



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:

AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

TÍTULO DEL PROYECTO:

**“IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS
MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA PRUEBA NEUROPSI,
VALORACIÓN ABREVIADA, EN PACIENTES CON ATAXIA
ESPINOCEREBELOSA TIPO 7 DE LA COMUNIDAD DE
TLALTETELA, VERACRUZ”.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

PRESENTA:

DRA. RODRÍGUEZ BETO LIZBETH

PROFESOR TITULAR:

DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES:

DRA. PAULINA CONCEPCIÓN MURPHY RUIZ
DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE
DR. OSCAR HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



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 EDUCACIÓN CONTINUA

DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. PAULINA CONCEPCIÓN MURPHY RUIZ
ASESORA CLÍNICA

DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE
ASESOR METODOLÓGICO

DR. OSCAR HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
ASESOR METODOLÓGICO



Este trabajo fue realizado en el servicio de Patología de Lenguaje, de la división de Audiología, Otoneurología y Foniatría, y en el Laboratorio de Medicina Genómica del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación, bajo la Asesoría Clínica de la Dra. Paulina Concepción Murphy Ruiz y la Asesoría Metodológica del Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre y del Dr. Oscar Hernández Hernández.

Este trabajo forma parte del proyecto académico titulado: “Estudio clínico-fisiopatológico y genético de pacientes mexicanos con Ataxia Espinocerebelosa tipo 7”, a cargo del Dr. en C. Jonathan Javier Magaña Aguirre y el Dr. Bulmaro Cisneros Vega, bajo la asesoría Clínica Neurológica del Dr. Luis Velázquez Pérez quién realizó una estancia académica con registro 203861, soportado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

ÍNDICE

1. Introducción	11
2. Antecedentes	12
2.1 Ataxias Espinocerebelosas	12
2.2 Ataxia Espinocerebelosa tipo7	15
2.2.1 Definición	15
2.2.2 Epidemiología	16
2.2.3 Etiología	17
2.2.4 Cambios histológicos	18
2.2.5 Cuadro clínico	19
2.2.6 Diagnóstico	20
2.2.7 Tratamiento	21
2.2.8 Pronóstico	21
2.3 Funciones cognitivas	22
2.3.1 Orientación	22
2.3.2 Atención	22
2.3.3 Concentración	24
2.3.4 Memoria	24
2.3.5 Lenguaje	25
2.3.6 Habilidad viso-espaciales	25
2.3.7 Funciones ejecutivas	26
2.3.8 Lectura	26
2.3.9 Escritura	27
2.3.10 Cálculo	27
2.4 Alteraciones neuropsicológicas y SCA7	28
3. Planteamiento del problema	31
4. Justificación	31
5. Objetivo general	32
6. Objetivos específicos	32

7. Hipótesis	33
8. Diseño de la investigación	33
8.1 Tipo de estudio	33
8.2 Ubicación espacial y temporal	33
8.3 Población objetivo	33
8.3.1 Criterios de inclusión	34
8.3.2 Criterios de exclusión	34
8.3.3 Criterios de no inclusión	34
8.4 Variables	35
8.5 Recursos humanos	35
8.6 Recursos materiales	36
8.7 Instrumentos de medición	36
8.7.1 Evaluación Neuropsicológica Breve, Neuropsi	36
8.7.2 Test de Ishihara	38
8.8 Consideraciones especiales	38
8.9 Consideraciones éticas	38
8.10 Análisis estadístico propuesto	38
9. Resultados	39
10. Discusión	58
11. Conclusiones	62
12. Perspectivas	62
13. Anexos	64
13.1 Evaluación Neuropsicológica breve, Neuropsi	64
13.2 Tablas de calificación	73
13.3 Consentimiento informado	75
14. Referencias	76

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Ataxias Espinocerebelosas: distribución geográfica	12
Tabla 2	Signos no cerebelosos	13
Tabla 3	Ataxias Espinocerebelosas Autosómicas Dominantes (ACAD) y Ataxias Espinocerebelosas (SCA)	13
Tabla 4	Clasificación de las Ataxias Espinocerebelosas	14
Tabla 5	Distribución de pacientes con SCA7 y su prevalencia en 5 comunidades del estado de Veracruz	17
Tabla 6	El cerebelo y sus conexiones	29
Tabla 7	Variables	35
Tabla 8	Evaluación Neuropsicológica Breve, Neuropsi	37
Tabla 9	Edad de los pacientes con SCA7, percentiles	39
Tabla 10	Repeticiones del trinucleótido CAG en el gen ATXN7	40
Tabla 11	Test de Ishihara pacientes con SCA7	41
Tabla 12	Resultados del Test de Ishihana y número de repeticiones	42
Tabla 13	Escolaridad	42
Tabla 14	Ocupación	43
Tabla 15	Orientación	44
Tabla 16	Dígitos en regresión	44
Tabla 17	Atención y concentración	45
Tabla 18	Curva de memoria auditivo verbal	46
Tabla 19	Figura semicompleja	47

