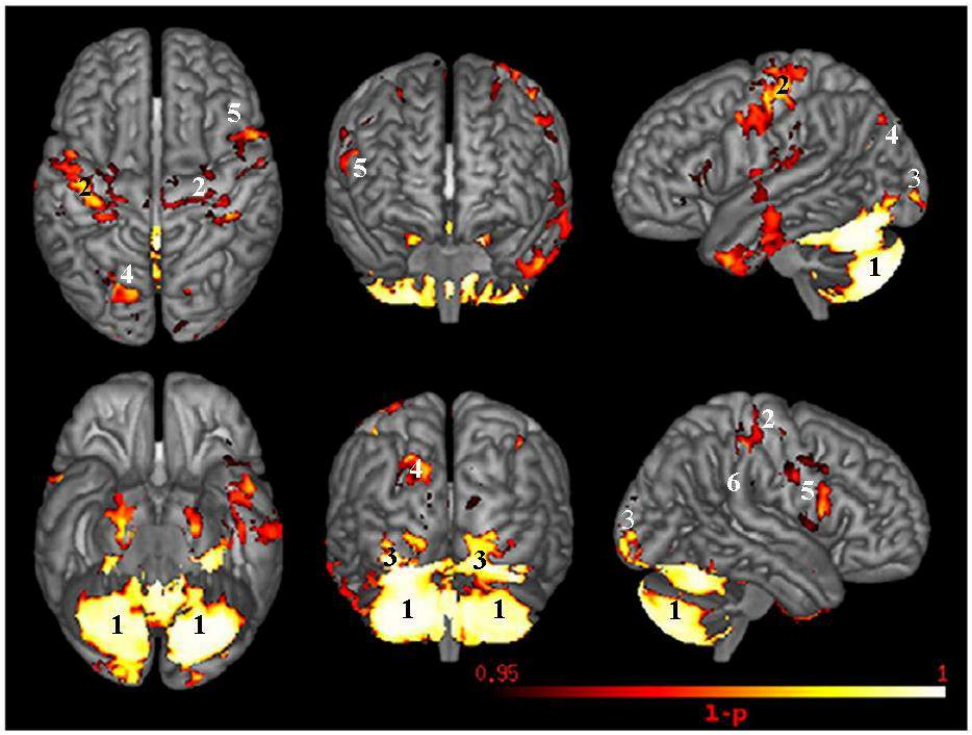


Figura 7. Imágenes tridimensionales que muestran la ubicación en el cerebro de las regiones corticales con reducciones significativas de volumen de materia gris en pacientes SCA7 comparados con un grupo control [1. Corteza cerebelar bilateral, 2. Corteza primaria motora (giro precentral B4), 3. Cuneo (BA 19), 4. Precuneo (BA 7) en ambos hemisferios, 5. Giro frontal superior derecho (BA 6), 6. Lóbulo parietal inferior derecho (BA 40)]. Se usó Morfometría Basada en Voxeles (VBM) para obtener los resultados (tomado de Alcauter et al., 2011).

Mientras que en el segundo estudio de imagenología cerebral con pacientes SCA7 del estado de Veracruz se escanearon 26 pacientes y 26 sujetos control (pareados en escolaridad, sexo y edad) reportándose 54 regiones cerebrales que mostraron diferencias significativas en las interacciones funcionales entre ambos grupos. Los incrementos mayores en la conectividad funcional en pacientes SCA7 se encontraron entre el giro lingual derecho y el cerebelo posterior derecho, y viceversa; mientras que la disminución más grande en la conectividad funcional se encontró entre el cerebelo posterior derecho y el giro frontal superior izquierdo (BA6); y entre el cerebelo anterior derecho y el giro frontal superior derecho (BA10); entre el giro lingual derecho y el giro postcentral bilateral (BA3); entre el giro precentral izquierdo y el giro lingual derecho (BA18); y entre el precuneos derecho y el giro frontal inferior derecho (BA44) (Hernandez-Castillo et al., 2013).

En el tercer estudio que antecede a este trabajo participaron 24 pacientes y 24 sujetos control sanos pareados en edad y sexo al grupo SCA7 (Hernandez-Castillo, et al., 2015). Se usó la escala SARA para evaluar el

deterioro motor en los pacientes y mediante la técnica Morfometría Basada en Voxeles (VBM) se calculó el volumen de materia gris para cada uno en el cerebro completo.

El análisis con VBM mostró regiones en donde los pacientes SCA7 tuvieron menor volumen de materia gris con relación a los sujetos control, tales áreas aparecen en la figura 8: cerebelo anterior derecho, cerebelo posterior izquierdo, cuneos, precuneos, griros pre y postcentral, giro frontal inferior y regiones temporales (Hernandez-Castillo et al., 2015).

Regiones con atrofia en el volumen de materia gris en pacientes SCA7

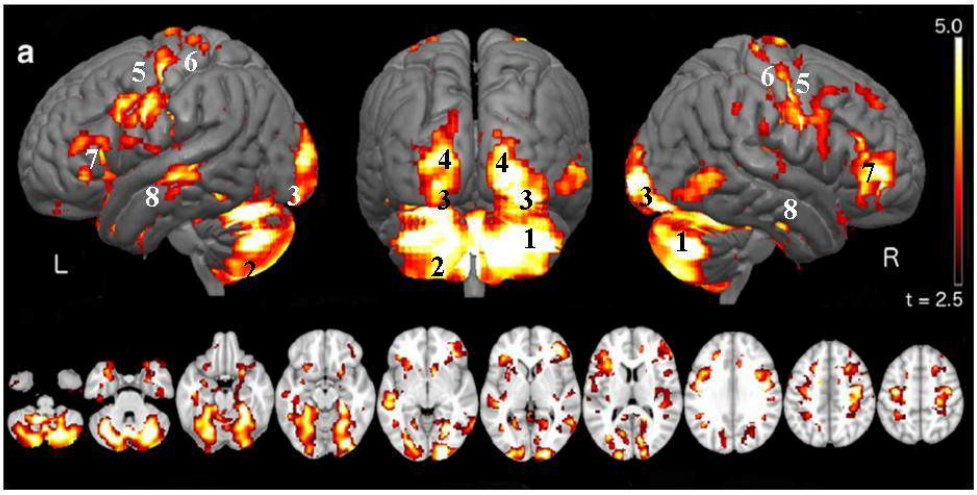


Figura 8. Imagen que muestra las regiones cerebrales con atrofia significativa del volumen de materia gris en pacientes comparado con sujetos control ($p<0.05$ corregida) (1. Cerebelo anterior derecho, 2. Cerebelo posterior izquierdo, 3. Cuneos, 4. Precuneos, 5. Giro precentral, 6. Giro postcentral, 7. Giro frontal inferior y 8. Regiones temporales) (tomado de Hernandez-Castillo et al., 2015).

El hallazgo más importante de este trabajo son las correlaciones negativas entre el volumen de materia gris y el deterioro motor en los pacientes con SCA7 (figura 9), encontrándose resultados significativos entre el deterioro motor y el cerebelo posterior, el cerebelo anterior bilateral, el giro parahipocampal izquierdo, el giro precentral bilateral, el giro cingulado bilateral, la ínsula bilateral y el giro frontal inferior bilateral.

Áreas cerebrales cuyo volumen de materia gris mostró asociación con el puntaje en la escala SARA

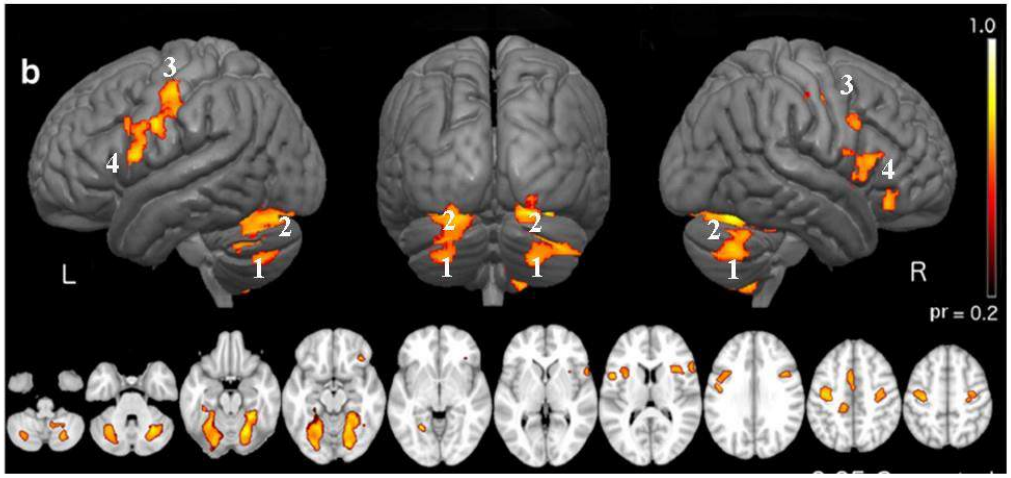


Figura 9. Imagen que muestra las áreas cerebrales donde se encontró una correlación parcial significativa negativa entre el volumen de materia gris cerebral en pacientes y su puntaje en SARA controlando la variable edad (1. Cerebelo posterior, 2. Cerebelo anterior bilateral, 3. Giro precentral bilateral, 4. Giro frontal inferior bilateral). La escala de colores representa el valor del coeficiente de correlación parcial de Pearson (tomado de Hernandez-Castillo et al., 2015).

Finalmente, en un estudio piloto de tipo longitudinal se hizo resonancia magnética a un grupo de 3 pacientes, y los resultados mostraron atrofia subcortical leve en los tres participantes (Moriarty et al., 2016).

Estos hallazgos dan un panorama de las regiones cerebrales atrofiadas en SCA7. Habiéndose estudiado el deterioro en el volumen de materia gris, el deterioro motor y la asociación entre ambos, el dominio cognitivo emerge como el restante que complementaría un conocimiento mayor sobre la enfermedad pues en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas este último es abordado. Especial énfasis se pone en las enfermedades donde el cerebelo resulta atrofiado con el objetivo de estudiar su asociación con algunas funciones cognitivas, dadas las recientes atribuciones que se le han hecho al cerebelo sobre la cognición. Por tal razón el estudio del área cognitiva en SCA7 es importante.

CAPÍTULO 4. EVALUACIÓN COGNITIVA Y MOTORA EN SCA7

SCA7 y cognición

El término cognición se origina del latín *cognoscere* "conocer", y se define como la facultad que tiene un ser vivo de procesar la información a partir de la percepción, el conocimiento adquirido por la experiencia y las caracteristicas subjetivas que en conjunto le permiten valorar la información obtenida. Incluye procesos mentales como el pensamiento, la percepción, la imaginación, el lenguaje y la planeación (Ward, 2015) y la manera cómo estos se organizan y utilizan en el cerebro para dar lugar a conductas más complejas. Técnicas como la estimulación magnética transcraneal, métodos electrofisiológicos como el electroencefalograma, y resonancia magnética funcional y estructural son generalmente utilizados para entender cómo se lleva a cabo el procesamiento cognitivo tanto en animales como en seres humanos. El objetivo de las neurociencias cognitivas es explicar como ocurren en el cerebro los procesos cognitivos (Ward, 2015), pues la corteza cerebral brinda el substrato biológico para desarrollar la capacidad cognitiva humana y es posiblemente la parte del cerebro que nos distingue de otras especies (Rakic et al., 2004). Por lo tanto, el estudio de la organización y funcionamiento de este órgano va desde los principios que rigen el desarrollo de la corteza cerebral (Rakic et al., 2004), hasta estudios de imagenología cerebral en combinación con estudios conductuales que nos ayudan a entender el funcionamiento y la capacidad cognitiva normal y anormal.

Los trabajos para elucidar un perfil cognitivo en SCA7 son escasos pues el deterioro visual y motor característicos de esta enfermedad impiden el uso de una batería de pruebas que amplíen el rango de conocimientos al respecto. Especial interés por el campo de la cognición en SCA7 surgió debido al conocimiento que se ha generado alrededor de la participación cerebelar en los procesos cognitivos, pues en los últimos años se ha pasado de la concepción que limita al cerebelo únicamente a funciones motoras a la concepción que lo involucra también en tareas de tipo cognitivo. Por lo tanto, si el deterioro cerebelar contribuye al daño en las habilidades cognitivas podría esperarse que los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como SCA7 donde el cerebelo sufre deterioro progresivo, presenten déficits relacionados a deficiencias en la memoria, en el funcionamiento ejecutivo y habilidades para la cognición social, similar a lo que ocurre en los pacientes con otros déficits en el cerebelo (Garrard et al., 2008).

En uno de los primeros estudios donde participaron 3 pacientes SCA7 se utilizaron pruebas neuropsicológicas y de cognición social reportando que las funciones perceptuales, nominales y de cálculo se mantienen preservadas, así como el reconocimiento verbal y la memoria de recuperación. No obstante, se encontraron deficiencias en la tarea de reconocimiento visual, en las funciones de razonamiento abstracto no verbal y en las funciones frontales ejecutivas en tres de las cuatro tareas usadas para evaluar el funcionamiento ejecutivo;

mientras que en la tarea de atribución de la emoción, las respuestas de los pacientes estuvieron reducidas a felicidad y tristeza, mientras que para el otro paciente el daño fue encontrado para atribuciones de vergüenza (Sokolovsky et al., 2010). En la tarea de Teoría de la Mente no encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles sugiriendo que no hay daño en la capacidad de los primeros para juzgar los estados mentales internos de otras personas (Sokolovsky et al., 2010). Este estudio representa un excelente y novedoso acercamiento a la elaboración de un perfil cognitivo en pacientes con SCA7, sin embargo, entre las limitantes que presenta se encuentran las deficiencias visuales de los pacientes, el reducido tamaño de la muestra (3 pacientes), datos de imagenología incompletos y la inadecuada selección de pruebas para la evaluación a los participantes; todas estas limitantes en conjunto, llevaron a los autores a concluir que sus resultados deben ser considerados como preliminares sugiriendo futuras investigaciones donde los mismos sean considerados como una base.

Otro intento por elaborar un perfil cognitivo en los pacientes SCA7 es un estudio longitudinal con 3 pacientes SCA7 que consistió en dos evaluaciones con un periodo entre ambas de 7.5 años (Moriarty et al., 2016). Los resultados muestran que los participantes no presentaron daño en las funciones de cálculo, ni en funciones nominales ni perceptuales; sin embargo, sí presentaron deterioro en las pruebas de velocidad, atención y funciones ejecutivas, mientras que en la tarea de Teoría de la Mente los pacientes SCA7 puntuaron justo arriba del umbral de daño en la primera evaluación, mientras que en la segunda puntuaron por abajo del umbral mostrando daños en la cognición social. Es importante recalcar que aunque presentaron daños en las pruebas de velocidad y atención, el deterioro en su ejecución se limitó a las pruebas con requerimientos visuales, mientras que las pruebas verbales no lo revelaron (Moriarty et al., 2016).

Un tercer estudio recientemente publicado con pacientes SCA7 reporta diferencias significativas entre el grupo control y el grupo SCA7 en las siguientes pruebas: RAVL-T: recuerdo inmediato, tasa de aprendizaje, interferencia proactiva y memoria de reconocimiento; así como en el puntaje de la prueba PATA (Chirino et al., 2018). Mientras que, en las tareas de fluidez verbal semántica, los pacientes generaron un número más pequeño de agrupaciones comparado con los controles, sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en el número total de palabras producidas. Reportaron también correlaciones estadísticamente significativas entre el número de agrupaciones en fluidez verbal semántica y el volumen de materia gris en las siguientes regiones: giro postcentral izquierdo, giro supramarginal izquierdo, precuneos izquierdo, giro cingulado anterior izquierdo, giro cingulado posterior derecho, giro parahipocampal derecho, giro supramarginal derecho, lóbulo temporal medio derecho. Mientras que el puntaje tasa de aprendizaje de la prueba RAVL-T correlacionó con el giro parahipocampal derecho (Chirino et al., 2018).

Aunque en estos estudios se encontraron daños en aquellos procesos donde participa el cerebelo (Garrard et al., 2008), un análisis de correlación entre estas medidas de evaluaciones cognitivas y de volumetría cerebral, son necesarias para encontrar la participación del cerebelo en las funciones cognitivas en SCA7 y ampliar nuestro conocimiento yendo más allá del que ya se tiene relacionado al dominio motor. Los estudios hasta ahora descritos son insuficientes para aclarar su participación, en gran medida por el tamaño pequeño de la muestra, la falta de

análisis estadísticos y la selección inadecuada de las pruebas aplicadas para pacientes con déficits visuales y motores. No obstante, los hallazgos reportados por estos trabajos aportan datos para la elaboración del perfil cognitivo en SCA7 sugiriendo la importancia de realizar estudios longitudinales con un número mayor de pacientes y con las pruebas adecuadas para evaluar la progresión en el deterioro del desempeño cognitivo y el deterioro cerebelar y con ello complementar el perfil cognitivo en este grupo de pacientes.

SCA7 y deterioro motor

Uno de los signos clínicos más prominentes en SCA7 es el deterioro motor progresivo desencadenado por la neurodegeneración de las estructuras cerebrales que ejercen sus acciones sobre el control motor. Entre estas, destacan las estructuras subcorticales cuyo rol está relacionado con la preparación y ejecución de las acciones, siendo importantes para la configuración de parámetros particulares de movimiento, tales como la fuerza y la duración de este y además, para el control del movimiento (Ward, 2015). Otras estructuras involucradas en el control motor y deterioradas en los pacientes con esta enfermedad, son el cerebelo y los ganglios basales cuya participación se relaciona a la preparación y ejecución del movimiento; mientras que la corteza prefrontal incluyendo el área de Broca, se activa cuando el organismo se prepara para producir movimientos observados (Ward, 2015).

La escala SARA usada para cuantificar el deterioro motor (véase la escala en la sección de anexos), mostró un incremento en el tiempo en su puntaje cuando se evaluó a tres pacientes con SCA7, representando un deterioro progresivo moderado en los síntomas de ataxia (Moriarty et al., 2016).

En otro estudio donde participaron 24 pacientes con diagnóstico molecular de SCA7 se cuantificó la severidad de la ataxia mediante la escala SARA y a la par, se usaron imágenes estructurales de resonancia magnética para obtener el volumen de materia gris en cada participante. Se encontraron correlaciones significativas negativas entre el puntaje de SARA y el volumen de materia gris en distintas regiones cerebrales que incluyen: cerebelo bilateral anterior y posterior, giro parahipocampal izquierdo, giro precentral bilateral, giro cingulado bilateral, ínsula bilateral y giro frontal inferior bilateral (Hernandez-Castillo et al., 2016).

Ambos estudios hicieron evidente el deterioro motor, pero este último, demostró la correlación entre esta variable y la disminución en el volumen de materia gris en distintas regiones cerebrales y no solamente cerebelares, dejando de lado las conclusiones iniciales dadas respecto a que SCA7 era una enfermedad con deterioro puramente cerebelar y que esto, era el motivo por el cual se afectaban el equilibrio y la coordinación en los pacientes, para dilucidar nuevas áreas cerebrales que estarían involucradas en el deterioro motor.

CAPÍTULO 5.

Planteamiento del problema

La prevalencia de SCA7 en el estado de Veracruz es de 10.63 por 100,000 habitantes, excediendo la prevalencia más alta alrededor del mundo que es <1/100,000 (Magaña J.J. et al., 2013). Estas cifras motivaron la realización de diversos estudios en esta población de pacientes con SCA7 en el estado de Veracruz, facilitados por la delimitada área geográfica donde se encuentran. Tales aproximaciones han explorado los signos clínicos de los pacientes, los cambios estructurales en la materia gris cerebral y cerebelar con relación a un grupo control, las regiones cerebrales específicas donde el volumen de materia gris correlaciona con la severidad de la ataxia en SCA7 y las regiones cerebrales donde el volumen de materia gris correlaciona con el deterioro cognitivo, contribuyendo así a la descripción del perfil cognitivo de estos pacientes.

Las limitaciones que presentan los estudios donde se han reportado estos hallazgos son el número reducido de la muestra estudiada, datos de imagenologia incompletos, el uso de pruebas inadecuadas para personas con deficiencias visuales en donde el desempeño del paciente se ve disminuido por los requerimientos visuales de estas pruebas y el tipo de estudio, que al ser transversal solamente logra describir los resultados en los pacientes con respecto a personas sanas sin describir la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, y a pesar de contar con información acerca de las habilidades cognitivas específicas dañadas y preservadas en SCA7, es necesario explorar la posibilidad de explicar el cambio conductual cognitivo y motor a través de la variabilidad en el volumen de materia gris y si esta variabilidad se asocia con el deterioro en ambos dominios en un estudio con un tamaño de muestra mayor, donde se estudien en un periodo los cambios progresivos en la neurodegeneración y en los dominios motor y cognitivo con las pruebas adecuadas que consideren las deficiencias de los pacientes.

Este tipo de estudios son de suma relevancia para la creación de marcadores neuroanatómicos de progresión, y son usados en los ensayos clínicos de diversas enfermedades neurodegenerativas para determinar el posible efecto de las terapias modificantes de la enfermedad, lo cual significa una esperanza para el paciente pues en caso de tener efectos sobre la neurodegeneración, representa la posibilidad de retrasar la aparición de los síntomas y su progresión.

Es por estas razones que el objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio que consistió en dos evaluaciones con una diferencia de dos años entre una y otra, con un mayor número de participantes exclusivamente con SCA7 y con una batería de pruebas diseñada especialmente para personas con deficiencias visuales que abarcaran un rango amplio de habilidades cognitivas y la evaluación del deterioro motor para aportar información útil y con ello conocer las bases neuroanatómicas relacionadas al desempeño cognitivo en esta enfermedad, que a corto plazo daría la posibilidad de brindar una mejor atención clínica y neuropsicológica a este grupo de pacientes. Con la elucidación de las áreas deterioradas se podrá tener una concepción adecuada de su

capacidad cognitiva y motora y con ello lograr un mejor abordaje integral y aliciente para los pacientes que les resulte benéfico y provechoso para mejorar su calidad de vida a pesar de las limitaciones inherentes a su enfermedad.

Hipótesis

La pérdida progresiva en el volumen de materia gris en pacientes SCA7 correlaciona con el deterioro motor cerebelar y el desempeño cognitivo.

Objetivos

General

Correlacionar la pérdida en el volumen de materia gris con el deterioro motor y el desempeño cognitivo en pacientes con SCA7 a través de un estudio con una duración de dos años.

Específicos

- Describir la variación en el volumen de materia gris cerebral en pacientes con SCA7 a través de un estudio de Resonancia Magnética (MRI) durante un periodo de dos años.
- Cuantificar el deterioro motor de pacientes con SCA7 a través de la escala SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia).
- Evaluar el desempeño cognitivo en pacientes con SCA7 incluyendo un tamizaje cognitivo evaluado con la prueba MoCA (Montreal Cognitive Assessment), el aprendizaje auditivo verbal medido a través de la prueba RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test), así como la evaluación de la de fluidez verbal semántica y fonológica y de la prueba dígitos en orden inverso.
- Cuantificar la disartria en los pacientes a través de la Prueba PATA.

Metodología

Participantes

Se reclutaron 25 pacientes con SCA7 quienes participaron inicialmente en la evaluación 1. Todos los participantes contaron con diagnóstico molecular de SCA7 y fueron originarios de las comunidades de Tlaltetela, Tuzamapan, Cosautlán, Limones y Coatepec ubicadas en el centro del Estado de Veracruz, México. De acuerdo a la clasificación de la Secretaría de Economía, el grupo de pacientes con el que se trabajó pertenece a la clase social baja-baja.

Se les realizó la evaluación del deterioro motor, del desempeño cognitivo con una evaluación neuropsicológica, además de un estudio de MRI. De la muestra inicial, 11 pacientes dejaron el estudio haciendo imposible la segunda evaluación; las razones fueron las siguientes: un paciente falleció, dos pacientes tuvieron un puntaje menor a 5 puntos en la escala SARA indicando una etapa muy temprana de la enfermedad, seis pacientes se negaron a participar en la segunda evaluación y dos pacientes más se encontraron en una etapa muy avanzada de la enfermedad con un deterioro motor severo haciendo prácticamente imposible la evaluación. Así, de los 25 pacientes que conformaron la muestra inicialmente, 14 completaron la evaluación de seguimiento (5 mujeres y 9 hombres). En la tabla 7 aparecen los datos demográficos del grupo de participantes que concluyeron la segunda evalución.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes del inicio de cada estudio (primera evaluación y segunda). El protocolo de investigación y los procedimientos llevados a cabo en este trabajo fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, el cual está basado en la Declaración de Helsinki. El número de aprobación del proyecto bajo el cual se realizó este estudio es UNAM - CONACYT 22071, se adjunta en la sección de anexos la carta que emitió el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México avalando el proyecto número 007/2014.

Criterios de inclusión para los pacientes con SCA7

- Estar diagnosticado con SCA7 mediante un estudio genético.
- Tener un puntaje mínimo total de 5 puntos en la escala SARA.
- Estar de acuerdo en la participación en el proyecto que implicó viajar a la Unidad de Resonancia Magnética en el Instituto de Neurobiología de la UNAM para realizarse el estudio de Resonancia Magnética y, además, responder a la evaluación Neuropsicológica.
- Firmar la hoja de consentimiento informado.

Criterios de exclusión para los pacientes con SCA7

- Que el estudio de resonancia magnética no pueda ser llevado a cabo por alguna de las razones siguientes: tener un peso corporal igual o mayor a 150 kg que es el peso máximo que permite el resonador, tener algún dispositivo médico como: implantes metálicos, marcapasos, prótesis quirúrgicas, prótesis auditiva y que el paciente no acepte firmar el consentimiento informado.
- Tener una malformación congénita en el cerebro.
- El desarrollo de alguna otra enfermedad que le impida asistir al segundo estudio.

Criterios de eliminación para los pacientes con SCA7

- La muerte de los pacientes SCA7.
- Calificación en la prueba SARA menor a 5 puntos en la primera evaluación o mayor a 30 puntos en la segunda.
- Que el paciente no acepte participar en la segunda evaluación.

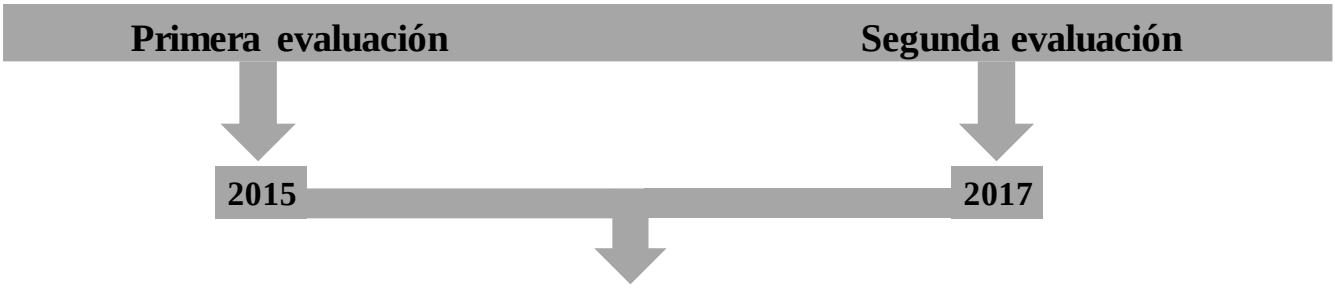
Tabla 7. Resumen de las características demográficas del grupo de pacientes SCA7

Grupo	**Participantes**	**Sexo F-M**	**Edad ± DE**	**Años de educación ± DE**	**Edad de inicio de los síntomas ± DE**	**Tiempo de evolución de los síntomas ± DE en la primera evaluación**
SCA7	14	5-9	31.57 ± 10.50	7.96 ± 4.24	25.21 ± 9.80	6.35 ± 3.15

Aparece la media y la desviación estándar de cada característica. Abreviaciones: F (femenino), M (masculino), DE (desviación estándar). La edad es proporcionada en años.

Diseño experimental

El estudio se llevó a cabo bajo un diseño de medidas repetidas de tipo descriptivo en el que se realizaron dos evaluaciones neuropsicológicas para evaluar el desempeño cognitivo, dos evalauciones de deterioro motor además de dos estudios de resonancia magnética a un grupo de pacientes SCA7 con un intervalo de dos años entre cada una. En cada evaluación se recabaron datos de los pacientes con las pruebas que se enlistan a continuación en el esquema del diseño.



1. Resonancia magnética estructural

2. Deterioro motor
   - Escala SARA
   - Prueba PATA

3. Evaluación neuropsicológica
   - Fluidez verbal semántica (categoría animales)
   - Fluidez verbal fonológica (P, M, R)
   - Prueba RAVLT
   - Prueba de dígitos en orden inverso
   - Prueba MoCA

Para determinar el cambio que arrojaron las pruebas que se utilizaron en este trabajo se usó una prueba t de muestras pareadas y el umbral de significancia se estableció a $p \leq 0.005$ para los resultados de resonancia magnética y de $p \leq 0.05$ para el resto de las pruebas.

En la siguiente sección se describen los parámetros de adquisición de las imágenes por resonancia magnética y la metodología que se usó para su análisis, el cual tuvo como objetivo, elucidar las regiones con disminución significativa en el volumen de materia gris en los pacientes durante los dos años que duró el estudio. Además, se abordan las pruebas usadas para cuantificar el deterioro motor y las que abarcó la evaluación neuropsicológica para evaluar el desempeño cognitivo.

Adquisición de la imagen

Se adquirieron imágenes T1 estructurales de resonancia magnética de los pacientes SCA7 que participaron en el estudio (25 en la primera evaluación y 14 en la segunda) con un resonador de 3 Teslas marca General Electric modelo MR750 Discover en el Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México en Juriquilla Querétaro. El estudio consistió en la adquisición de imágenes anatómicas T1 – 3D de alta resolución usando una secuencia SPGR (Spoiled Gradient Recalled), con TE/TR 3.18/ 8.16 ms; FOV 256 x 256 mm^2, y una matriz de adquisición y reconstrucción de 256 x 256, resultando en una resolución isométrica de 1 x 1 x 1 mm^3

Preprocesamiento de las imágenes y Morfometría Basada en Voxeles (VBM)

Para la obtención de los resultados de imagenología de este trabajo, fue necesario procesar previamente los datos de resonancia bajo el procedimiento establecido por la técnica Morfometría Basada en Voxeles (VBM; por sus siglas en inglés) (Ashburner & Friston, 2000), (Douaud et al., 2007), con el protocolo VBM optimizado (Good et al., 2001) implementada en el software FSL (FMRIB Software Library) (Smith et al., 2004). VBM ha resultado de mucha utilidad en estudios clínicos de pacientes con enfermedades neurodegenerativas para hacer seguimiento de la progresión de la enfermedad en el tiempo (Döhlinger et al., 2008) arrojando las diferencias estructurales cerebrales entre distintas poblaciones de pacientes; la importancia de esta técnica radica en que no está sesgada a una estructura cerebral en particular y proporciona una evaluación comprensiva de las diferencias anatómicas en todo el cerebro, el resultado final es un mapa paramétrico estadístico que muestra las regiones donde la concentración de materia gris difiere significativamente entre los grupos que se analizan (Ashburner & Friston, 2000).

