



UNIVERSIDAD NACIONALAUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN:

AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y OTONEUROLOGÍA

ALTERACIONES DEL HABLA Y ANÁLISIS ACÚSTICO DE LA VOZ EN PACIENTES CON ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y OTONEUROLOGÍA

**PRESENTA:
ANNEL GÓMEZ COELLO**

PROFESOR TITULAR:
DRA. XOCHQUETZAL HERNANDEZ LÓPEZ

ASESORES:
DR. VÍCTOR MANUEL VALADEZ JIMENEZ
DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA MÉDICA Y EDUCACION CONTINUA

DR. LUIS GOMEZ VELAZQUEZ
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
PROFESOR TITULAR

DR. VICTOR MANUEL VALADEZ JIMENEZ
ASESOR CLÍNICO

DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE
ASESOR METODOLÓGICO



Este trabajo fue realizado en el servicio de Foniatría de la división de Audiología, Foniatría y Otoneurología y en el Laboratorio de Medicina Genómica del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación bajo la Asesoría Clínica del Dr. Víctor Manuel Valadez Jiménez y la Asesoría Metodológica del Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre.

Este trabajo cuenta con el registro 55/13-15/12/E01 del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación.

ÍNDICE

Índice de tablas y figuras	7
Glosario.....	9
Definición de abreviaturas.....	11
1. Antecedentes	12
1.1. Ataxias espinocerebelosas	12
1.2. Ataxia espinocerebelosa en México	14
1.3. Ataxia espinocerebelosa tipo 7	16
1.3.1. Ataxina 7	17
1.3.2. Patogénesis de SCA7	18
1.3.3. Manifestaciones clínicas de la SCA7	20
1.4. Análisis acústico de la voz	23
1.4.1. Frecuencia Fundamental (F0)	23
1.4.2. Perturbación de la frecuencia (<i>Jitter</i>).....	24
1.4.3. Perturbación de la amplitud (<i>Shimmer</i>)	25
1.5. Alteraciones motoras del habla: disartrias	25
1.5.1. Exploración del habla	26
1.5.2. Disartrias	28
2. Justificación.....	30
3. Planteamiento del problema.....	32
4. Hipótesis.....	33
5. Objetivos	33
5.1. Objetivo General.....	33
5.2. Objetivos Particulares	33
6. Material y Métodos.....	34
6.1. Tipo de estudio	34
6.2. Ubicación temporal y espacial	34
6.3. Criterios de selección de la muestra	34

6.3.1. Cálculo del tamaño de la muestra	35
6.4. Variables.....	36
6.5. Consideraciones éticas.....	37
6.6. Diagrama de flujo.....	38
7. Resultados	39
7.1. Características generales de la muestra	39
7.2. Análisis acústico de la voz	39
7.2.1. <i>Shimmer</i>	40
7.2.2. <i>Jitter</i>	41
7.2.3. Frecuencia Fundamental (F0)	42
7.3. Disartria	44
8. Discusión.....	46
9. Conclusiones.....	48
10. Bibliografía	49
11. Anexos	54
11.1. Anexo No. 1: Carta de consentimiento informado	54
11.2. Anexo No. 2: Hoja de recolección de datos	55

Índice de tablas y figuras

Tablas

▪ Tabla 1. Clasificación de las SCA de acuerdo a su mutación_____	13
▪ Tabla 2. Distribución de portadores con SCA y la tasa de prevalencia en el Estado de Veracruz_____	23
▪ Tabla 3. Frecuencia Fundamental por grupos de edad_____	24
▪ Tabla 4. Valor de normalidad de Jitter_____	24
▪ Tabla 5. Valor de normalidad de Shimmer_____	25
▪ Tabla 6. Áreas de valoración del paciente disártrico_____	27
▪ Tabla 7. Tipos de Disartrias_____	29
▪ Tabla 8. Operacionalización de las variables_____	36
▪ Tabla 9. Características generales de los pacientes con SCA7_____	39
▪ Tabla 10. Valores de <i>Shimmer</i> en grupo SCA7 y grupo control_____	40
▪ Tabla 11. Valores de Jitter en grupo SCA7 y grupo control_____	41
▪ Tabla 12. Valores de Frecuencia Fundamental (F0) en hombres del grupo SCA7 y grupo control_____	42
▪ Tabla 13. Valores de Frecuencia Fundamental (F0) en mujeres del grupo SCA7 y grupo control_____	43
▪ Tabla 14. Diagnóstico de disartria en paciente con SCA7_____	44



Figuras

▪ Figura 1. Esquema representativo del sitio de lesión de las SCA_____	12
▪ Figura 2. Distribución Mundial de los Subtipos de SCA_____	14
▪ Figura 3. Origen geográfico de los portadores con SCA7, dentro del estado de Veracruz_____	16

- **Figura 4.** Representación gráfica de la familia Ataxina 7 en humanos y en levaduras_____17
- **Figura 5.** Incorporación de Ataxina 7 mutada dentro del complejo SAGA____20
- **Figura 6.** Fundoscopia que muestra degeneración macular extrema en un paciente con SCA7_____21
- **Figura 7.** Ejemplo de grabaciones con fonema /a/ en individuo de grupo control y paciente con SCA7_____40
- **Figura 8.** Gráfico de medianas de los valores de Shimmer con intervalos del 95% de confianza_____41
- **Figura 9.** Gráfico de medianas de los valores de *Jitter* con intervalos del 95% de confianza_____42
- **Figura 10.** Comparación de medianas con intervalos de confianza del 95% de la Frecuencia Fundamental (F0) en hombres del grupo SCA7 y grupo control___43
- **Figura 11.** Comparación de medianas con intervalos de confianza del 95% de la Frecuencia Fundamental (F0) en mujeres del grupo SCA7 y grupo control___44
- **Figura 12.** Porcentaje de pacientes con diagnóstico de disartria en pacientes con SCA7_____45

GLOSARIO

Ataxia Espinocerebelosa	Enfermedades neurodegenerativas con patrón de herencia autosómico dominante, caracterizados por pérdida del equilibrio y coordinación motoras, se clasifican de acuerdo al análisis genético molecular.
Ataxia Espinocerebelosa tipo 7	Síndrome neurodegenerativo con ataxia cerebelosa progresiva y degeneración retiniana con herencia autosómica dominante con una distribución geográfica global.
ATXN7	La proteína compuesta por 892 aminoácidos y se han identificado cuatro genes parálogos a ATXN7 en el genoma humano, que son denominados SCA7 o ATXN7, SCA7-L1, SCA7-L2, SCA7-L3, que codifican para Ataxina 7, Ataxina 7-L1, Ataxina 7-L2, Ataxina 7-L3, respectivamente.
Cromosoma	Ordenación lineal de DNA y proteínas (cromatina), es decir, es una ordenación lineal de genes.
Disartria	Perturbaciones del habla causadas por parálisis, debilidad o incoordinación de la musculatura del habla de origen neurológico que ocasiona trastorno motor sobre la respiración, fonación, resonancia, articulación de la palabra y prosodia.
Disdiadococinesia	Incapacidad para realizar rápidamente movimientos alternantes, como golpear rítmicamente los dedos sobre la rodilla. Su causa es la lesión cerebelosa y está en relación con la dismetría.
Dismetría	Ejecución de los movimientos, sin medida en el tiempo ni en el espacio (con excesiva brusquedad, rapidez o amplitud, etc.).
Exón	Fragmento de un RNA mensajero que sobrevive al proceso de ensamblaje para formar parte del RNA mensajero maduro. Los exones conforman tanto la región codificante como las regiones transcritas no traducidas que flanquean la región codificante.
Fonema alveolar	Fonema producido por el apice de la lengua y los alveolos dentales (/s/l/r/rr/n/).
Fonema bilabial	Fonema producido por el contacto del labio superior y el labio inferior (/p/b/)
Fonema labiodental	Fonema que se produce por el contacto entre el labio inferior y los dientes superiores (/f/).
Fonema palatal	Fonema producido por el dorso de la lengua y el paladar duro (/t/s/).
Fonema sordos	Fonemas en los cuales al producirse no vibran las cuerdas vocales (/p/t/k/ch/z/s/j/f/).
Fonema velar	Fonema producido por el dorso de la lengua en contacto con el velo del paladar (/k/g/x/)
Fonemas sonoros	Fonemas en los cuales vibran las cuerdas vocales al producirse (/b/z/d/l/r/rr/m/n/l/y/g/).
Frecuencia Fundamental	Cantidad de vibraciones por segundo de las cuerdas vocales

	se mantiene constante durante la emisión
Gen	Parte de una molécula de ADN que codifica la síntesis de un determinado polipéptido.
Habla	Acto neuromotor, que permite la realización de los sonidos por medio de los órganos fonoarticulares.
Herencia Autosómica Dominante	Patrón de herencia en el que la transmisión de un ge dominante situado en un autosoma da lugar a que se exprese una característica determinada. Uno de los progenitores de los individuos afectados presenta dicha característica, a menos que el hecho se deba a una mutación nueva. Estarán afectados la mitad de los hijos de un padre heterocigoto afectado. Si el padre afectado es homocigoto, todos los hijos estarán afectados.
Jitter	La perturbación de la frecuencia o del periodo de la onda vocal.
Shimmer	Pequeños lapsos de inestabilidad de la señal vocal, son perturbaciones de la amplitud de la onda.
Temblor postural	Es el que se produce con el mantenimiento de una postura en contra de la gravedad.
Triplete	Codón de tres nucleótidos.
Voz	Sonido producido por la vibración de las cuerdas vocales y cavidades de resonancia por el paso de aire a través de ellas.

Definición de abreviaturas por orden alfabético

ATXN7	Ataxina 7
CAG	Citosina-Adenina-Guanina
CP	Células de Purkinje
CRX	Con-rod homebox
Fo	Frecuencia Fundamental
Hz	Hertz
INR	Instituto Nacional de Rehabilitación
NES	Señal de exportación nuclear
NSL	Secuencias de señalización nuclear
SCA7	Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 (<i>Spinocerebellar ataxia type 7</i> , por sus siglas en inglés)
μT	Microtúbulos

1. ANTECEDENTES

1.1. Ataxias Espinocerebelosas

Las Ataxias Espinocerebelosas (*Spinocerebellar Ataxias*, SCA por sus siglas en inglés), constituyen un grupo de trastornos hereditarios neurodegenerativos de herencia autosómica dominante. [1] Se caracterizan por mostrar una heterogeneidad clínica, genética y neuropatológica. Los pacientes que presentan algún tipo de SCA, se distinguen clínicamente por marcha atáxica, disartria cerebelosa, dismetría, disdiadococinecia, temblor postural, entre otras manifestaciones cerebelosas, en algunos tipos de SCA se pueden distinguir expresiones extracerebelares como es un trastorno cognitivo, signos piramidales y extrapiramidales, oftalmoplejía, patología del sueño, fatiga, retinopatía, entre otros los cuales pueden ser característicos de cada tipo de SCA dado. [2, 3, 4]

Gracias a los avances en la biología molecular se han identificado diferentes genes involucrados a este tipo de patología, lo cual ha permitido que en la actualidad se más de 36 subtipos, dicha clasificación es la actualmente aceptada y utilizada (Tabla 1). [5] Aunque clínicamente son enfermedades semejantes, neuropatológicamente presentan afecciones diferenciales a nivel cerebral, aunque comparten la mayoría de las afectaciones (Figura 1). [7]

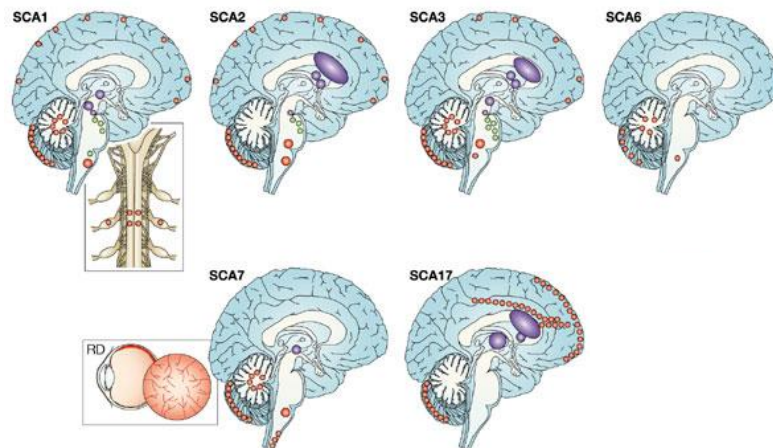


Figura 1. Esquema representativo del sitio de lesión de las SCA.