Tabla 20	Ejemplos de codificación y evocación, en relación al número de repetidos y test de Ishihana	48
Tabla 21	Memoria	49
Tabla 22	Lenguaje	50
Tabla 23	Lectura y escritura	51
Tabla 24	Funciones ejecutivas, conceptuales y motoras	52
Tabla 25	Resultado Neuropsi de acuerdo al grado de escolaridad	53
Tabla 26	Resultado Neuropsi de acuerdo a la edad	54
Tabla 27	Resultado Neuropsi y número de repeticiones CAG	54
Tabla 28	Índice de Pearson (Neuropsi de acuerdo a edad, número de repeticiones CAG y deterioro visual)	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Sitio de lesión de las Ataxias Espinocerebelosas	15
Figura 2	Mapa del Estado de Veracruz con las poblaciones afectadas por SCA7	16
Figura 3	Proteína ataxina 7 agregada en la SCA7	18
Figura 4	Degeneración de la oliva en pacientes con SCA7	18
Figura 5	Fundoscopia que muestra degeneración retiniana, con características de atrofia macular	19
Figura 6	RM de encéfalo de un enfermo de SCA7	20
Figura 7	Relación hombres y mujeres con SCA 7	39
Figura 8	Rangos de edad, relación hombres y mujeres con SCA7	39
Figura 9	Repeticiones CAG en el cromosoma 3 p12-p21	40
Figura 10	Test de Ishihara en pacientes con SCA7	41
Figura 11	Escolaridad en relación a hombre y mujer	42
Figura 12	Actividades laborales pacientes con SCA7	43
Figura 13	Orientación	44
Figura 14	Dígitos en regresión	45
Figura15	Atención y concentración	45

Figura 16	Curva de memoria auditivo verbal	46
Figura 17	Memoria	49
Figura 18	Lenguaje	50
Figura 19	Lectura y escritura	51
Figura 20	Funciones ejecutivas, conceptuales y motoras	52
Figura 21	Resultado Neuropsi de acuerdo al grado de escolaridad	53
Figura 22	Resultado Neuropsi de acuerdo a la edad	54
Figura 23	Resultado Neuropsi y número de repeticiones CAG	55
Figura 24	Relación número de repeticiones CAG vs deterioro visual	57

1. INTRODUCCIÓN

Las ataxias espinocerebelosas (SCAs) conforman un grupo de enfermedades neurodegenerativas con un patrón de herencia autosómica dominante¹. Su síntoma principal es la presencia de ataxia cerebelosa lentamente progresiva, causada por la degeneración del cerebelo y sus conexiones aferentes y eferentes; también se afectan otras estructuras del sistema nervioso, tales como el sistema extrapiramidal, los nervios oculomotores, el sistema nervioso periférico y la médula espinal².

La ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) es un trastorno genético causado por un fenómeno de expansión del número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen *ATXN7* ubicado en el cromosoma 3 *p12-p21*³. Las principales manifestaciones clínicas son ataxia de la marcha, afectación visual por degeneración retiniana, oftalmoplejía supranuclear, disminución de los reflejos de estiramiento muscular, signos piramidales y demencia⁴. La intensidad de los signos clínicos varía desde un cuadro esencialmente asintomático, pasando por un cuadro leve de comienzo tardío, hasta la enfermedad grave y agresiva en niños, con evolución rápida⁵.

El diagnóstico de SCA 7 se establece por la presentación clínica y por la determinación molecular de la expansión del número de repeticiones de trinucleótido CAG. El número de repeticiones del alelo normal oscila de 7 a 35, resultando anormal la presencia de más de 36 repetidos⁶.

En la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas los estudios neuropsicológicos y neuropsiquiátricos tienen como objetivo evaluar el deterioro de las capacidades mentales y la respuesta adaptativa a la enfermedad. Tradicionalmente, al cerebelo sólo se le han atribuido funciones motoras, sin embargo, en los últimos años se ha planteado su participación cognoscitiva y conductual. En lesiones del lóbulo posterior y vermis se han reportado cambios conductuales con deficiencias de memoria, planeación, abstracción, secuenciación lógica y afecto, así como desorganización visoespacial. El deterioro cognoscitivo en pacientes con ataxia espinocerebelosa se relaciona con la severidad del cuadro clínico, pero no homogéneamente, puede estar influenciado por la edad de inicio, el tipo de SCA e inclusive el número de repetidos⁷.