Una vez que se obtuvieron las imágenes del resonador, el primer paso de este procedimiento consistió en la extracción del cerebro con la herramienta BET (Brain Extraction Tool) (M Smith, 2002) removiéndose con ello el tejido no cerebral como el cuero cabelludo y el cráneo (Good et al., 2001), las imágenes del cerebro resultantes (materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo) fueron segmentadas en materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo (Smith et al., 2004). El segundo paso de la técnica VBM consistió en tomar las imágenes de materia gris únicamente y realizar con ellas un proceso llamado normalización espacial, el cual involucró la transformación de dichas imágenes de todos los sujetos al mismo espacio esterotáctico de un cerebro modelo mediante un registro no linear (cerebro del ICBM 152 del Instituto Neurológico de Montreal) para conseguir corregir las diferencias globales en la forma del cerebro características de cada participante (Ashburner & Friston, 2000). Este paso es necesario porque establece una correspondencia voxel a voxel entre las imágenes de materia gris de los sujetos permitiendo que las áreas locales se deformen ya sea estirándose o comprimiéndose con respecto a los otros (Greve, D., 2011). Posterior a esto, las imágenes normalizadas fueron concatenadas y promediadas para

crear un cerebro modelo específico del estudio. Para finalizar, las imágenes de materia gris de los participantes del estudio fueron nuevamente normalizadas mediante un corregistro al cerebro modelo específico del estudio mediante un registro no linear. Estas imágenes fueron concatenadas y promediadas arrojando un archivo con el que se trabajó en el siguiente paso del procesamiento.

Posteriormente, se corrigieron los cambios locales en la expansión o contracción en el archivo anterior a través de un proceso llamado modulación (Good et al., 2001) que se lleva a cabo mediante el suavizado con un kernel Gaussiano isotrópico con un sigma de 3mm antes de realizar las pruebas voxelwise. El suavizado hace un análisis comparable voxel por voxel para una región de interés, porque cada voxel en la imagen suavizada contiene la concentración promedio o densidad de materia gris desde los voxeles vecinos (donde el tamaño de la región alrededor del voxel se define por el tamaño del kernel de suavizado) (Ashburner & Friston, 2000). Este paso del procesamiento también ayuda a compensar la naturaleza inexacta de la normalización espacial.

Con el archivo generado en el paso anterior y dentro del marco del modelo linear general (GLM) (Friston K. J. et al., 1994), mediante el uso de la herramienta randomise (método de permutación para controlar los falsos positivos) (Hayasaka & Nichols, 2004) en el software FSL (Winkler et al., 2014) se corrió el análisis estadístico que consistió en una prueba t de muestras pareadas en el que se comparó el volumen de materia gris del grupo SCA7 en la evaluación 1 con el volumen de materia gris del mismo grupo pero en la evaluación 2. La pérdida en el volumen de materia gris se consideró significativa a un valor $p \leq 0.005$. Este análisis arrojó un mapa paramétrico estadístico con las regiones que presentan una disminución progresiva significativa en el volumen de materia gris entre los grupos que se compararon (SCA7 evaluación 1 y SCA7 evaluación 2).

Del mapa paramétrico estadístico obtenido en el paso anterior fueron seleccionados los voxeles que resultaron con una máxima diferencia estadísticamente significativa en la prueba t de muestras pareadas (sólo se consideraron voxeles que tuvieron un valor t a partir de 4). Alrededor de estos voxeles se dibujaron 31 regiones de interés (ROI), cuyo trazo estuvo limitado a la región anatómica del voxel, indicada por el Atlas Talarach, con máxima diferencia. Desde estas ROIs se obtuvo el volumen de materia gris para cada paciente en ambas resonancias. De esta forma, para cada ROI se cuantificó el volumen de materia gris de ambas evaluaciones para cada paciente, posteriormente, se restó el volumen de materia gris de la segunda evaluación desde el de la primera. El objetivo de obtener tales parámetros desde estas regiones de interés fue saber si era posible explicar el cambio conductual entre ambas evaluaciones (medido con la batería neuropsicológica y la evaluación del deterioro motor) a través de la disminución en el volumen de materia gris en las regiones delimitadas por las ROIs.

Instrumentos de evaluación clínica y cognitiva.

En la siguiente lista aparecen los nombres de las pruebas que se utilizaron en la evaluación neuropsicológica de los pacientes. Para visualizar el formato de cada prueba, una breve descripción de cada una, su objetivo, la forma de calificación, y la interpretación de los resultados, ver los anexos.

Deterioro motor

- Escala para la Evaluación y Clasificación de Ataxia (SARA).
- Prueba PATA de la motricidad del aparato fonoarticulador.

Evaluación neuropsicológica (desempeño cognitivo)

- Prueba de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT).
- Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA).
- Fluidez verbal semántica (P, M, R) y fonológica (animales).
- Dígitos en orden inverso.

Se obtuvieron los puntajes en cada evaluación para cada paciente, de las pruebas para cuantificar el deterioro motor y de las pruebas para evaluar el desempeño cognitivo. Se calcularon las diferencias en los puntajes restando el correspondiente a la segunda del puntaje correspondiente a la primera evaluación. Para la puntuación final de la prueba SARA se eliminaron los puntajes de los apartados “seguimiento de un dedo” y “prueba dedo nariz” pues debido al deterioro visual de los pacientes fue, para algunos de ellos, imposible realizarla.

Procedimiento

El primer contacto con los pacientes ocurrió en su domicilio. Durante esa primer visita se les invitó a participar en el estudio, se les explicaron los objetivos, las actividades que se realizarían en el mismo y su duración, este procedimiento se aplicó con cada uno de los participantes. Se aclaró en repetidas ocasiones que este trabajo no tenía la finalidad de encontrar una cura para el paciente, se les explicó que en lugar de ello, la finalidad era explorar a fondo el comportamiento de la enfermedad y sus consecuencias no solo en su cerebro, sino también en su conducta, por lo tanto, tenía fines de investigación. A lo largo de los dos años que el estudio duró, se programaron periódicamente viajes grupales a la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM en Juriquilla, Querétaro para hacer el estudio de resonancia. Cada paciente fue trasladado en dos ocasiones con una diferencia de dos años entre cada viaje, y lo hizo (en ambos viajes), acompañado de un cuidador que pudiera auxiliarlo en el traslado, en su alimentación y en su aseo personal. Los gastos de estos viajes fueron cubiertos en

su totalidad para ambos por el donativo número 220871 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y por el donativo número IN214716 PAPIIT-UNAM al doctor Juan Fernández Ruiz. Una vez realizado el estudio correspondiente de imagenología se le realizó la prueba SARA a cada paciente en el mismo instituto de la UNAM. Posterior a ese estudio, se programó una cita con cada uno en su domicilio para la aplicación de la evaluación neuropsicológica de forma individualizada, se buscó crear un ambiente propicio para la evaluación, libre de interferencias ambientales que interrumpieran el desempeño del participante en las pruebas. El intervalo entre la realización del estudio de resonancia, del deterioro motor y de la evaluación neuropsicológica fue de un periodo máximo de 1 mes y esta se concluyó en una sola visita. El mismo procedimiento se realizó con la segunda evaluación.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Después de recabar los datos de imagenología y cognitivos, se realizaron los registros de la información para posteriormente hacer los análisis estadísticos necesarios para la obtención de los resultados. Una vez que estos se obtuvieron, fueron explicados a los pacientes y sus familiares durante reiteradas visitas a sus hogares una vez concluida la investigación. Se entregó un disco a cada participante con las imágenes estructurales de su cerebro, sin embargo, no se entregaron reportes neuropsicológicos individuales pues desde el inicio del estudio se informó a los participantes que el objetivo de obtener los datos era únicamente con fines de investigación y que los resultados que se entregarían serían del grupo de pacientes.

Análisis estadístico

En la primera parte del análisis estadístico se realizó una prueba t de muestras pareadas entre el volumen de materia gris cerebral en los pacientes con SCA7 en la primera resonancia y el volumen de materia gris de los mismos pacientes correspondiente a la segunda resonancia. De esta forma se obtuvieron las regiones cerebrales con decremento progresivo significativo en el volumen de materia gris. El procedimiento mediante el que se obtuvieron es detallado en la sección “preprocesamiento de las imágenes y Morfometría Basada en Voxeles”.

La segunda parte del análisis estadístico tuvo como objetivo determinar las diferencias significativas entre la evaluacion 1 y la 2 en el deterioro motor y en el desempeño cognitivo. Para ello, primero se determinó la normalidad de los datos a través de la prueba Shapiro Wilk y posteriormente se corrió una prueba t para muestras pareadas ($p \leq 0.05$). Finalmente, un análisis de regresión múltiple fue llevado a cabo entre las diferencias en el puntaje en cada variable entre la evaluación 1 y la evaluación 2 (evaluación motora y neuropsicológica) y las siguientes variables independientes: sexo, edad en la evaluación 1 y escolaridad. El objetivo de este análisis fue explorar el grado en el cual el cambio en las puntuaciones está asociado a dichas variables independientes.

En la tercera parte del análisis estadístico se correlacionó la diferencia en el volumen de materia gris de cada paciente en las ROIs obtenidas, con la diferencia en sus puntajes correspondientes a la evaluación del deterioro motor y el desempeño cognitivo. Así, la diferencia en el volumen de materia gris de cada paciente en la ROI 1 se correlacionó con las diferencias en los puntajes obtenidos en las evaluaciones mencionadas. Por lo tanto, se llevaron a cabo 31 correlaciones correspondientes a las 31 ROIs que se obtuvieron. Para ello se usó un análisis de correlación de Pearson (bilateral), la significancia estadística fue considerada a $p < 0.05$. Este análisis fue realizado usando el paquete estadístico IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 24). Una vez que se obtuvieron los resultados de las correlaciones, los resultados para cada ROI se corrigieron mediante el método FDR (false discovery rate) utilizando un valor de $q= 0.01$ como el umbral por debajo del cual los resultados de la correlación se consideraron significativos.

Resultados

Datos clínicos

El rango de años de evolución de los síntomas de los pacientes que participaron en este estudio fue de 1 a 13 años; mientras que el rango en el número de repeticiones de CAG fue de 44 a 61 CAG. El rango en los puntajes de la prueba SARA para la primera evaluación fue de 7 a 21.5 puntos, mientras que en la segunda fue de 11.5 a 25 puntos. Los promedios de estas variables y su desviación estándar aparecen en la tabla 8.

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con SCA7

Años con los síntomas en la primera evaluación ± DE	**Número de repetidos CAG ± DE**	**Puntaje en SARA en la primera evaluación (2015) ± DE**	**Puntaje en SARA en la evaluación de seguimiento (2017) ± DE**
6.35 ± 3.15	49.14 ± 4.53	11.10 ± 3.83	14.5 ± 4.09

Aparece la media y la desviación estándar de cada característica. Abreviaturas. CAG. Citosina, adenina, guanina. SARA. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia. En la escala SARA un puntaje de 0 indica que no hay signos de ataxia, un puntaje de 1 o más indica la presencia de los mismos. Puntaje máximo en esta escala 40, indicando deterioro motor severo.

Evaluación de la progresión de la neurodegeneración durante dos años

Con el procedimiento descrito en la sección “Preprocesamiento de las imágenes y morfometría basada en voxeles (VBM)” se analizaron las imágenes de resonancia magnética de la evaluación 1 y de la evaluación 2 de los 14 pacientes, y mediante una prueba t de muestras pareadas se obtuvieron las regiones cerebrales con diferencias estadísticamente significativas en el volumen de materia gris entre ambas evaluaciones. La figura 10 corresponde al mapa paramétrico estadístico resultante del análisis anterior mostrando gráficamente y en diferentes cortes, las regiones cerebrales donde hay pérdida significativa de materia gris en la muestra de pacientes que participaron en este estudio. Los colores representan el valor de la t. Las regiones cerebrales donde el análisis estadístico arrojó una t mayor están coloreadas en amarillo y donde aquel arrojó una t menor están coloreadas en rojo indicando una diferencia menor en los promedios del volumen de materia gris para el grupo de pacientes en ambas evaluaciones. Las regiones donde se aprecian diferencias bilaterales son: corteza cingulada, giro parahipocampal derecho, giro frontal medio y superior derecho, subgiro derecho, giro temporal superior derecho, ínsula bilateral, caudado y putamen en ambos hemisferios y culmen cerebelar izquierdo.

Regiones con decremento progresivo significativo en el volumen de materia gris en el grupo SCA7

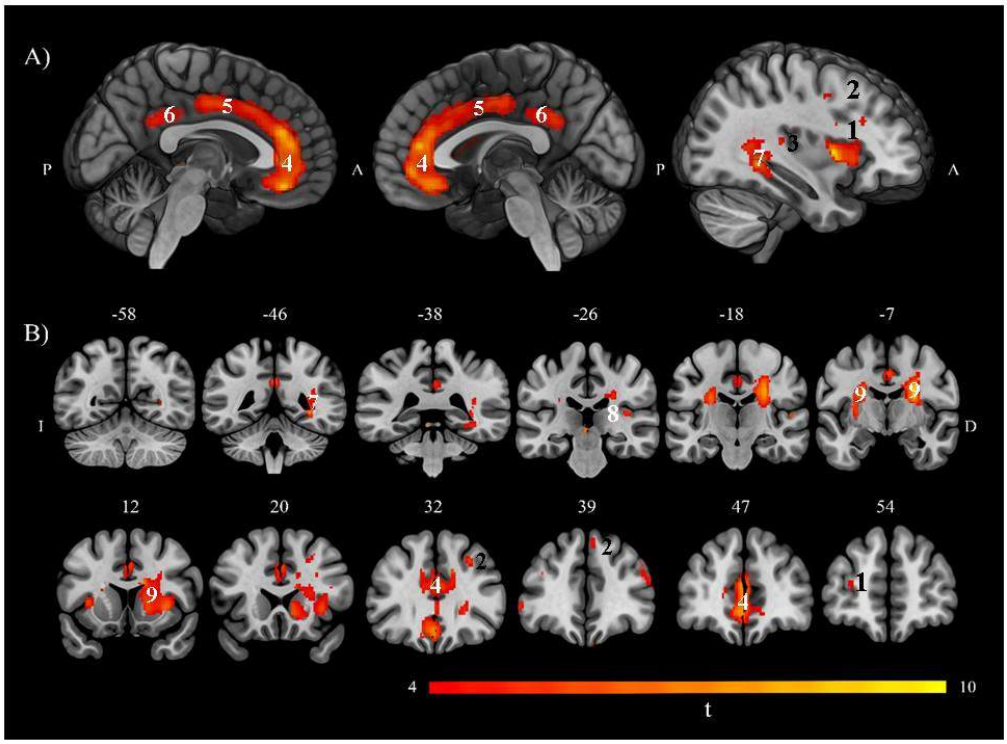


Figura 10. Regiones sagitales (A) y coronales (B) con disminución significativa en el volumen de materia gris en el grupo de pacientes SCA7 entre la primera evaluación y la segunda (1. Giro frontal medio, 2. Giro frontal superior, 3. Giro temporal superior, 4. Cíngulo anterior, 5. Cíngulo medio, 6. Cíngulo posterior, 7. Giro parahipocampal, 8. Ínsula, 9. Caudado y putamen). Los resultados se obtuvieron con VBM a través de una prueba t para muestras pareadas ($p<0.005$, corregida) y están montadas sobre el cerebro modelo del MNI. La barra de color representa el valor t, de tal forma que los colores rojos indican un valor menor respecto al color amarillo que representa un valor de t mayor. A) anterior, P) posterior, I) izquierdo, D) derecho.

Regiones como el giro frontal inferior bilateral, el giro parahipocampal, la ínsula y el cíngulo, ya habían sido previamente reportadas con atrofia cerebral en estudios de tipo transversal con pacientes SCA7, sugiriendo que estas áreas siguen deteriorando en el tiempo. Este fenómeno estaría ocurriendo como un efecto secundario al deterioro cerebelar que se observa en las primeras etapas de la enfermedad dadas sus eferencias hacia regiones anteriores de la corteza cerebral. Estos hallazgos contribuyen a la elabración de un perfil cognitivo en los pacientes con SCA7 donde las evidencias señalan la existencia de déficits fronto ejecutivos.

Para una descripción detallada y precisa de los voxeles cerebrales con diferencias máximas significativas en el volumen de materia gris en la prueba t pareada ($p< 0.005$, corregida) en los pacientes, en la tabla 10 se reporta su

localización anatómica obtenida de acuerdo al Atlas Talaraich, el área de Brodmann correspondiente a la región anatómica donde se localiza el voxel, las coordenadas en el espacio del MNI de los mismos, su valor t y *p* obtenidos como resultado de la prueba t pareada.

Tabla 9. Regiones neuroanatómicas que mostraron una variación significativa en el volumen de materia gris en el grupo SCA7 en un periodo de dos años

				Coordenadas en el MNI				
Área de Brodmann	**Hemisferio**	**Lóbulo**	**Localización anatómica**	**X**	**Y**	**Z**	**Valor t**	**Valor p**
	Cerebelo izquierdo		Lóbulo anterior. Culmen	-6	-40	-12	7.86	0.004
8	Derecho	Frontal	Giro frontal medio	28	30	40	6.07	0.001
			Giro frontal superior	28	22	48	4.15	0.0014
44, 45			Subgiro	42	22	18	4.96	0.0039
	Derecho	Temporal	Giro temporal superior	52	-20	6	6.02	0.004
31	Izquierdo	Límbico	Giro cingulado	0	-46	30	5.86	0.0012
31	Derecho	Límbico	Giro cingulado	6	-36	32	4.6	0.0019
32	Izquierdo	Límbico	Cíngulo anterior	-2	42	12	9.45	0.0001

32	Derecho	Límbico	Cíngulo anterior	6	36	20	6.9	0.0002
24			Giro cingulado	4	-12	42	5.41	0.0005
19			Giro parahipocampal	34	-46	-4	7.28	0.0009
	Izquierdo	Sublóbulo	Ínsula	-34	10	4	5.71	0.0028
13	Derecho	Sublóbulo	Ínsula	38	12	9	4.36	.0009
			Núcleo lentiforme. Putamen	30	2	10	7.75	.0002
			Caudado. Cuerpo del caudado.	22	-20	26	5.67	.0002
	Izquierdo	Sublóbulo.	Núcleo lentiforme. Putamen	-24	-1	15	5.51	.001
	Tallo cerebral izquierdo		Mesencéfalo	0	-26	0	7.12	0.0039

Las coordenadas se reportan de acuerdo al cerebro del MNI (Montreal Neurological Institute).

Los signos clínicos principalmente asociados al deterioro en estas regiones cerebrales son ataxia de la marcha y de las extremidades, falta de coordinación y défictis relacionados a problemas para la supresión/inhibición de estímulos instrusivos y distractores. No obstante, y a pesar de la atrofia en áreas relacionadas a la memoria y al almacenamiento de la información, los pacientes no presentaron problemas de memoria.

Análisis de las diferencias en el desempeño cognitivo y en el deterioro motor entre ambas evaluaciones

Los puntajes obtenidos por cada uno de los 14 pacientes en cada prueba de la evaluación neuropsicológica y del deterioro motor en ambas evaluaciones son reportados en las tablas 10, 11, 12 y 13. En cada tabla aparece el nombre de la prueba, la media de los puntajes ± la desviación estándar. Para tener una mejor visualización de los mismos, los 14 pacientes fueron agrupados por sexo (tabla10), edad (tabla 11) y escolaridad (tabla 12) y en cada tabla se presentan las medias de sus puntajes obtenidos en cada evaluación según la agrupación correspondiente. Mientras que en la tabla 13 aparecen las medias de los puntajes± la desviación estándar en ambas evaluaciones de todos los pacientes sin agrupación.

Tabla 10. Puntajes de los pacientes agrupados por sexo

En esta tabla se observan las medias de los puntajes del grupo de pacientes obtenidas en los componentes de las tareas de fluidez verbal, RAVLT, dígitos en orden inverso, MoCA, PATA y SARA. Los 14 pacientes se agruparon por sexo y los promedios de sus puntajes se reportan tanto para la primera como para la segunda evaluación.

Prueba	Sexo			
	Mujeres (n=5)		Hombres (n=9)	
	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 1	Evaluación 2
Fluidez Verbal Semántica				
Total palabras correctas	18.6 ± 3.20	18.2 ± 4.76	20.44 ± 2.74	17.55 ± 3.81
Número agrupaciones semánticas	2 ± 1	2.4 ± 1.14	3.55 ± 1.33	2.88 ± 1.45
Tamaño promedio de la agrupación	3.9 ± 2.40	2.21 ± .61	2.83 ± 1.65	2.88 ± .95
Número de saltos	14.8 ± 2.77	12.6 ± 4.03	15.11 ± 4.98	11.55 ± 5.68
Fluidez Verbal Fonológica				
Total palabras correctas	31.4 ± 9.83	30 ± 10.83	31 ± 10.23	34.33 ± 10.47
Número agrupaciones fonológicas	3.2 ± 1.30	2 ± 2	2.66 ± 2	3 ± 2.29
Tamaño promedio de la agrupación	2.49 ± 57	2.12 ± 1.25	2.24 ± 1.04	1.83 ± 1.08
Número de saltos	22.6 ± 11.71	24.2 ± 9.70	26.33 ± 13.75	28.66 ± 12.36
RAVLT-S				
Memoria inmediata	5.2 ± 2.04	5.8 ± 1.64	4.55 ± 1.58	5.11 ± 1.26
Tasa de aprendizaje	13.6 ± 7.12	16.6± 7.50	13.11 ± 9.43	20 ± 5.17
Interferencia proactiva	1.01 ± 0.29	0.676 ± 0.27	1.15 ± 0.75	0.83 ± 0.25
Interferencia retroactiva	0.78 ± 0.28	0.888 ± 0.30	0.76 ± 0.15	0.86 ± 0.08
Tasa de olvido	1.18 ± 0.46	1.014 ± 0.28	1.01 ± 0.23	1.03 ± 0.12
Memoria de reconocimeinto	18.2 ± 3.2	17.6 ± 7.05	15.11 ± 3.72	16. 88 ± 2.97
Dígitos en Orden Inverso	3 ± 1	2.6 ± 0.89	2.88 ± 0.78	2.66 ± 0.05
MoCA	17 ± 3.46	14 ± 3.53	16.33 ± 2.5	14 ± 2.82
PATA	21.3 ± 3.54	18.07 ± 4.05	27.44 ± 5.32	25.88 ± 4.8
SARA	10.9 ± 3.78	15.3 ± 3.88	11 ± 4.08	14.05 ± 4.36

Se muestran las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas por los participantes en cada prueba para la primera evaluación y para la segunda. Los pacientes aparecen agrupados por sexo.

Abreviaturas: RAVLT-S (Rey Auditory Verbal Learning Test- Spanish), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia).

Tabla 11. Puntajes de los pacientes agrupados por edad

En esta tabla se observan las medias de los puntajes del grupo de pacientes obtenidas en los componentes de las tareas de fluidez verbal, RAVLT, dígitos en orden inverso, MoCA, PATA y SARA. Los 14 pacientes se agruparon por edad y los promedios de sus puntajes se reportan tanto para la primera como para la segunda evaluación.

Prueba	Edad			
	Menos de 30 años (n=8)		Más de 30 años (n=6)	
	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 1	Evaluación 2
Fluidez Verbal Semántica				
Total palabras correctas	20.25 ± 2.49	18.38 ± 4.37	19.16 ± 3.60	16.16 ± 3.37
Número agrupaciones semánticas	2.63 ± 1.19	2.63 ± 1.06	3.5 ± 1.64	2.83 ± 1.72
Tamaño promedio de la agrupación	3.51 ± 2.18	2.83 ± .99	2.82 ± 1.65	2.40 ± .76
Número de saltos	15 ± 3.96	12.13 ± 5.84	15 ± 4.89	11.66 ± 4.17
Fluidez Verbal Fonológica				
Total palabras correctas	32.38 ± 5.71	33.13 ± 7.97	29.5 ± 13.92	32.33 ± 13.86
Número agrupaciones fonológicas	3.63 ± 1.60	3.13 ± 2.10	1.83 ± 1.47	2 ± 2.28
Tamaño promedio de la agrupación	2.74 ± 0.64	2.35 ± 1	1.79 ± .92	1.38 ± 1.08
Número de saltos	21.75 ± 8.28	24.63 ± 6.76	29.33 ± 16.91	30.33 ± 15.70
RAVLT-S				
Memoria inmediata	5.5 ± 1.41	5.62 ± 1.40	3.83 ± 1.72	5 ± 1.41
Tasa de aprendizaje	13.62 ± 9.62	18.75 ± 5.09	12.83 ± 7.31	18.83 ± 7.68
Interferencia proactiva	0.90 ± 0.23	0.76 ± 0.11	1.36 ± 0.88	0.80 ± 0.40
Interferencia retroactiva	0.83 ± 0.19	0.96 ± 0.12	0.68 ± 0.19	0.75 ± 0.18
Tasa de olvido	1.03 ± 0.15	0.97 ± 0.13	1.12 ± 0.49	1.10 ± 0.23
Memoria de reconocimeinto	17.63 ± 3.37	18.5 ± 3.46	14.33 ± 3.67	15.33 ± 5.54
Dígitos en Orden Inverso	2.87 ± 0.83	2.62 ± 0.74	3 ± 0.89	2.67 ± 0.52
MoCA	17.37 ± 2.06	14.37 ± 1.76	15.50 ± 3.39	13.5 ± 4.23
PATA	24.25 ± 4.23	22.25 ± 5.58	26.58 ± 7.13	24.75 ± 5.95
SARA	12.37 ± 4.58	16 ± 4.69	9 ± 1.68	12.5 ± 2.07

Se muestran las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas por los participantes en cada prueba para la primera evaluación y para la segunda. Los pacientes aparecen agrupados por edad.

Abreviaturas: RAVLT-S (Rey Auditory Verbal Learning Test- Spanish), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia).

Tabla 12. Puntajes de los pacientes agrupados por escolaridad

En la siguiente tabla se observan las medias de los puntajes del grupo de pacientes obtenidas en los componentes de las tareas de fluidez verbal, RAVLT, dígitos en orden inverso, MoCA, PATA y SARA. Los 14 pacientes se agruparon por escolaridad y los promedios de sus puntajes se reportan tanto para la primera como para la segunda evaluación.

Prueba	Escolaridad			
	Menos de 9 años (n=9)		Más de 9 años (n=5)	
	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 1	Evaluación 2
Fluidez Verbal Semántica				
Total palabras correctas	19.33 ± 2.78	16.44 ± 4.06	20.06 ± 3.36	19.2 ± 3.56
Número agrupaciones semánticas	3 ± 1.41	2.33 ± 1	3 ± 1.58	3.4 ± 1.67
Tamaño promedio de la agrupación	2.83 ± 1.26	2.44 ± .69	3.9 ±2.83	3 ± 1.17
Número de saltos	14.44 ± 3.64	12.44 ± 4.24	16 ± 5.38	11 ± 6.63
Fluidez Verbal Fonológica				
Total palabras correctas	29.77 ± 10.53	31.66 ± 10.52	33.6 ± 8.53	34.8 ± 11.07
Número agrupaciones fonológicas	3 ± 1.5	2.66 ± 2.44	2.6 ± 2.30	2.6 ± 1.81
Tamaño promedio de la agrupación	2.49 ± .62	1.99 ± 1.19	2.04 ± 1.26	1.82 ± 1.05
Número de saltos	23.44 ± 10.32	25.55 ± 9.79	27.8 ± 17.28	29.8 ± 14.48
RAVLT-S				
Memoria inmediata	4.22 ± 1.85	5.11 ± 1.45	5.8 ± 0.83	5.8 ± 1.30
Tasa de aprendizaje	15.66 ± 7.66	20.22 ± 6.68	9 ± 8.71	16.2 ± 4.08
Interferencia proactiva	1.30 ± 0.68	0.79 ± 0.32	0.74 ± 0.20	0.75 ± 0.7
Interferencia retroactiva	0.79 ± 0.21	0.86 ± 0.22	0.73 ± 0.19	0.88 ± 0.7
Tasa de olvido	1.03 ± 0.39	1.02 ± 0.22	1.12 ± 0.20	1.03 ± 0.11
Memoria de reconocimeinto	16.33 ± 4	17.22 ± 5.09	16 ± 3.74	17 ± 4
Dígitos en Orden Inverso	3 ± 0.70	2.66 ± 0.70	2.8 ± 1.09	2.6 ± 0.54
MoCA	16 ± 2.78	13.33 ± 3.08	17.6 ± 2.70	15.12 ± 2.58
PATA	24.5 ± 4.64	23.11 ± 4.86	26.6 ± 6.50	23.7 ± 7.51
SARA	11 ± 4.1	14.33 ± 4.39	10.8 ± 3.7	14.8 ± 3.94

Se muestran las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas por los participantes en cada prueba para la primera evaluación y para la segunda. Los pacientes aparecen agrupados por escolaridad.

Abreviaturas: RAVLT-S (Rey Auditory Verbal Learning Test- Spanish), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia).

Tabla 13. Puntajes de los pacientes sin agrupación

Finalmente, en la tabla que aparece a continuación se observan las medias de los puntajes del grupo de pacientes obtenidos en los componentes de las tareas de fluidez verbal, RAVLT, dígitos en orden inverso, MoCA, PATA y SARA. Los 14 pacientes no se agruparon bajo ningún criterio y los promedios de sus puntajes se reportan tanto para la primera como para la segunda evaluación.