Los principales sitios de la pérdida neuronal y disfunción de órganos en la ataxia espinocerebelosa (SCA1), SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17. Los puntos violetas indican la pérdida neuronal severa. Los puntos azules indican la implicación de los núcleos extrapiramidales. Los puntos verdes indican afectación de pares craneales. [7]

Tabla 1. Clasificación de las SCA de acuerdo a su mutación.^[6]

	Locus	Mutación	Manifestaciones Clínicas
SCA2 (ATXN2)	12q24.1	CAG	Velocidad de sacadas disminuidas areflexia (ausencia de reflejos neurológicos)
SCA3 (MJD) (ATXN3)	14q32.1	CAG	Enfermedad de Machado-Joseph(MJD) evoca nistagmo (rápido e involuntario movimiento oscilatorio del ojo), neurona motora superior con sacadas lentas.
SCA4 (PLEKHG4)	16q24	--	Areflexia (ausencia de reflejos neurológicos)
SCA1 (ATXN1)	6p22-23 (Ataxina 1)	CAG	Sacadas hipermétricas, lentas, neurona motora superior
SCA5 (SPTBN2)	11	--	Cerebeloso
SCA6 (CACNA1A)	19p13 gen de canal del calcio	CAG	Se reduce el nistagmo, vértigo posicional síntomas que pueden aparecer tan tarde como a los 65 años
SCA7 (ATXN7)	3p12-13 (ataxina 7)	CAG	Degeneración macular asociada a la edad, neurona motora superior, sacadas lentas
SCA8 (IOSCA)	13q21	CTG	Nistagmo horizontal (rápido e involuntario movimiento oscilatorio del ojo humano), inestabilidad, pérdida de coordinación
SCA10 (ATXN10)	22q13-ter	ATTCT	Ataxia, convulsiones
SCA11	15q14-21.3	--	Medio, permanece ambulatorio (permite caminar autónomamente)
SCA12 (PPP2R2B)	5q31-33	CAG	Tremor de cabeza y manos, akinesia (pérdida de la función motora normal, resultando en movimientos deteriorados musculares)
SCA13	19q13.3	--	Retraso mental
SCA14 (PRKCG)	19q13.4-qter	--	Mioclono
SCA16	8q22.1-24.1	--	Tremor de cabeza y manos
SCA17 (TBP)	6q27	CAG	
SCA19,SCA22		--	Síndrome medio cerebelar, disartria
SCA25	2p	--	Ataxia con sensorio neuropático, vómitos y dolor gastrointestinal
SCA27 (FGF14)	13q34	Sentido Erróneo	Ataxia con cognición baja, discinesias, tremor
SCA28 (AFG3 ATPasa)	18p1-q11	Sentido Erróneo	Ptosis, Oftamoplejia
SCA30	4q34.3-q35.1	ND	ND
SCA31 (Timidina cinasa2)	16q22.1	(TGGA)n	Hipoacusia, Inicio tardío
SCA35 (Transglut 6)	20p13-12.2	Sentido Erróneo	ND
SCA36	20p13	GGCCTG	Daño en la neurona motora

La prevalencia general de las SCA es de 5 a 7 por cada 100,000 habitantes ^[8] sin embargo, la incidencia varía dependiendo del tipo de ataxia, e incluso debido a los fenómenos genético-poblacionales que se presentan en ciertas regiones geográficas (Figura 2).^[9]

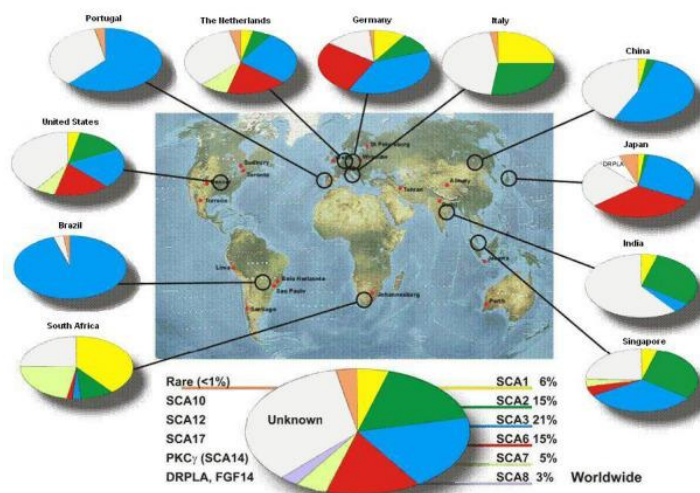


Figura 2. Distribución Mundial de los Subtipos de SCA. Se describe la frecuencia global de los diversos tipos de SCA a nivel mundial, donde SCA3 es la más común con un 21% de los casos a nivel mundial.^[10]

1.2 La Ataxia Espinocerebelosa en México

En el caso de nuestro país, el primer reporte del comportamiento de los diversos tipos de ataxia se realizó a partir de 88 casos índice con características clínicas compatibles para “SCA”, a los cuales se les realizó el análisis molecular en la Universidad de Oklahoma para los 10 diferentes tipos de SCA por medio de PCR punto final para cada gen. ^[14,15] En dicho trabajo se reportó a la SCA2 como el tipo más común, con el 45.4% de los casos, seguida distantes por la SCA10 con el 13.9%, SCA3 con el 12% de los casos, SCA7 con el 7.4% de los casos y finalmente SCA17 con un 2.8% de los casos.^[11] Cabe mencionar que este estudio solo reporta los casos de la región centro del país lo que puede dar una arista de las verdaderas frecuencias nacionales, sin embargo, existen otros estudios que han confirmado a la SCA2 como una de las SCAs más frecuentes en México, por lo que este tipo de ataxia parece estar ampliamente distribuida en nuestra población.^[12]

Recientemente, con la finalidad de impulsar el estudio clínico y genético de las SCA en nuestro país, un grupo de investigación en el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) se dio a la tarea de implementar un diagnóstico molecular eficaz y rutinario para las Ataxias Espinocerebelosas autosómico dominante tipo 1, 2, 3, 6 y 7, (las ataxias más comunes a nivel mundial).^[13] Una vez establecido el diagnóstico molecular para las diferentes SCA se iniciaron estudios para determinar su frecuencia en diferentes regiones del país. De manera interesante, se identificó que una región central del estado de Veracruz presenta una alta incidencia de SCA7. Los portadores se concentran en 5 diferentes comunidades que cubren un área de aproximadamente 1,400 Km².^[14,15]

De manera particular la comunidad de Tlaltetela presenta una prevalencia de 817.14/100,000 habitantes, y la de Tuzamapan una prevalencia de 161.2/100,000; datos que las sitúan como las poblaciones con mayor incidencia de SCA7 a nivel mundial (Tabla 2). Estos datos podrían representar la serie de casos más grande descrita a nivel mundial para SCA7. El hallazgo de una población con alta incidencia de SCA7, una patología poco descrita a nivel mundial, abre perspectivas interesantes para su estudio en nuestro país.

[14,15]

Tabla 2. Distribución de portadores con SCA y la tasa de prevalencia en el Estado de Veracruz.^[15]

Comunidad	Habitantes	Portadores de 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	55	10.63



Figura 3. Origen geográfico de los portadores con SCA7, dentro del estado de Veracruz. ^[15]

1.3 Ataxia Espinocerebelosa Tipo 7

La SCA7 es un síndrome neurodegenerativo con ataxia cerebelosa progresiva y degeneración retiniana con herencia autosómica dominante con una distribución geográfica global. Pertenece al grupo de las Ataxias Espinocerebelosas, en la cual ocurre la muerte celular específica, que es más notable en células de los fotorreceptores de la retina, células de Purkinje, del núcleo dentado, células granulares del cerebelo, núcleo olivar inferior y neuronas pontinas.^[16]

El trastorno es consecuencia de la expansión anormal del triplete CAG en el exón 3 del gen *ATXN7* localizado en el cromosoma 3 p12-p21.1. Los individuos sanos presentan dos formas alélicas del gen, una por cromosoma, conteniendo cada una entre 10 y 34 repeticiones CAG^[17]. Los individuos que portan alelos entre 35 y 36 repetidos no presentarán la enfermedad pero hay una alta probabilidad de expandirse en la transmisión a su descendencia pues son meióticamente inestables. ^[5,18] Los individuos que heredan una copia del gen *ATXN7* con un número más elevado de 37 repeticiones del trinucleótido CAG presentan una proteína anormal rica en glutaminas. Cuando esto ocurre se activan los procesos de muerte celular en un grupo específico de neuronas, incluyendo las células de

Purkinje de la corteza cerebelosa, las neuronas de las olivas inferiores del tronco cerebral y los fotorreceptores de la retina. [19]

El gen *ATXN7* codifica para la proteína llamada Ataxina 7, de la cual sólo se conoce de manera parcial su función. La expresión de Ataxina 7 es ubicua, lo que incluye diferentes regiones del cerebro y regiones no neuronales, sin embargo, cuando se presenta la patología, la ataxina 7 mutada presenta funciones aberrantes en el tejido neuronal, similar a otras ataxinas. [5,20]

1.3.1 Ataxina 7

La proteína Ataxina 7 está compuesta por 892 aminoácidos y se han identificado cuatro genes parálogos a *ATXN7* en el genoma humano, que son denominados *SCA7* o *ATXN7*, *SCA7-L1*, *SCA7-L2*, *SCA7-L3*, que codifican para Ataxina 7, Ataxina 7-L1, Ataxina 7-L2, Ataxina 7-L3, respectivamente. (Figura 4). [21]

Análogamente, se ha asociado con la actividad acetiltransferasa de histonas en el humano, ya que ataxina 7 forma parte del complejo homólogo de SAGA que en humanos es llamado complejo STAGA (Spt/Ada/Gcn5 acetylase), lo que le da un papel primordial en la transcripción de diversos genes. [21,22,23]