2. ANTECEDENTES

2.1 ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS

Las ataxias espinocerebelosas (SCAs) son un grupo de trastornos neurodegenerativos con fenotipos similares que incluyen disfunción progresiva del cerebelo, los ganglios basales, la corteza cerebral, la médula espinal y los nervios periféricos⁴.

Las SCAs son enfermedades raras con una prevalencia general estimada entre 1.2 y 3.7:100,000⁸. La epidemiología debe considerarse de forma independiente para cada tipo de ataxia y de acuerdo al grupo étnico que se está analizando⁷. La SCA más común es la tipo 3, seguida de la tipo 2 y tipo 6. En Latinoamérica, la SCA tipo 3 es la más frecuente en Brasil, mientras que la SCA tipo 2 tiene mayor incidencia en Cuba y México¹ (Tabla 1).

SCA 1	Italia, Francia, Reino Unido
SCA 2	Cuba, India, Reino Unido, Estado Unidos de América
SCA 3	Portugal, Brasil, Alemania, Japón, China
SCA 6	Japón, Australia, Alemania
SCA 7	Suecia, Finlandia, Estados Unidos de América, China
SCA 10	México, Brasil

La nosología es muy complicada debido a la severidad, edad de inicio y progresión¹⁰. Basado en las características fenotípicas, EA Harding clasificó las Ataxias Espinocerebelosas Autosómicas Dominantes (ADCA) en tres tipos: ADCA I, ADCA II y ADCA III³.

En la ACAD I, la semiología cerebelosa está constituida por ataxia estática y apendicular, disartria y signos no cerebelosos¹⁰ (Tabla 2).

Tabla 2. Signos no cerebelosos ¹⁰	
Movimientos anormales	39%
Rigidez extrapiramidal	39%
Demencia subcortical	57%
Signos piramidales	50%
Signos espinales no piramidales	50%
Incontinencia vesical	39%
Oftalmoplejía supranuclear o nuclear	26%
Nistagmus de la mirada	19%
Disfagia	33%

La ADCA II, presenta ataxia cerebelosa y degeneración macular. Por su parte, en la ADCA III se observan pacientes con un síndrome cerebeloso progresivo aislado, estático y apendicular con disartria escándida y nistagmus de la mirada¹⁰.

Actualmente los avances en genética molecular han llevado a una reclasificación de las ADCAs, utilizando las siglas SCA, (*Spinocerebellar Ataxia*), más el número arábigo correspondiente al número de locus descrito para cada tipo⁷ (Tabla 3).

Tabla 3 : ADCA / SCA	
Ataxias Espinocerebelosas Autosómicas Dominantes (ADCA)	Ataxias Espinocerebelosas (SCA)
ADCA tipo I	SCA 1, 2, 3, 4, 8, 12, 14 y 17
ADCA tipo II	SCA 7
ADCA tipo III	SCA 5, 6, 11, 15 y 16

Se han descrito alrededor de 30 tipos distintos de SCA, al menos 8 de ellas son causadas por una expansión del triplete CAG (citosina-adenino-guanina) en región codificante que da lugar a proteínas poliglutamínicas¹¹. Mediante estudios de genética molecular se ha logrado tipificar el locus del gen alterado para cada tipo de ataxia⁴ (Tabla 4 y Figura 1).

Tabla 4. Clasificación de las ataxias autosómico dominantes basada en el genotipo ⁷

Tipo	Locus	Gen	Mutación	Rango de repetidas		Proporción	Tipo ADCA	Características clínicas
				Normal	Anormal			
1	6p22-23	SCA1	CAG	6-44	39-82	3-15%	I	Oftalmoparesia, movimientos piramidales y extrapiramidales
2	12q24.1	SCA2	CAG	14-32	34-64	6-15%	I	Movimientos sacádicos lentos, calambres e hiporreflexia
3	14q32.1	SCA3	CAG	12-40	5686	30-40%	I	Oftalmoparesia, exoftalmos, fasciculaciones
4	16q24-ter	-	-	-	-	7 familias	I	Arreflexia y neuropatía
5	Cen11	-	-	-	-	2 familias	III	Cuadro moderado entre SCA 1 a 4
6	19p13	CACNL 1A4/α	CAG	4-18	21-30	5-15%	III	Ataxia pura
7	3p12-13	SCA7	CAG	4-35	27->200	5%	II	Maculopatía, degeneración retiniana
8	13q21	SCA8	CTG	16- 91	107- 127	-	I	Síndrome bulbar y neuropatía
10	22q13-ter	SCA 10	ATTCT	20-22	1000- 4500	6 familias	I	Crisis convulsivas
11	15q14- 21.3	-	-	-	-	2 familias	III	Cuadro clínico moderado clásico
12	5q31-33	PPP2 R2B	CAG	< 29	66-78	1 familia	I	Tremor de cabeza y manos, akinesia
13	19q13.3	-	-	-	-	1 familia	I	Motoneuropatía, retraso mental
14	19q13.4qter	-	-	-	-	1 familia	I	Ataxia "pura"
15	-	-	-	-	-	1 familia	III	Ataxia "pura" de lenta evolución
16	81221- 24.1	-	-	-	-	1 familia	III	Ataxia "pura" con temblor cefálico
17	6q27	TBP	CAG	29-42	47-55	4 familias	I	Demencia y movimientos extrapiramidales
DPR LA	12p12ter	DPRLA	CAG	7-35	49-88	Frecuente en Japón		Demencia, movimientos extrapiramidales, epilepsia y mioclonus progresivo