Prueba	**Todos (n=14)**	
	Evaluación 1	**Evaluación 2**
Fluidez Verbal Semántica		
Total palabras correctas	19.78 ± 2.93	17.42 ± 3.99
Número agrupaciones semánticas	3 ± 1.41	2.71 ± 1.32
Tamaño promedio de la agrupación	3.21 ± 1.93	2.64 ± .89
Número de saltos	15 ± 4.20	11.92 ± 5.01
Fluidez Verbal Fonológica		
Total palabras correctas	31.14 ± 9.71	32.78 ± 10.40
Número agrupaciones fonológicas	2.85 ± 1.74	2.64 ± 2.16
Tamaño promedio de la agrupación	2.33 ± .88	1.93 ± 1.11
Número de saltos	25 ± 12.73	27.07 ± 11.31
RAVLT-S		
Memoria inmediata	4.78 ± 1.71	5.35 ± 1.39
Tasa de aprendizaje	13.28 ± 8.39	18.78 ± 6.05
Interferencia proactiva	1.10 ± 0.61	0.78 ± 0.26
Interferencia retroactiva	0.77 ± 0.19	0.87 ± 0.18
Tasa de olvido	1.07 ± 0.33	1.02 ± 0.18
Memoria de reconocimeinto	16.21 ± 3.76	17.14 ± 4.57
Dígitos en Orden Inverso	2.92 ± 0.82	2.64 ± 0.63
MoCA	16.57 ± 2.76	14 ± 2.96
PATA	25.25 ± 5.53	23.32 ± 5.65
SARA	10.8 ± 3.71	14.8 ± 3.94

Se muestran las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas por los participantes en cada prueba para la primera evaluación y para la segunda.

Abreviaturas: RAVLT-S (Rey Auditory Verbal Learning Test- Spanish), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia).

Aunque en algunas pruebas se encontraron puntajes más bajos en la segunda evaluación indicando un deterioro en el desempeño cognitivo del paciente, en algunas otras como la prueba RAVLT el desempeño de los pacientes fue mejor en la segunda evaluación, posiblemente indicando el efecto de algunas estrategias de recuperación de la información por parte de los pacientes.

No obstante, para determinar si había significancia estadística en estas diferencias se realizó un análisis con una prueba t para muestras pareadas. En la siguiente sección aparecen los resultados de este análisis.

Una vez que se obtuvieron los resultados de cada prueba de la evaluación neuropsicológica así como de la evaluación del deterioro motor en ambas evaluaciones, se compararon entre sí mediante una prueba t de muestras pareadas ($p \leq 0.05$) y posteriormente, se hizo un análisis de regresión múltiple para determinar si la edad, la escolaridad y el sexo de los pacientes, estaban asociadas al deterioro cognitivo y motor.

La prueba t arrojó diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la segunda evaluación en el número total de palabras correctas generadas y en el número de saltos en la prueba de fluidez verbal semántica; así como en la tasa de aprendizaje en la prueba RAVLT; en el puntaje total de la prueba MoCA, en la prueba PATA y en la escala SARA (tabla 15). Mientras que el análisis de regresión no arrojó ninguna asociación significativa entre el cambio en el puntaje de las variables de las evaluaciones que se aplicaron con las variables demográficas de edad, sexo y escolaridad en los pacientes (tabla 15). Con este análisis se descartó la influencia de estas variables extrañas sobre el deterioro cognitivo en los pacientes, atribuyendo el cambio en el puntaje en las pruebas a déficits provocados por la atrofia de las regiones cerebrales en los pacientes y que están directamente asociadas a las tareas que se evaluaron.

En la tabla 15 aparecen los resultados de ambas pruebas.

Tabla 14. Resultados de la prueba t de muestras pareadas entre el grupo SCA7 y del análisis de regresión

En esta tabla se muestra una lista de los componentes de las pruebas que se aplicaron a los pacientes (neuropsicológicas y motoras), el valor de la t, su significancia y el coeficiente R2 ajustado con su significancia, obtenido a través del análisis de regresión múltiple.

Prueba	Variable	Prueba t muestras pareadas		Análisis de regresión múltiple	
		Valor t	Nivel de significancia	R^2 ajustado	Significancia
Fluidez verbal semántica	Total de palabras correctas	2.242	**0.04***	-0.162	0.759
	Número deagrupaciones	0.718	0.480	0.041	0.364
	Tamaño promedio de la agrupación	1.102	0.290	0.026	0.388
	Número de saltos	2.703	**0.018***	-0.228	0.896
Fluidez verbal fonológica	Total de palabras correctas	-0.729	0.479	-0.167	0.77
	Número de agrupaciones	0.434	0.671	0.179	0.187
	Tamaño promedio de la agrupación	1.713	0.110	-0.194	0.827
	Número de saltos	-1.340	0.203	-0.23	0.901
RAVL-T	Memoria inmediata	-1.472	0.165	-0.123	0.674
	Tasa de aprendizaje	-3.367	**0.005***	-0.143	0.718
	Interferencia proactiva	1.598	0.134	-0.041	0.507
	Interferencia retroactiva	-2.096	0.056	-0.295	0.998
	Tasa de olvido	0.674	0.512	-0.003	0.437
	Memoria de reconocimiento	-0.981	0.344	0.034	0.376
MoCA	Puntaje total	4.105	**0.001***	-0.253	0.944
Dígitos en orden inverso	Puntaje total	1.749	0.104	-0.216	0.873
PATA	Puntaje total	2.883	**0.012***	0.009	0.418
SARA	Puntaj total	-6.901	**0.0000114***	0.14	0.228

Los valores significativos de *p* se resaltan en negritas *. Abreviaturas. RAVLT-S (Rey Auditory Verbal Learning Test- Spanish), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia).

El deterioro motor progresivo es uno de los síntomas clínicos mejor descritos en SCA7 dado el deterioro cerebelar característico de esta población y la participación de esta estructura en la coordinación motora y el equilibrio. Sin embargo, la caracterización del perfil cognitivo en estos pacientes se encuentra en una etapa incipiente y estos hallazgos contribuyen al conocimiento de las funciones cognitivas dañadas y las preservadas. En estudios anteriores ya se habían descrito déficits en los siguientes componentes de la prueba RAVLT: memoria inmediata, tasa de aprendizaje, interferencia proactiva y memoria de reconocimiento; así mismo en la prueba PATA. Con respecto a la tarea de fluidez verbal semántica se encontraron déficits en el número de agrupaciones generadas pues los pacientes dijeron un menor número de agrupaciones en la segunda evaluación sugiriendo déficitis fronto ejecutivos relacionados a la supresión de la información irrelevante para la tarea.

Correlación entre la progresión de la neurodegeneración y el deterioro conductual

En esta sección se presentan los resultados correspondientes a las correlaciones realizadas entre cada una de las 31 ROI´s [obtenidas a partir del mapa paramétrico estadístico reportado en la figura 10 con el procedimiento descrito en la parte final de la sección "Preprocesamiento de las imágenes y Morfometría Basada en Voxeles (VBM)"] y el cambio en los puntajes entre ambas evaluaciones del desempeño cognitivo y del deterioro motor. Para cada tabla, se muestran los valores de *r* y *p* resultante de la correlación entre la ROI y la variable cognitiva.

Tabla 15. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en la tarea de fluidez verbal

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la variación en el total de palabras correctas en la tarea de fluidez semántica y el cambio en el volumen de materia gris en la ROI correspondiente a la ínsula y putamen y al caudado derecho. Otra correlación que se encontró fue entre la variación en el tamaño promedio del cluster en fluidez semántica y la variación en el volumen de materia gris en la ROI correspondiente al putamen izquierdo; así como en la variación en el total de palabras correctas en la tarea de fluidez fonológica y la variación en el volumen de materia gris en la ROI correspondiente al giro frontal medial izquierdo. Una correlación más fue encontrada entre la variación en el número de agrupaciones en la tarea de fluidez fonológica y entre la diferencia en el volumen de materia gris del área 32 de Brodmann (permaneció significativa después de la corrección con el método FDR). Mientras que la variación en el número de saltos en la tarea de fluidez fonológica correlaciónó con la diferencia en el volumen de materia gris en las ROIs correspondientes a giro frontal medial izquierdo, giro cingulado izquierdo, giro frontal medial izquierdo y área 41 de Brodmann.

	FLUIDEZ VERBAL															
	FSTC		**FSNA**		**FSTPC**		**FSNS**		**FFTC**		**FFNA**		**FFTPC**		**FFNS**	
Localización anatómica de la ROI de acuerdo al MNI	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***
Giro frontal medial izquierdo	0.468	0.091	0.245	0.399	-0.371	0.192	0.329	0.250	**´-.675****	**0.008**	-0.103	0.726	0.275	0.341	**´-.732****	**0.003**
Giro cingulado izquierdo	-0.016	0.957	0.193	0.509	-0.171	0.558	-0.211	0.470	-0.496	0.071	-0.060	0.839	-0.064	0.828	**´-.541***	**0.046**
Giro frontal superior izquierdo	0.063	0.831	-0.012	0.968	0.222	0.445	0.052	0.861	-0.309	0.283	0.266	0.358	-0.172	0.557	-0.440	0.115
Culmen. Cerebelo izquierdo	-0.091	0.757	-0.235	0.419	0.063	0.830	0.050	0.865	0.265	0.360	-0.048	0.871	0.168	0.566	0.021	0.943
Giro frontal medial izquierdo	-0.080	0.786	-0.016	0.955	-0.243	0.403	0.107	0.716	-0.416	0.139	0.103	0.726	-0.222	0.445	**´-.536***	**0.048**
Giro frontal superior izquierdo	0.054	0.856	-0.017	0.953	0.253	0.384	0.031	0.916	-0.291	0.312	0.280	0.333	-0.158	0.588	-0.435	0.120
Área de Brodmann 44/45. Derecho	0.081	0.784	-0.178	0.542	0.435	0.120	0.287	0.319	0.054	0.854	0.471	0.089	0.136	0.643	-0.222	0.446
Giro frontal superior izquierdo	0.101	0.731	-0.001	0.998	0.265	0.361	0.059	0.840	-0.276	0.339	0.273	0.344	-0.116	0.694	-0.438	0.117
Caudado izquierdo	-0.416	0.139	0.128	0.664	-0.001	0.997	-0.242	0.404	-0.232	0.424	0.102	0.728	0.460	0.098	-0.303	0.293
Área 41 de Brodmann. Giro temporal superior derecho	0.154	0.599	-0.126	0.669	0.132	0.652	-0.136	0.644	-0.418	0.137	0.007	0.980	0.167	0.567	**´-0.573***	**0.032**
Tallo cerebral izquierdo	0.187	0.523	-0.133	0.651	-0.143	0.626	0.489	0.076	0.012	0.967	-0.159	0.587	0.372	0.190	-0.080	0.785
Área 8 de Brodmann. Giro frontal medio derecho	0.053	0.858	-0.080	0.786	0.219	0.452	0.083	0.778	-0.303	0.292	0.264	0.363	-0.129	0.660	-0.389	0.169
Área 23 y 31 de Brodmann. Cíngulo izquierdo	0.143	0.625	-0.191	0.513	0.329	0.251	0.157	0.591	0.483	0.080	0.482	0.081	0.057	0.846	0.356	0.212
Área 19 y 37 de Brodmann. Giro parahipocampal derecho	-0.100	0.733	0.197	0.499	0.146	0.618	-0.239	0.411	-0.056	0.848	0.027	0.928	-0.072	0.806	-0.090	0.760
Subgiro frontal izquierdo	0.050	0.866	-0.420	0.135	0.510	0.062	0.058	0.845	0.388	0.170	0.385	0.174	0.208	0.475	0.050	0.867
Subgiro frontal derecho	0.331	0.247	-0.120	0.683	0.032	0.914	0.211	0.470	0.041	0.890	-0.052	0.860	0.358	0.209	-0.191	0.512
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	-0.143	0.626	-0.134	0.647	0.102	0.730	-0.084	0.776	-0.096	0.743	0.499	0.070	0.468	0.092	-0.488	0.076
Ínsula/ putamen derecho	**´.544***	**0.044**	-0.099	0.736	0.381	0.179	0.283	0.327	0.031	0.916	0.187	0.522	0.256	0.377	-0.161	0.583
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior derecho	0.188	0.520	0.061	0.835	-0.131	0.655	0.092	0.756	-0.394	0.164	0.070	0.811	0.066	0.823	-0.420	0.135
Caudado derecho	**0.612***	**0.020**	-0.127	0.665	0.220	0.451	0.382	0.178	0.112	0.704	0.095	0.747	0.031	0.916	0.056	0.850
Área 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	-0.158	0.589	-0.360	0.206	-0.033	0.912	0.103	0.726	0.056	0.850	**0.643***	**0.013**	0.367	0.197	-0.385	0.175
Área 32 d e Brodmann. Cíngulo anterior derecho	0.014	0.962	-0.151	0.607	-0.336	0.241	0.018	0.951	-0.201	0.491	0.121	0.681	-0.119	0.686	-0.193	0.509
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	0.372	0.190	0.081	0.783	-0.303	0.292	0.405	0.150	0.063	0.830	0.022	0.940	-0.034	0.909	0.209	0.473
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado derecho	0.260	0.369	0.065	0.827	-0.281	0.331	0.363	0.202	0.151	0.606	0.286	0.321	-0.107	0.715	0.295	0.306
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	0.170	0.561	-0.215	0.460	0.312	0.278	0.107	0.715	0.361	0.205	0.583*	0.029	0.064	0.829	0.205	0.483
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado derecho	0.314	0.275	-0.231	0.428	0.282	0.328	0.406	0.150	0.294	0.308	0.415	0.140	0.164	0.576	0.248	0.392
Ínsula izquierda	0.256	0.378	-0.116	0.693	0.359	0.207	0.188	0.519	0.398	0.159	0.455	0.102	0.224	0.442	0.223	0.444
Área 13 de Brodmann. Ínsula derecha	0.014	0.962	-0.090	0.761	0.448	0.108	-0.031	0.917	-0.014	0.963	0.479	0.083	0.153	0.602	-0.265	0.360
Putamen derecho	0.135	0.645	-0.252	0.384	0.524	0.054	0.140	0.632	0.144	0.624	0.011	0.970	0.166	0.570	-0.117	0.689
Cuerpo del caudado derecho	0.520	0.057	0.017	0.954	0.199	0.496	0.414	0.141	-0.249	0.390	0.025	0.932	0.093	0.753	-0.259	0.372
Putamen izquierdo	0.089	0.761	-0.317	0.269	**0.733****	**0.003**	0.082	0.781	0.333	0.333	0.192	0.510	-0.054	0.854	0.212	0.466

Los valores significativos de *r* se resaltan en negritas. *significancia p <0.05, **significancia p< 0.01. En color rojo aparece la correlación que permaneció significativa después de la corrección con el método FDR Abreviaturas FSTC fluidez semántica total de palabras correctas, FSNA fluidez semántica número de agrupaciones, FSTPC fluidez semántica tamaño promedio de la agrupación, FSNS fluidez semántica número de saltos, FFTC fluidez fonológica total de palabras correctas, FFNA fluidez fonológica número de agrupaciones, FFTPC fluidez fonológica tamaño promedio de la agrupación, FFNS fluidez fonológica número de saltos.

Tabla 16. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en la prueba RAVLT

La diferencia en el puntaje correspondiente a la tasa de aprendizaje correlacionó significativamente con el cambio en el volumen de materia gris en las ROI correspondientes a las áreas 41 de Brodmann, 24 y 32 en el cíngulo anterior derecho, y en el caudado derecho. Otra correlación significativa fue observada en la diferencia en el puntaje correspondiente a la interferencia proactiva y la variación en el volumen de materia gris correspondiente a las ROIs de las áreas 24 y 32 de Brodmann en el cíngulo anterior izquierdo y la correspondiente a la ínsula/putamen derecho. La variación en el puntaje tasa de olvido también correlacionó significativamente con la variación en el volumen de materia gris en las ROIs correspondientes a las áreas 44 y 45 de Brodmann, caudado derecho y área 31 de Brodmann en el cíngulo izquierdo. Mientras que la diferencia en el puntaje correspondiente a memoria de reconocimiento corelacionó significativamente con la diferencia en el volumen de materia gris en las siguientes ROIs: giro frontal superior izquierdo, giro parahipocampal derecho, ínsula/ putamen derecho, caudado derecho e ínsula derecha. Ninguna de las correlaciones permaneció significativa después de aplicar la corrección con el método FDR.

	RAVLT											
	MI		**TA**		**IP**		**IR**		**TO**		**MR**	
Localización anatómica de la ROI de acuerdo al MNI	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***
Giro frontal medial izquierdo	-0.269	0.353	0.301	0.295	0.446	0.110	0.434	0.121	-0.128	0.663	0.281	0.330
Giro cingulado izquierdo	-0.065	0.825	0.456	0.102	0.235	0.419	0.328	0.252	-0.081	0.782	0.200	0.493
Giro frontal superior izquierdo	-0.115	0.694	0.394	0.163	0.122	0.679	0.306	0.288	0.239	0.411	**.558***	**0.038**
Culmen. Cerebelo izquierdo	0.254	0.380	-0.239	0.410	0.298	0.302	-0.358	0.208	0.133	0.649	0.245	0.399
Giro frontal medial izquierdo	0.252	0.385	0.061	0.835	0.061	0.835	0.091	0.757	0.174	0.553	0.221	0.448
Giro frontal superior izquierdo	-0.132	0.654	0.407	0.148	0.134	0.647	0.311	0.279	0.237	0.416	**.570***	**0.033**
Área de Brodmann 44/45. Derecho	0.048	0.870	0.228	0.433	-0.065	0.826	-0.025	0.932	**.550***	**0.042**	0.404	0.152
Giro frontal superior izquierdo	-0.137	0.639	0.413	0.142	0.202	0.488	0.279	0.333	0.269	0.353	**.632***	**0.015**
Caudado izquierdo	-0.080	0.785	-0.067	0.820	0.096	0.744	0.326	0.255	-0.324	0.258	-0.260	0.369
Área 41 de Brodmann. Giro temporal superior derecho	-0.519	0.057	**.611***	**0.020**	0.358	0.209	0.273	0.344	0.060	0.840	0.052	0.860
Tallo cerebral izquierdo	0.203	0.487	-0.077	0.793	0.041	0.889	-0.263	0.364	0.017	0.955	0.036	0.902
Área 8 de Brodmann. Giro frontal medio derecho	-0.115	0.696	0.435	0.120	-0.066	0.823	0.186	0.525	0.431	0.124	0.216	0.459
Área 23 y 31 de Brodmann. Cíngulo izquierdo	0.055	0.851	0.098	0.738	0.001	0.998	-0.484	0.080	0.519	0.057	0.328	0.252
Área 19 y 37 de Brodmann. Giro parahipocampal derecho	0.088	0.764	0.136	0.642	0.301	0.295	0.039	0.894	0.137	0.641	**.550***	**0.041**
Subgiro frontal izquierdo	-0.037	0.901	0.385	0.174	0.126	0.667	-0.334	0.243	0.460	0.098	0.396	0.161
Subgiro frontal derecho	-0.024	0.934	0.264	0.361	0.334	0.243	-0.120	0.683	0.085	0.772	0.376	0.186
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	-0.145	0.620	0.299	0.298	**.539***	**0.047**	0.244	0.401	0.010	0.974	0.406	0.150
Ínsula/ putamen derecho	-0.401	0.155	0.482	0.081	**.560***	**0.037**	-0.081	0.783	0.514	0.060	**.713****	**0.004**
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior derecho	-0.155	0.596	**.558***	**0.038**	0.397	0.160	0.269	0.352	0.141	0.631	0.464	0.094
Caudado derecho	-0.214	0.463	0.383	0.176	0.338	0.237	-0.313	0.275	**.643***	**0.013**	**.584***	**0.028**
Área 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	0.055	0.853	0.128	0.663	0.280	0.332	0.078	0.792	0.020	0.946	0.256	0.378
Área 32 d e Brodmann. Cíngulo anterior derecho	-0.026	0.931	0.341	0.232	0.221	0.447	0.149	0.611	-0.096	0.745	0.233	0.423
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	0.139	0.637	0.016	0.958	-0.053	0.858	-0.345	0.227	0.152	0.603	0.078	0.078
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado derecho	0.183	0.531	-0.086	0.769	-0.088	0.764	-0.216	0.459	0.206	0.480	0.190	0.515
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	-0.145	0.622	0.127	0.665	0.225	0.439	-0.386	0.173	**.575***	**0.031**	0.368	0.195
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado derecho	-0.142	0.629	0.241	0.407	-0.165	0.572	-0.263	0.364	0.343	0.230	0.185	0.526
Ínsula izquierda	-0.092	0.755	0.187	0.523	0.054	0.854	-0.327	0.254	0.382	0.178	0.312	0.278
Área 13 de Brodmann. Ínsula derecha	-0.252	0.385	0.431	0.124	0.380	0.180	0.151	0.607	0.429	0.126	**.563***	**0.036**
Putamen derecho	-0.067	0.820	0.234	0.421	0.071	0.809	-0.165	0.574	0.287	0.320	0.383	0.176
Cuerpo del caudado derecho	-0.285	0.323	**.572***	**0.033**	0.354	0.214	0.149	0.610	0.404	0.152	**0.729**	**0.003**
Putamen izquierdo	-0.117	0.689	0.360	0.207	-0.273	0.344	-0.282	0.329	0.510	0.063	0.243	0.403

Los valores significativos de *r* se resaltan en negritas. * significancia p <0.05, ** significancia p< 0.01. Abreviaturas MI memoria inmediata, TA tasa de aprendizaje, IP interferencia proactiva, IR interferencia retroactiva, TO tasa de olvido, MR memoria de reconocimiento.

Tabla 17. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en las pruebas MoCA y PATA

La diferencia en el puntaje de la prueba PATA estuvo significativamente asociado con la diferencia en el volumen de materia gris en la ROI correspondiente al área 31 de Brodmann en el giro cingulado izquierdo. No resultó significativa después de la corrección con el método FDR.

	MoCA		**PATA**	
Localización anatómica de la ROI de acuerdo al MNI	***r***	***p***	***r***	***p***
Giro frontal medial izquierdo	0.400	0.157	-0.205	0.482
Giro cingulado izquierdo	0.022	0.942	-0.385	0.174
Giro frontal superior izquierdo	-0.021	0.942	-0.458	0.100
Culmen. Cerebelo izquierdo	0.364	0.200	0.501	0.068
Giro frontal medial izquierdo	0.327	0.254	-0.287	0.319
Giro frontal superior izquierdo	-0.036	0.902	-0.453	0.104
Área de Brodmann 44/45. Derecho	0.204	0.484	-0.023	0.937
Giro frontal superior izquierdo	-0.010	0.972	-0.444	0.112
Caudado izquierdo	-0.149	0.612	0.369	0.194
Área 41 de Brodmann. Giro temporal superior derecho	0.215	0.461	-0.328	0.252
Tallo cerebral izquierdo	0.156	0.594	0.432	0.123
Área 8 de Brodmann. Giro frontal medio derecho	0.151	0.607	-0.357	0.210
Área 23 y 31 de Brodmann. Cíngulo izquierdo	-0.173	0.555	-0.386	0.173
Área 19 y 37 de Brodmann. Giro parahipocampal derecho	-0.157	0.592	-0.145	0.620
Subgiro frontal izquierdo	0.050	0.866	-0.019	0.950
Subgiro frontal derecho	0.340	0.234	0.239	0.410
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	0.196	0.502	0.078	0.790
Ínsula/ putamen derecho	0.237	0.415	-0.226	0.437
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior derecho	0.102	0.727	-0.218	0.454
Caudado derecho	0.284	0.325	-0.313	0.276
Área 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	0.318	0.268	0.082	0.780
Área 32 d e Brodmann. Cíngulo anterior derecho	0.010	0.974	-0.255	0.378
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	-0.169	0.563	-0.460	0.098
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado derecho	-0.107	0.715	-0.378	0.183
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	-0.011	0.970	**-.535***	**0.049**
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado derecho	-0.290	0.314	-0.371	0.191
Ínsula izquierda	-0.176	0.547	-0.371	0.191
Área 13 de Brodmann. Ínsula derecha	0.043	0.883	-0.212	0.468
Putamen derecho	0.066	0.821	0.143	0.626
Cuerpo del caudado derecho	0.068	0.817	-0.187	0.521
Putamen izquierdo	-0.277	0.337	-0.190	0.515

Los valores significativos de *r* se resaltan en negritas. * significancia p <0.05, ** significancia p< 0.01. Abreviaturas MoCA Montreal Cognitive Assessment y PATA.

Tabla 18. Resultados de la correlación entre el volumen cerebral y los puntajes en la prueba SARA

Asociaciones significativas fueron encontradas entre la variación en el puntaje referente a alteraciones del discurso y la variación en el volumen de materia gris en las ROIs correspondientes a las siguientes áreas neuroanatómicas: giro frontal superior izquierdo, áreas 44 y 45 de Brodmann, área 31 de Brodmann en el cíngulo derecho, caudado derecho y putamen izquierdo. Mientras que la variación en el puntaje correspondiente a movimientos rápidos y alternativos de la mano izquierda correlacionó significativamente con la variación en el volumen de materia gris de la ROI correspondiente al putamen derecho. La variación en el puntaje movimientos rápidos y alternativos de la mano derecha correlacionó significativamente con la variación en el volumen de materia gris en la ROI correspondiente al área 32 de Brodmann en el cíngulo anterior izquierdo y la del putamen derecho. La variación en el puntaje correspondiente a la prueba talón espinilla del lado derecho mostró asociaciones significativas con la ROI correspondiente al giro parahipocampal derecho. Mientras que la variación en el puntaje total de la prueba SARA correlacionó significativamente con las ROIs siguientes: área 8 de Brodmann en el giro frontal medio derecho (permaneció significativa después de la corrección con el método FDR) y giro parahipocampal dercho.

SARA																		
	MARCHA		POSTURA		SEDESTACIÓN		ALTERACIONES DEL DISCURSO		MOVIMIENTOS RÁPIDOS Y ALTERNATIVOS DE LA MANO IZQUIERDA		MOVIMIENTOS RÁPIDOS Y ALTERNATIVOS DE LA MANO DERECHA		PRUEBA TALÓN ESPINILLA IZQUIERDO		PRUEBA TALÓN ESPINILLA DERECHO		SARA TOTAL	
Localización anatómica de la ROI de acuerdo al MNI	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***
Giro frontal medial izquierdo	0.025	0.934	0.248	0.392	0.145	0.620	-0.243	0.402	-0.009	0.977	0.098	0.740	-0.078	0.790	0.240	0.409	0.092	0.753
Giro cingulado izquierdo	0.146	0.618	0.366	0.199	-0.005	0.986	0.001	0.997	-0.082	0.780	-0.229	0.430	-0.306	0.288	0.156	0.595	0.035	0.906
Giro frontal superior izquierdo	-0.161	0.581	0.266	0.358	0.038	0.898	-0.530	0.051	0.166	0.571	0.090	0.758	-0.127	0.666	0.045	0.879	-0.069	0.815
Culmen. Cerebelo izquierdo	0.426	0.128	-0.253	0.383	0.347	0.225	0.384	0.176	0.143	0.625	0.149	0.610	0.130	0.658	0.204	0.485	0.380	0.180
Giro frontal medial izquierdo	-0.032	0.915	-0.098	0.738	-0.122	0.677	0.010	0.972	-0.244	0.400	-0.445	0.111	-0.125	0.670	-0.125	0.670	-0.314	0.275
Giro frontal superior izquierdo	-0.149	0.612	0.285	0.323	0.062	0.832	**-.539***	**0.047**	0.179	0.540	0.107	0.715	-0.134	0.649	0.054	0.856	-0.046	0.876
Área de Brodmann 44/45. Derecho	-0.296	0.304	-0.032	0.914	0.353	0.216	**-.588***	**0.027**	-0.130	0.659	-0.280	0.333	-0.289	0.316	-0.476	0.085	-0.403	0.153
Giro frontal superior izquierdo	-0.061	0.836	0.313	0.276	0.112	0.703	-0.520	0.057	0.240	0.408	0.154	0.600	-0.143	0.625	0.107	0.715	0.042	0.886
Caudado izquierdo	0.121	0.680	0.254	0.380	0.275	0.342	0.203	0.487	-0.370	-0.370	0.002	0.994	-0.276	0.340	0.103	0.726	0.128	0.664
Área 41 de Brodmann. Giro temporal superior derecho	-0.172	0.556	0.445	0.111	0.095	0.747	-0.181	0.535	-0.097	0.742	-0.168	0.565	-0.511	0.062	-0.184	0.530	-0.162	0.579
Tallo cerebral izquierdo	0.290	0.315	-0.207	0.477	0.063	0.831	0.007	0.980	0.210	0.470	0.205	0.482	0.086	0.769	-0.084	0.774	0.137	0.640
Área 8 de Brodmann. Giro frontal medio derecho	-0.506	0.065	0.173	0.555	-0.003	0.991	-0.468	0.091	-0.293	0.309	-0.505	0.065	-0.496	0.071	-0.519	0.057	**.628***	**0.016**
Área 23 y 31 de Brodmann. Cíngulo izquierdo	0.237	0.415	0.028	0.925	-0.005	0.986	-0.144	0.624	0.223	0.444	0.001	0.997	0.125	0.669	0.210	0.471	0.137	0.640
Área 19 y 37 de Brodmann. Giro parahipocampal derecho	0.432	0.123	0.332	0.247	0.212	0.466	0.163	0.577	0.332	0.247	0.445	0.111	0.014	0.961	**.782****	**0.001**	**.660***	**0.010**
Subgiro frontal izquierdo	0.096	0.744	0.043	0.883	0.305	0.289	-0.286	0.321	0.156	0.595	-0.075	0.800	-0.125	0.669	-0.125	0.670	0.010	0.974

Tabla 18. Segunda parte

	MARCHA		POSTURA		SEDESTACIÓN		ALTERACIONES DEL DISCURSO		MOVIMIENTOS RÁPIDOS Y ALTERNATIVOS DE LA MANO IZQUIERDA		MOVIMIENTOS RÁPIDOS Y ALTERNATIVOS DE LA MANO DERECHA		PRUEBA TALÓN ESPINILLA IZQUIERDO		PRUEBA TALÓN ESPINILLA DERECHO		SARA TOTAL	
Localización anatómica de la ROI de acuerdo al MNI	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***	***r***	***p***
Subgiro frontal derecho	0.227	0.434	-0.032	0.915	0.434	0.121	-0.104	0.725	0.223	0.443	0.286	0.321	0.141	0.632	0.324	0.258	0.353	0.215
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	0.264	0.361	0.270	0.351	0.481	0.082	-0.110	0.708	-0.307	0.286	-0.362	0.203	-0.227	0.436	0.102	0.728	0.082	0.780
Ínsula/ putamen derecho	0.136	0.643	0.391	0.167	0.349	0.221	-0.391	0.167	0.427	0.128	0.284	0.325	-0.225	0.439	0.197	0.499	0.305	0.288
Área 24 y 32 de Brodmann. Cíngulo anterior derecho	-0.001	0.997	0.388	0.170	0.002	0.994	-0.214	0.462	-0.117	0.690	-0.343	0.230	-0.341	0.233	0.054	0.854	-0.113	0.701
Caudado derecho	-0.012	0.967	0.159	0.588	0.086	0.770	-0.278	0.336	0.339	0.235	0.100	0.733	-0.099	0.737	0.139	0.635	0.084	0.775
Área 32 de Brodmann. Cíngulo anterior izquierdo	0.045	0.878	-0.150	0.608	0.305	0.289	-0.205	0.483	-0.496	0.071	**-.624***	**0.017**	0.079	0.788	-0.138	0.639	-0.288	0.318
Área 32 d e Brodmann. Cíngulo anterior derecho	-0.052	0.860	0.078	0.792	-0.317	0.269	-0.066	0.824	-0.205	0.481	-0.411	0.145	0.113	0.701	0.147	0.616	-0.212	0.466
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	0.329	0.251	-0.030	0.918	-0.442	0.113	0.003	0.991	0.277	0.338	0.017	0.954	0.259	0.371	0.248	0.392	0.112	0.704
Área 24 de Brodmann. Giro cingulado derecho	0.020	0.945	-0.144	0.624	-0.344	0.229	-0.117	0.691	-0.051	0.864	-0.206	0.480	0.386	0.173	0.280	0.333	-0.111	0.706
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado izquierdo	0.163	0.578	0.152	0.604	-0.005	0.987	-0.087	0.767	0.073	0.804	-0.145	0.621	0.006	0.985	0.232	0.424	0.068	0.817
Área 31 de Brodmann. Giro cingulado derecho	-0.097	0.741	0.048	0.871	-0.167	0.567	**-.564***	**0.036**	0.275	0.341	0.177	0.545	0.172	0.556	-0.033	0.911	-0.096	0.745
Ínsula izquierda	0.265	0.360	0.123	0.675	0.140	0.633	-0.309	0.283	0.310	0.281	0.153	0.601	0.101	0.731	0.187	0.521	0.228	0.433
Área 13 de Brodmann. Ínsula derecha	0.019	0.949	0.430	0.125	0.333	0.245	-0.378	0.183	-0.050	0.865	-0.312	0.278	-0.508	0.064	-0.200	0.493	-0.088	0.764
Putamen derecho	0.091	0.756	0.042	0.887	0.369	0.194	-0.343	0.230	**.547***	**0.043**	**.615***	**0.019**	-0.039	0.894	0.005	0.985	0.313	0.276
Cuerpo del caudado derecho	-0.104	0.723	0.400	0.157	0.096	0.743	**-.601***	**0.023**	0.398	0.158	0.273	0.346	-0.245	0.399	0.067	0.821	0.077	0.794
Putamen izquierdo	-0.217	0.456	0.106	0.719	0.064	0.828	**-.547***	**0.043**	0.482	0.081	0.398	0.158	-0.149	0.610	-0.261	0.366	-0.042	0.886

Los valores significativos de *r* se resaltan en negritas. * significancia p <0.05, ** significancia p< 0.01. En color rojo aparece la correlación que permaneció significativa después de la corrección con el método FDR.