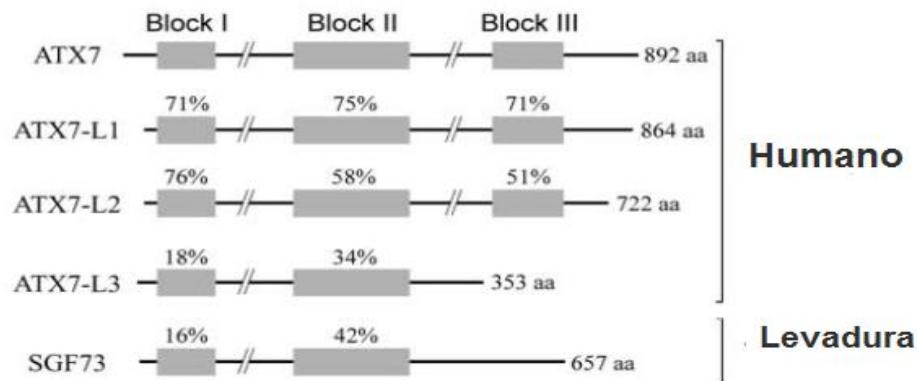


Figura 4. Representación gráfica de la familia Ataxina 7 en humanos y en levadura. Las cajas grises representan los bloques conservados en Ataxina 7. [21]

Dentro de la estructura de Ataxina 7 se encuentran al menos dos secuencias de

señalización nuclear (NSL) y una secuencia señal de exportación nuclear (NES) rico en Leucina, lo que le permite ir del núcleo al citoplasma y viceversa, así mismo contiene un dominio de unión a Zinc entre las posiciones 311 y 406, y este probablemente es el que permite tener una interacción con la acetiltransferasa de histonas en el complejo STAGA.^[22,23]

Por otro lado, se ha identificado que el tracto poliQ de ataxina 7 es fundamental para la unión a la proteína Crx (ConeRod-Homeobox) la cual es una proteína de homeodominio que se une a promotores de varios genes específicos pertenecientes a células fotorreceptoras, lo que podría explicar las anomalías visuales en estos pacientes.^[22] Últimamente se ha encontrado que la proteína ataxina 7 normal presenta una asociación con los microtúbulos (μ T) ayudando a estabilizarlos, principalmente esta unión está dada por α -tubulina, lo que sugiere que la proteína mutada podría afectar en la estructura citoplasmática de las células, así como en la comunicación intracelular. Finalmente, también se ha observado que la localización de ataxina 7 en el núcleo y en el citoplasma cambia dinámicamente con respecto al ciclo celular, presentando una concentración abundante en el núcleo después de la mitosis y en una proporción menor en el citoplasma para ayudar a la estabilización de los μ T.^[24]

1.3.2. Patogénesis de SCA 7

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos en la SCA7, se considera que la expansión poliglutamínica conlleva a la ganancia de una función tóxica que afecta a grupos neuronales específicos en el ser humano, tales como las células de Purkinje (CP), núcleos propios del puente, estriado, motoneuronas del asta anterior de la médula espinal y de los núcleos motores de los nervios craneales. El grado de degeneración se relaciona con el tamaño de la expansión poliglutamínica y se expresa fenotípicamente por alteraciones motoras y cognitivas.^[25]

Las proteínas con expansiones poliglutamínicas se caracterizan por un plegamiento anormal y la formación de agregados en forma de inclusiones. Estas inclusiones se localizan fundamentalmente a nivel del núcleo y se han observado en menor medida a nivel del citoplasma de las neuronas donde se expresan las mismas. La acumulación de

estas inclusiones en la célula desencadena una serie de efectos que conducen a la muerte celular y por lo tanto, a la degeneración de las estructuras neurales periféricas y centrales. La agregación de las proteínas mutadas suele ocurrir cuando las secuencias de glutaminas sobrepasan determinado umbral, generalmente entre 36 y 40.^[3]

Por otro lado, aún existen controversias en relación a, si este mecanismo por sí sólo es capaz de provocar la neurodegeneración ya que otros autores hacen referencia a un posible papel protector de los mismos. Sin embargo, otras evidencias sugieren que la disminución de la carga poliglutamínica disminuye la neurotoxicidad.^[3,5,21]

La función anormal de las proteínas mutadas puede explicarse por los cambios aberrantes en las modificaciones post-traduccionales (fosforilación, acetilación, ubiquitinación, sumoilación o los cambios en la escisión proteolítica), lo que origina modificaciones en la interacción de la proteína mutada con otras proteínas a nivel celular, lo cual desencadena variaciones en diversas vías de señalización.^[26]

Aunque aún no es del todo claro la patogénesis de SCA7 existen modelos que ayudan a explicar los posibles mecanismos de esta patología, los cuales incluyen en primer lugar la formación de inclusiones nucleares que podrían estar implicados en el secuestro de factores de transcripción dando como resultado una mala regulación transcripcional.^[26,27]

La proteína mutada de Ataxina 7 tiene una expresión generalizada a través del cuerpo, es restringida principalmente a una degeneración de cerebelo, el tallo cerebral y retina. Dentro del cerebelo afecta de manera general a las tres capas celulares mientras que las CP no presenta como tal inclusiones nucleares, pero si una degeneración en la ramificación dendrítica, las cuales también se ha reportado estas mismas características en pacientes con SCA7. ^[27]

En SCA7 la distrofia en la retina es causada por una pérdida de células fotorreceptoras que incluyen a los conos y bastones las cuales contienen pigmentos visuales que absorben distintos tipos de luz, la fopsina y rodopsina, respectivamente, además de la pérdida de células ganglionares.^[26] La distrofia de la retina se asocia a mutaciones en el factor de transcripción CRX (cone-rod homeobox) el cual está involucrado en la regulación de

genesfotoreceptores específicos, esto se relaciona con la interacción que tiene Ataxina 7 con este factor de transcripción pues se ha visto que cuando se forman las inclusiones nucleares, el factor de transcripción CRX queda atrapado dentro de ellas. La interacción entre la proteína ataxina 7 y el factor de transcripción CRX, es mediada por la región rica en glutamina de CRX y por el tracto poliglutamínico de Ataxina 7 que está cercano al extremo N-terminal, por otro lado la presencia de la proteína mutada provoca que el extremo C-terminal sea indispensable para generar una represión los promotores dependientes del factor CRX y posteriormente causar una retinopatía. [28,29]

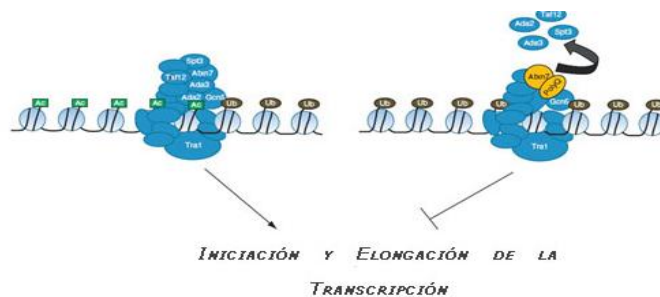


Figura 5. Incorporación de Ataxina 7 mutada dentro del complejo SAGA, actúa interfiriendo con su actividad catalítica.[29]

1.3.3. Manifestaciones clínicas de la SCA7

La SCA7 se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelosa asociada a oftalmoplejía, disimetría, disdiadococinecia, disartria, disfagia, pérdida del control motor, signos piramidales o extrapiramidales, pérdida de la sensibilidad profunda y deterioro cognitivo.[30,31]

La asociación de degeneración retinal con la ataxia cerebelosa ha sido reconocida durante muchas décadas. En adultos la SCA7 se caracteriza por anomalías en la visión de colores y en la agudeza visual, la cual frecuentemente se presenta como los signos iniciales de la patología, estos signos inician al final de la adolescencia o al comienzo de la tercera década de la vida, aún antes del inicio de los problemas cerebelares.

La ataxia cereberal progresa con manifestación de disimetría, disdiadococinecia, precedida

por una coordinación pobre, pero que usualmente es subsecuente a los síntomas visuales. La degeneración retinal es progresiva, resultando en una ceguera. [32,33,34,35]

Durante las etapas iniciales de la degeneración retinal, los pacientes adultos pueden no tener síntomas. Inicialmente el electroretinograma (ERG) muestra una disminución de respuesta fotópica (cono), seguida por una disminución a la respuesta escotópica (bastones). Con el tiempo, la pérdida de la disfunción de los conos, progresa, presentando cambios maculares y la pérdida de poder discriminar todos los colores, finalmente la agudeza visual central puede llegar a un rango de 20/200 (legalmente ciego) (Figura 6).

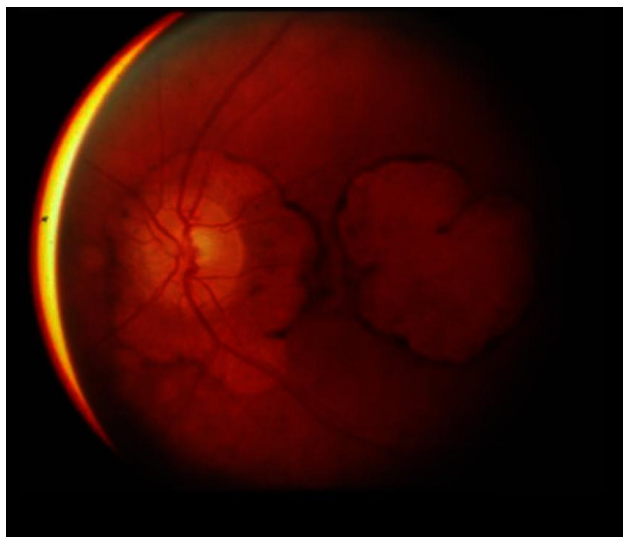


Figura 6. Fundoscopia que muestra degeneración macular extrema en un paciente con SCA7.

Cuando los síntomas de SCA7 se manifiestan tempranamente, es cuando más rápidamente tiene lugar la degeneración retinal progresiva. Por ejemplo, en niños que muestran síntomas iniciales antes o durante la adolescencia, concluyen con ceguera en el transcurso de una década o menos. Mientras tanto, el inicio infantil es mucho más agresivo presentando rápida degeneración cereberal y del tronco cerebral y en algunos casos fallecen antes de la pérdida visual. Finalmente, el inicio tardío de la patología corresponde con un desarrollo más lento y los pacientes pueden tener una mejor calidad de vida.

En los adultos, los signos cerebrales y los síntomas progresan en una forma similar conduciendo hacia un estado de postración. La velocidad de progresión en los individuos

afectados puede ser considerablemente variable. La hiperreflexia se desarrolla junto a la espasticidad a medida que la enfermedad progresa. Los movimientos oculares se vuelven notablemente lentos. En los niños, los síntomas son similares, pero el transcurso es marcadamente más rápido. En los infantes, la ataxia puede no ser obvia, pero la pérdida muscular, flaqueza e hipotonía son comunes.^[36]

En SCA7, un incremento en la velocidad de la progresión y una edad más temprana de inicio se observa generalmente en las generaciones sucesivas de familias con SCA7, debido a una expansión creciente en el tamaño de las repeticiones CAG en la transmisión parental. La anticipación en una familia puede ser tan dramática que a un niño se le puede diagnosticar en tener una enfermedad neurodegenerativa esporádica años antes que a los padres o abuelos que tienen la expansión del gen y manifiesten los síntomas. Dos infantes con una degeneración severa y expansiones de más de 200 y 306 repeticiones CAG han sido reportados. Estos niños tenían hipotonía neonatal, retraso de desarrollo, disfagia, deficiencia cardíaca congestiva, atrofia cerebral y cerebral y degeneración retinal.^[37,38]

Se ha reportado que los pacientes con SCA presentan alteraciones en el habla y voz, encontrándose alteraciones en los análisis acústicos y medidas perceptuales. Sin embargo no hay una evaluación completa en pacientes con SCA7, ya que los estudios realizados han evaluado un limitado número de pacientes y solo consideran en conjunto a los diferentes tipos de SCA como SCA2, 3, 7 y 8. Estos estudios sugieren de manera indirecta que la percepción de las alteraciones se debe a dos factores principales: a) el primer factor refleja el momento del habla y articulación, encontrando imprecisión en las consonantes y vocales, monotonía, intervalos prolongados, patrones estereotipados de entonación y frases cortas; y b) el segundo factor, se enfoca a la calidad de la voz, caracterizado por timbres tenso-estrangulados y crujido glótico.^[39]

El habla en los pacientes estudiados con SCA refleja las características típicas de la disartria atáxica, pero sin tipificar los subtipos y la comparación entre cada uno de ellos.^[40] Es importante señalar, que estos estudios se han realizado en un bajo número de pacientes y combinan los diferentes tipos de SCA, por lo que es importante realizar estudios de manera específica por cada tipo de ataxia ya que no todas las SCA se comportan de la misma manera.