En la figura 11 se presentan gráficamente las dos correlaciones que resultaron significativas después de la corrección con el método FDR, del lado izquierdo de la imagen se observa la localización en el cerebro de la ROI que correlaciona y en el panel de la derecha la gráfica que muestra la distribución de la asociación. La figura A muestra la correlación entre la disminución progresiva en el volumen de materia gris en el área 8 de Brodmann (hemisferio derecho) y el deterioro motor evaluado con la escala SARA; mientras que la figura B muestra la correlación entre la pérdida progresiva en el volumen de materia gris en el área 32 de Brodmann cíngulo anterior izquierdo y el número de agrupaciones en la tarea de fluidez fonológica. La barra colorimétrica representa el valor de la t que esa ROI mostró en la prueba t de muestras pareadas, donde un valor mayor de t representa una diferencia más grande en las medias del volumen de materia gris entre ambas evaluaciones para el grupo de pacientes.

Correlaciones entre la variación en el volumen de materia gris cerebral en SCA7 y el deterioro motor y el desempeño cognitivo

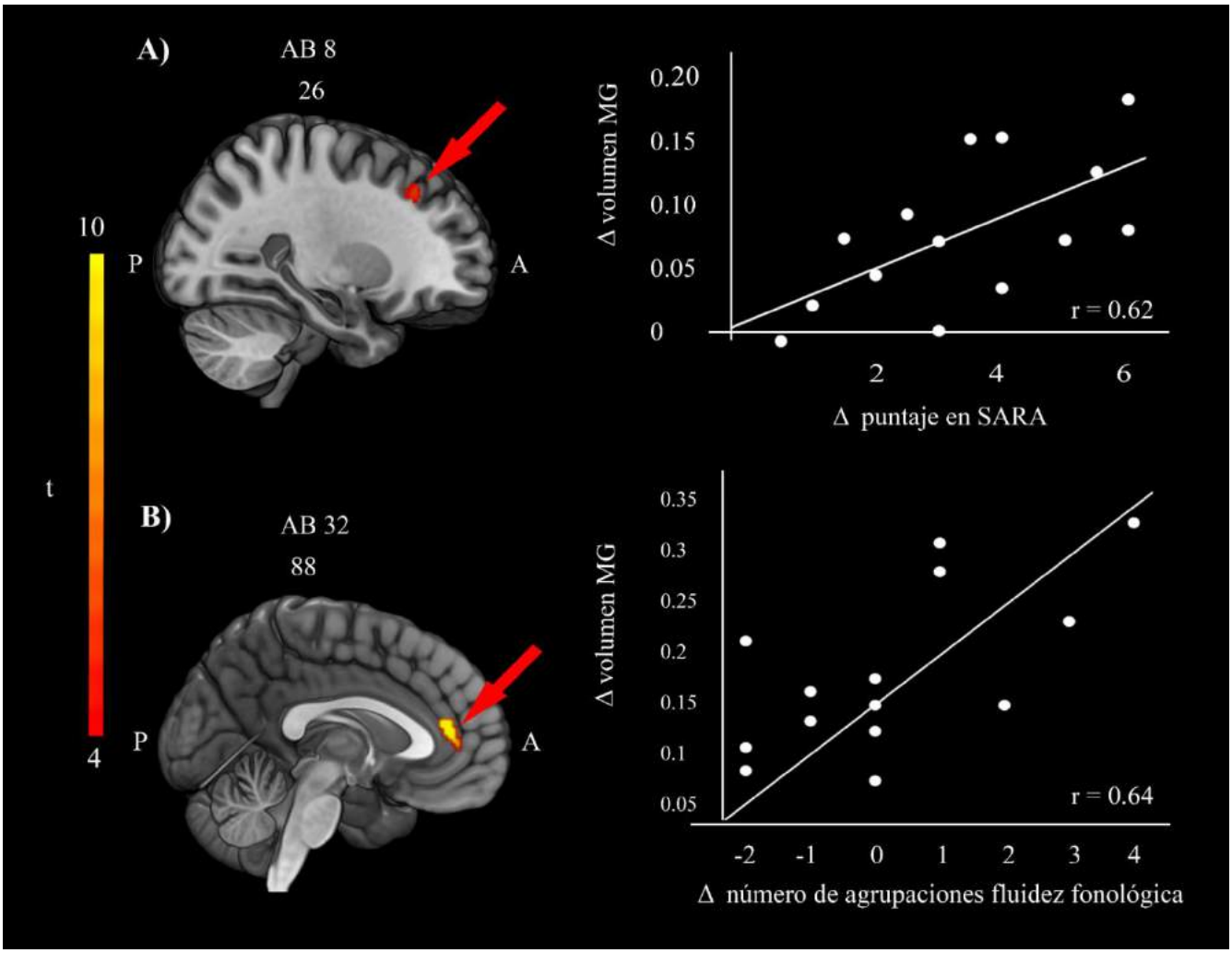


Figura 11. Correlaciones de Pearson entre el cambio longitudinal en la intensidad media de materia gris y la variación progresiva en los puntajes conductuales en SCA7. A) Correlación significativa entre la ROI correspondiente al área 8 de Brodmann y el deterioro motor. B) correlación significativa entre la ROI correspondiente al área 32 de Brodmann en el cíngulo anterior y el número de agrupaciones en la tarea de fluidez fonológica. Los resultados están montados sobre el cerebro modelo del MNI. La barra de color representa el valor t, de tal forma que los colores rojos indican un valor menor respecto al color amarillo que representa un valor de t mayor. A) anterior, P) posterior.

Las asociaciones aquí reportadas apuntan hacia las regiones cerebrales cuyo deterioro ocurre progresivamente durante la enfermedad y las funciones tanto cognitivas como motoras que podrían verse afectadas dada su relación directa o indirecta con las áreas atrofiadas. Es coherente el hecho de que sean áreas frontales las que se encontraron asociadas al deterioro cognitivo y motor, pues hasta ahora, los estudios realizados con pacientes con SCA7 apuntan hacia deficiencias fronto ejecutivas relacionadas a este lóbulo y presentes en la población. La exploración de la asociación entre la neurodegeneración primaria del lóbulo frontal y las funciones perdidas en los pacientes es necesaria pues hasta ahora, la atrofia en esta parte del cerebro se ha atribuido a una neurodegeneración secundaria al deterioro del cerebelo. Para ello, estudios de conectividad funcional serían necesarios.

DISCUSIÓN

En este estudio demostramos por primera vez cómo la pérdida progresiva de volumen de materia gris en pacientes con SCA7 correlacionó con el deterioro progresivo del desempeño cognitivo y del deterioro motor.

Previos estudios transversales realizados en nuestro grupo determinaron las áreas cerebrales afectadas por SCA7 comparando el volumen de materia gris de los pacientes con el de un grupo control sin la enfermedad homologados en sexo, edad y escolaridad (Alcauter et al., 2011); elucidaron las áreas cerebrales cuyo volumen de materia gris correlacionó con el deterioro motor evaluado con la prueba SARA (Hernandez-Castillo et al., 2016); así mismo esclarecieron que áreas cerebrales correlacionaron con el desempeño cognitivo en un grupo de pacientes con SCA7 (Chirino et al., 2018). Existen otras dos aproximaciones a la caracterización cognitiva de esta población, cada una realizada con tres pacientes; la primera de ellas es transversal (Sokolovsky et al., 2010) y la segunda longitudinal (Moriarty et al., 2016). Estos estudios y sus hallazgos dieron la pauta para continuar con un estudio sobre los cambios progresivos en la neurodegeneración, en el desempeño cognitivo y en el deterioro motor y la relación entre los primeros y estos últimos, surgiendo así el trabajo aquí descrito.

Nuestros resultados demuestran una asimetría notable de la atrofia lateralizada hacia el hemisferio derecho. Estos hallazgos difieren a lo encontrado en otras enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer donde la asimetría cerebral en la neurodegeneración se inclina hacia el lado izquierdo (Derflinger et al., 2011), lo mismo en esclerosis múltiple donde se sugirió que existe una vulnerabilidad diferente de los dos hemisferios cerebrales a un daño estructural irreversible, siendo este uno de los factores que contribuyen al deterioro clínico y cognitivo en pacientes con dicha enfermedad (Preziosa et al., 2017). Los resultados de otros estudios sugieren que el hemisferio izquierdo, el cual es dominante para la lateralidad y el lenguaje en la mayoría de los sujetos diestros, podría ser más vulnerable a la acumulación de daño independientemente de la patología del sujeto (Preziosa et al., 2017). La degeneración cortical en pacientes con Parkinson difiere entre ambos hemisferios cerebrales sugiriendo un patrón de atrofia temprana cortical izquierda y una atrofia cortical tardía del hemisferio derecho (Claassen et al., 2016). También se ha descrito que en los volúmenes relativos de ambos hemisferios hay un efecto de la interacción de las variables edad y sexo (Shan et al., 2005). No obstante, en SCA7 este patrón de atrofia lateralizada hacia el hemisferio derecho no había sido reportado con anterioridad (Alcauter et al., 2011), sugiriendo una mayor vulnerabilidad de las poblaciones neuronales en dicho hemisferio, lo que podría indicar que los mecanismos tóxicos que desencadena la ataxina 7 mutante en ese hemisferio son menos tolerados por esas neuronas provocando un daño estructural irreversible. Estudios de conectividad funcional o en pacientes en una etapa más temprana de la enfermedad son necesarios para dilucidar si este patrón de lateralización de la atrofia es secundario a la atrofia cerebelar o a la atrofia del hemisferio izquierdo como en otras enfermedades neurodegenerativas, o en caso contrario, si el hemisferio derecho presenta una conectividad anormaldesde las primeras etapas de la enfermedad a la que se le pueda atribuir dicha lateralización.

Como se ha reportado (Alcauter et al., 2011), el cerebelo es una de las estructuras más deterioradas en la enfermedad, por esta razón hipotetizamos que presentaría disminución progresiva en el volumen de materia gris. En contraste con esta aseveración, los análisis realizados en esta muestra de pacientes brindaron evidencia suficiente para rechazarla, pues el cerebelo no mostró deterioro progresivo. Por lo tanto, nosotros sugerimos la existencia de un efecto techo en la degeneración de esta estructura. Por otro lado, la severa degeneración cerebelar ya existente en esta muestra implicaría que el deterioro en otras regiones cerebrales es debido a la falta de aferencias desde el cerebelo, lo cual estaría propiciando una degeneración secundaria al deterioro primario cerebelar en las primeras etapas de la enfermedad. Como consecuencia de ello, las conexiones funcionales y estructurales que el cerebelo establece con regiones específicas de la neocorteza podrían estar deterioradas resultando en la pérdida del tejido neocortical a través de un mecanismo llamado diasquisis (Rentiya et al., 2017), la cual es definida como los cambios neurofisiológicos distantes directamente causados por daños focalizados en el cerebro, (Carrera & Tononi, 2014) en donde distintas áreas cerebrales interconectadas tienen una alteración funcional, aunque; no se descarta que las regiones corticales atrofiadas de manera secundaria al cerebelo deterioren por la presencia de ataxina 7 mutante, pues se sabe que esta proteína anormal se encuentra en regiones como la corteza motora primaria, el tálamo, los ganglios basales, la amígdala y el hipotálamo (U Rüb et al., 2005), no obstante, no se puede asegurar con precisión la causa de su deterioro tardío en la enfermedad, hipotetizando que las anteriores, son regiones con menor cantidad de inclusiones intranucleares neuronales o con una vulnerabilidad menor a la ataxina 7 mutante que provoca se deterioren a velocidades más lentas y continúen haciéndolo a lo largo del tiempo. Por otro lado, las proyecciones hacia el tálamo, útiles para conectar efectivamente la parte posterior del cerebelo a la corteza motora primaria, a la corteza parietal posterior (Dum & Strick, 2003) y a múltiples áreas de la corteza prefrontal (Middleton & Strick, 2001) también podrían estar deterioradas trayendo consecuencias en la planeación de los movimientos. Si ese fuera el caso, la neurodegeneración en las regiones neocorticales motoras mostrarían correlaciones significativas con el deterioro en las pruebas motoras; de forma similar las regiones prefrontales ejecutivas exhibirían correlaciones significativas con pruebas del funcionamiento ejecutivo (Rentiya et al., 2017), como lo son las pruebas de fluidez verbal aplicadas a la población que se estudió. Estos dos argumentos explicarían parcialmente las correlaciones encontradas en nuestro estudio.

Por otro lado, sugerimos que el ausente deterioro cerebelar progresivo evidenciado en nuestros resultados es debido a que la atrofia de esta estructura se presenta desde las primeras etapas de la enfermedad (efecto techo), a su vez, este deterioro temprano del cerebelo es atribuido a la vulnerabilidad a la Ataxina 7 mutante que presentan las células cerebelares, pues se expresa en cantidades abundantes (Chung et al., 2018). También se ha propuesto que el sistema de control de calidad de la proteína puede mitigar la toxicidad de la misma en etapas tempranas de la enfermedad pero fallar en etapas más tardías haciendo más vulnerable a la neurodegeneración a las estructuras como el cerebelo (Chung et al., 2018).

Basados en las evidencias de otros estudios y en las de nuestros resultados, en la figura 12 nosotros proponemos el siguiente modelo para explicar el proceso de atrofia cerebral en el tiempo, el cual destaca la atrofia primaria mostrada en etapas tempranas de la enfermedad en estructuras como el cerebelo y el tallo cerebral y la atrofia secundaria en el resto del cerebro por los mecanismos discutidos a lo largo de este trabajo, abarcando secundariamente a estructuras como los ganglios basales, el tálamo y finalmente la corteza cerebral (como se aprecia en el mapa paramétrico estadístico mostrado en la misma figura), interconectados mediante los circuitos descritos en el apartado de estudios neuroanatómicos en SCA7.

Modelo propuesto del proceso de atrofia cerebral progresiva de los pacientes con SCA7

Tallo cerebral
Atrofia del tallo cerebral

↓

Cerebelo
Atrofia en el culmen del lóbulo anterior izquierdo

↓

Ganglios basales
Atrofia cerebral en el caudado y el putamen bilateral

↓

Tálamo

↓

Corteza cerebral
Atrofia de la corteza cingulada bilateral, de la ínsula bilteral, giro parahipocampal derecho, del giro frontal medio y superior derecho, y del giro temporal superior derecho

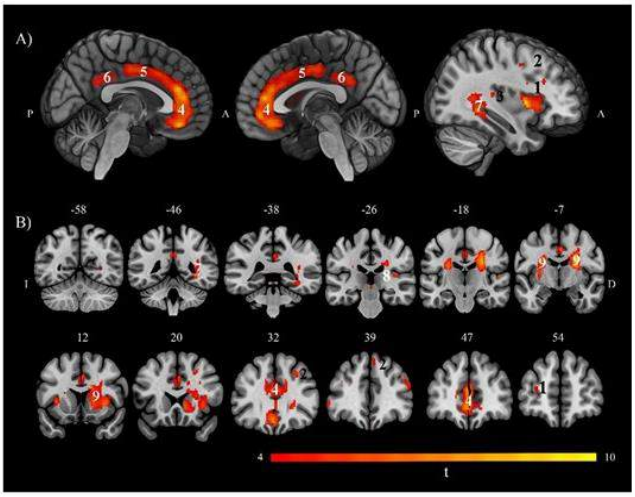


Figura 12. Regiones sagitales (A) y coronales (B) con disminución significativa en el volumen de materia gris en el grupo de pacientes SCA7 entre la primera evaluación y la segunda (1. Giro frontal medio, 2. Giro frontal superior, 3. Giro temporal superior, 4. Cíngulo anterior, 5. Cíngulo medio, 6. Cíngulo posterior, 7. Giro parahipocampal, 8. Ínsula, 9. Caudado y putamen. A) anterior, P) posterior, I) izquierdo, D) derecho.

Por otra parte, en nuestro estudio encontramos que en las pruebas cognitivas los pacientes desarrollaron déficits en el número total de palabras correctas generadas y en el número de saltos en la tarea de fluidez verbal semántica entre la primera y la segunda evaluación, en la tasa de aprendizaje en la prueba RAVLT y en la prueba

MoCA. En estudios donde se han usado estas pruebas se ha observado una influencia de las variables sexo, edad y escolaridad en el desempeño en este tipo de tareas (Matthews et al., 2012). Nosotros realizamos un análisis de regresión múltiple en donde no encontramos asociaciones estadísticamente significativas del efecto de estas variables sobre el cambio en los puntajes de las variables evaluadas en el desempeño cognitivo. Algunos estudios también han demostrado que la influencia de la edad en pruebas de fluidez verbal son mínimas en personas menores de 65 años, mientras que una mayor influencia es detectada después de los 80 años de edad (Reas et al., 2017). En nuestro estudio la edad media de los pacientes fue de 31.57 ± 10.50, siendo el menor de 15 años y el mayor de 50 años por lo que sugerimos que la edad parece no influir sobre los resultados aquí reportados. Un nivel educativo más alto se encuentra asociado con las tareas de fluidez verbal, resultando con puntuaciones menores individuos con menos de 9 años de educación comparados con aquellos con más de 10 años de educación reflejando un deterioro más marcado en personas con menor escolaridad. (Matthews et al., 2012). En nuestro estudio, 5 de los participantes tiene más de 9 años de escolaridad, motivo por el cual pudieron haberse disipado los efectos de esta variable sobre las diferencias encontradas en el dominio cognitivo. Se ha propuesto que los participantes con puntuaciones más altas en las tareas de fluidez semántica tendrían mayores volúmenes de materia gris en los lóbulos temporales inferiores, mientras que los participantes con puntajes más altos en las tareas de fluidez verbal fonológica tendrían volúmenes más altos de materia gris en frontales y premotoras (Grogan et al., 2009). El volumen de materia gris en ambos hemisferios en el cerebelo (lóbulos VIIB y VIIIA) correlacionó significativamente con puntajes de fluidez tanto semántica como fonológica (Grogan et al., 2009). Otro estudio con SCA7 reportó asociaciones significativas entre el número de agrupaciones en la tarea de fluidez verbal semántica y giro postcentral izquierdo, precuneos izquierdo, giro cingulado rostral anterior, giro parahipocampal derecho, giro orbitofrontal medial derecho, giro temporal medial (Chirino et al., 2018). Mientras que el puntaje tasa de aprendizaje de la prueba RAVLT se asoció significativamente con el volumen de materia gris en cortezas de asociación en pacientes con SCA7, como el giro parahipocampal derecho, mientras que no se encontraron correlaciones significativas con volúmenes cerebelares y este puntaje (Chirino et al., 2018), no así los puntajes de las pruebas PATA y SARA, pues estas alteraciones cerebelo motoras tuvieron correlaciones significativas con el volumen de materia gris en los lóbulos VIIIB, I y II del cerebelo así como con la región lateral occipital. De las dos correlaciones que encontramos en nuestro estudio, ningúna se asocia significativamente a las regiones que se describieron anteriormente en el estudio con SCA7. Las regiones de deterioro primario no correlacionaron significativamente, sugiriendo nuevamente la existencia de un efecto techo en la neurodegeneración del cerebelo, mientras que las nulas correlaciones con regiones con deterioro secundario en la enfermedad pudieran no tener una pérdida en el volumen de materia gris lo suficientemente significativa como para tener un impacto considerable en el desempeño en una prueba conductual; o bien, que esta última no hubiera tenido la suficiente sensibilidad para detectar cambios que se asociaran significativamente a la atrofia cerebral. En este estudio la prueba MoCA no tuvo correlaciones significativas con el volumen de materia gris, lo cual es acorde a lo reportado en otro estudio

donde solo encontró una correlacion entre este puntaje y el volumen del tercer ventrículo (Ashrafi et al., 2016). Mientras que otro estudio mostró asociaciones significativas entre el puntaje en la prueba MoCA y el volumen de materia gris en el lóbulo temporal (Abou Elmaaty et al., 2019). A pesar de que la prueba MoCA es una prueba de rutina bien establecida con una alta sensibilidad y validez para diferenciar entre pacientes con daño cognitivo leve y cognición normal, en este estudio no se encontraron correlaciones significativas con el deterioro progresivo de atrofia de materia gris, lo que sugiere que el periodo de estudio fue corto para obtener hallazgos de ese tipo, por lo que se recomienda un periodo de estudio mayor.

Para dilucidar si algunas regiones cerebrales con disminución progresiva del volumen de materia gris podrían potencialmente ser las responsables de los cambios conductuales y explicarlos, tanto en la cognición como en el desempeño motor realizamos pruebas de correlación con la finalidad de medir la fuerza de asociación entre el deterioro progresivo en el volumen de materia gris cerebral con el deterioro motor y la variación en el desempeño cognitivo. En este análisis, se encontraron dos correlaciones significativas. La primera de ellas entre el deterioro motor progresivo y la pérdida progresiva en el volumen de materia gris en el área 8 de Brodmann del giro frontal medio (hemisferio derecho). Específicamente en una región llamada campo frontal de los ojos, la cual está encargada de iniciar las sácadas voluntarias que dirigen la atención hacia los estímulos en conjunto con los colículos superiores. Previamente se ha reportado que las lesiones en cualquiera de estas estructuras causan sácadas deficientes permanentes (Mtui, E. et al., 2016).

La segunda correlación encontrada fue entre la disminución en el número de agrupaciones en la tarea de fluidez verbal fonológica y la pérdida en el volumen de materia gris en el área 32 de Brodmann en el hemisferio izquierdo (cíngulo anterior). La corteza frontal es crucial para la recuperación de palabras que inician con una letra (fluidez fonológica) (Baldo et al., 2006) y se ha hipotetizado que los participantes con un mejor desempeño en esta tarea tendrían volúmenes de materia gris más altos en regiones frontales y premotoras (Grogan et al., 2009). Además el pobre desempeño en tareas relacionadas a la planeación y el funcionamiento ejecutivo (como son las tareas de fluidez verbal fonológica) fueron asociadas a la atrofia bilateral de regiones del lóbulo frontal (incluyendo cíngulo anterior, giro frontal superior, medial e inferior) y del cíngulo posterior (Matías-Guiu et al., 2018).

La corteza cingulada posterior también mostró una disminución progresiva en el volumen de materia gris, esta área también resulta afectada en otras enferemdades neurológicas y psiquiátricas como el Alzheimer, esquizofrenia, autismo, depresión, déficit de atención e hiperactividad y Parkinson (Leech & Sharp, 2014) (De Schipper et al., 2017). Ha sido asociada con daño cognitivo (problemas en el control del equilibrio, en el enfoque entre la atención interna y externa), ya que esta estructura forma parte de la red del control fronto-parietal (FPCN), la cual esta involucrada en el control ejecutivo, toma de decisiones y en la evaluación del significado emocional o valencia emocional de los estímulos visuales (Mtui, E. et al., 2016), involucrando partes del polo frontal y de la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza cingulada anterior dorsal, el área motora presuplementaria, la ínsula anterior y partes del lóbulo parietal inferior (Leech & Sharp, 2014). Se ha reportado también que la región medial

del cíngulo contiene un campo motor con proyecciones corticoespinales directas (Leech & Sharp, 2014), mientras que la corteza cingulada dorsal, mantiene una conectividad directa con la actividad de "la red neuronal por defecto" (DMN por sus siglas en inglés) cuya alteración funcional provoca la falta de atención sostenida. Pruebas como los ejercicios de la teoría de la mente y atribución de la emoción podrían ser aplicadas para explorar la posibilidad de que otros déficits cognitivos en los pacientes pudieran explicarse por el deterioro del cíngulo. En general, se han reportado déficits ejecutivos (Chirino et al., 2018), (Moriarty et al., 2016) en los pacientes con SCA7 asociados al deterioro del lóbulo frontal y al del cíngulo debido a sus conexiones con regiones frontales, y al deterioro en tareas de aspecto cognitivo en los pacientes, por lo tanto, nuestros resultados suman evidencia a estos reportes sobre los déficits fronto ejecutivos en los pacientes.

Contrario a lo que esperábamos, se observó degeneración progresiva bilateral en el putamen y en el caudado derecho. Ambas estructuras forman parte de los ganglios basales y son un componente de los circuitos establecidos entre otras estructuras como el globo pálido, la sustancia nigra y los núcleos subtalámicos (Simonyan, 2019) que a su vez, envían proyecciones a las cortezas motoras y premotora, prefrontal dorsolateral y parietal. Se sabe que los ganglios basales en conjunto, participan en el aprendizaje de secuencias motoras (Mtui, E. et al., 2016), pues el núcleo caudado recibe proyecciones desde la corteza prefrontal y participa en el aprendizaje motor, así las conexiones del caudado con esta corteza sugieren que los ganglios basales participan en la planeación del futuro, particularmente con respecto a intenciones motoras complejas. En pacientes con esclerosis múltiple se ha encontrado una asociación entre diferentes pruebas cognitivas y la atrofia regional del tálamo y el caudado; enfatizando la importancia de estas dos estructuras subcorticales en la función cognitiva de estos pacientes (Matías-Guiu et al., 2018). Mientras que el caudado fue relacionado con los puntajes de las pruebas de atención, función ejecutiva evaluada con una prueba de fluidez verbal fonológica; el putamen fue asociado a la fluidez verbal semántica (Matías-Guiu et al., 2018).

Por otro lado previamente nuestro grupo de investigación había demostrado el probable deterioro de la ínsula de forma bilateral (Alcauter et al., 2011) así como la correlación entre la pérdida de volumen de materia gris de esta estructura con la prueba SARA (Hernandez-Castillo et al., 2016). Nosotros observamos que esta área nuevamente se vió afectada lo cual nos indica que su degeneración continúa progresando durante el curso de la enfermedad. La ínsula de forma bilateral comprende una región de la corteza internada debajo de los lóbulos temporales y se ha sugerido su participación en el proceso de la percepción corporal, incluyendo la percepción del dolor y del sabor pues abarca a la corteza gustativa primaria respondiendo al "disgusto" hacia los sabores desagradables, además de que pudiera estar evolutivamente relacionada con conductas de protección para evitar la ingesta de alimentos contaminados (Ward, 2015). El grado del daño relacionado al disgusto correlaciona con el monto del daño en la ínsula pudiendo afectar la percepción del disgusto y el reconocimiento de otras expresiones faciales del mismo y está relacionada con el monitoreo del estado interno del cuerpo (interocepción) (Gogolla, 2017). La ínsula recibe aferencias desde distintos núcleos talámicos de relevo e integra información acerca de la

presión sanguínea y la oxigenación, la motilidad del sistema digestivo, el ritmo y la fuerza del latido cardiaco, así como del dolor, hambre, náuseas, cosquilleo y otras sensaciones corporales (Gogolla, 2017).

En nuestro estudio no encontramos una correlación directa con las pruebas cognitivas que se aplicaron y esta estructura. Pensamos que la aplicación de baterías de pruebas neuropsicológicas dirigidas a la evaluación de las tareas donde se ha reportado participa la ínsula pudieran develar los potenciales efectos cognitivos que su degeneración conlleva en los pacientes con SCA7.