En este estudio se describe por primera vez las alteraciones de habla y análisis acústico de la voz en pacientes con SCA7, lo que permitirá establecer tratamientos rehabilitatorios individualizados que permitan en lo posible, la limitación de la disfonía y disartria.

Ahora bien, será importante en un futuro analizar si estas alteraciones están relacionadas directamente con la expresión anormal del trinucleótido CAG

1.4 ANALISIS ACÚSTICO DE LA VOZ

La voz se produce gracias a la acción coordinada de casi todo el cuerpo. El aparato fonador o vocal está integrado por estructuras musculares de diferentes regiones por elementos del aparato respiratorio y digestivo. Los parámetros acústicos de la voz perceptibles por el receptor humano son la intensidad (volumen), la altura (tono) y el timbre.

Este análisis se realiza con fines de objetivación y cuantificación. Con respecto a las disfonías, estos sistemas permiten determinar su grado y sus rasgos cualitativos, y mediante sucesivas exploraciones que van dando cuenta de los resultados terapéuticos de forma muy objetiva. El mayor interés práctico de estos programas es que permiten asociar y relacionar las perturbaciones aerofonómicas registradas a las irregularidades vibratorias que las generan, es decir que analizan a la vez la señal de la palabra y los débitos aéreos fonatorios. ^[41,42]

1.4.1 Frecuencia fundamental (Fo)

La frecuencia fundamental media es la que define la voz de una persona y es uno de los principales rasgos para que un oyente discrimine con quien habla. Su valor se obtiene a partir de la onda acústica o a partir de la información suministrada por el estroboscopio y es el indicador cuantitativo de la frecuencia de vibración de las cuerdas vocales.

Su contorno normal es una línea regular, continua, sostenida y dentro de ciertos valores

considerados normales para cada sexo y edad. Nos indica que la cantidad de vibraciones por segundo de las cuerdas vocales se mantiene constante durante la emisión. ^[41]

	Niños	Mujeres	Hombres
Frecuencia Fundamental Media	265 Hz	225 Hz	128 Hz
Rango	208-440 Hz	155-334 Hz	85-196 Hz

Tabla 2. Frecuencia Fundamental por grupos de edad ^[43]

1.4.2 Perturbación de la frecuencia (*Jitter*)

La perturbación de la frecuencia o del periodo es usualmente llamada *Jitter* y es definida como la variación de la frecuencia fundamental durante el habla. Esta variabilidad se refleja en el promedio de la desviación estándar de la frecuencia fundamental.

Es un índice que evalúa las variaciones de la Fo de ciclo a ciclo, sopesando las variaciones o perturbaciones de la frecuencia entre un ciclo de la onda y los ciclos más próximos a lo largo del fragmento vocal, es decir, ciclo a ciclo. Mide pues el carácter de aperiodicidad de la vibración cordal.

Un *Jitter* elevado se ha asociado a una percepción vocal disfónica y particularmente con la rudeza o aspereza vocal (correspondiente al *roughness* de la terminología anglosajona) y en algún otro estudio con el elevado escape aéreo o soplo vocal (*breathiness*). El *Jitter* cae al aumentar la frecuencia de la voz. Las diferencias con el sexo y la edad no son significativas. ^[41,42]

	Jitter
Valor	$\leq 1.040\%$

Tabla 3. Valor de normalidad de Jitter ^[43]

1.4.3 Perturbación de la amplitud (*Shimmer*)

Las medidas de la perturbación de la amplitud en general se llaman *Shimmer* y son análogas a las perturbaciones de la frecuencia fundamental *Jitter*. Las mediciones del *Shimmer* sirven para cuantificar pequeños lapsos de inestabilidad de la señal vocal. Se cree que el *Shimmer* es tan importante como el *Jitter*. Sin embargo, no ha sido estudiado tan en detalle como éste. Se debe tener en cuenta que la muestra de grabación necesaria para el análisis del *Shimmer* requiere muchos cuidados; es crucial mantener fija la distancia de la boca al micrófono, y hacer la grabación en forma manual, pues de otra forma la amplitud de la onda que está directamente relacionada con el SPL puede ser variada en forma involuntaria. Por lo general se utiliza un micrófono de alta calidad.

Las perturbaciones de la amplitud se miden sobre la base de los grados de la amplitud en cada ciclo fonador. Esto es muy diferente del valor promedio de la amplitud, usando como base el SPL, que no debe confundirse con la amplitud que desea medirse. El promedio de los grados de amplitud que se obtiene para ciertas medidas del *Shimmer* no es el promedio que resulta de la integración de la onda, que sería el SLP. En el presente se utilizan software especializados para el análisis.^[41,42]

	Shimmer
Valor	$\leq 3.81\%$

Tabla 4. Valor de normalidad de Shimmer ^[43]

1.5 ALTERACIONES MOTORAS DEL HABLA: DISARTRIAS

El habla es una de las conductas más complejas desarrolladas por los seres humanos. Es un acto neuromotor, que permite la realización de los sonidos por medio de los órganos fonoarticulares. La cantidad de actividades neurales que sirven de base para esta coordinación de los músculos articulatorios y el grado de integración neuronal del sistema motor que entra en funcionamiento es realmente compleja.

La producción del habla necesita la acción de mecanismos superiores que se producen en cada nivel de integración motora del sistema nervioso. Se identifican 5 niveles principales:^[44]

1. Corteza cerebral
2. Núcleos subcorticales del cerebro
3. Tronco encefálico
4. Cerebelo
5. Medula espinal

Desde el punto de vista clínico, el sistema de integración motora del cerebro relacionado con el habla se puede dividir en tres subsistemas motores principales: ^[37]

- El sistema piramidal: Los movimientos voluntarios de los músculos que participan en el habla son controlados por el sistema piramidal. El haz piramidal constituye la vía voluntaria más importante para todo movimiento.
- El sistema extrapiramidal: La función primaria de la vía de activación indirecta es el control subconsciente/involuntario motor para regular los reflejos y mantener la postura y la tonicidad. Se compone de un conjunto complejo de núcleos motores subcorticales llamados los ganglios basales, junto con el núcleo subtalamico, la sustancia negra el núcleo rojo, el tronco del encéfalo, la sustancia reticular y las complejas vías que interconectan estos núcleos. Incluyendo haces descendentes vestíbulo espinal, rubroespinal, tectoespinal y reticuloespinal.
- El sistema cerebeloso: Facilita gran parte de la coordinación motora del habla.

1.5.1 Exploración del habla

Para la evaluación funcional del habla se realiza una anamnesis específica conjuntamente con la exploración del control postural, la tonicidad muscular, la respiración, la coordinación fono-respiratoria, la intensidad, la extensión vocal, el timbre, la resonancia, el ritmo, la prosodia y la articulación. Esta se realiza en forma sistemática y cualitativa para valorar las alteraciones del paciente con disartria, con base en la fisiopatología y neuroanatomía. Por

medio de esta valoración se pretende establecer los lineamientos para elaborar de forma integral el programa de intervención, logrando una estandarización y disminución del periodo de atención rehabilitatorio. ^[45]

Áreas neurológicas de valoración del paciente disártrico
Tono muscular Postura Respiración (Nervio Craneal X) Masticación (Nervio Craneal V,XII) Deglución (Nervio Craneal IX, X,XII) Voz (Nervio Craneal IX,X) Articulación (Nervio Craneal V,VII,IX,X,XII)
Fonemas de valoración del paciente disártrico
Bilabiales: fonemas afectados /p/,/b/,/m/ (Nervio Craneal V y VII) Labiodentales: fonemas afectados /f/ (Nervio Craneal V y VII) Alveolares: fonemas afectados /t/,/d/,/n/,/l/,/r/ (Nervio Craneal XII) Palatales: fonemas afectados /y/,/ñ/ (Nervio Craneal XII) Velares: fonemas afectados /k/,/g/,/j/ (Nervio Craneal IX, X) Sordos fonemas afectados /p/,/t/,/k/,/s/,/f/,/j/,/ch/ Sonoros: Vocales y fonemas /b/,/d/,/g/,/l/,/y/,/m/,/n/,/ñ/,/r/ (Nervio Craneal X)

Tabla 6. **Áreas de valoración del paciente disártrico** ^[45]

1.5.2 Disartrias

Darley, Aronson y Brown definieron a la disartria como perturbaciones del habla causadas por parálisis, debilidad o incoordinación de la musculatura del habla de origen neurológico que ocasiona trastorno motor sobre la respiración, fonación, resonancia, articulación de la palabra y prosodia. ^[44]

Por su parte Prater la define como alteraciones de la inervación motora de los músculos del mecanismo vocal que se caracterizan por trastornos de la articulación, de la fonación, la resonancia y la respiración que traen como consecuencia anomalías neuromusculares como trastornos de la fuerza muscular, o del tono o de excesivos movimientos involuntarios. ^[46]

El deterioro del sistema motor responsable de la emisión de habla puede ocurrir en cualquier punto de las vías que van desde el cerebro hasta el propio músculo. En el estudio clásico de los tipos de disartria causados por lesiones del sistema neural en determinados puntos, Darley, Aronson y Brown identificaron seis tipos de disartrias, basándose en el examen del habla (Tabla 5). ^[44,47]

ALTERACIONES DEL HABLA Y ANÁLISIS ACUSTICO DE LA VOZ EN PACIENTES CON SCA7

Tabla 7. Tipos de Disartrias[37,40]

	DISARTRIA ESPÁSTICA	DISARTRIA FLACIDA	DISARTRIA MIXTA	DISARTRIA ATÁXICA
SITIO DE LESION	Lesión bilateral de la NMS en la vía de activación directa (tracto corticobulbar y corticoespinal) y en la vía indirecta (extrapiramidal). Parálisis pseudobulbar	Neurona Motora Inferior Hiporeflexia (parálisis flácida, atrofia muscular)	Afección de NMS y NMI.	Cerebelo
ETIOLOGIA	EVC, TCE, tumores, infecciones, enfermedades degenerativas, enfermedades metabólicas-toxicas o inflamatorias	Infecciones virales, los tumores, trauma al nervio o daño innigido al tallo encefálico, Miastenia Gravis, Sx Mobius	Eslerosis Lateral Amiotrofica que prod degeneración progresiva de las neuronas del NMS y NMI	Enf degenerativas (Ataxia de Friedreich, atrofia olivopontocerebelosa y EM) EVC,traumas, tumores, alcoholismo y neurotoxicidad por fármacos (tegreto, Lito, Várium). Encefalitis, Ca de pulmón, hipotiroidismo grave
MUSCULATURA ORAL	Alteración grave de la amplitud y tasa de movimientos Labios se mueven lentamente y amplitud de mov es limitado Reflejo nauseoso disminuido Mov del paladar esta reducido Debilidad Parecia o parálisis espástica Hiperrreflexia	Tono muscular flácido o hipotónico, mm debilitados Dif para fruncir los labios o para elevar las comisuras de los labios al intentar sonreír. Debilidad o inmovilidad del paladar, con reflejo nauseoso reducido o ausente	Debilidad generalizada en labios, lengua y paladar. La amplitud de los movimientos será muy reducida y en ocasiones un lado esta mas afectado que el otro. Lengua con fasciculaciones, en casos avanzados atrofia.	Tono hipotónico Trastornos de la fuerza, extensión, duración, velocidad, frecuencia y dirección de los músculos del habla. Díslabodococheas Temblor de intención o cinético
VOZ	Voz tensa, estrangulada, áspera. Monotonía e intensidad Reducción del acento prosódico Interrupciones intermitentes Dominante en los tonos mas bajos	Lesión unilateral: aducción voz ronca y con sonoridad reducida/ en abducción menos sonoridad y mas jaleo. Bilateral: voz jaleante, estridor inspiratoria y frases anormalmente cortas. Hipernasalidad Emisión nasal de aire	Voz muy ronca (húmeda, como gorgoteo), tensa y estrangulada Grupo bulbar: mala aducción de las CV que origina jaleo y oraciones cortas	Ronca o aspirada con dureza vocal Monótona con tendencia hacia los agudos Variaciones en la intensidad
RESONANCIA	Hiperrinofonía	Emisión de consonantes de moderada a grave Resultan afectadas las explosivas y las fricativas Lenta Laboriosa e imprecisa Disminución del alcance de los movimientos	Hipernasalidad	Normal
ARTICULACION	Lenta, laboriosa e imprecisa. Distorsión de vocales Aumento en el tiempo empleado para la producción. Lentitud de transición de fonemas	Emisión de consonantes de moderada a grave Resultan afectadas las explosivas y las fricativas Lenta Laboriosa e imprecisa Disminución del alcance de los movimientos	Emisión imprecisa de consonantes y algunas vocales. Distorsión fonémica Ininteligible	Lenta, imprecisa, irregular Acento prosódico monótono y excesivo, tendencia a poner énfasis vocal excesivo en pauta hablada lenta y mesurada Pronunciación excesiva Poca definición consonántica Distorsión vocálica
PROSODIA	Frases cortas Acentuación silábica uniforme o excesiva para todas las sílabas de una palabra	Frases cortas Monótona, lenta y sin inflexiones	Monotonía de volumen con reducción de la acentuación prosódica	Brotos de sonoridad y cambio de tono prolongación anormal de fonemas e intervalos entre sonidos y palabras Alteración en la modulación y entonación
RESPIRACIÓN	Presión disminuida, inhalaciones superficiales. Poco control exhalatorio Respiraciones lentas.	Presión disminuida Inhalaciones superficiales Poco control exhalatorio Estridor inhalatorio Respiraciones lentas.	Inspiración audible	Inhalaciones superficiales Poco control exhalatorio Respiraciones rápidas con irregulares petrones forzados súbitos.
DEGLUCIÓN	Reducción en el vigor y sensación de los labios, lengua y mandíbula Etopa oral más lenta, retraso en la respuesta deglutoria, peristaltismo faríngeo débil, penetración laríngea en alimentos semisólidos y líquidos, insuflencia en la elevación y cierre laríngeo y distorsión cricofaríngea. Disfagia puede ser grave y el babeo perceptible En casos leves, el pac puede alterar inconscientemente las pautas alimentarias, comienza a comer más despacio y con más cuidado, a la vez que niega tener dificultades.	Aspiran, estasis en los senos piriformes Relajación incompleta y tardía del esfínter cricofaríngeo	El grado de disfagia varia dependiendo del nivel de afectación de la musculatura oral. Control lingual deficiente, con estasis lingual y aspiración antes de tragar. Respuesta deglutoria retardada que prod una aspiración justo antes de la deglución. Propulsión lingual insuficiente. Faringeas débiles y/o disfunción cricofaríngeas pueden causar aspiración después de tragar. La disfagia es paralela a la pérdida del habla.	

2. JUSTIFICACIÓN

La SCA7 es una enfermedad poco frecuente en el mundo, con expresión variable y una superposición fenotípica. Hasta el momento no existe una terapia que cure este tipo de patologías, y desafortunadamente en nuestro país ni siquiera existe la posibilidad de que los pacientes reciban un diagnóstico certero, puesto que clínicamente las manifestaciones fenotípicas no son diferenciables entre las diferentes ataxias. Como consecuencia de un mal diagnóstico es posible que los pacientes con ataxia no estén recibiendo el tratamiento rehabilitatorio adecuado, por lo que su calidad de vida se verá enormemente afectada conforme evolucione la enfermedad.

Entre los principales problemas de estos pacientes se encuentran los problemas de la voz y habla, así como problemas de deglución. En la actualidad, las diferentes alteraciones de la voz y habla que pueden presentar los pacientes con SCA7 han sido escasamente descritas en la literatura, por ello es fundamental realizar una valoración foniátrica para detectar estas alteraciones de forma temprana, para poder cuantificar la progresión de la enfermedad, el daño causado por esta y poder rehabilitarla a tiempo; basándonos previamente en el estudio genético y en la clínica de la enfermedad.

Conforme a lo reportado en la literatura, en general, los pacientes con SCAs presentan características típicas de la disartria atáxica, sin embargo no se ha analizado las alteraciones entre los diversos subtipos de ataxia y mucho menos la comparación entre cada uno de ellos. Es importante señalar, que estos estudios se han realizado en un bajo número de pacientes y combinan los diferentes tipos de SCA, por lo que es importante realizar estudios de manera específica por cada tipo de ataxia ya que no todas las SCA se comportan de la misma manera.

En el servicio de Foniatría del INR, la rehabilitación de este tipo de pacientes con enfermedades neurodegenerativas es fundamental, aunado a esto el estudio de pacientes con SCA7 forma parte de las líneas de investigación del INR, por lo que es indispensable ofrecer atención integral a estos pacientes basándonos en los hallazgos que se obtengan con este estudio.

Este estudio es viable porque se encuentra dentro de la línea de investigación, docencia y asistencial acordes del Instituto Nacional de Rehabilitación. Es factible porque se cuenta con el personal especializado para realizar dicha investigación, además de que se tiene el equipo indicado para la valoración foniátrica en Veracruz, ya que los pacientes por sus características clínicas, no pueden trasladarse a esta institución.

3. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En el presente trabajo se pretende identificar las alteraciones en voz y habla que producen la SCA7, para poder determinar puntualmente las alteraciones en estos pacientes y de esta forma, ofrecerle un tratamiento rehabilitatorio adecuado a cada paciente.

4. HIPÓTESIS

- ▶ El *Shimmer* y el *Jitter* aumentarán su porcentaje de perturbación y la Frecuencia Fundamental (Fo) disminuirá respecto a los valores del grupo control.
- ▶ Se encontraran alteraciones del habla, siendo la más común por la patología de base la disartria atáxica.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General:

- Caracterizar las anomalías clínicas foniátricas de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) en pacientes con diagnóstico molecular positivo.

5.2. Objetivos Particulares:

- Evaluación neurológica de pacientes con SCA7 mediante los estándares de la clínica Mayo para la determinación de la frecuencia de cada uno de los síntomas.
- Describir y analizar la frecuencia fundamental, *Shimmer* y el *Jitter*; en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 7.
- Distinguir y analizar los problemas de articulación, resonancia, prosodia, respiración y ritmo.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio

Observacional, comparativo, descriptivo y transversal.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

La población de estudio es originaria de la región central del estado de Veracruz. Los análisis se realizaron directamente en las comunidades de Tlaltetela, Cosautlan y Tuzamapan de junio del 2013 a octubre del 2014.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

▶ GRUPO SCA 7

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico molecular de Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 de la población de Veracruz
- Ambos sexos, cualquier edad y evolución de la SCA7

Criterios de exclusión

- Pacientes con patología laríngea agregada tales como laringitis por reflujo, pólipos, cáncer.
- Pacientes que durante el estudio se encuentren en tratamiento con algún medicamento o procedimiento que ponga en riesgo la función vocal.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no acudan a realizarse el estudio.
- Pacientes que retirasen el consentimiento informado.

- Pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, pero que durante el momento de la grabación o la valoración fonológica presentaron patología de vías aéreas respiratorias ya fuera infecciosa o alérgica.

▶ GRUPO CONTROL

Criterios de inclusión

- Individuos sin antecedentes de enfermedades neurológicas
- Ambos sexos, pareados por edad y sexo con el grupo SCA7

Criterios de exclusión

- Individuos con patología laríngea agregada tales como laringitis por reflujo, pólipos, cáncer.
- Individuos que durante el estudio se encuentren en tratamiento con algún medicamento o procedimiento que ponga en riesgo la función vocal.

Criterios de eliminación

- Individuos que retirasen el consentimiento informado.
- Individuos que cumplieron todos los criterios de inclusión, pero que durante el momento de la grabación o la valoración fonológica presentaron patología de vías aéreas respiratorias ya fuera infecciosa o alérgica.

6.3.1 Cálculo del tamaño de la muestra

Se analizaron 33 pacientes con SCA7, los cuales corresponden al total de pacientes identificados con SCA7 que aceptaron realizarse el estudio. Cabe mencionar que esta población es considerada como la serie de casos más extensa a nivel mundial. Esta patología al ser poco frecuente (<1 por cada 100,000 habitantes), el número de casos analizados representa una muestra invaluable por lo que su evaluación es considerada como representativa con alto poder estadístico.

El grupo de casos fue comparado con un grupo control de individuos sin antecedentes de patología fonológica y/o neurológica, pareados por edad y sexo.