Existe en la literatura solo un reporte previo a este estudio intentado dar un seguimiento longitudinal del deterioro congitivo en pacientes con SCA7 (Moriarty et al., 2016). En este estudio se reportó la existencia de un déficit cognitivo en los pacientes en las pruebas visuales de atención y velocidad, pero no se encontraron deficiencias en las pruebas verbales aplicadas, no obstante, sí reportan deterioro motor en los pacientes. El periodo de evaluación fue de 7.35 años y tan solo incluyó a 3 pacientes. En nuestro estudio nos aseguramos de tener únicamente pacientes con SCA7 y una n=14 pacientes los cuales en la manera de lo posible se homogeneizaron de acuerdo a su puntaje en la prueba SARA para evitar que esta variable dispersara los datos. Este fue un requerimiento importante para poder hacer comparaciones en el tiempo. Este hecho hace único nuestro estudio tanto por el numero de pacientes involucrados, el estudio de resonancia y la resolución de las imágenes además de la cuidadosa selección de la batería de pruebas cognitivas adecuadas para pacientes con deficiencias visuales, variable que no se controló en el estudio longitudinal en SCA7 que antecede a este. El estudio de MRI de alta resolución para todos los pacientes en dos tiempos y con un intervalo igual entre estos para toda la muestra, es otro rasgo que hace único a nuestro trabajo, pues permitió la búsqueda de las áreas cerebrales que pudieran explicar los cambios motores y cognitivos en los pacientes.

En nuestro estudio la correlación entre el desempeño motor y cognitivo se encontró exclusivamente en áreas frontales y en el cíngulo anterior, permaneciendo regiones sin correlacionar con los demás puntajes sugiriendo que igual que en SCA1 y SCA2 las funciones motoras y cognitivas podrían estar involucradas con diferentes tasas de progresión (Fancellu et al., 2013),(Le Pira et al., 2007), pues el cerebro mantiene mecanismos que compensan las funciones que otras árreas llevaban a cabo para que el paciente conserve sus capacidades. En un estudio con SCA1 se concluyó que el deterioro intelectual puede estar presente, pero no constituye una característica típica y temprana del fenotipo SCA1 (Bürk et al., 2001); el mismo fenómeno se sugiere que sucede en SCA7, aunado a la reserva cerebral de cada paciente y a la falta de pruebas con la sensibilidad necesaria para la evaluación de la función de estructuras particulares como la corteza cingulada y la ínsula.

Finalmente, paralelo a los argumentos expuestos anteriormente, es posible que la duración de nuestro estudio no haya sido la adecuada para detectar la correlación entre los cambios congnitivos y motores en los pacientes y la neurodegeneración reportada en diferentes regiones del cerebro, motivo por el cual nosotros sugerimos la realización de un estudio con un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes y el análisis longitudinal de la conectividad funcional en este grupo de pacientes. Este tipo de estudios nos brindaría

información acerca de la existencia o ausencia de la conectividad entre las áreas cerebelares que no necesariamente pueden verse afectadas con la perdida de volumen en la materia gris, pero si con la conectivdad funcional entre las áreas en las que reportamos atrofia y entre las que no. Es de suma importancia insistir en que en dichos estudios no se combinen pacientes con diferentes tipos de ataxias, pues cada una de ellas afecta distintas estructuras cerebrales pues la expresión de la proteína causante de la enfermedad varía entre una y otra, por lo tanto, los datos hallados en pacientes de diferentes ataxias no deberían compararse entre sí.

Además de las recomendaciones anteriores, otro aspecto importante que debe ser considerado pues tiene efectos significativos sobre los análisis de los resultados, es la correcta adqusición de las imágenes para evitar artefactos en estas (intensidad e inhomogeneidad de las imágenes) (Vrenken et al., 2013), pues la cuantificación volumétrica de los cambios en la atrofia cerebral depende crucialmente de la segmentación del tipo de tejido, el cual es influenciado por la adquisición de las imágenes y por los factores relacionados a la enfermedad. En ocasiones los algoritmos de extracción y segmentación obtienen voxeles que no son de materia cerebral sino que forman parte del tejido de la cavidad intracraneal. El poco cuidado de estos aspectos de las imágenes de resonancia puede conducir a resultados confusos, pues el cambio volumétrico en realidad podría no serlo. Una inadecuada resolución espacial puede llevar a efectos de volúmenes parciales (Vrenken et al., 2013). Sabemos que aparte de las condiciones en las cuales las imágenes son adquiridas, factores como el periodo de edad estudiado, el intervalo de tiempo entre las resonancias así cómo lo que se está midiendo, son factores que tienen injerencia en la determinación de la variación de volumen de materia gris (Mills & Tamnes, 2014), por lo tanto es de suma relevancia cuidar estos aspectos. Desafortunadamente, y aunque se controlen varias condiciones alrededor de un experimento, los estudios que correlacionan los cambios en el desarrollo en la estrucutra cerebral con los cambios en el desarrollo en el desempeño cognitivo son incapaces de cuantificar el monto de cambio estructural que es debido a eventos en el desarrollo o a la enfermedad bajo estudio o a un deterioro en las capacidades cognitivas propias de la edad (Mills & Tamnes, 2014).

CONCLUSIONES

La atrofia cerebral progresiva correlaciona con el deterioro en el desempeño cognitivo y motor en los pacientes con SCA7. Presentamos evidencia acerca de la neurodegeneración progresiva en SCA7, de las deficiencias en el desempeño cognitivo y motor y de la asociación entre ambas variables contribuyendo así al desarrollo del perfil cognitivo de la enfermedad. Las regiones cerebrales con deterioro en el volumen de materia gris fueron la corteza cingulada, el lóbulo frontal y el giro parahipocampal derecho. Inesperadamente, el cerebelo fue la estructura cerebral que menor deterioro progresivo mostró durante los dos años del estudio, posiblemente por un efecto techo en la neurodegeneración del mismo.

Las regiones cerebrales con deterioro y los resultados de las evaluaciones cognitivas dan evidencia de las alteraciones ejecutivas características de la enfermedad, sin embargo, el rol del cerebelo en el desempeño cognitivo en este estudio no pudo ser documentado. Evaluaciones con una sensibilidad adecuada para la detección de deficiencias en el desemeño cognitivo que puedan retar a los circuitos cerebrales dañados en los pacientes y un tiempo mayor de estudio, son necesarios para complementar el perfil cognitivo en esta enfermedad y el rol del cerebelo en tal dominio.

Los resultados aquí reportados, evidencian las alteraciones ejecutivas reportadas en SCA7 y dan pauta para el establecimiento de parámetros sensibles a los cambios progresivos de la enfermedad en los dominios estructural, cognitivo y motor.

PROSPECTIVAS

- Un periodo de estudio mayor que permita seguir la evolución de la neurodegeneración a largo plazo. Desafortunadamente, el progreso rápido de los signos clínicos en algunos pacientes es un impedimento para su movilización al sitio donde se realizan los estudios de MRI, por lo que las etapas más avanzadas de la enfermedad son difíciles de monitorear; sin embargo, de suma utilidad sería hacerlo con pacientes en fases iniciales de la SCA7 en un periodo mayor de estudio. Las ventajas de los resultados derivados de un estudio de esa naturaleza daría la pauta para la evaluación de terapias farmacológicas encaminadas al retraso de la aparición de los síntomas o bien para la disminución de la velocidad de su progresión.
- Una alternativa a este problema es la donación, por parte del paciente, de su cerebro para ser estudiado y diclucidar mecanismos de neurodegeneración así como los mecanismos compensatorios de la enfermedad. Desafortunadamente la tasa de donación de órganos en México es baja.
- La realización de un estudio con una muestra más grande de pacientes donde sea posible una clasificación de estos de acuerdo al número de repeticiones de CAG.
- Uso de tecnología y softwares para la detección del deterioro motor con la finalidad de hacerlo de forma más objetiva, pues en el corto periodo de duración de este estudio el evaluador observó cambios en el deterioro motor que fue imposible cuantificar con la escala SARA.
- Aplicación, de la escala del síndrome de Schmahmann para la evalaución del síndrome cognitivo afectivo cerebelar explorado y encontrado en pacientes con deterioro en la materia gris del cerebelo. Además, de la exploración del funcionamiento cognitivo con la evaluación de teoría de la mente y atribución de la emoción. Esto con doble finalidad, por un lado, indagar la asociación entre el volumen cerebral de regiones con atrofia en los pacientes y el desempeño en este tipo de tareas para contribuir al conocimiento de las funciones del cerebro y por otro, contribuir al desarrollo del perfil cognitivo en este grupo de pacientes para elucidar las habilidades conservadas y aprovecharlas para la implementación de estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar su calidad de vida.
- Finalmente, si se aumenta el periodo de estudio y la cantidad de participantes, se podrían formar subgrupos de acuerdo al número de repeticiones de CAG teniendo grupos de pacientes con rangos diferentes de esta variable. Bajo este esquema, se sugiere realizar las pruebas enunciadas en el punto anterior y obtener resultados por subgrupos para así mejorar la evidencia relacionada al perfil cognitivo, al deterioro motor y su relación con el volumen cerebral y cerebelar. Esto daría evidencia para contribuir a la implementación de terapias modificantes de la enfermedad de acuerdo a la evolución de cada paciente.
- Así, con el conocimiento acerca de las regiones cerebrales que están deterioradas en estos pacientes, de las habilidades perdidas y de las conservadas, se pretende diseñar un enfoque terapéutico que les permita mejorar su calidad de vida y mantener el sentido de esta.

- Con la finalidad de avanzar en el diseño de ensayos clínicos que permitan determinar la eficacia de terapias modificantes de la enfermedad, este estudio presenta evidencia de la progresión de la atrofia cerebral, representando la primera etapa en la creación de marcadores volumétricos de la neurodegeneración en la enfermedad.

REFERENCIAS

Abou Elmaaty, A. A., Flifel, M. E., & Zarad, C. A. (2019). Correlation between brain magnetic resonance imaging, cognitive dysfunction and physical dysability in multiple sclerosis. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, *55*(1), 54. https://doi.org/10.1186/s41983-019-0100-0

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

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

Armony, J. L., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, *4*(2), 36–50. Redalyc. http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=439542756005

Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, *11*(6), 805–821. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582

Ashizawa, T., & Xia, G. (2016). Ataxia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *22*(4 Movement Disorders), 1208–1226. PubMed. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000362

Ashrafi, F., Behnam, B., Ahmadi, M. A., Sanei Taheri, M., Haghighatkhah, H. R., Pakdaman, H., & Kharrazi, S. M. H. (2016). Correlation of MRI findings and cognitive function in multiple sclerosis patients using montreal cognitive assessment test. *MJIRI*, *30*(1), 395–400.

Baldo, J., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. (2006). *Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion system mapping* (Vol. 12). https://doi.org/10.1017/S1355617706061078

Bang, O., Lee, P., Kim, S., Kim, H., & Huh, K. (2004). Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(10), 1452–1456. PMC. https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029819

Benomar, A., Krols, L., Stevanin, G., Cancel, G., LeGuern, E., David, G., Ouhabi, H., Martin, J.-J., Dürr, A., Zaim, A., Ravisé, N., Busque, C., Penet, C., Regemorter, N. V., Weissenbach, J., Yahyaoui, M., Chkili, T., Agid, Y., Van Broeckhoven, C., & Brice, A. (1995). The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12–p21.1. *Nature Genetics*, *10*, 84. http://dx.doi.org/10.1038/ng0595-84

Bhagavan, N. V., & Ha, C.-E. (2011). Chapter 24—Regulation of Gene Expression. En N. V. Bhagavan & C.-E. Ha (Eds.), *Essentials of Medical Biochemistry* (pp. 321–332). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-095461-2.00024-2

Bolognesi, B., Kumita, J. R., Barros, T. P., Esbjorner, E. K., Luheshi, L. M., Crowther, D. C., Wilson, M. R., Dobson, C. M., Favrin, G., & Yerbury, J. J. (2010). ANS Binding Reveals Common Features of Cytotoxic Amyloid Species. *ACS Chemical Biology*, *5*(8), 735–740. https://doi.org/10.1021/cb1001203

Bürk, K., Bösch, S., Globas, C., Zühlke, C., Daum, I., Klockgether, T., & Dichgans, J. (2001). Executive Dysfunction in Spinocerebellar Ataxia Type 1. *European Neurology*, *46*(1), 43–48. https://doi.org/10.1159/000050755

Cabrera Pazos, A., & Cabrera Pazos, M. (2011). *Obtención y manipulación de imágenes en resonancia magnética nuclear.*

Carrera, E., & Tononi, G. (2014). Diaschisis: Past, present, future. *Brain : a journal of neurology*, *137*. https://doi.org/10.1093/brain/awu101

Chirino, A., Hernandez-Castillo, C. R., Galvez, V., Contreras, A., Diaz, R., Beltran-Parrazal, L., & Fernandez-Ruiz, J. (2018). Motor and cognitive impairments in spinocerebellar ataxia type 7 and its correlations with cortical volumes. *European Journal of Neuroscience*, *0*(0). https://doi.org/10.1111/ejn.14148

Choi, K.-D., & Choi, J.-H. (2016). Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *Journal of movement disorders*, *9*(3), 129–135. PubMed. https://doi.org/10.14802/jmd.16028

Chung, C. G., Lee, H., & Lee, S. B. (2018). Mechanisms of protein toxicity in neurodegenerative diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *75*(17), 3159–3180. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2854-4

Claassen, D. O., McDonell, K. E., Donahue, M., Rawal, S., Wylie, S. A., Neimat, J. S., Kang, H., Hedera, P., Zald, D., Landman, B., Dawant, B., & Rane, S. (2016). Cortical asymmetry in Parkinson's disease: Early susceptibility of the left hemisphere. *Brain and behavior*, *6*(12), e00573–e00573. PubMed. https://doi.org/10.1002/brb3.573

Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal Working Memory Impairment in Schizophrenia Patients and Their First-Degree Relatives: Evidence From the Digit Span Task. *American Journal of Psychiatry*, *157*(2), 275–277. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.275

Dannenberg, J.-H., David, G., Zhong, S., van der Torre, J., Wong, W. H., & Depinho, R. A. (2005). MSin3A corepressor regulates diverse transcriptional networks governing normal and neoplastic growth and survival. *Genes & Development*, *19*(13), 1581–1595. PubMed. https://doi.org/10.1101/gad.1286905

David, G., Abbas, N., Stevanin, G., Dürr, A., Yvert, G., Cancel, G., Weber, C., Imbert, G., Saudou, F., Antoniou, E., Drabkin, H., Gemmill, R., Giunti, P., Benomar, A., Wood, N., Ruberg, M., Agid, Y., Mandel, J.-L., & Brice, A. (1997). Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genetics*, *17*, 65. http://dx.doi.org/10.1038/ng0997-65

David, G., Dürr, A., Stevanin, G., Cancel, G., Abbas, N., Benomar, A., Belal, S., Lebre, A.-S., Abada-Bendib, M., Grid, D., Holmberg, M., Yahyaoui, M., Hentati, F., Chkili, T., Agid, Y., & Brice, A. (1998). Molecular and

Clinical Correlations in Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia with Progressive Macular Dystrophy (SCA7). *Human Molecular Genetics*, *7*(2), 165–170. https://doi.org/10.1093/hmg/7.2.165

De Lahunta, A., & Glass, E. (2009a). Lower motor neuron. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*.

De Lahunta, A., & Glass, E. (2009b). Upper motor neuron. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*.

De Schipper, L. J., van der Grond, J., Marinus, J., Henselmans, J. M. L., & van Hilten, J. J. (2017). Loss of integrity and atrophy in cingulate structural covariance networks in Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, *15*, 587–593. PubMed. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.012

Derflinger, S., Sorg, C., Gaser, C., Myers, N., Arsic, M., Kurz, A., Zimmer, C., Wohlschlaeger, A., & Mühlau, M. (2011). *Grey-Matter Atrophy in Alzheimer's Disease is Asymmetric but not Lateralized* (Vol. 25). https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110041

Döhlinger, S., Hauser, T.-K., Borkert, J., Luft, A. R., & Schulz, J. B. (2008). Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *The Cerebellum*, *7*(2), 204. https://doi.org/10.1007/s12311-008-0025-0

Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., James, S., Voets, N., Watkins, K., Matthews, P. M., & James, A. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, *130*(9), 2375–2386. https://doi.org/10.1093/brain/awm184

Dum, R. P., & Strick, P. L. (2003). An Unfolded Map of the Cerebellar Dentate Nucleus and its Projections to the Cerebral Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *89*(1), 634–639. https://doi.org/10.1152/jn.00626.2002

Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*, *9*. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70183-6

Fancellu, R., Paridi, D., Tomasello, C., Panzeri, M., Castaldo, A., Genitrini, S., Soliveri, P., & Girotti, F. (2013). Longitudinal study of cognitive and psychiatric functions in spinocerebellar ataxia types 1 and 2. *Journal of Neurology*, *260*(12), 3134–3143. https://doi.org/10.1007/s00415-013-7138-1

Faruq, M., Srivastava, A. K., Singh, S., Gupta, R., Dada, T., Garg, A., Behari, M., & Mukerji, M. (2015). Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7) in Indian population: Predilection of ATXN7-CAG expansion mutation in

an ethnic population. *The Indian Journal of Medical Research*, *141*(2), 187–198. PMC. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418155/

Finsterer, J. (2009). Mitochondrial Ataxias. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, *36*(5), 543–553. Cambridge Core. https://doi.org/10.1017/S0317167100008027

Friston K. J., Holmes A. P., Worsley K. J., Poline J.-P., Frith C. D., & Frackowiak R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*(4), 189–210. https://doi.org/10.1002/hbm.460020402

Garrard, P., Martin, N. H., Giunti, P., & Cipolotti, L. (2008). Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia. *Journal of Neurology*, *255*(3), 398–405. https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6

Giunti, P., Stevanin, G., Worth, P. F., David, G., Brice, A., & Wood, N. W. (1999). Molecular and clinical study of 18 families with ADCA type II: evidence for genetic heterogeneity and de novo mutation. *American Journal of Human Genetics*, *64*(6), 1594–1603. PMC. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377902/

Gogolla, N. (2017). The insular cortex. *Current Biology*, *27*(12), R580–R586. https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.05.010

Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*, *14*(1), 21–36. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786

GOUW, L. G., Digre, K. B., Harris, C. P., Haines, J. H., & Ptacek, L. J. (1994). Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration. *Neurology*, *44*(8), 1441. https://doi.org/10.1212/WNL.44.8.1441

GrÉGoire, J., & Van Der Linden, M. (1997). Effect of age on forward and backward digit spans. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *4*(2), 140–149. https://doi.org/10.1080/13825589708256642

Greve, D. (2011). *An Absolute Beginner's Guide to Surface- and Voxel-based Morphometric Analysis*. *19*.

Grogan, A., Green, D. W., Ali, N., Crinion, J. T., & Price, C. J. (2009). Structural correlates of semantic and phonemic fluency ability in first and second languages. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *19*(11), 2690–2698. PubMed. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp023

Grover, V. P., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. (2015). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, *5*(3), 246–255. PMC. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001

Haines, D. (2004). *Neuroanatomy. An Atlas of Structures.* (6th.). Springer.

Harding, A. E. (1983). CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS AND PARAPLEGIAS. *The Lancet*, *321*(8334), 1151–1155. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92879-9

Hayasaka, S., & Nichols, T. E. (2004). Combining voxel intensity and cluster extent with permutation test framework. *NeuroImage*, *23*(1), 54–63. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.035

Hernandez-Castillo, C., Galvez, V., Diaz, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2015). *Specific cerebellar and cortical degeneration correlates with ataxia severity in spinocerebellar ataxia type 7* (Vol. 10). https://doi.org/10.1007/s11682-015-9389-1

Hernandez-Castillo, C. R., Alcauter, S., Galvez, V., Barrios, F. A., Yescas, P., Ochoa, A., Garcia, L., Diaz, R., Gao, W., & Fernandez-Ruiz, J. (2013). Disruption of visual and motor connectivity in spinocerebellar ataxia type 7. *Movement Disorders*, *28*(12), 1708–1716. https://doi.org/10.1002/mds.25618

Hernandez-Castillo, C. R., Galvez, V., Diaz, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2016). Specific cerebellar and cortical degeneration correlates with ataxia severity in spinocerebellar ataxia type 7. *Brain Imaging and Behavior*, *10*(1), 252–257. https://doi.org/10.1007/s11682-015-9389-1

Holmberg, H., M., Duyckaerts, C., Dürr, A., Cancel, G., Gourfinkel-An, I., Damier, P., Faucheux, B., Trottier, Y., Hirsch, E., Agid, Y., & Brice, A. (1998). *Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): A neurodegenerative*

disorder with neuronal intranuclear inclusions. *7*, 913–918. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9536097

Jacobson, S., & Marcus, E. (2008). *Neuroanatomy for the Neuroscientist*. Springer.

Jayadev, S., & Bird, T. D. (2013). Hereditary ataxias: Overview. *Genetics In Medicine*, *15*, 673. http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.28

Jen, J. C., & Wan, J. (2018). Chapter 13—Episodic ataxias. En M. Manto & T. A. G. M. Huisman (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 155, pp. 205–215). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00013-5

Jin, K., Mao, X. O., Simon, R. P., & Greenberg, D. A. (2001). Cyclic AMP response element binding protein (CREB) and CREB binding protein (CBP) in global cerebral ischemia. *Journal of Molecular Neuroscience*, *16*(1), 49–56. https://doi.org/10.1385/JMN:16:1:49

Johansson, J. (1998). *Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: Effect of CAG repeat length on the clinical manifestation* (Vol. 7). https://doi.org/10.1093/hmg/7.2.171

Le 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. https://doi.org/10.1007/s00415-007-0548-1

Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain : a journal of neurology*, *137*(Pt 1), 12–32. PubMed. https://doi.org/10.1093/brain/awt162

Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (1976). *Neuropsychological Assessment* (5th.). Oxford University Press.

M Smith, S. (2002). *Fast robust automated brain extraction* (Vol. 17). https://doi.org/10.1002/hbm.10062

Magaña J.J., Tapia-Guerrero Y.S., Velázquez-Pérez L., Cerecedo-Zapata C.M., Maldonado-Rodríguez M., Jano-Ito J.S., Leyva-García N., González-Piña R., Martínez-Cruz E., Hernández-Hernández O., & Cisneros B.

(2013). Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: Epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. *Clinical Genetics*, *85*(2), 159–165. https://doi.org/10.1111/cge.12114

Malloy-Diniz, L. F., Lasmar, V. A. P., Gazinelli, L. de S. R., Fuentes, D., & Salgado, J. V. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *29*, 324–329.

Martin, J.-J., Krols, L., Ceuterick, C., Van Broeckhoven, C., Van Regemorter, N., Hayer-Delatte, F., Brucher, J.-M., de Barsy, T., Szliwowski, H., Evrard, P., Tassignon, M.-J., Smet-Dieleman, H., & Willems, P. J. (1994). On an autosomal dominant form of retinal-cerebellar degeneration: An autopsy study of five patients in one family. *Acta Neuropathologica*, *88*(4), 277–286. https://doi.org/10.1007/BF00310370

Matías-Guiu, J. A., Cortés-Martínez, A., Montero, P., Pytel, V., Moreno-Ramos, T., Jorquera, M., Yus, M., Arrazola, J., & Matías-Guiu, J. (2018). Identification of Cortical and Subcortical Correlates of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis Using Voxel-Based Morphometry. *Frontiers in neurology*, *9*, 920–920. PubMed. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00920

Matthews, F., Marioni, R., Brayne, C., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2012). Examining the influence of gender, education, social class and birth cohort on MMSE tracking over time: A population-based prospective cohort study. *BMC geriatrics*, *12*, 45–45. PubMed. https://doi.org/10.1186/1471-2318-12-45

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2001). Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate. *The Journal of Neuroscience*, *21*(2), 700. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-02-00700.2001

Mills, K. L., & Tamnes, C. K. (2014). Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *9*, 172–190. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.04.004

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

Mohan, R. D., Abmayr, S. M., & Workman, J. L. (2014). Pulling complexes out of complex diseases: Spinocerebellar Ataxia 7. *Rare Diseases (Austin, Tex.)*, *2*, e28859–e28859. PubMed. https://doi.org/10.4161/rdis.28859

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*, 82. PMC. https://doi.org/10.1186/s13023-016-0447-6

Mtui, E., M., E., Gruener, G., & Dockery, P. (2016). En *Clinical Neuroanatomy and Neuroscience* (7 th.). Elsevier.

Nachbauer, W., Eigentler, A., & Boesch, S. (2015). Acquired ataxias: The clinical spectrum, diagnosis and management. *Journal of Neurology*, *262*(5), 1385–1393. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7685-8

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

Netter, F, Craig, J., Perkins, J., Hansen, J., & Koeppen, B. (2002). *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology.* (USA).

Niewiadomska-Cimicka, A., T., Y. (2019). *Molecular Targets and Therapeutic Strategies in Spinocerebellar Ataxia Type 7*.

Noback, C., Strominger, N., Demarest, R., & Ruggiero, D. (2005). *The human nervous system. Structure and function.* (6th ed.). Humna Press Inc.

Orr, H. T., Chung, M., Banfi, S., Kwiatkowski Jr., T. J., Servadio, A., Beaudet, A. L., McCall, A. E., Duvick, L. A., Ranum, L. P. W., & Zoghbi, H. Y. (1993). Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genetics*, *4*, 221. http://dx.doi.org/10.1038/ng0793-221

Preziosa, P., Pagani, E., Mesaros, S., Riccitelli, G. C., Dackovic, J., Drulovic, J., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2017). Progression of regional atrophy in the left hemisphere contributes to clinical and cognitive deterioration in multiple sclerosis: A 5-year study. *Human Brain Mapping*, *38*(11), 5648–5665. https://doi.org/10.1002/hbm.23755

Rakic, P., R., P., Ang, E., & Breuning, J. (2004). Setting the stage for cognition: Genesis of the primate cerebral cortex. En *The cognitive neurosciences.* (p. 1385). Massachusetts Institute of Technology.

Reas, E. T., Laughlin, G. A., Bergstrom, J., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., & McEvoy, L. K. (2017). Effects of Sex and Education on Cognitive Change Over a 27-Year Period in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *25*(8), 889–899. PubMed. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.03.008

Rentiya, Z., Khan, N.-S., Ergun, E., Ying, S. H., & Desmond, J. E. (2017). Distinct cerebellar regions related to motor and cognitive performance in SCA6 patients. *Neuropsychologia*, *107*, 25–30. PubMed. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.036

Ruano, L., Melo, C., Silva, M. C., & Coutinho, P. (2014). The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. *Neuroepidemiology*, *42*(3), 174–183. https://www.karger.com/DOI/10.1159/000358801

Rüb, U, Brunt, E., Gierga, K., Seidel, K., Schultz, C., Schöls, L., Auburger, G., Heinsen, H., Ippel, P., Glimmerveen, W., Wittebol-Post, D., Arai, K., Deller, T., & de Vos, R. (2005). Spinocerebellar Ataxia Type 7 (SCA7): First Report of a Systematic Neuropathological Study of the Brain of a Patient with a Very Short Expanded CAG-Repeat. *Brain Pathology*, *15*(4), 287–295. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00113.x

Rüb U., Brunt E. R., Seidel K., Gierga K., Mooy C. M., Kettner M., Van Broeckhoven C., Bechmann I., La Spada A. R., Schöls L., Den Dunnen W., De Vos R. A. I., & Deller T. (2007). Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): Widespread brain damage in an adult-onset patient with progressive visual impairments in comparison with an adult-onset patient without visual impairments. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *34*(2), 155–168. https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00882.x

Rüb, Udo, Schöls, L., Paulson, H., Auburger, G., Kermer, P., Jen, J. C., Seidel, K., Korf, H.-W., & Deller, T. (2013). Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7. *Progress in Neurobiology*, *104*, 38–66. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.01.001

Saccà, F., Costabile, T., Abate, F., Liguori, A., Paciello, F., Pane, C., De Rosa, A., Manganelli, F., De Michele, G., & Filla, A. (s/f). Normalization of timed neuropsychological tests with the PATA rate and nine-hole pegboard tests. *Journal of Neuropsychology*, *0*(0). https://doi.org/10.1111/jnp.12125

Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J.-S., Kremer, B., Mariotti, C., Melegh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., … Klockgether, T. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia. *Neurology*, *66*(11), 1717. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92

Shan, Z., Liu, J., Sahgal, V., Wang, B., & Yue, G. (2005). *Selective Atrophy of Left Hemisphere and Frontal Lobe of the Brain in Old Men* (Vol. 60). https://doi.org/10.1093/gerona/60.2.165

Simonyan, K. (2019). Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000Research*, *8*, F1000 Faculty Rev-122. PubMed. https://doi.org/10.12688/f1000research.16524.1

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis

and implementation as FSL. *Mathematics in Brain Imaging*, *23*, S208–S219. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

Snell, R. (2003). *Neuroanatomía clínica* (5ta ed.).

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. PMC. https://doi.org/10.3233/BEN-2010-0270

Srivastava, R., Rai, K. M., Pandey, B., Singh, S. P., & Sawant, S. V. (2015). Spt-Ada-Gcn5-Acetyltransferase (SAGA) Complex in Plants: Genome Wide Identification, Evolutionary Conservation and Functional Determination. *PLOS ONE*, *10*(8), e0134709. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134709

Takahashi, J., Fujigasaki, H., Zander, C., El Hachimi, K. H., Stevanin, G., Dürr, A., Lebre, A., Yvert, G., Trottier, Y., Thé, H. de, Hauw, J., Duyckaerts, C., & Brice, A. (2002). Two populations of neuronal intranuclear inclusions in SCA7 differ in size and promyelocytic leukaemia protein content. *Brain*, *125*(7), 1534–1543. https://doi.org/10.1093/brain/awf154

Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, *11*(1), 138–146. https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.1.138

Vásquez Cerdas Melissa, & Fernández Morales Húberth. (2012). *Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): Características, clasificación y diagnóstico. 25 (1)*, 19. http://www.binasss.sa.cr/revistas/neuroeje/v25n1/art4.pdf

Vrenken, H., Jenkinson, M., Horsfield, M. A., Battaglini, M., van Schijndel, R. A., Rostrup, E., Geurts, J. J. G., Fisher, E., Zijdenbos, A., Ashburner, J., Miller, D. H., Filippi, M., Fazekas, F., Rovaris, M., Rovira, A., Barkhof, F., de Stefano, N., & MAGNIMS Study Group. (2013). Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *260*(10), 2458–2471. PubMed. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6762-5

Ward. (2015). *The Student´s Guide to Cognitive Neuroscience* (3rd Edition). Psichology Press.

Weake, V. M., & Workman, J. L. (2012). SAGA function in tissue-specific gene expression. *Trends in Cell Biology*, *22*(4), 177–184. PubMed. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.11.005

Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, *92*, 381–397. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060

Yang, H., Liu, S., He, W.-T., Zhao, J., Jiang, L.-L., & Hu, H.-Y. (2015). Aggregation of Polyglutamine-expanded Ataxin 7 Protein Specifically Sequesters Ubiquitin-specific Protease 22 and Deteriorates Its Deubiquitinating Function in the Spt-Ada-Gcn5-Acetyltransferase (SAGA) Complex. *The Journal of biological chemistry*, *290*(36), 21996–22004. PubMed. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.631663

ANEXOS

Carta de aprobación del protocolo



VNIVERSIDAD NACIONAL AVPNºMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMISIONES DE INVESTIGACIÓN Y DE ÉTICA

OFICIO NO. FMED/CI/JMO/011/2014

ASUNTO: **DICTAMEN DEL PROYECTO 007/2014**

DR. JUAN FERNÁNDEZ RUIZ
Investigador Titular "B" TC
Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina, UNAM
P r e s e n t e.

Estimado Dr. Fernández Ruiz:

Me complace informarle que su proyecto número 007/2014 **"Estudio de las bases neuronales del deterioro motor y cognoscitivo en pacientes con enfermedades poliglutamínicas utilizando técnicas de imagenología por resonancia magnética"** ha sido **APROBADO** por las Comisiones de Investigación y Ética de esta Facultad de Medicina, en su sesión ordinaria de fecha 14 de enero de 2014, con vigencia de 3 años a partir de la fecha de aprobación.

Para conocer el seguimiento de esta investigación, es necesario que entregue un informe anual, en la División de Investigación, tomando en cuenta esta fecha de elaboración del dictamen.

Asimismo, le solicitamos atentamente nos envíe una copia del o los artículos y/o copia de la carátula y resumen de las tesis que pudieran generarse relacionadas con el proyecto.

Sin otro particular de momento, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D.F., a 14 de enero de 2014.

EL SECRETARIO TÉCNICO

DR. JAIME MAS OLIVA

*JMO/SCM/ETF 649.

Consentimiento informado

Anverso

unidad de resonancia magnética

CONSENTIMIENTO INFORMADO EN ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA (ADULTO)

ESTE DOCUMENTO LE EXPLICARÁ BREVEMENTE EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA AL QUE USTED SE SOMETERÁ. POR FAVOR LÉALO ATENTAMENTE, Y SI TIENE ALGUNA PREGUNTA CONSULTE AL PERSONAL DE LA UNIDAD. AL FINAL DEL DOCUMENTO SE ENCUENTRAN UNA SERIE DE CONDICIONES QUE USTED ACEPTA EN CASO DE QUE FIRME AL CALCE.

PRIMERO.-¿Qué es una Imagen por Resonancia Magnética?

La imagen por resonancia Magnética (IRM) es un estudio diagnóstico seguro que proporciona una visión muy clara del cuerpo humano. En la IRM (estructural y funcional) NO se expone al paciente a radiación ionizante (rayos X), por esta razón es considerada una de las técnicas más seguras y de menor carácter invasivo. Esta técnica consiste en posicionar al paciente en un campo magnético de alta intensidad, para recolectar señales de respuesta por ondas de radiofrecuencia con un sistema de antenas colocadas externamente al paciente.

SEGUNDO.-¿Qué preparación se me solicita para el estudio?

- Contar con una solicitud médica
- Usar ropa cómoda (sin partes metálicas; botones, broches, cierres).
- Dieta ligera (y en caso de estudios contrastados o sedación, ayuno total de 6 horas).
- Durante el estudio no deberá portar: monedas, teléfonos celulares, tarjetas de crédito, prótesis dentales, joyas u objetos metálicos en general.
- Confirmar su asistencia con 24 horas de anticipación.
- Asistir 20 minutos antes de la cita.
- No dejar de consumir los medicamentos indicados por su médico.
- En caso de requerir sedación o monitorización anestésica, deberá seguir las indicaciones específicas del personal de la Unidad de Resonancia Magnética.
- En algunos casos puede ocurrir que se le solicite usar bata clínica para mayor comodidad.
- Si está usted embarazada, el estudio si se puede realizar, siempre y cuando tenga más de 12 semanas de embarazo, el estudio haya sido solicitado por su médico y usted informe al personal de la Unidad de su estado.
- Si su peso es mayor a 120 Kg no podrá realizarse el estudio.
- Si en su estudio se necesita usar medio de contraste es necesario contar con un estudio de creatinina sérica de no más de 30 días.

TERCERO.-¿En qué casos no es posible efectuar el estudio?

En los casos en que la persona use algún dispositivo médico como: a) Marcapasos, b) Implantes metálicos, c) Prótesis quirúrgica, d) Neuroestimulador, e) Prótesis auditiva, f) Si la persona alberga alguna partícula de munición o fragmento metálico, g) Cualquier otro dispositivo metálico

Por favor informe inmediatamente al personal de la unidad ya que en casos especiales se pueden realizar los exámenes bajo monitoreo clínico estrecho.

CUARTO.-¿Cómo se lleva a cabo el estudio?

El estudio será realizado por técnicos radiólogos y personal de enfermería, ambos expertos en estas técnicas, quienes podrán contestar cualquier pregunta adicional.

Antes de realizar el estudio, el equipo médico le ayudará a colocarse sobre una camilla móvil que le conducirá hacia el campo magnético. El aparato empezará a funcionar y usted escuchará el "ronroneo" de la máquina, señal de que todo marcha bien. El estudio no causa dolor pero algunas personas pueden sentirse ansiosas durante el estudio sobre todo si sufren de claustrofobia (ansiedad al estar en espacios reducidos). El estudio tiene una duración aproximada de 50 minutos, según la región del cuerpo a evaluar. Al finalizar del estudio podrá inmediatamente regresar a sus actividades diarias.

QUINTO.-¿Qué es un estudio contrastado?

Algunos estudios de IRM requieren medio de contraste, medicamento que se inyecta en una vena del brazo, con la finalidad de conseguir mejores imágenes para el diagnóstico. En su caso usted deberá declarar a los médicos si es alérgico (a) a algún medicamento y especificar cuál es éste. Deberá presentarse en ayuno total de 6 horas y con creatinina sérica reciente de no más de 30 días. Los riesgos asociados a la administración de contraste son bajos, es decir de 0.07%; incluyen reacciones leves (náusea, mareo, vómito, comezón y exantema; las más comunes, presentes en 75% de las reacciones), moderadas (edema laríngeo, disnea, broncoespasmo, bradicardia, taquicardia e hipotensión; poco frecuentes y presentes en 19% de las reacciones), y más remotamente severas (insuficiencia respiratoria, arritmia, convulsiones, paro cardio-respiratorio y muerte; las menos frecuentes, y presentes en 7% de las reacciones). El beneficio directo del estudio es la obtención de un diagnóstico radiológico que permita a su médico establecer un mejor tratamiento.

SEXTO.- ¿Qué pasará con las imágenes que se obtengan?

Los resultados sólo serán entregados al paciente o familiares que cuenten con el recibo del estudio o en su caso al médico tratante. Su identidad y sus datos personales serán resguardados en caso de que las imágenes obtenidas se utilicen para efectos de docencia o investigación.

SÉPTIMO.- ¿Habrá algún costo adicional al acordado?

Todos los procedimientos realizados en el protocolo de imagen tendrán el costo monetario acordado antes del estudio, con las posibles excepciones de los casos en que se requiera sedación o monitorización anestesiológica, o en casos que se requiera medio de contraste o secuencias no requeridas en la solicitud médica para la caracterización de lesiones.

OCTAVO.-¿Reprogramación de citas y dudas?

En caso de no poder asistir a su examen se le solicita llamar para reprogramar con 24 horas de anticipación. De haber falla de alguno de nuestros equipos de IRM, usted podrá ser reprogramado.

Manifiesto bajo protesta de decir verdad, que he leído y entendido la explicación sobre el estudio de IRM al que voluntariamente me voy a someter. Asimismo, acepto que mis datos clínicos e imagenológicos sean utilizados bajo confidencialidad, con fines de docencia e investigación. Entiendo que en caso de que así lo requiera el procedimiento, recibiré ya sea un sedante para que el estudio se lleva a cabo adecuadamente o un medio de contraste que se administrará por vía intravenosa. Habiendo leído este documento, acepto las condiciones del estudio y eximo al personal adscrito a la Unidad de Resonancia Magnética, y al Instituto de Neurobiología de LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, de cualquier responsabilidad civil, penal, administrativa, laboral o de cualquier otra índole por la realización del estudio al que me someteré en la UNIDAD DE RESONANCIA MÁGNETICA

_____

NOMBRE Y FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE

_____

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

_____

NOMBRE Y FIRMA DE SEGUNDO TESTIGO

FECHA (DIA/MES/AÑO) ____/____/____/____

Dr. Héctor Manuel Barragán Campos
Director Médico
Unidad de Resonancia Magnética
Instituto de Neurobiología, UNAM
Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro. Qro. 76230
Tel: (442) 238 1078 y 79

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

20 UNAM INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA 1993 2013

JAGC

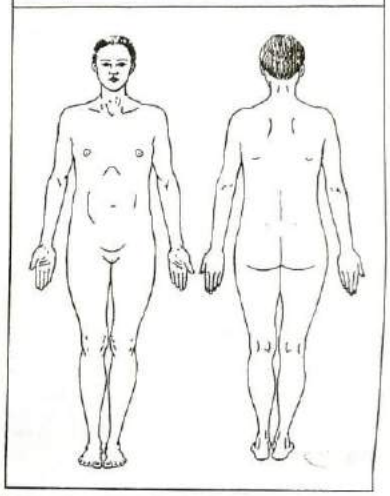
Consentimiento informado (reverso)

ADVERTENCIA: Ciertos implantes, dispositivos, u objetos pueden ser peligrosos y/o pueden interferir con el procedimiento de Resonancia Magnética. NO ENTRE a la sala del Resonador si tiene alguna pregunta o duda relacionada con un implante, dispositivo, u objeto. Consulte con el técnico o radiólogo antes de entrar.

POR FAVOR INDIQUE SI TIENE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES:

☐si ☐no	Pinzas de aneurisma
☐si ☐no	Marcapasos cardiaco
☐si ☐no	Implante con desfibrilador para conversión cardiaca (ICD)
☐si ☐no	Implante electrónico o dispositivo electrónico
☐si ☐no	Implante o dispositivo activado magnéticamente
☐si ☐no	Sistema de neuroestimulación
☐si ☐no	Electrodos o alambres internos
☐si ☐no	Implante coclear, otológico, u otro implante de oído
☐si ☐no	Dispositivo implantado para infusión de medicamento
☐si ☐no	Cualquier tipo de prótesis
☐si ☐no	Prótesis de válvula cardiaca
☐si ☐no	Muelle o alambre de párpado
☐si ☐no	Malla metálica (stent), filtro o anillo metálico
☐si ☐no	Válvula de derivación (espinal o intraventricular)
☐si ☐no	Catéter y/u orificio de acceso vascular
☐si ☐no	Semillas o implantes de radiación
☐si ☐no	Catéter de Swan-Ganz o termodilución
☐si ☐no	Parche de medicamentos (nicotina, nitroglicerina)
☐si ☐no	Aumentador de tejidos (óseos, mamarios, etc.)
☐si ☐no	Grapas quirúrgicas, clips o suturas metálicas
☐si ☐no	Articulaciones artificiales (cadera, rodilla, etc.)
☐si ☐no	Varilla de hueso/coyuntura, tornillo, clavo, alambre, etc.
☐si ☐no	Dispositivo intrauterino (DIU), diafragma o pesario
☐si ☐no	Dentaduras o placas parciales
☐si ☐no	Tatuaje o maquillaje permanente
☐si ☐no	Perforación (piercing) del cuerpo
☐si ☐no	Munición o fragmento metálico alojado en el cuerpo
☐si ☐no	Audífono (quíteselo antes de entrar a la sala)
☐si ☐no	Otro implante _____
☐si ☐no	Problema respiratorio o desorden del movimiento
☐si ☐no	Claustrofobia (ansiedad al estar en espacios reducidos)

Marque en la imagen la localización de cualquier implante o metal en su cuerpo



¡ AVISO IMPORTANTE !

Antes de entrar a la sala del Resonador deberá quitarse todo objeto metálico incluyendo: audífonos, dentaduras, placas parciales, llaves, celular, lentes, horquillas de pelo, pasadores, joyas, piercing, reloj, alfileres, clips, tarjetas de crédito, monedas, plumas, corta uñas, navajas, ropa con cierres o botones de metal.

Manifiesto bajo protesta de decir verdad que la información anterior es correcta según mi mejor entender. Leí y entendí el contenido de este cuestionario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas en relación a la información del cuestionario y en relación al estudio de Resonancia Magnética al que me someteré.

NOMBRE _____ FIRMA _____

Revisó:

NOMBRE _____ FIRMA _____ FECHA ___/___/___

unidad de resonancia magnética

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

20 UNAM INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

Instrumentos de evaluación clínica y neuropsicológica

Evaluación clínica

Para la evaluación clínica se utilizó la Escala para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia (SARA por sus siglas en inglés) (Schmitz-Hübsch et al., 2006) cuyo objetivo es la cuantificación del deterioro motor. Esta escala está basada en una evaluación semicuantitativa del deterioro de la ataxia cerebelar pues refleja sus manifestaciones neurológicas. Consta de 8 apartados y abarca un puntaje que va de 0 (no ataxia) a 40 (ataxia más severa). Los apartados se enuncian a continuación y la puntuación correspondiente a cada uno aparece entre paréntesis: marcha (0 al 8); postura (0 al 6); sedestación (0 al 4); trastornos del habla (0 al 6); seguimiento de un dedo (0 a 4); prueba dedo-naríz (0 al 4); movimientos rápidos y alternados de la mano (0 al 4) y prueba talón rodilla (0 al 4). Los apartados del 5 al 8 son calificados independientemente para ambas manos, y el promedio de ambas puntuaciones es el que se contabiliza para el puntaje final en la escala SARA. Esta escala resulta confiable para la evaluación de la severidad de la ataxia, cuenta una alta confiabilidad entre evaluadores de 0.98, con una confiabilidad test-retest de 0.90, y un coeficiente de consistencia interna indicado por el alfa de Cronbach de 0.94. En la siguiente página aparece la escala con cada apartado y las instrucciones que se siguen para su evaluación.

Escala SARA (página 1)

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

1) Gait

Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.

- **0** Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)
- **1** Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem
- **2** Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible
- **3** Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support
- **4** Marked staggering, intermittent support of the wall required
- **5** Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required
- **6** Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)
- **7** Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)
- **8** Unable to walk, even supported

Score _____

2) Stance

Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.

- **0** Normal, able to stand in tandem for > 10 s
- **1** Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s
- **2** Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway
- **3** Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together
- **4** Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support
- **5** Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm
- **6** Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm

Score _____

3) Sitting

Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.

- **0** Normal, no difficulties sitting >10 sec
- **1** Slight difficulties, intermittent sway
- **2** Constant sway, but able to sit > 10 s without support
- **3** Able to sit for > 10 s only with intermittent support
- **4** Unable to sit for >10 s without continuous support

Score _____

4) Speech disturbance

Speech is assessed during normal conversation.

- **0** Normal
- **1** Suggestion of speech disturbance
- **2** Impaired speech, but easy to understand
- **3** Occasional words difficult to understand
- **4** Many words difficult to understand
- **5** Only single words understandable
- **6** Speech unintelligible / anarthria

Score _____

1

Rater: _____ date: _____ patient: _____

5) Finger chase

Rated separately for each side
Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband´s reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.

- **0 No dysmetria**
- **1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm**
- **2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm**
- **3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm**
- **4 Unable to perform 5 pointing movements**

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2		

6) Nose-finger test

Rated separately for each side
Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.

- **0 No tremor**
- **1 Tremor with an amplitude < 2 cm**
- **2 Tremor with an amplitude < 5 cm**
- **3 Tremor with an amplitude > 5 cm**
- **4 Unable to perform 5 pointing movements**

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2		

7) Fast alternating hand movements

Rated separately for each side
Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.

- **0 Normal, no irregularities (performs <10s)**
- **1 Slightly irregular (performs <10s)**
- **2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s**
- **3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s**
- **4 Unable to complete 10 cycles**

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2		

8) Heel-shin slide

Rated separately for each side
Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.

- **0 Normal**
- **1 Slightly abnormal, contact to shin maintained**
- **2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles**
- **3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles**
- **4 Unable to perform the task**

Score	Right	Left
mean of both sides (R+L) / 2		

Evaluación de la velocidad de articulación. Prueba PATA

Para cuantificar la velocidad de articulación se usó la prueba PATA. La instrucción para los pacientes es que deben repetir las sílabas PA-TA tan rápido como sea posible durante un intervalo de 10 segundos. La misma prueba es repetida en una segunda ocasión después de 5 minutos. Se contabiliza el número de repeticiones de PA-TA y el promedio de ambos ensayos integra el puntaje final (Saccà et al., s/f).

Evaluación neuropsicológica

La evaluación del desempeño cognitivo se realizó con el uso de las siguientes pruebas:

Prueba Rey de Memoria Auditivo Verbal (RAVLT por sus siglas en inglés), la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA), la prueba de fluidez verbal semántica y fonológica y la prueba de dígitos en orden inverso.

Prueba RAVLT

La prueba RAVLT proporciona un análisis del aprendizaje y de la capacidad de retención del paciente. Evalúa la memoria verbal a corto plazo del participante y es sensible para detectar las deficiencias en esta, siendo útil para el diagnóstico de alteraciones de la memoria (Miranda & Valencia, 1997).

La prueba consta de dos listas (lista A y lista B) con 15 sustantivos en cada una (Miranda & Valencia, 1997). El procedimiento consiste en la lectura al participante de la lista A de palabras (una palabra por segundo) en 5 ocasiones y después de cada lectura (intentos A1, A2, A3, A4, A5) este evoca todas las palabras de las que se acuerde al finalizar cada ocasión. Posteriormente, se realiza la lectura de la lista B de palabras de interferencia y se le pide al participante que evoque todas las palabras de las que se acuerde de esta nueva lista recién leída (intento B1), inmediatamente después se le solicita que evoque nuevamente las palabras de la lista A que recuerde. Luego de un periodo de 20 minutos se le pide al participante que enuncie todas las palabras que recuerde de la lista A (se considera normal una puntuación igual o superior a 11 sustantivos recordados) para evaluar la capacidad de retención. Finalmente hay un ensayo de reconocimiento de los 15 sustantivos de la lista A con lo que la prueba finaliza (se cuantifica cuanto se aprendió), en esta ocasión se lee al participante una lista de 50 sustantivos, que comprende los de la lista A y B más otros 20 sustantivos distractores que no se le han leído antes solicitándole que reconozca las palabras de la lista A (Lezak, M. et al., 1976).

Finalmente, el reconocimiento de palabras se aplica con el fin de comprobar si la pérdida de palabras a largo plazo es debida a un problema real de aprendizaje, en el que el participante no ha podido memorizar las palabras, o bien se debe a un problema en la evocación, en el que el participante sí ha memorizado pero tiene problemas con la evocación del material aprendido.

La mayoría de los adultos jóvenes de entre 20 y 39 años, evocan 6 o 7 palabras en el ensayo 1 y consiguen 12 o 13 palabras en el quinto ensayo (Lezak, M. et al., 1976). La tasa de aprendizaje es el cambio en el número de palabras recordadas a lo largo de los 5 ensayos; aproximadamente se pierden 1.5 palabras desde el ensayo 5 al 6; mientras que del ensayo 6 al 7 (ensayo de recuerdo demorado) no ocurre ninguna pérdida. Para el apartado de reconocimiento generalmente los participantes no muestran más de un error, así es que diferencias marcadas a este patrón en el desempeño de los participantes reflejarán alguna disfunción en el sistema de memoria (Lezak, M. et al., 1976).

Esta prueba tiene una alta confiabilidad test-re test. Mediante el uso de versiones distintas de esta prueba en un intervalo de un mes, las correlaciones oscilaron desde .61 a .86 para los ensayos del 1 al 5; mientras que de .51 a .72 para el recuerdo demorado y el ensayo de memoria de reconocimiento (Lezak, M. et al., 1976).

Para esta prueba se calculan la tasa de aprendizaje mediante la suma de las palaras correctas evocadas en los ensayos 1 al 5 menos el número de palabras evocadas correctas en el ensayo 1 por 5 (Σ A1A5) – (5x A1); la tasa de interferencia proactiva (B1/A1), interferencia retroactiva (A6/A5) y la tasa de olvido (A7/A6) y el resultado del ensayo de memoria de reconocimiento se calcula sumando las respuestas correctas (cuando el individuo correctamente identifica cuales palabras pertenecen a la lista A y cuales no) – 29 (Malloy-Diniz et al., 2007).

Versión de la prueba RAVLT usada para la primera evaluación

Nombre. _____ Fecha de nacimiento. _____
Género. _____ Fecha. _____
Edad. _____ Estudios/profesión. _____
Observaciones. _____

	1	2	3	4	5
Muñeca					
Espejo					
Uña					
Marinero					
Corazón					
Desierto					
Cara					
Carta					
Cama					
Máquina					
Leche					
Casco					
Música					
Caballo					
Carretera					

	6		7	8
Plato		Muñeca		
Bufón		Espejo		
Colina		Uña		
Abrigo		Marinero		
Herramienta		Corazón		
Bosque		Desierto		
Agua		Cara		
Escalera		Carta		
Chica		Cama		
Pie		Máquina		
Escudo		Leche		
Pastel		Casco		
Insecto		Música		
Balón		Caballo		
Coche		Carretera		

Uña	Envoltura	Escalera	Pie	Agua
Arena	Coche	Espejo	Pan	Bromista
Cama	Cara	Tornillo	Desierto	Abrigo
Caballo	Sapo	Música	Calle	Capitán
Bufón	Seda	Plato	Máquina	Herramienta
Leche	Colina	Pastel	Cabeza	Mosca
Placa	Bosque	Madera	Chica	Canción
Corazón	Marinero	Balón	Caballo	Muñeca
Cárcel	Dardo	Casco	Hollín	Puesto
Insecto	Carretera	Heces	Carta	Escudo

Versión de la prueba RAVLT usada para la segunda evaluación

Nombre. _____ Fecha de nacimiento. _____
Género. _____ Fecha. _____
Edad. _____ Estudios/profesión. _____
Observaciones. _____

	1	2	3	4	5
Árbol					
Escalera					
Jamón					
Plátano					
Tierra					
Perro					
Primo					
Campo					
Recipiente					
Bufanda					
Maleta					
Violín					
Radio					
Cuchillo					
Cazador					

	6		7	8
Corcho		Árbol		
Cazuela		Escalera		
Bloquear		Jamón		
Sapo		Plátano		
Jabón		Tierra		
Naranja		Perro		
Baño		Primo		
Sillón		Campo		
Hotel		Recipiente		
Araña		Bufanda		
Soldado		Maleta		
Playa		Violín		
Autobús		Radio		
Burro		Cuchillo		
Barbilla		Cazador		

Rock	Estrella	Jabón	Televisión	Violín
Maíz	Pelar	Rana	Hotel	Playa
Pera	Bloquear	Perro	Piano	Radio
Árbol	Plátano	Naranja	Araña	Autobús
Corcho	Sapo	Primo	Recipiente	Doctor
Pan	Tío	Baño	Soldado	Pecho
Sofá	Tierra	Guantes	Bufanda	Cuchillo
Escalera	Hospital	Campo	Esposa	Burro
Jamón	Césped	Sillón	Tren	Cazador
Cazuela	Lonchera	Cobija	Maleta	Barbilla

Se aplicó la prueba de Fluidez Verbal Semántica (categoría semántica: animales) y Fonológica (palabras que inicien con las letras: M, P, R). Estas pruebas han sido utilizadas para evaluar el conocimiento semántico, la habilidad de recuperación de información y el funcionamiento ejecutivo, principalmente (Troyer et al., 1997). Son instrumentos de muy fácil aplicación que permiten inferir la capacidad de organización temporal y secuencial de la información. Para su aplicación se solicita al participante que genere tantas palabras como le sea posible de acuerdo a reglas específicas (para la fluidez semántica las palabras deberán ser de una categoría semántica, como animales o vegetales; y para la fluidez fonológica las palabras deben comenzar con una letra específica) (Troyer et al., 1997). La medida más común de fluidez verbal es derivada del número correcto de palabras generadas en cada tarea. Sin embargo, existen dos componentes importantes en la fluidez verbal, el clustering, que es la producción de palabras dentro de una subcategoría semántica o fonológica; y el cambio de categoría que es la capacidad para cambiar eficientemente a una nueva subcategoría (Troyer et al., 1997).

Para cada tipo de fluidez las siguientes puntuaciones fueron calculadas de acuerdo a la propuesta de (Troyer et al., 1997):

Número total de palabras correctas generadas. Calculado como la suma de todas las palabras producidas, excluyendo errores y repeticiones.

Tamaño promedio del cluster. El tamaño del cluster se comenzó a contar a partir de la segunda palabra del cluster. Esto es, una palabra sola da un tamaño del cluster de cero, dos palabras nos dan un tamaño del cluster de 1. Los errores y las repeticiones fueron incluidos.

Número de saltos. Este fue calculado como el número total de transiciones entre clusters, incluyendo las palabras aisladas, para los tres ensayos de fluidez fonológica y para el ensayo de fluidez semántica. Los errores y las repeticiones fueron incluidas.

Formato usado en ambas evaluaciones para evaluar fluidez verbal semántica y fonológica

Nombre _____ Edad _____ Fecha de aplicación _____

Animales	P	M	R

Montreal Cognitive Assessment (MoCA), versión para personas con deficiencias visuales.

La prueba MoCA ha sido creada para evaluar el deterioro cognitivo leve (Nasreddine et al., 2005) que es un estado clínico intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia. Esta prueba incluye 8 dominios cognitivos: memoria, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido y orientación y es administrada en aproximadamente 10 minutos.

El primer dominio cognitivo de la prueba es una tarea de memoria a corto plazo que consiste en dos ensayos de aprendizaje de 5 sustantivos y su recuerdo diferido después de aproximadamente 5 minutos, aspectos sobre las funciones ejecutivas son evaluados incluyendo una tarea de alternancia, una tarea de fluidez fonológica, y una tarea de abstracción verbal de dos ejercicios (Nasreddine et al., 2005). Atención, concentración y memoria de trabajo son también evaluadas usando una tarea de atención sostenida, una de substracción serial, y una tarea de dígitos en orden normal y en orden inverso. Mientras que el lenguaje es evaluado mediante el uso de la repetición de dos oraciones sintácticamente complejas y mediante la tarea de fluidez que se mencionó arriba. Finalmente, se evalúa la orientación en el tiempo y en el espacio (Nasreddine et al., 2005).

Se contabilizan todos los puntajes y se obtiene una cifra global. El puntaje máximo es de 22 puntos; un puntaje igual o superior a 18 se considera normal.

La prueba MoCA cuenta con un alfa de Cronbach de .83, una confiabilidad test- retest buena con un coeficiente de correlación de .92 (Nasreddine et al., 2005).

Prueba MoCA (evaluación 1, versión 7.3)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT / MoCA-BLIND
(Evaluación Cognitiva Montreal)/MoCA- Discapacidad visual

Versión Mexicana 7.3

Nombre:
Nivel de estudios:
Sexo:
Fecha de nacimiento:
Fecha:

MEMORIA		TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	PUNTOS
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeselas 5 minutos más tarde.	1er. Ensayo						SIN PUNTOS
	2do. Ensayo						

ATENCIÓN

Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla en el mismo orden [ ] 5 4 1 8 7 __/2

El paciente debe repetirla de forma inversa [ ] 1 7 4

Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. __/1

[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

Reste de 7 en 7 iniciando en el 80 __/3

[ ] 73 [ ] 66 [ ] 59 [ ] 52 [ ] 45

4 o 5 sustracciones correctas: **3 puntos**, 2 o 3 correctas: **2 puntos**, 1 correcta: **1 punto**, 0 correctas: **0 puntos**

LENGUAJE

Repetir: Ella escucho que su abogado fue a demandar después del accidente [ ] __/2

Las niñas que recibieron demasiados dulces tuvieron dolores de estómago [ ]

FLUIDEZ / Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra **"M"** en 1 min. __/1

[ ] _____ **(N ≥ 11 palabras)**

ABSTRACCIÓN

[ ] ojo – oído

Similitud entre p. ej. plátano – naranja= fruta [ ] trompeta -piano __/2

RECUERDO DEMORADO	Debe acordarse de las palabras	TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
	SIN PISTAS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]		__/5
Opcional	**Pista de categoría**							
	Pista elección múltiple							

ORIENTACIÓN [ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Ciudad __/6

Adaptación: L. Ledesma PhD., P. García Psic., J. Salvador PhD.

© Z. Nasreddine MD

Administrado por:_____

Normal ≥ 18 / 22

www.mocatest.org

TOTAL ___22

Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

Prueba MoCA (evaluación 2, versión 7.2)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT / MoCA-BLIND
(Evaluación Cognitiva Montreal)/MoCA- Discapacidad visual

Versión Mexicana 7.2

Nombre:
Nivel de estudios:
Sexo:
Fecha de nacimiento:
Fecha:

MEMORIA		CAMIÓN	PLÁTANO	VIOLIN	ESCRITORIO	VERDE	PUNTOS
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeselas 5 minutos más tarde.	1er. Ensayo						SIN PUNTOS
	2do. Ensayo						

ATENCIÓN

Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla en mismo orden [ ] 3 2 9 6 5 — /2

El paciente debe repetir la serie de forma la inversa [ ] 8 5 2

Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. — /1

[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

Reste de 7 en 7 iniciando en el 90 — /3

[ ] 83 [ ] 76 [ ] 69 [ ] 62 [ ] 55

4 o 5 sustracciones correctas: **3 puntos**, 2 o 3 correctas: **2 puntos**, 1 correcta: **1 punto**, 0 correctas: **0 puntos**

LENGUAJE

Repetir: Un pájaro puede volar dentro de ventanales cerrados, sí está oscuro y airoso [ ] — /2

La abuela cariñosa envió víveres hace más de una semana [ ]

FLUIDEZ / Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra **"S"** en 1 min. — /1

[ ] _____ **(N ≥ 11 palabras)**

ABSTRACCIÓN — /2

[ ] diamante – rubí

Similitud entre p. ej. zanahoria – papa= vegetales [ ] cañón - rifle

RECUERDO DEMORADO	Debe acordarse de las palabras	CAMIÓN	PLÁTANO	VIOLIN	ESCRITORIO	VERDE	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
	SIN PISTAS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]		/5
Opcional	**Pista de categoría**							
	Pista elección múltiple							

ORIENTACIÓN [ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Ciudad — /6

Adaptación: L. Ledesma PhD., P. García Psic., J. Salvador PhD.

© Z. Nasreddine MD

Administrado por:_____

Normal ≥ 18 / 22

www.mocatest.org

TOTAL ___22

Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

Dígitos en orden inverso.