6.4. Variables

- ▶ **Variable independiente:**
 - Ataxia Espinocerebelosa tipo 7

- ▶ **Variables dependientes:**
 - Frecuencia fundamental
 - *Jitter*
 - *Shimmer*
 - Síndrome disártrico

Tabla 8.Operacionalización de las variables

Variable	Concepto	Unidad de medida	Tipo de variable	Estadística
SCA7	Ataxia espinocerebelosa en la cual el trastorno es consecuencia de la expansión del triplete CAG localizado en el cromosoma 3 p12-p21.	Número de tripletes CAG repetidos	Independiente Cuantitativa continua	Coefficiente de correlación de Pearson
<i>Shimmer</i>	Son análogas a las perturbaciones de la frecuencia fundamental. Las mediciones del Shimmer sirven para cuantificar pequeños lapsos de inestabilidad de la señal vocal.	Porcentaje	Dependiente Cuantitativa continua	Estadística descriptiva Prueba T
<i>Jitter</i>	Es una medida de la variabilidad de la frecuencia sin tener en cuenta los cambios voluntarios de la frecuencia fundamental. Es la desviación estándar de la Fo	Porcentaje	Dependiente Cuantitativa continua	Estadística descriptiva Prueba T
Frecuencia Fundamental	Variación melódica de la entonación.	Hertz	Dependiente Cuantitativa continua	Estadística descriptiva Prueba T
Disartria	Alteración motora del habla	1. Atáxica 2. Espástica 3. Flácida 4. Hipocinética 5. Hipercinética	Dependiente Cualitativa categórica	Estadística descriptiva

Análisis estadístico

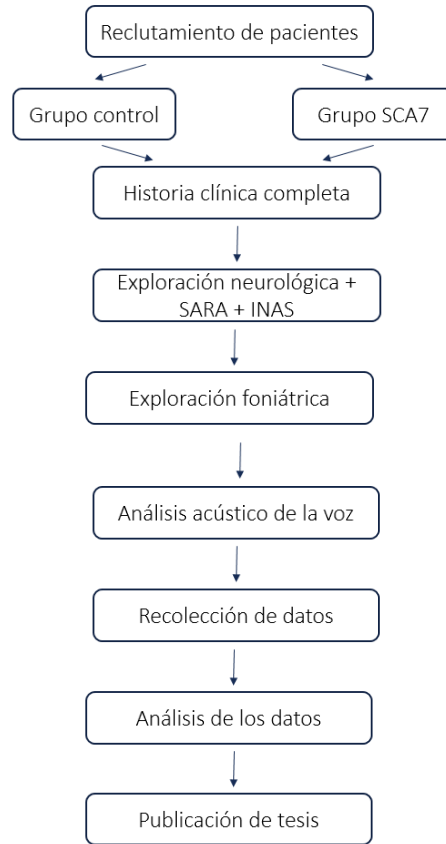
El análisis estadístico fue realizado mediante el software de hoja de cálculo Excel (Microsoft Corporation; Washington, Estados Unidos) y Statgraphics Centurion XVI (*Statpoint Technologies Inc.*, Warrenton, Estados Unidos). Se utilizó estadística descriptiva para los datos obtenidos en el análisis acústico de la voz y síndrome disártrico; además de una prueba T para comparar la frecuencia fundamental, *Shimmer* y *Jitter* entre el grupo control y el patológico.

6.5. Consideraciones éticas

Riesgo para el paciente: mínimo

Este estudio cumple con todos los puntos del Código de Nuremberg, los principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación del Informe Belmont, los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, con las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos CIOMS y a la Ley General de Salud de nuestro país en materia de salud.

6.6. Diagrama de flujo



7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Los pacientes de SCA7 fueron reclutados a partir de 8 diferentes familias de la región central del estado de Veracruz que comprenden 5 comunidades de acuerdo a lo reportado por Magaña. ^[12] Se analizaron 33 pacientes, de los cuales 18 fueron hombres y 15 mujeres (Tabla 9).

El rango de edad de los individuos analizados se presentó entre los 20 y los 87 años de edad, con una media de edad de 47.09 años, mientras que la edad de inicio tomando exclusivamente los síntomas motores fue de 6.62 años. La media de tripletes repetidos de la muestra fue de 45 con un rango que oscilaba entre los 36 a 63 tripletes. En la tabla 9 se identifica a los pacientes de acuerdo a sus características clínicas y genotípicas; también se incluyen los datos del grupo control, los cuales no existe diferencia significativa respecto al grupo control ($p < 0.05$).

	Grupo SCA 7	Grupo control
Total de pacientes	33 (masculino 55%, femenino 45%)	33 (masculino 55%, femenino 45%)
Edad	47.09 años (Rango 20-87 años)	46.45 (Rango 19-84 años)
Número de repetidos CAG	45 (Rango: 36-63)	-
Años de inicio de la enfermedad	6.62 años (Rango: 0.1-22 años)	-

Tabla 9. Características generales de los pacientes con SCA7

7.2. ANÁLISIS ACÚSTICO DE LA VOZ

En el análisis acústico de la voz, se obtuvo *Shimmer*, *Jitter* y Frecuencia Fundamental (F0) en el programa LingWaves (Figura x); los datos obtenidos del grupo SCA7 fueron pareados contra un grupo control, ya que los valores varían de acuerdo al software y a la población estudiada, para poder determinar si las diferencias que existen entre un grupo y otro son significativas.

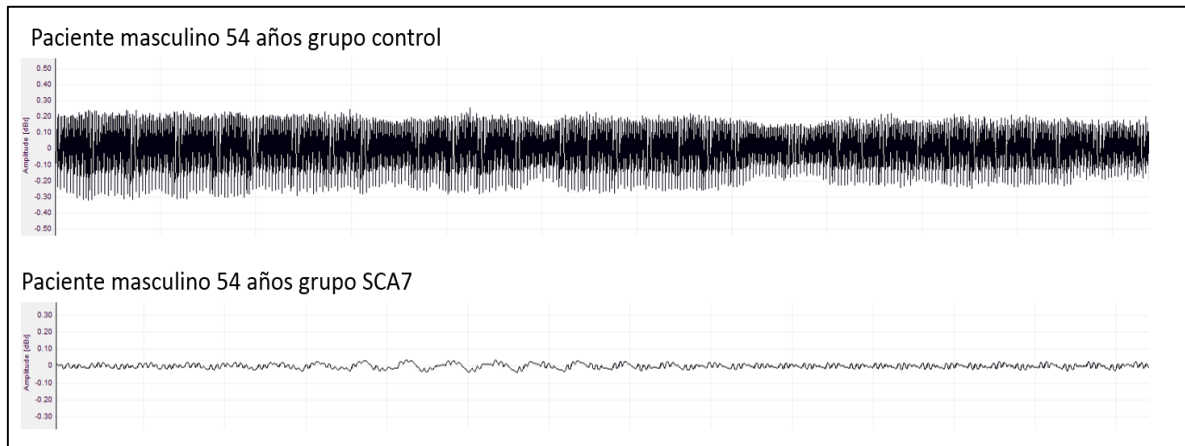


Figura 7. Ejemplo de grabaciones con fonema /a/ en individuo de grupo control y paciente con SCA7, ambos de 54 años. Obtenido del software Lingwaves en ventana de 3 segundos con amplitud de 0.10dBr. Se puede observar la diferencia en ambos trazos, denotando la disminución de la amplitud y la irregularidad en el paciente con SCA7.

• **Shimmer**

	SCA7	CONTROL
<i>n</i> =	33	33
Media	17.08	3.73
Desviación Estándar	10.48	1.25
Mínimo	1.5	1.85
Máximo	39.09	6.55
Rango	37.59	4.7

Tabla 10. Valores de *Shimmer* en grupo SCA7 y grupo control ($p < 0.05$)

En la tabla 10 se describe el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Se realizó una prueba T para comparar medias de las cuales se obtuvieron las siguientes hipótesis estadísticas:

Hipótesis nula: $media1 = media2$

Hipótesis Alt.: $media1 <> media2$

suponiendo varianzas iguales: $t = 7.26196$ valor-P = $6.44536E-10$

Con lo anterior se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0.05$, por lo que las medias del grupo SCA7 y control no son iguales, existiendo una diferencia significativa entre ellas. Se

obtuvieron los intervalos de confianza del 95% para las medias, la interpretación clásica de estos intervalos es que, en muestreos repetidos, estos intervalos contendrán la media verdadera o la desviación estándar verdadera de la población de la que fueron extraídas las muestras, el 95.0% de las veces. (Gráfico 1)

Ambos intervalos asumen que la población de la cual proviene la muestra puede representarse por la distribución normal. Mientras que el intervalo de confianza para la media es bastante robusto y no muy sensible a violaciones de este supuesto, los intervalos de confianza para la desviación estándar son muy sensibles.

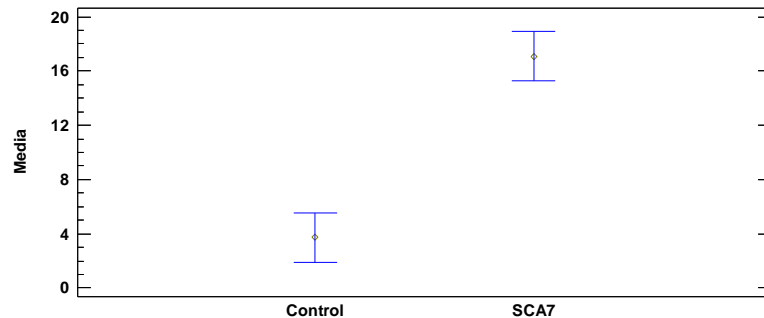


Figura 8. Gráfico de medianas de los valores de Shimmer con intervalos del 95% de confianza. ($p < 0.05$)

• Jitter

	SCA7	CONTROL
$n=$	33	33
Promedio	2.21	0.33
Desviación Estándar	4.04	0.27
Mínimo	0.07	0.09
Máximo	15.75	1.32
Rango	15.68	1.23

Tabla 11. Valores de Jitter en grupo SCA7 y grupo control ($p < 0.05$)

En la tabla 11 se describe el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Se realizó una prueba T para comparar medias de las cuales se obtuvieron las siguientes hipótesis estadísticas:

Hipótesis nula: $media1 = media2$

Hipótesis Alt.: $media1 <> media2$

suponiendo varianzas iguales: Estadístico $t = 2.65261$ Valor- $P = 0.0123267$

Se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0.05$.

Con lo anterior se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0.05$, por lo que las medias del grupo SCA7 y control no son iguales, existiendo una diferencia significativa entre ellas. Se obtuvieron los intervalos de confianza del 95% para las medias. (Gráfico 2)

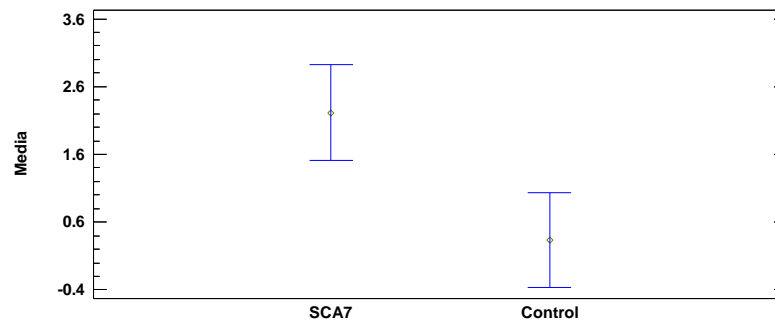


Figura 9. Gráfico de medianas de los valores de *Jitter* con intervalos del 95% de confianza.
($P = <0.05$)

• Frecuencia Fundamental (F0)

Para el análisis de la frecuencia fundamental, se dividió la muestra por sexo, ya que la F0 varía de acuerdo al sexo y a la edad.

► F0 Hombres

	SCA7 F0 hombres	Control F0 hombres
<i>n</i> =	17	17
Media	131.78	158.20
Desviación Estándar	21.03	50.80
Mínimo	84.54	95.03
Máximo	163.56	289.03
Rango	79.02	194.0

Tabla 12. Valores de Frecuencia Fundamental (F0) en hombres del grupo SCA7 y grupo control ($p < 0.05$)

La tabla 12 contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Se realizó una prueba T para comparar medias de las cuales se obtuvieron las siguientes hipótesis estadísticas:

Hipótesis nula: $\text{media1} = \text{media2}$

Hipótesis Alt.: $\text{media1} <> \text{media2}$

suponiendo varianzas iguales: Estadístico t = -1.94139 Valor-P = 0.0700339

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0.05$.