La prueba de dígitos de orden inverso evalúa memoria de trabajo verbal al requerir la manipulación interna de las representaciones mnemónicas de información verbal en ausencia de señales externas (Conklin et al., 2000). La memoria de trabajo se refiere a una capacidad limitada del sistema la cual es responsable del procesamiento y almacenamiento temporal de información (GrÉGoire & Van Der Linden, 1997). Esta prueba se encuentra organizada en 8 series de varios números, la primera serie tiene 2 cifras, la segunda tiene 3 y así sucesivamente hasta llegar a la octava serie que contiene 9 cifras. Se le pide al paciente que escuche con atención la serie de números que se le dirá porque al finalizar él tendrá que repetir los números pero ahora al revés.

Finalizada la aplicación se contabiliza la cantidad de dígitos en orden inverso que el participante evocó correctamente y esa es la puntuación en la prueba. Un participante con un nivel intelectual de tipo medio, puede repetir sin dificultad hasta 4 dígitos. La repetición de menos de 4 dígitos por parte de un paciente sin deficiencia mental ni afasia, indica una memoria de trabajo verbal defectuosa.

El formato utilizado en la aplicación de esta prueba es el siguiente:

3 – 7

7 – 4 – 9

8 – 5 – 2 – 7

2 – 9 – 6 – 8 – 3

5 – 7 – 2 – 9 – 4 – 6

8 – 1 – 5 – 9 – 3 – 6 – 2

3 – 9 – 8 – 2 – 5 – 1 – 4 – 7

7 – 2 – 8 – 5 – 4 – 6 – 7 – 3 – 9

Principios de la resonancia magnética

Es necesario comprender a detalle las bases de la Resonancia Magnética (RM) para poder entender cómo se generan las imágenes del cerebro con las cuales fue posible obtener los resultados de este trabajo. Como se sabe, la materia está compuesta por átomos, los cuales a su vez, poseen un núcleo conformado por neutrones y protones (Armony et al., 2012), los primeros poseen carga eléctrica nula, mientras que los segundos se encuentran cargados electropositivamente; los núcleos atómicos con un número impar de protones poseen un momento angular intrínseco llamado spin, tal es el caso del núcleo del átomo de hidrógeno que posee un solo protón. Podemos pensar que el spin es una representación del movimiento de rotación del núcleo sobre su propio eje. El spin nuclear brinda propiedades magnéticas a los núcleos atómicos dotándolos de un pequeño momento magnético o campo magnético el cual es utilizado para la obtención de las imágenes de resonancia magnética (Cabrera Pazos, A. & Cabrera Pazos, M., 2011).

RM trabaja con los átomos de hidrógeno pues es el elemento más abundante en el cuerpo, en ausencia de campos externos, los spins de un conjunto de átomos de hidrógeno apuntarán en direcciones aleatorias, por lo que la suma vectorial total será cero (figura 13) y el momento magnético total de la muestra será nulo (Armony et al., 2012).

Simulación de los spins de los átomos de hidrógeno

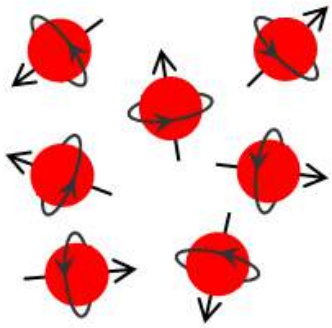


Figura 13. Esquema que simula los spins de los átomos de hidrógeno. En ausencia de un campo magnético externo, los spins de los núcleos de hidrógeno apuntan en direcciones aleatorias, por lo que la suma vectorial es cero y, por ende, el momento magnético total de la muestra es nulo (tomado de Armony et al., 2012).

Si se coloca la muestra en un campo magnético externo (B0), los núcleos de hidrógeno tienden a alinearse en la dirección principal del campo (figura 14), ya sea en forma paralela al mismo (misma dirección) con un nivel energético bajo, donde los átomos están precesando en el mismo sentido que el campo magnético o antiparalela (dirección opuesta) con un nivel energético alto (Cabrera Pazos, A. & Cabrera Pazos, M., 2011).

Núcleos de hidrógeno alineados en la dirección principal del campo

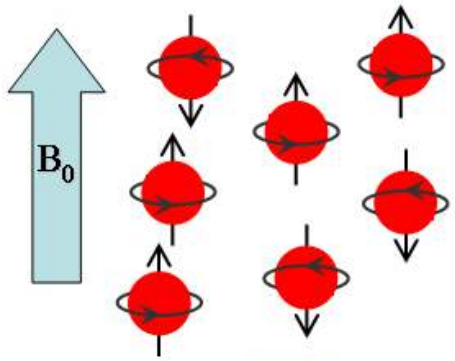


Figura 14. En este esquema se muestran los núcleos de hidrógeno alineados en la dirección principal del campo (tomado de Armony et al., 2012).

Una vez que se aplica un estímulo de radiofrecuencia los átomos que están en un nivel bajo de energía pasan a un nivel alto con lo que el momento magnético variará su dirección hacia la parte antiparalela (resonancia). La energía necesaria para esta transición es proporcional a la magnitud del campo magnético externo (Armony et al., 2012). Con la emisión de suficientes ondas electromagnéticas, la proporción de spins en estado antiparalelo pasará a ser igual a la proporción de spins en estado paralelo, por lo que el momento magnético total se reducirá a cero.

Cuando cesa el estímulo de radiofrecuencia o pulso electromagnético, los spins vuelven a su situación inicial comenzando el proceso de relajación con lo que se recupera la magnetización longitudinal (paralela al campo externo) (figura 15). Relajación es el término usado para describir el proceso por el cual un spin nuclear regresa al equilibro térmico luego de absorber la energía de radiofrecuencia (Grover et al., 2015).

Simulación de los spins de los átomos de hidrógeno durante la fase de relajación longitudinal

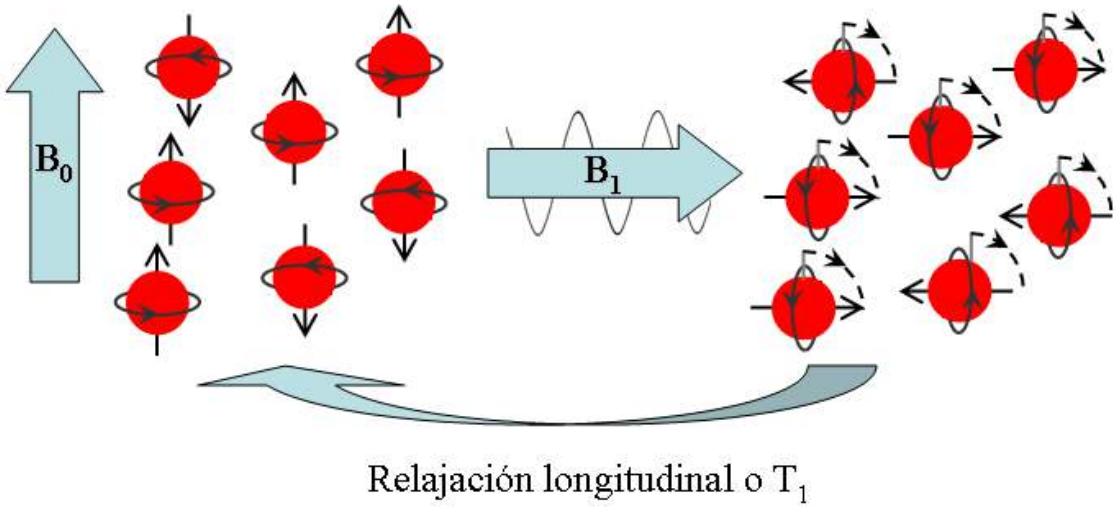


Figura 15. Este esquema representa una simulación de los spins de los átomos de hidrógeno durante la fase de relajación longitudinal (tomado de Armony et al., 2012).

Un breve pulso electromagnético B1 en dirección perpendicular a B0 inclina los spins al plano perpendicular reduciendo el momento magnético total longitudinal a cero. Al apagar el campo B1 los spins retornan gradualmente a su posición original, recuperándose de esta manera la magnetización en la dirección del campo externo B0, proceso denominado relajación longitudinal o T1.

Este proceso de relajación longitudinal está asociado a una constante de tiempo T1 que depende directamente de las propiedades magnéticas del medio en el que están los núcleos, es decir que los spins que están en distintas sustancias requieren distintos tiempos para retornar a su posición original. Siendo la medición del tiempo T1 en un espacio dado lo que permite identificar el tipo de medio que lo constituye (Cabrera Pazos, A. & Cabrera Pazos, M., 2011); (Armony et al., 2012). Particularmente en el cerebro se identifican tres tiempos T1: sustancia blanca, materia gris y líquido cefalorraquídeo (figura 16).

Tiempos de relajación en cada tipo de tejido cerebral y la imagen T1 obtenida en el resonador

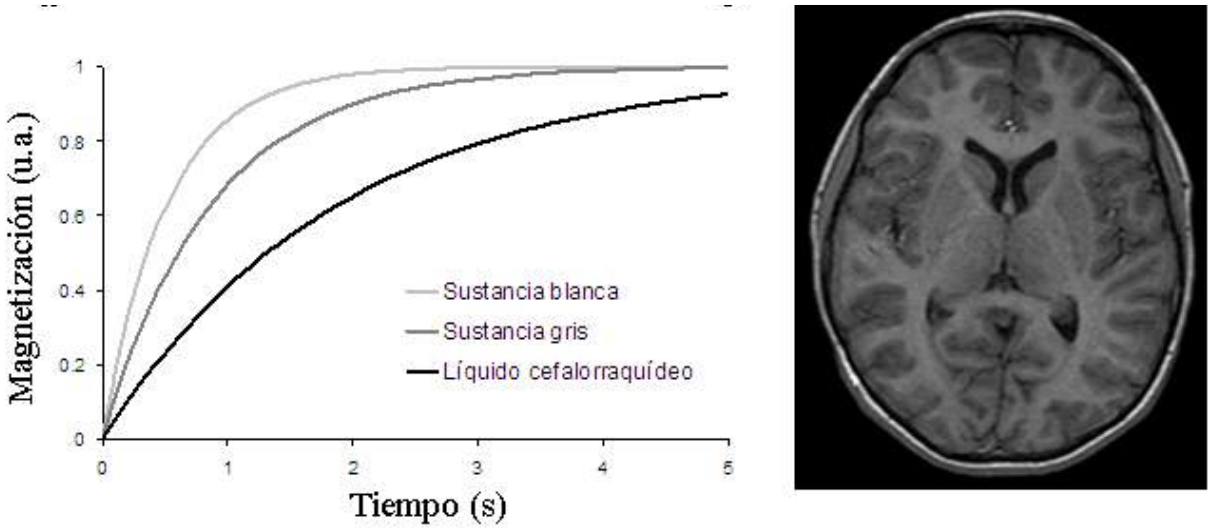


Figura 16. En la imagen de la izquierda, se muestran los tiempos de relajación longitudinal de cada tipo de tejido, mientras que a la derecha se observa la imagen resultante T1 de resonancia magnética con los tres diferentes tipos de tejido obtenidos por los distintos tiempos de relajación de cada uno (tomado de Armony et al., 2012).

Mediante la medición de los valores de relajación longitudinal en distintas partes del cerebro se puede construir una imagen anatómica o de tipo T1 (figura 12).

En este manual se describen detalladamente cada uno de los pasos involucrados en la obtención de los resultados que se presentan en este trabajo. Está dividido en 3 partes: preprocesamiento de las imágenes, procesamiento de las mismas y finalmente obtención de los resultados.

La primera parte del preprocesamiento fue realizada en el sistema operativo Windows, mientras que la segunda parte del mismo y todo el procedimiento en conjunto hasta la obtención de resultados fue realizado en el sistema operativo Linux con herramientas del software FSL (FMRIB Software Library).

1. PREPROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

Las imágenes obtenidas por el resonador tienen formato dicom. Debido a que el software FSL no reconoce este formato es necesario convertirlas al formato nifti para que posteriormente se puedan procesar.

1.1 Coversión de las imágenes desde el formato dicom al formato nifti.

La transformación se realiza con el programa mricron para Windows.

Antes de llevar a cabo la conversión, se deben revisar las siguientes cuatro características de las imágenes dicom para verificar que sean exactamente iguales entre todas las imágenes que comprende el análisis. Para ello se puede usar el programa RadiAnt DICOM Viewer. No obstante, existen otros a los que se puede acceder insertando la siguiente frase en el buscador de internet: “programa para visualizar imagenes dicom”.

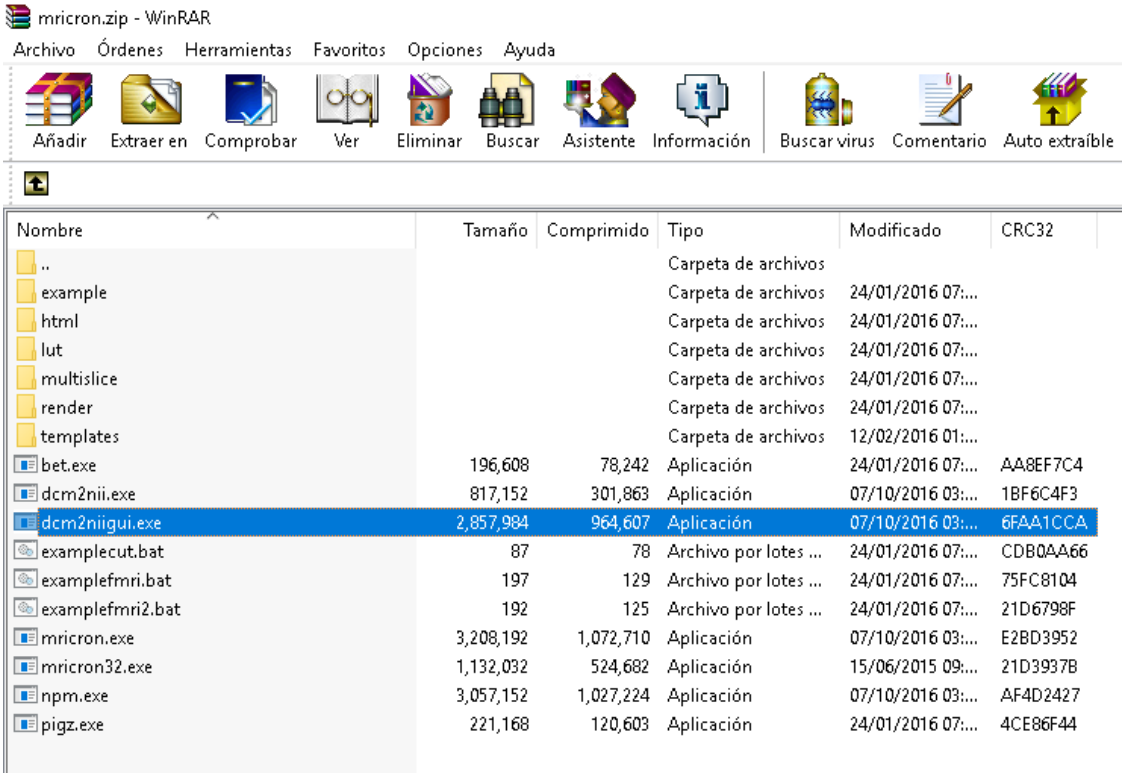
- Número de imágenes dicom a partir de las cuales se forma la imagen nifti en cada sujeto, este número debe ser el mismo en todos los participantes.
- Grosor de cada imagen dicom.
- Los siguientes parámetros de adquisición de la imagen: resolución temporal (TR), tiempo de inversión (TI) y tiempo eco (TE).
- La presencia o ausencia de filtros en las imágenes dicom.

Las características deben ser exactamente iguales en todos los sujetos que formen parte del análisis, de lo contrario, deberán descartarse aquellos participantes cuyas imágenes tengan alguna característica distinta.

Una vez que se revisaron las características anteriores de las imágenes dicom de los participantes en el estudio, se hace la conversión al formato nifti con el programa mricron. El procedimiento se describe a continuación.

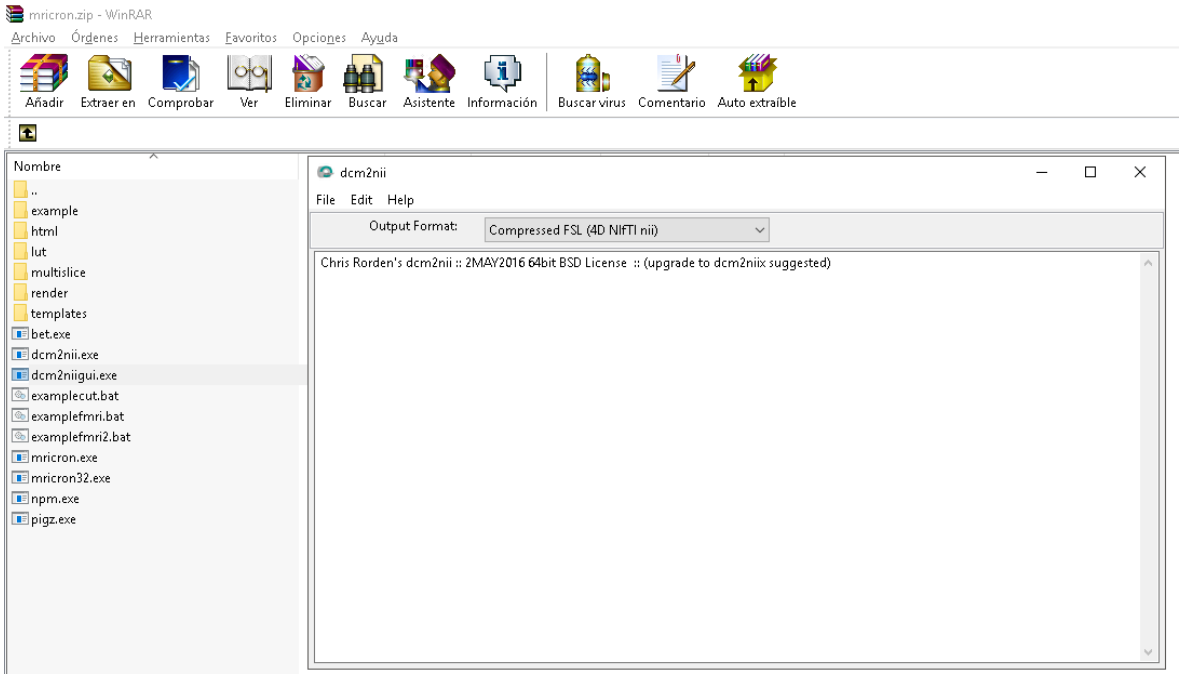
a) Descargar el programa desde el siguiente link: http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html

b) Abrir la carpeta WinRAR que se ha descargado, la cual contiene los archivos que se muestran en la siguiente imagen. Dar doble click al archivo llamado “dcm2niigui.exe” y ejecutarlo.



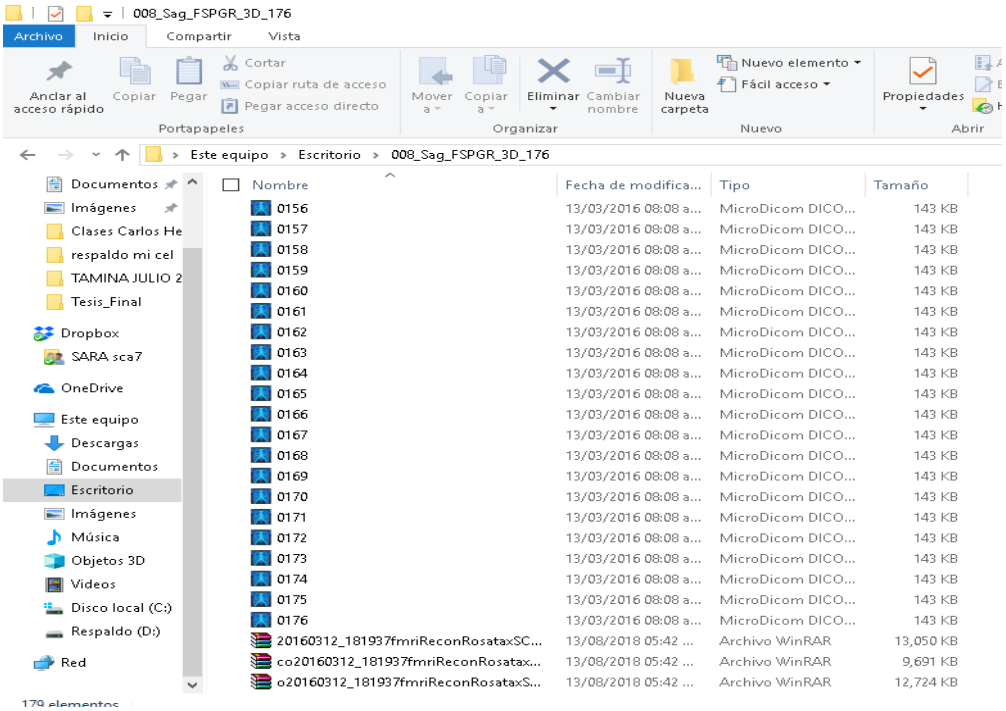
Nombre	Tamaño	Comprimido	Tipo	Modificado	CRC32
..			Carpeta de archivos		
example			Carpeta de archivos	24/01/2016 07:...	
html			Carpeta de archivos	24/01/2016 07:...	
lut			Carpeta de archivos	24/01/2016 07:...	
multislice			Carpeta de archivos	24/01/2016 07:...	
render			Carpeta de archivos	24/01/2016 07:...	
templates			Carpeta de archivos	12/02/2016 01:...	
bet.exe	196,608	78,242	Aplicación	24/01/2016 07:...	AA8EF7C4
dcm2nii.exe	817,152	301,863	Aplicación	07/10/2016 03:...	1BF6C4F3
dcm2niigui.exe	2,857,984	964,607	Aplicación	07/10/2016 03:...	6FAA1CCA
examplecut.bat	87	78	Archivo por lotes ...	24/01/2016 07:...	CDB0AA66
examplefmri.bat	197	129	Archivo por lotes ...	24/01/2016 07:...	75FC8104
examplefmri2.bat	192	125	Archivo por lotes ...	24/01/2016 07:...	21D6798F
mricron.exe	3,208,192	1,072,710	Aplicación	07/10/2016 03:...	E2BD3952
mricron32.exe	1,132,032	524,682	Aplicación	15/06/2015 09:...	21D3937B
npm.exe	3,057,152	1,027,224	Aplicación	07/10/2016 03:...	AF4D2427
pigz.exe	221,168	120,603	Aplicación	24/01/2016 07:...	4CE86F44

c) Una vez que se ejecuta la operación anterior, el programa lanza una nueva ventana WinRAR como la que aparece a continuación.



Arrastrar hasta esta área la carpeta con las imágenes dicom para sean transformadas al formato nifti por el programa.

d) Con el paso anterior, se generarán 3 archivos como lo muestra la imagen siguiente. Seleccionar el que comienza con el año en que fueron obtenidas las imágenes y colocarla en una carpeta distinta.
Este archivo es con el que se realiza el siguiente paso del preprocesamiento.



1.2 Reorientación de la imagen.

La imagen nifti generada en el paso anterior debe ser reorientada al espacio del MNI, este procedimiento se realiza en la terminal de Linux y se describe a continuación:

a) Abrir la terminal de Linux y situarse en la dirección donde se encuentra la carpeta con las imágenes nifti con las que se trabajará. Esta operadicón se hace con el siguiente comando:
cd

b) Visualizar la imagen en el espacio de trabajo tecleando el comando siguiente:
fslview nombre de la imagen

c) Reorientar la imagen al espacio del MNI con el comando siguiente:
fslreorient2std nombre de la imagen nombre de la imagen_reorient2std

d) Con este paso se crea una nueva imagen reorientada al espacio del MNI, cuyo nombre es: nombre de la imagen_reorient2std

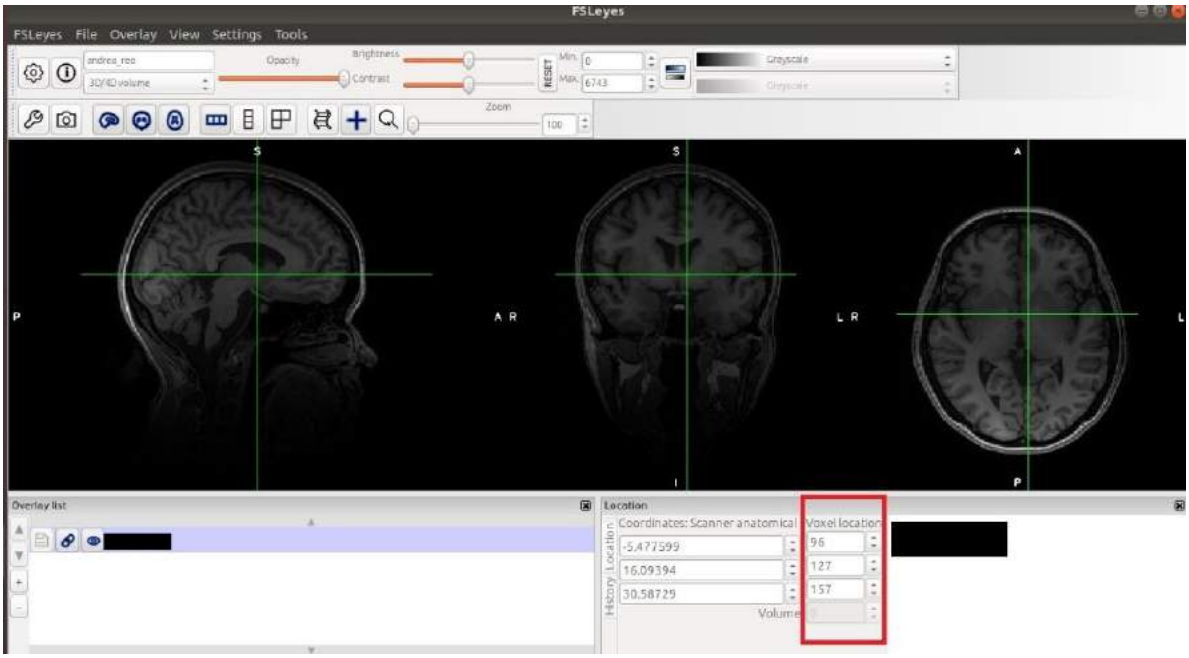
1.3 Remoción del tejido del cuello en la imagen reorientada.

La remoción del cuello de la imagen comprende los siguientes pasos:

a) Abrir la imagen reorientada.

fslview nombre de la imagen_reorient2std

Ajustar el valor de la coordenada "z" (siempre librando al cerebelo). Este ajuste se hace en el área de las coordenadas X, Y y Z de la ventana de visualización de las imágenes. La siguiente imagen es una captura de pantalla del programa, en la parte inferior se muestra en un recuadro rojo, el área donde se hace el ajuste. Una vez que este valor se determina, se cierra la imagen.

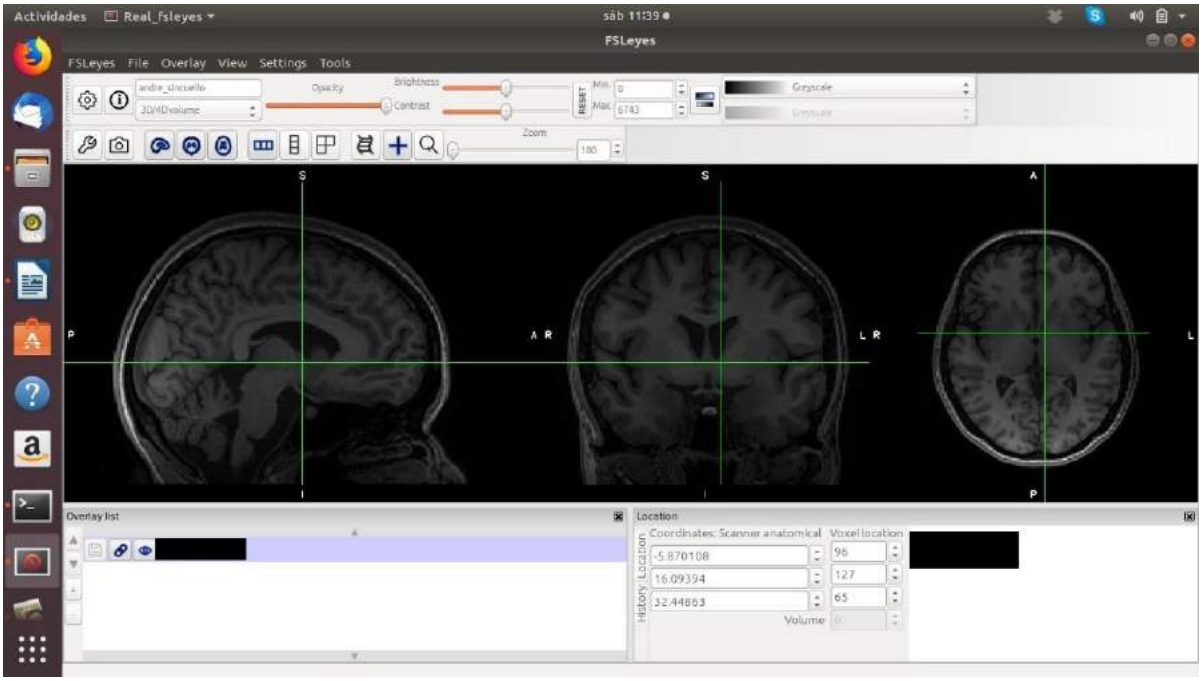


b) Poner en la terminal el siguiente comando, el cual corta la parte de la imagen correspondiente al cuello:

fslroi nombre de la imagen_reorient2std nombre de la imagen final 0 -1 0 -1 "z" -1

c) Visualizar la nueva imagen generada en el paso anterior (esta imagen debe estar sin cuello y su límite inferior es el cerebelo.

fslview nombre de la imagen final



1.4 Tamaño del voxel.

Revisar el tamaño del voxel en la imagen creada en el paso anterior.