Debido a que el valor-P para esta prueba es mayor o igual a 0.05, no se puede rechazar la hipótesis nula, con un nivel de confianza del 95.0% de confianza. (Gráfico 3)

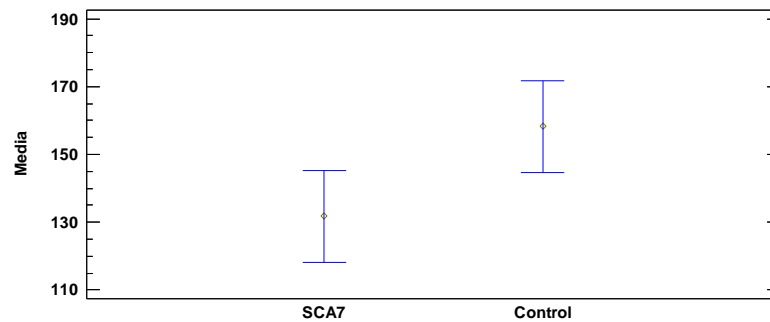


Figura 10. Comparación de medianas con intervalos de confianza del 95% de la Frecuencia Fundamental (F0) en hombres del grupo SCA7 y grupo control ($p < 0.05$)

► F0 mujeres

	SCA7	Control
$n=$	16	16
Media	169.30	195.42
Desviación estándar	50.34	52.48
Mínimo	94.1	88.33
Máximo	291.86	285.92
Rango	197.76	197.59

Tabla 13. Valores de Frecuencia Fundamental (F0) en mujeres del grupo SCA7 y grupo control ($p < 0.05$)

La tabla 13 contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Se realizó una prueba T para comparar medias de las cuales se obtuvieron las siguientes hipótesis estadísticas:

Hipótesis nula: $media1 = media2$

Hipótesis Alt.: $media1 \neq media2$

suponiendo varianzas iguales: Estadístico $t = -1.67536$ Valor-P = 0.114579

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0.05$.

Al igual que la prueba T para la F0 en hombres, el valor-P para esta prueba es mayor o igual a 0.05, por lo que igualmente no se puede rechazar la hipótesis nula, con un nivel de confianza del 95.0% de confianza. (Gráfica 4)

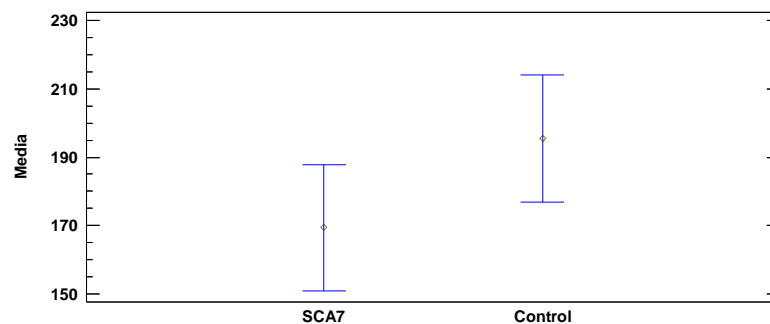


Figura 11. Comparación de medianas con intervalos de confianza del 95% de la Frecuencia Fundamental (F0) en mujeres del grupo SCA7 y grupo control ($p < 0.05$)

8.3. DISARTRIA

Se estableció el diagnóstico de disartria en el 84% de los pacientes con diagnóstico molecular de SCA7, de los cuales el 54% era espástica, 38% atáxica y 5% flácida.

		Espástica	Atáxica	Flácida
Síndrome disártrico	84%	57%	38%	5%
Sin síndrome disártrico	16%	-	-	-

Tabla 14. Diagnóstico de disartria en paciente con SCA7. Se muestran los porcentajes de los pacientes que presentaron disartria, además de incluir los subtipos diagnosticados.

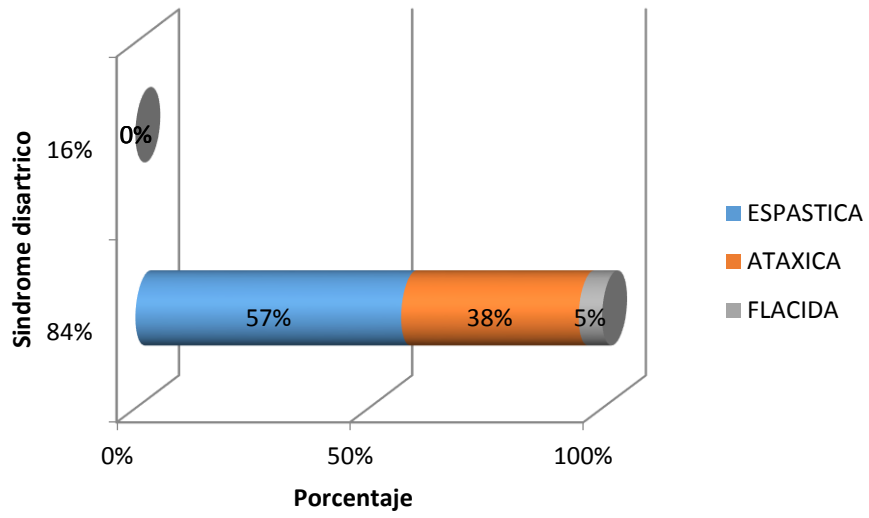


Figura 12. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de disartria en pacientes con SCA7.

8. DISCUSIÓN

La SCA 7 es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelosa asociada a oftalmoplejía, dismetría, disdiadococinecia, disartria, disfagia, pérdida del control motor, signos piramidales o extrapiramidales, pérdida de la sensibilidad profunda y deterioro cognitivo.^[30,31] Se ha reportado que los pacientes con SCA presentan alteraciones en el habla y voz, encontrándose alteraciones en los análisis acústicos y medidas perceptuales.^[39] Sin embargo, entre estas, no se ha logrado tipificar por subtipo de SCA, probablemente por la baja prevalencia de la enfermedad, logrando únicamente realizar estudios grupales en pacientes con distintos tipos de Ataxia Espinocerebelosa.

Una de las formas de identificar las alteraciones de la voz en los pacientes de una forma objetiva, es mediante el uso de software especializados, con los cuales podemos identificar de manera puntual las variaciones que pueden sufrir las ondas vocales. De gran importancia en la literatura internacional, son las alteraciones que puedan sufrir respecto a la amplitud y frecuencia, Shimmer y Jitter respectivamente, en las que arrojan datos importantes sobre las perturbaciones de la onda vocal. En este estudio se obtuvieron datos que revelan diferencias significativas comparadas con el grupo control, demostrando que los pacientes con SCA7 cuentan con perturbaciones en la amplitud y frecuencia de la voz. De lo contrario en cuanto a la Frecuencia Fundamental (F0), no hubo diferencias estadísticamente significativas comparando a ambos grupos, tanto en hombres como mujeres.

Respecto al habla, la forma de identificar las alteraciones que pueda presentar, es mediante la exploración de la misma, basándonos en la articulación, resonancia, prosodia, ritmo y respiración; los cuales determinarán el diagnóstico de la disartria. En la hipótesis que se estableció, se pensó que por la patología de base de la SCA7, la disartria más común que se encontraría en estos pacientes sería la atáxica, pero observamos que fue la espástica, esto se podría explicar por el tiempo de evolución de los pacientes y, probablemente por el número de tripletes de cada paciente, que en la literatura se ha descrito que existe una

correlación directamente proporcional al daño clínico, pero sería necesario llevar a cabo un estudio posterior para poder determinar esto. Además de que el daño de la SCA7 no se limita a cerebelo, ya que la proteína con más de 40 glutaminas que se produce activa los procesos de muerte celular tanto como en las células de Purkinje de la corteza cerebelosa como en las neuronas de las olivas inferiores del tronco cerebral; lo que podría explicar por qué estos pacientes presentan disartria espástica.^[16]

Una limitación de este estudio es el hecho de que no se cuentan con valores estandarizados para población mexicana, por lo que se incluyó un grupo control para demostrar que las alteraciones en el análisis acústico de los pacientes con SCA7 son significativas respecto a individuos sanos.

Es necesario continuar sobre esta línea de investigación respecto al análisis de la voz y alteraciones de habla en las patologías neurodegenerativas, como la SCA7, para ampliar el conocimiento del análisis foniátrico y con ello comparar las diversas alternativas terapéuticas y así ofrecer a los pacientes la mejor opción rehabilitadora.

9. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo se puede concluir que:

- Los pacientes con SCA7 presentan perturbaciones en el *Shimmer* y *Jitter* significativas respecto a individuos sanos.
- La Frecuencia Fundamental (F0) no demostró diferencias significativas, tanto en hombres como en mujeres, respecto a grupo control.
- La disartria espástica fue la más común en los pacientes con alteraciones en el habla, seguida de la disartria atáxica.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Matilla-Dueñas A, Corral-Juan M, Volpini V, Sanchez I. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2012; 724: 351-74.
2. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, *et al.* Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; 132: 1577-1588.
3. Sailer A, Houlden H. Recent advances in the genetics of cerebellar ataxias. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2012; 12: 227-236.
4. Holmberg M, Johansson J, Forsgren L, Heijbel J, Sandgren O, Holmgren G. Localization of autosomal dominant cerebellar ataxia associated with retinal degeneration and anticipation to chromosome 3p12-p21.1. *Human Molecular Genetics* 1995; 4: 1441-1445.
5. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 636-646.
6. Fragoso-Benítez M, Rasmussen A. Aspectos neuropsicológicos de las ataxias espino cerebelosas autosómico dominantes. *Salud Mental* 2002; 25(5):40-49.
7. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nature Reviews Neuroscience* 2008; 5(8): 641-655.
8. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O, Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet* 2004; 3:291–304.
9. Kim JY, Park SS, Joo SI, Kim JM, Jeon BS. Molecular analysis of Spinocerebellar ataxias in Koreans: frequencies and reference ranges of SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, and SCA7. *Molecules and Cells* 2001; 12(3):336-341.
10. Bird TD. *Hereditary Ataxia Overview*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: GeneReviews; 1998 Oct 28 [Updated 2013 Jul 25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/> (accessed 25 Septiembre 2013).
11. Alonso I, Jardim LB, Artigalás O, Saraiva-Pereira ML, Matsuura T, Ashizawa T, *et al.* Reduced penetrance of intermediate size alleles in spinocerebellar ataxia type 10. *Neurology* 2006; 66:1602-1604.

12. Magaña-Aguirre JJ, Vergara MD, Sierra-Martínez M, García-Jiménez E, Rodríguez-Antonio F, Gómez MR, *et al.* Molecular analysis of the CAG repeat among patients with type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gaceta Médica de México* 2008; 144(5):413-418.
13. Tapia-Guerrero YS. Diagnóstico molecular de las ataxias espinocerebelares tipo-1, -2, -3, -6 y -7 a través de electroforesis capilar en la población mestizo-mexicana. [Tesis de maestría]. México: Instituto Politécnico Nacional; 2012.
14. Magaña-Aguirre JJ. Estudio de las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA7) en una población del sureste de México: evidencia de un efecto fundador para SCA7. En: XVII encuentro nacional de Investigadores, México; 2011.
15. Magaña-Aguirre JJ, Tapia-Guerrero Y, Velázquez-Pérez L. Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. *Clinical Genetics* 2013; 1-7. doi: 10.1111/cge.12114
16. David G, Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Abbas N, Benomar A, *et al.* Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Human Molecular Genetics* 1998; 7:165-170.
17. Garden G. *Spinocerebellar Ataxia Type 7*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: GeneReviews; 1998 Aug 27 [Updated 2012 Dec 20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1256/> (accessed 17 Julio 2013).
18. Orr HT. Cell biology of spinocerebellar ataxia. *The Journal of Cell Biology* 2012; 197(2):167-177.
19. Matilla-Dueñas A. Asociación de ataxina-7 con la ATPasa S4 del complejo regulatorio 19s del proteasoma. En: Primeras jornadas científicas sobre Ataxia; España 2002.
20. Yvert G, Lindenberg KS, Devys D, Helmlinger D, Landwehrmeyer GB, Mandel JL. SCA7 mouse models show selective stabilization of mutant ataxin-7 and similar cellular responses in different neuronal cell types. *Human Molecular Genetics* 2001; 10:1679–92.
21. Helmlinger D, Hardy S, Eberlin A. Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Biochemical Society Symposia* 2006; 73:155-163.
22. Gerber HP, Seipel K, Georgiev O, Hofferer M. Transcriptional activation modulated by

- homopolymeric glutamine and proline stretches. *Science* 1994; 263(5148):808-811.
23. Chen S, Wang QL, Nie Z, Sun H. Crx, a novel Otxlike paired-homeodomain protein, binds to and transactivates photoreceptor cell-specific genes. *Neuron* 1997; 19:1017-1030
 24. Nakamura Y, Tagawa K, Oka T, Sasabe T. Ataxin 7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. *Human Molecular Genetics* 2012; 21(5):1099-110.
 25. Garden GA, Libby RT, Fu YH, Kinoshita Y, Huang J, Possin DE, *et al.* Polyglutamine-expanded ataxin-7 promotes non-cell-autonomous Purkinje cell degeneration and displays proteolytic cleavage in ataxic transgenic mice. *Journal of Neuroscience* 2002; 22:4897-4905.
 26. McCullough SD, Grant PA. Histone acetylation, acetyltransferases, and ataxia alteration of histone acetylation and chromatin dynamics is implicated in the pathogenesis of polyglutamine-expansion disorders. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2010; 79:165-203.
 27. Abou-Sleymane G, Chalmel F, Helmlinger D. Polyglutamine expansion causes neurodegeneration by altering the neuronal differentiation program. *Human Molecular Genetics* 2006; 15(5): 691-703.
 28. Chen S, Peng GH, Wang X, Smith AC, Grote SK, Sopher BL, *et al.* Interference of Crx-dependent transcription by ataxin-7 involves interaction between the glutamine regions and requires the ataxin-7 carboxy-terminal region for nuclear localization. *Human Molecular Genetics* 2004; 13:53-67.
 29. Hennig AK, Peng GH, Chen S. Regulation of photoreceptor gene expression by Crx-associated transcription factor network. *Brain Research* 2008; 1192:114-133.
 30. Rojas JI, Romano M, Patrucco L, Zurru MC, Igarreta P, Cristiano E. Ataxia Espinocerebelosa 7: Investigación clínica y genética en una familia argentina. *Medicina* 2007; 67(2):147-150.
 31. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry Clinical and Neurosciences*. 2004; 16(3):367-378.
 32. Havener WH. Cerebellar-macular abiotrophy. *AMA Archives of Ophthalmology* 1951; 45:40-43.

33. Weiner LP, Konigsmark BW, Stoll J, Magladery JW. Hereditary olivopontocerebellar atrophy with retinal degeneration. Report of a family through six generations. *Archives of Neurology* 1967;16:364–76.
34. Anttinen A, Nikoskelainen E, Marttila RJ, Grenman R, Falck B, Aarnisalo E, Kalimo H. Familial olivopontocerebellar atrophy with macular degeneration: a separate entity among the olivopontocerebellar atrophies. *Acta Neurologica Scandinavica* 1986;73:180–90.
35. Carpenter S, Schumacher GA. Familial infantile cerebellar atrophy associated with retinal degeneration. *Archives of Neurology* 1966;14:82–94.
36. Enevoldson TP, Sanders MD, Harding AE. Autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy. A clinical and genetic study of eight families. *Brain*. 1994;117:445–60.].
37. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Patterson MC, Michels VV. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. *American Journal of Medical Genetics* 1998;79:383–7.
38. Benton CS, de Silva R, Rutledge SL, Bohlega S, Ashizawa T, Zoghbi HY. Molecular and clinical studies in SCA-7 define a broad clinical spectrum and the infantile phenotype. *Neurology*. 1998;51:1081–6.
39. Schalling E, Hammarberg B, Hartelius L. Perceptual and acoustic analysis of speech in individuals with spinocerebellar ataxia (SCA). *Logopedics, Phoniatrics, Vocology* 2007; 32(1):31-46.
40. Schalling E, Hartelius L. Acoustic analysis of speech tasks performed by three individuals with spinocerebellar ataxia. *Folia phoniatrica et logopaedica* 2004; 56(6):367-380.
41. Jackson-Menaldi MC. La voz patológica: Aspectos generales del trabajo vocal. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 207-227.
42. Brockmann M, Drinnan MJ, Storck C, Carding PN. Reliable jitter and shimmer measurements in voice clinics: the relevance of vowel, gender, vocal intensity, and fundamental frequency effects in a typical clinical task. *Journal of Voice* 2011; 25(1):44-53.
43. Williamson G. Human communication: a linguistic introduction. 2nd ed. Estados Unidos. Billingham: Speech-Language Services; 2006.

44. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. *Alteraciones motrices del habla*. Estados Unidos. Editorial Médica Panamericana; 1978.
45. Instituto Nacional de Rehabilitación: Guía Clínica de terapia para pacientes disártricos, México, D.F. Noviembre 2010.
46. Prater RJ, Swift RW. *Manual de Terapéutica de la Voz*. Barcelona, España. Masson; 1995.
47. Love RJ, Webb WB. *Neurología para los especialistas del habla y del lenguaje*, 3a ed. España: Editorial Médica Panamericana; 1998.
48. Schmithz-Hübsch T, du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Bonato S, FancelluyR, *et al*. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. *Movement Disorders* 2006; 21: 699-704.
49. Schmithz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko, L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, *et al*. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006; 66: 1717-1720.
50. Weyer A, Abele M, Schmithz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, *et al*. Reliability and validity of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: A study in 64 ataxia patients. *Movement Disorders* 2007; 22: 1633-1637.
51. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, *et al*. Spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6: Disease severity and non-ataxia symptoms. *Neurology* 2008; 71:982-989.
52. Schmitz-Hübsch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, *et al*. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010; 74:678-84.

11. ANEXOS

11.1. Anexo No. 1: Carta de consentimiento informado



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
DIVISIÓN DE FONIATRÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

El presente consentimiento informado, tiene por objetivo solicitar la autorización a usted para que participe en un proyecto de investigación de la Especialidad de Foniatría, del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Este consta de una valoración foniátrica la cual incluye exploración física y tres grabaciones de voz.

La información obtenida en este estudio será confidencial y los resultados de la evaluación solo se darán a conocer a usted y a sus médicos tratantes.

Yo _____ afirmo
que:

- Se me informo de la naturaleza de la prueba, de sus objetivos y beneficios
- He entendido toda la información que se me ha proporcionado
- He tenido la oportunidad de realizar las preguntas que me han parecidos pertinentes al tema, las cuales me han sido respondidas de manera adecuada.

De tal manera AUTORIZO al equipo investigador para que realice lo antes mencionado.

Nombre y firma del paciente o tutor

Dra. Annel Gómez Coello
Nombre y firma del médico residente

Nombre y firma del testigo

11.2 Anexo No. 2: Hoja de recolección de datos



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
SERVICIO DE FONIATRÍA

NOMBRE: _____
 PADRE O TUTOR: _____
 EDAD: _____ años SEXO: F M
 DIRECCION _____
 FECHA DE DX _____
 APP: _____
 MEDICACION ACTUAL: _____

VOZ

PADECIMIENTO ACTUAL

Problema de voz	(1) Sí (2) No
Tiempo de evolución	(1) Horas _____ (2) Días _____ (3) Meses _____ (4) Años _____
Modo de inicio	(1) Brusco (2) Insidioso
Predominio de horario	matutino vespertino nocturno
Modificaciones con el uso y abuso vocal	(1) Sí (2) No
Factores acompañantes:	
• Sensación de cuerpo extraño.	(1) Sí (2) No
• Aclaración vocal: ocasional, frecuente.	(1) Sí (2) No
• Dolor: tipo y localización.	(1) Sí (2) No
• Presencia de secreciones: tipo y características.	(1) Sí (2) No
• Posturas que modifiquen o exacerben el problema.	(1) Sí (2) No
• Odinofagia.	(1) Sí (2) No
• Reflujo	(1) Sí (2) No
• Disminuye con el reposo vocal	(1) Sí (2) No
Valoraciones previas:	(1) Sí (2) No
Terapias recibidas:	

HABLA

Tiempo de evolución	
Inicio	(1) Súbito (2) Insidioso
Presentación	(1) Diaria (2) Ocasional
Evolución	(1) Estable (2) Mejoría (3) Progresiva
Articulación	(1) Fallas
Ritmo	(1) Lento (2) Rápido
Prosodia	(1) Conservada (2) Alterada
Inteligible	(1) Sí (2) No
Presente en	(1) Espontanea (2) Repetición (3) Lectura (4) Canto (5) Automático
Se exagera	(1) Estrés (2) leer en público (3) No se modifica
Se acompaña de	(1) Discinecias (2) Hiperhidrosis palmar (3) Otro
Valoraciones previas	



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
SERVICIO DE FONIATRÍA

DEGLUCIÓN

Tiempo de evolución					
Inicio	(1) Súbito	(2) Insidioso			
Predominio	(1) Líquidos	(2) Sólidos	(3) Néctar	(4) Pudding	(5) Todos
Se acompaña	(1) Tos	(2) Atragantamiento			

EXPLORACIÓN FÍSICA

Tono	(1) Agudo	(2) Grave	(3) Bitonal	(4) Diplofonía	
Timbre	(1) Normal	(2) Opaco	(3) Áspero	(4) Velado	(5) Estrangulado
Intensidad	(1) Normal	(2) Baja			
TMF	_____ segundos				
Resonancia:	(1) Hiperrinofónico	(2) Hiporrinofónico	(3) Normal	(4) Mixto	
Gasto fonatorio:	Gasto respiratorio:				
(1) Normal	(1) Normal				
(2) Disminuido + (8-9)	(2) Aumentado +				
(3) Disminuido ++ (6-7)	(3) Aumentado ++				
(4) Disminuido +++ (4-5)	(4) Aumentado +++				
(5) Disminuido ++++ (<4)	(5) Aumentado ++++				
Fatiga vocal	(1) Sí	(2) No			
Actitud fónica	(1) Normal	(2) De esfuerzo			
Tensión cervical	(1) Anterior	(2) Posterior	(3) Ambas	(4) No presenta	
Ritmo	(1) Adecuado	(2) Taquialia	(3) Bradialia		
Prosodia	(1) Adecuada	(2) Alterada			
Articulación					
Esfuerzo para la elocución					

RESPIRACIÓN

Tipo	(1) Oral	(2) Nasal	(3) Mixta
Patrón respiratorio	(1) Toraco-abdominal	(2) Clavicular	(3) Abdominal

MECÁNICA FONORESPIRATORIA

1	(a) Coordinada	(b) Incoordinada
2	(a) Suficiente	(b) Insuficiente
3	(a) Normal	(b) Invertida

ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS ACÚSTICOS

Frecuencia fundamental (fo) (Hz)	
Jitter (%)	
Shimmer (%)	