Colocar el siguiente comando en la terminal de Linux:

a) **fsledithd** nombre de la imagen final

b) La terminal mostrará los siguientes datos para un voxel isométrico:

- nx-176
- ny-256
- nz-161
- dx- 1
- dy-1
- dz-1

c) Para una imagen cuyo voxel no es isométrico, los datos son los siguientes:

- nx-512
- ny-512
- nz-176
- dx- .5
- dy- .5
- dz-1

1.5 Reajustar el tamaño del voxel.

Todas las imágenes nifti que formen parte del análisis deben tener el mismo tamaño del voxel. Si en el paso anterior se detectan diferencias entonces deben corregirse con el siguiente procedimiento:

a) Situarse en la carpeta de las imágenes con las que se está trabajando y poner el comando siguiente:

ApplyXFM nombre de la imagen final

- Marcar la opción "use identity transformation"
- Poner el volumen de entrada, que en este caso es la imagen que se desea transformar.
- Seleccionar la opción "voxel dimensions" y colocar las medidas de la imagen que se observan en los ejes x, y, z cuando se usa el comando **fsledithd** y finalmente poner las dimensiones del voxel (por ejemplo 1 x 1 x 1 para que sea isométrico).
- Colocar un nombre de salida de dicho archivo que tendrá dimensiones del voxel ajustadas.

La imagen generada en este paso se usó en los siguientes pasos del análisis.

1.6 Denoising.

Posteriormente, se aplica un filtro a las imágenes nifti con el paquete Matlab "MRI Denoising Software" que se descarga desde el siguiente link (este paso también se hace desde la terminal en Linux): https://sites.google.com/site/pierrickcoupe/softwares/denoising-for-medical-imaging/mri-denoising/mri-denoising-software

El procedimiento es el siguiente:

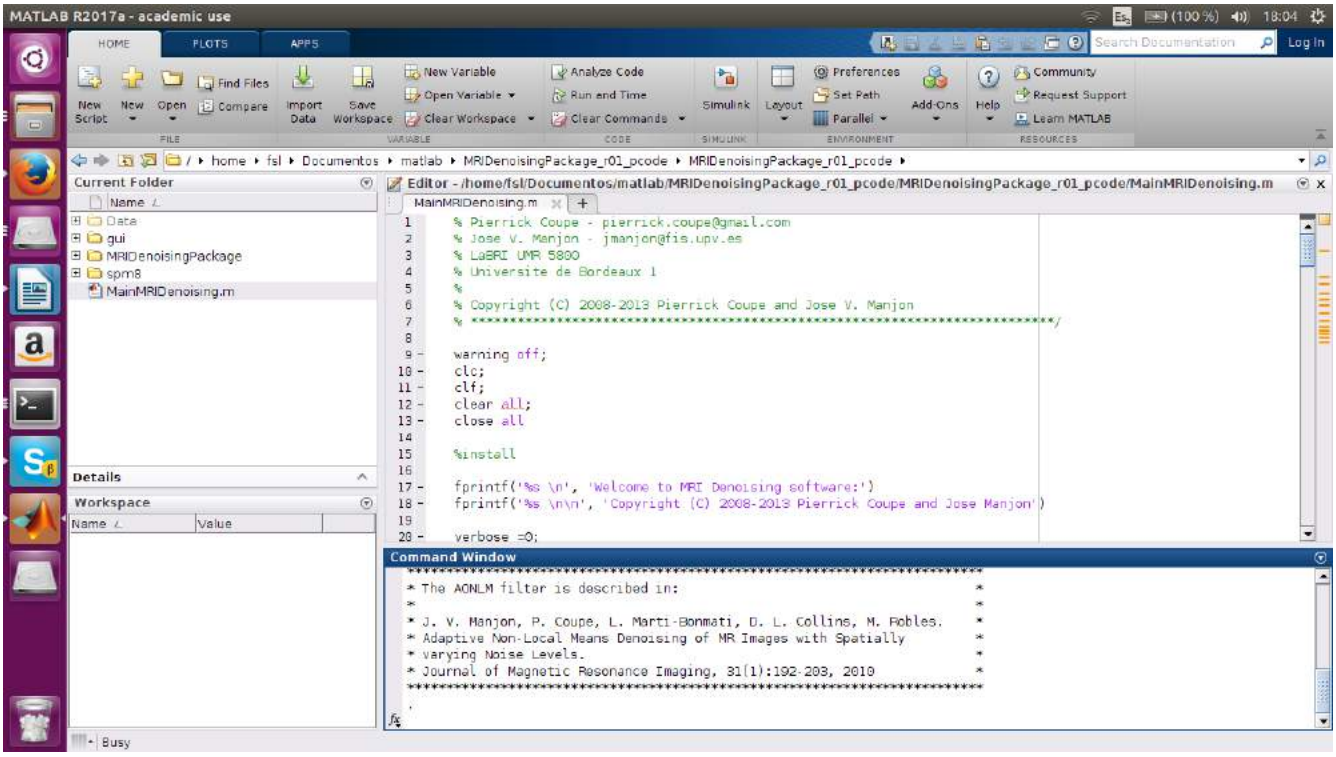
a) Descargar el software.

b) En la página de la descarga, se especifican los pasos a seguir para aplicar este filtro a las imágenes (es necesario descomprimir la imagen porque de lo contrario el programa no la reconocerá).

c) Para comenzar a correr el software, poner el siguiente comando en la terminal: <matlab> con lo cual se abre la ventana de trabajo dentro de la cual se realiza el procedimiento.

d) En la siguiente imagen aparece el espacio de trabajo del matlab. Arrastrar el archivo que aparece en la columna de la izquierda en la parte superior llamado "MainMRIDenoising.m" a la parte donde dice

"command window". Aparecerá una ventana donde se deben adjuntar las imágenes a las que se les aplicará el denoising. No acepta imágenes terminación .gz, solo acepta terminación .nii por lo que es necesario extraer la imagen antes de meterla al programa para que la reconozca, de lo contrario, mandará error. El filtro que se aplica es el AONLM filter.



e) Una vez hecho el procedimiento revisar que la imágenes generadas se visualicen en el software FSL, usar el siguiente comando.

Fslview nombre de la imagen

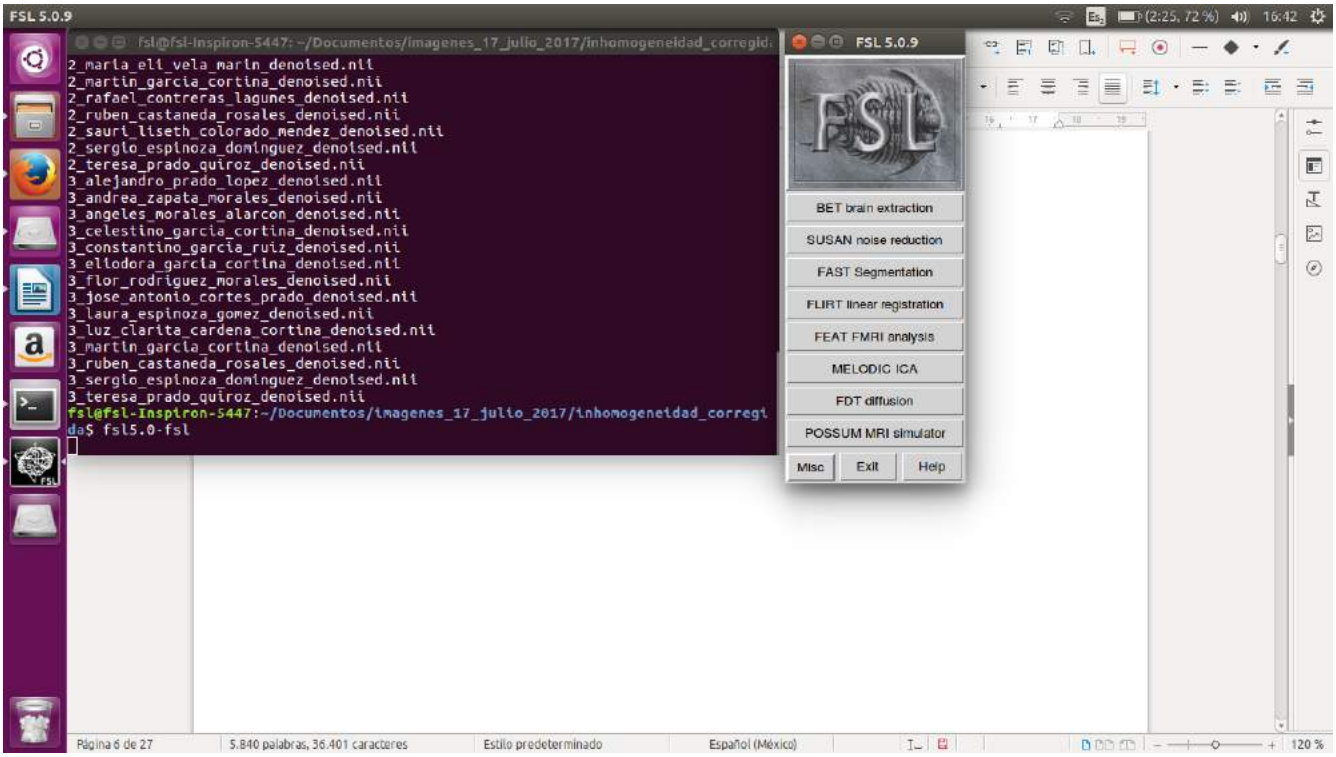
1.7 Corrección de la inhomogeneidad de las imágenes.

El procedimiento llevado a cabo en este paso del preprocesamiento es el siguiente:

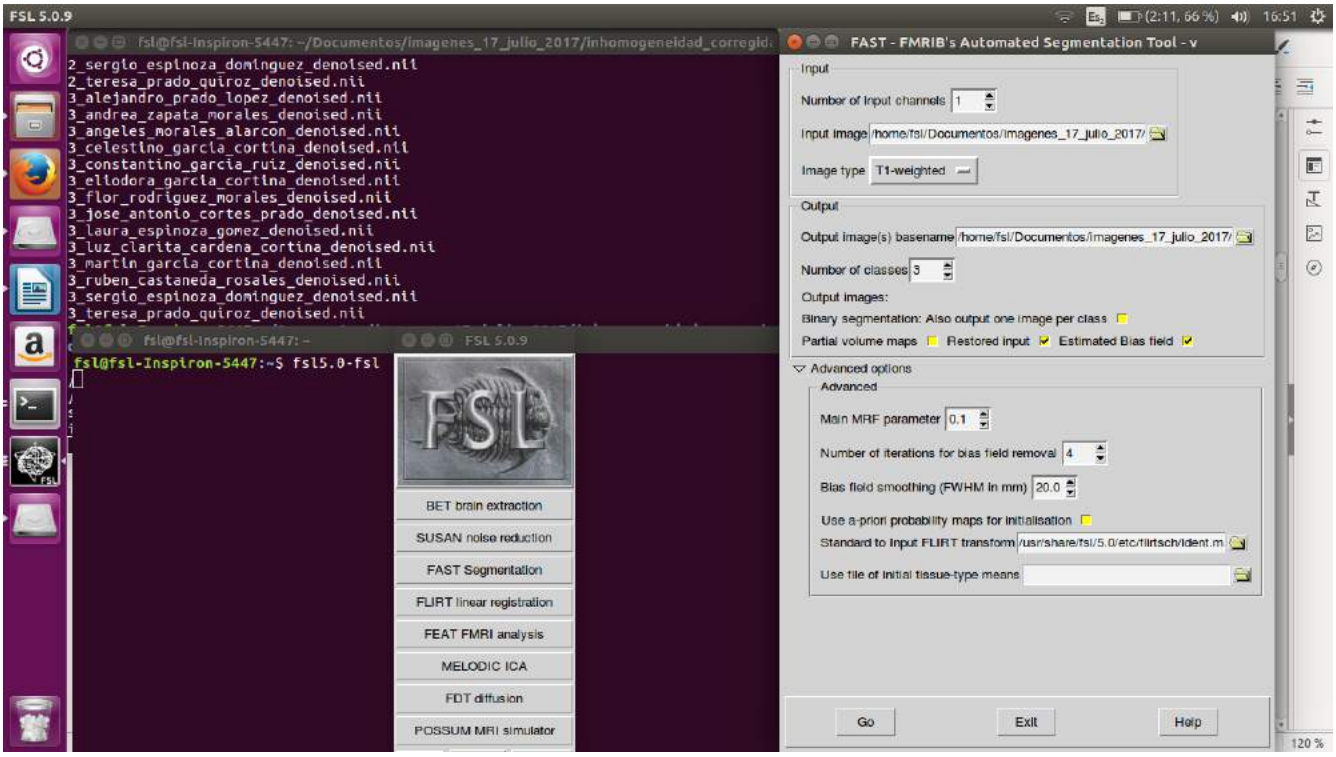
a) Poner en la terminal el siguiente comando:

fsl

El programa arroja una ventana como la que aparece en la siguiente imagen:



b) Seleccionar la opción “FAST Segmentation”, saldrá una ventana como la que aparece en la siguiente imagen. A continuación se deben llenar los espacios como se muestran en la imagen.



c) Ya que corre el procedimiento, el programa arroja varios archivos en la carpeta donde se tienen las imágenes, la que nos interesa es la que tiene la terminación: denosing_restore.

d) Esta última imagen es la que se utiliza para el siguiente paso del análisis.

Los arriba descritos, son los procedimientos empleados en el preprocesamiento de las imágenes usadas en nuestro estudio, en seguida se describirá el procesamiento.

2. PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

La metodología empleada en el procesamiento de las imágenes es la descrita por la técnica Voxel Based Morphometry (VBM) y puede ser consultada en el siguiente link:

https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM/UserGuide

En este paso de deben tener agrupadas en una sola carpeta todas las imágenes generadas en el preprocesamiento porque con esas se trabajará en los pasos siguientes. A continuación se describe el procedimiento descrito por VBM:

2.1 Extracción cerebral.

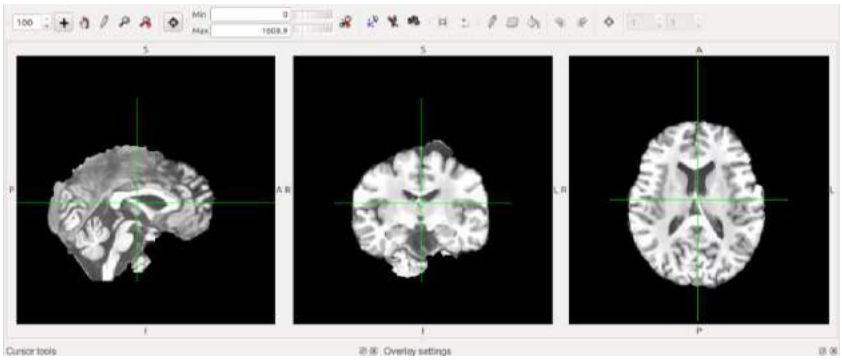
Consiste en la separación del tejido cerebral desde el tejido no cerebral. La primera parte de este paso es la extracción cerebral automatizada y se realiza con el software FSL, mientras que la segunda parte se realiza manualmente con ayuda de las herramientas del software Brain Suite, esto, para una mejor precisión en la delimitación del tejido cerebral y el tejido no cerebral. Los pasos a seguir son los siguientes:

a) Desde la terminal en linux, situarse en la carpeta donde se tienen compiladas las imágenes generadas en el preprocesamiento y escribir el siguiente comando para la extracción cerebral automatizada:

   fslvbm_1_bet -b

b) Ejecutado este comando, se genera una carpeta llamada “struc”, en la cual se encuentran dos imágenes de cada participante con distintas terminaciones, una con _struc.nii.gz y otra con la terminación _struc_brain-nii.gz.

c) La siguiente imagen muestra el cerebro extraído de forma automatizada durante este paso y corresponde a la imagen con terminación _struc_brain-nii.gz.



d) Seleccionar la imagen que tiene terminación _struc_brain.nii.gz de cada participante y se colocan en una carpeta aparte.

e) Una vez que se tienen las imágenes generadas en el paso anterior deben ser extraídas manualmente. Este paso se lleva a cabo con el software Brain Suite, el cual es descargado desde el siguiente link: http://brainsuite.org/

f) Instalado este software, el procedimiento para extraer manualmente cada imagen es el siguiente:

- Abrir la primera imagen _struc_brain.nii desde la carpeta creada en el paso anterior.

  File---open volumen

  Este paso carga la imagen en el software.

- Una vez que la imagen se carga, desde el menú cortex abrir la pestaña de "Cortical Surface Extraction Secuence"

  Este paso realiza una delimitación entre el tejido cerebral y no cerebral en la imagen que se cargó. Dar click en el botón "Step" hasta que el software termine el proceso.

- Una vez terminado ese paso, se ajusta la imagen para delinear la extracción cerebral manualmente. Los pasos son los siguientes:

  Cortex----skull stripping (BSE)

  Ajustar manualmente los parámetros de la máscara. Una vez que ha quedado, se le da la opción de "apply".

- Con este paso se generan 3 archivos con las siguientes terminaciones:
  nombre.bse.nii
  nombre.mask.nii
  nombre_denoised_restore.nii.

- Cerrar el programa.
- Abrir nuevamente el programa.
- En el botón "open a 3D image file" abrir el archivo nombre.bse.nii.
- Desde la pestaña file---open mask volumen se carga el archivo nombre.mask.nii y posteriormente el archivo original del paciente (nombre_denoised_restore.nii).
- Para comenzar a delinear el cerebro se abre el cuadro de herramientas desde tools----mask tools. Y desde ahí se corrige manualmente la máscara.

- Una vez corregida la máscara, guardarla en el menú file---save volumen---mask volumen. Se guarda el archivo con la terminación mask volumen.
- Guardada la máscara, con el botón “INVERT” de la ventana mask tool darle click de tal forma que parezca que la máscara se ha contraído, luego de ello darle “apply”.
- Se guarda ese archivo en file---save volumen---primary volumen. Y se guarda el archivo con la terminación primary volumen.
- Al finalizar este paso existen 7 imágenes del paciente, el siguiente paso es concatenar las dos que tienen terminación primary volumen y esa imagen resultante será la que se debe meter al análisis con el FSL al finalizar el paso de la extracción cerebral con el nombre de nombre_struc_brain.nii.gz que es con la que se hará el siguiente paso de VBM.
- La concatenación se hace de la siguiente manera desde la terminal:
  - fsl5.0-fslmerge -t nombre_struc_brain nombre_primary_volumen.hdr nombre_primary_volumen.img

La imagen generada en este paso con terminación _struc_brain.nii es copiada en la carpeta “struc” para reemplazar las que se generaron con el procedimiento automatizado con el FSL. Es decir, se reemplaza la imagen _struc_brain.nii creada automáticamente con el FSL por la imagen _struc_brain.nii creada de forma manual con el BrainSuite.

2.2 Creación del template específico del estudio.

Con este paso se creó un template de materia gris específico del estudio. A continuación se describe el método que se utilizó en nuestro trabajo.

a) Desde la terminal, situarse en la carpeta que contiene las imágenes nifti originales (esta carpeta se generó con las imágenes obtenidas al final del preprocesamiento). Una vez ahí, poner el siguiente comando:

fslvbm_2_template –n

b) Este paso es muy tardado, el resultado final es la creación de un archivo template_GM_4D que es posible visualizarlo con el comando fslview.

2.3 Creación de las matrices de diseño y de control.

Estos archivos se crean en la carpeta original, donde aparecen las imágenes resultantes del preprocesamiento.

a) Para los análisis donde se usa una prueba t de muestras no pareadas, las matrices se crearon con el siguiente comando:
   design_ttest2
   Es necesario nombrar los archivos y poner el número de sujetos que tiene cada grupo que se está comparando.

b) Sin embargo, cuando las dos muestras que se desean comparar son pareadas o se requiere cualquier otro análisis estadístico es necesario hacer las matrices de diseño y de contraste siguiendo las instrucciones del siguiente enlace:

   http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise/UserGuide

2.4 Procesamiento de las imágenes nativas de materia gris.

a) En la misma carpeta donde se colocaron las matrices creadas en el paso anterior, correr el siguiente comando:

   fslvbm_3_proc

b) Al finalizar este paso, la carpeta original tiene dos carpetas más: una llamada “struc” generada en el paso 2.2 y una carpeta llamada “stats” creada durante este paso, el cual finalmente deja todo listo para correr una inferencia no paramétrica basada en permutación, usando design.mat y design.con, una máscara de materia gris “GM_mask” y los datos procesados concatenados multisujeto 4D “GM_mod_merg_s3”.

c) No olvidar checar que la imagen 4D modulada (GM_mod_merg_s3) con el siguiente comando:

   fslview GM_mod_s3

3. OBTENCIÓN DE RESULTADOS

3.1 Los resultados se obtuvieron a partir de las instrucciones indicadas en el siguiente link:

http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise

a) Cualquiera que sea la prueba que se corra, el procedimiento para obtener sólo los clusters con diferencias estadísticamente significativas en el contraste realizado, es el siguiente:

fslmaths fslvbm3_tfce_corrp_tstat3.nii.gz -thr .95 -bin mascara1

Este comando elimina las áreas que no resultaron estadísticamente significativas y que están abajo del nivel de significancia de .95. Con esto descartan todos los valores en donde la p sea mayor a 0.05.

b) Generada la máscara en el paso anterior, teclear el siguiente comando en la terminal:

fslmaths fslvbm3b_tstat3.nii.gz -mas mascara1.nii.gz statcorrected1

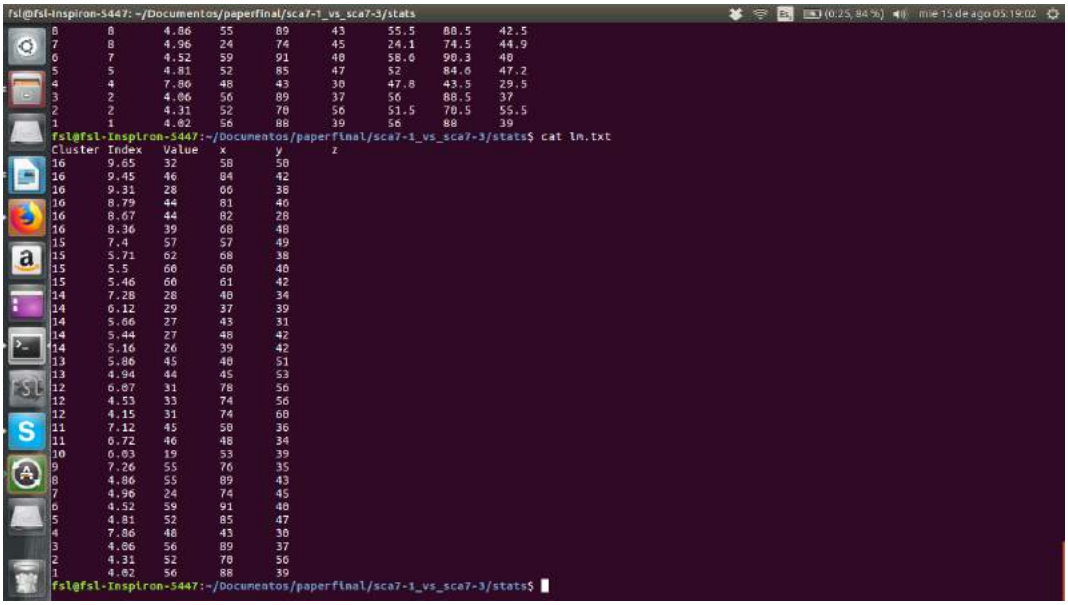
c) Finalmente, la imagen con los resultados es “statcorrected1”

3.2 Máximos locales.

a) A partir de la imagen generada en el punto b del paso 3.1 se obtuvieron las coordenadas de los voxeles con máximas diferencias mediante el siguiente comando:

cluster -i statcorrected1 -t 1 -n 5 - - olmax=maximoslocales.txt

Donde la t indica el valor de la prueba t a partir del cual se quieren los máximos locales.



La primera columna indica el cluster dentro del cual se encuentra ese voxel con diferencias máximas, la segunda es el valor de t y las últimas tres columnas indican la coordenada en el MNI donde se ubica dicho voxel.

3.3. Obtención de las regiones anatómicas a partir de las coordenadas de los voxeles con máximas diferencias.

a) Abrir desde la terminal la imagen statcorrected1 con el comando fslview.
b) Con el atlas Talaraich Daemon se localiza la región anatómica a la cual corresponde cada voxel con diferencias máximas. Para ello se deben colocar las coordenadas en la imagen de cada voxel reportado en el archivo generado en el punto 3.2.

De esta forma se obtuvieron los nombres de las regiones anatómicas con diferencias estadísticamente significativas en los contrastes que se corrieron para el análisis.

Para generar las regiones de interés (ROIs) desde las cuales se obtuvo la intensidad media de materia gris, el procedimiento es el siguiente:

3.4 Intensidad media de materia gris en regiones de interés.

Se debe crear una carpeta nueva con los siguientes archivos:

- Template del MNI que se encuentra en la siguiente dirección (es la guía para trazar las ROIs): /usr/share/fsl/data/standard/**MNI_152_T1_2mm_brain.nii.gz**

- El archivo GM_mod_merg_s3 del contraste deseado, el cual fue creado en el paso 2.4

- Las coordenadas del voxel máximo que está en el archivo maximoslocales generado con la función cluster en el paso anterior.

- El archivo statcorrected1 con los resultados del contraste deseado obtenido en el paso 3.1.

- El procedimiento llevado a cabo es descrito en el siguiente link: https://www.youtube.com/watch?v=N9hE0vAztnQ&feature=youtu.be

El procedimiento a seguir se detalla a continuación:

a) Localizar en la terminar la carpeta con estos archivos y poner la siguiente instrucción:

fsl5.0-fslmaths MNI152_T1_2mm.nii.gz -mul 0 -add 1 -roi 45 1 78 1 51 1 0 1 ACCpoint_roi1 -odt float

Con este paso se crea una máscara binaria del voxel con diferencias locales máximas cuyas coordenadas aparecen en letras rojas y fueron obtenidas desde el archivo “máximos locales” creado en el paso 3.2.

b) Con la siguiente instrucción se forma alrededor de la máscara del voxel, creada en el paso anterior, una nueva máscara binaria cúbica de 8 voxeles.

fslmaths ACCpoint_roi1.nii.gz -kernel box 5 -fmean ACCbox_roi1 -odt float

c) Cuando la ROI que se requiere es de tamaño irregular es necesario trazarla manualmente, (tomando como punto de partida la ROI creada en el punto b de este paso) en función de las regiones anatómicas

establecidas por el atlas Talaraich Daemon. El procedimiento para crearlas manualmente es el siguiente:

- Montar el archivo ACCbox_roi1 sobre la statcorrected1 asegurándose de tener también abierto el archivo del MNI y el atlas Talaraich.

- En el menú "file" seleccionar la opción "create mask" (la cual crea una máscara del archivo ACCbox_roi1) y sobre ese nuevo archivo trazar los voxeles que sean necesarios para crear la ROI.

- En el menú "file" seleccionar la opción "save as", para guardar el archivo con el mismo nombre más la terminación -mask. Ese archivo es el ROI creado manualmente.

- Binarizarización de la máscara con el siguiente comando:
  fslmaths ACC_box_roi1_mask -bin ACC_box_roi1_mask_bin

- Con estos pasos queda lista la ROI. Enmascarar la imagen GM_mod_merg_s3, la cual tiene los valores de la intensidad de materia gris de cada uno de los participantes en el estudio (lo que se busca en este paso es obtener la intensidad de materia gris de los voxeles que contiene la ROI creada, es por ello que se tiene que enmascarar este archivo). Para este objetivo, utilizar la siguiente instrucción en la terminal:

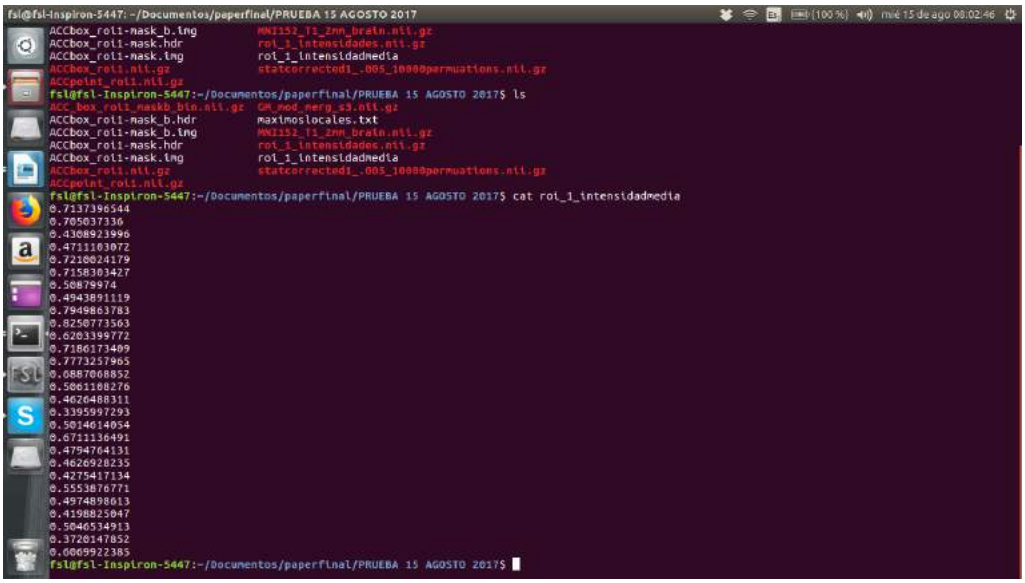
  fsl5.0-fslmaths GM_mod_merg_s3.nii.gz -mas ACC_bin_roi roi_1_intensidades

- Si se abre este archivo roi_1_intensidades se notará que contiene las intensidades de materia gris del voxel para cada uno de los volúmenes que se ingresaron inicialmente al análisis.

- El siguiente paso es para obtener la intensidad media de materia gris de la ROI, poner en la terminal el siguiente comando:

  fsl5.0-fslmeants -i GM_mod_merg_s3.nii.gz -m roi_1_intensidades -o roi_1_intensidadmedia

  Para ver el archivo con dichos valores basta poner en la terminal la siguiente instrucción:
  cat roi_1_intensidadmedia



La lista de valores que aparece en la imagen, corresponde a la intensidad media de materia gris de la ROI por cada participante de estudio, y están acomodados de acuerdo al orden en que aparecieron en la formación del template.

Bajo este procedimiento explicado en el punto 3.2 se obtienen las ROIs y la intensidad media de materia gris usadas en la segunda parte de los resultados de este trabajo.

Glosario de términos.

Thickness. Se refiere al grosor de la rebanada que arroja el resonador.

Resolución temporal (TR). Es el tiempo que transcurre entre la adquisión de dos imágenes.

Tiempo eco (TE). Se refiere al tiempo entre la aplicación del pulso de radiofrecuencia de excitación y el pico de la señal inducida en la bobina. Es medida en milisegundos.

Tiempo de inversión (TI). Periodo de tiempo entre el pulso de inversión y el pulso de excitación en una secuencia de impulsos de recuperación de inversión.

Voxel isométrico. Un voxel cuyas tres dimensiones son iguales.