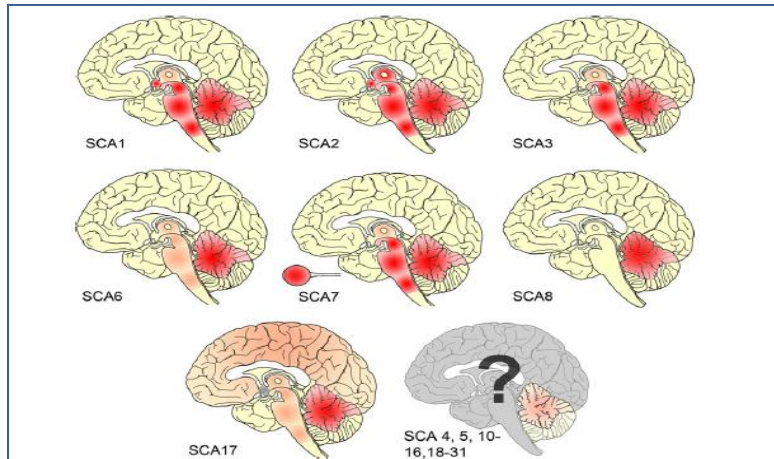


Figura 1. Sitio de lesión de las Ataxias Espinocerebelosas ¹².

El inicio de las SCA se produce normalmente entre los 30 y 50 años de edad en la mayoría de las formas, aunque en algunos casos pueden presentar signos clínicos iniciales a la edad de 20 años o después de los 60 ⁹. Debido a que la mayoría de los síntomas comienzan en la edad adulta y que no existe cura para estas patologías, el diagnóstico molecular ha sido esencial para identificar tempranamente el tipo de ataxia en cada familia afectada¹.

Clínicamente se caracterizan por ataxia cerebelosa, dismetrías, disdiadococinesias, disartria y temblor intencional, con signos extracerebelosos como oftalmoplejía, signos piramidales, alteraciones en el movimiento (parkinsonismo, distonía, mioclonus y corea), demencia, epilepsia y neuropatía periférica⁹. También presentan manifestaciones oculares que incluyen blefaroptosis, oftalmoplejía progresiva externa, atrofia óptica y degeneración de la retina¹⁰.

2.2 ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7

2.2.1 Definición

La ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) es una enfermedad de origen genético con un patrón de herencia autosómico dominante, cuyos principales síntomas son manifestaciones cerebelosas de tipo motor y pérdida de la visión¹³.

2.2.2 Epidemiología

La primera descripción en Latinoamérica de SCA 7 se realizó en una familia peruana, en la cual reportan 13 personas con ceguera, ataxia, disimetría y signos piramidales. En el estudio genético molecular se observó un mayor número de repeticiones de trinucleótidos CAG en el cromosoma 3p12-p-21, presentando peor pronóstico todos aquellos pacientes menores de 18 años ⁴.

SCA 7 es una de las ataxias espinocerebelosas más raras en el mundo, en estudios mexicanos de Dorschner y Barden se encontró una incidencia baja de 7.4% ¹⁴. Magaña y cols. estimaron la incidencia de SCA7 en un estudio piloto en cinco comunidades del estado de Veracruz que abarcan un total de 1200 kilómetros, identificadas previamente como de alta prevalencia de SCA. Se encontraron ocho familias con SCA7, que incluyen 55 personas afectadas y 17 individuos asintomáticos, y se determinó una prevalencia general de SCA 7 de 10.63/100,000 habitantes, siendo mucho más alta que la prevalencia mundial (<1/100, 000) (Figura 2 y Tabla 5)¹¹.



Figura 2. Mapa del Estado de Veracruz con las poblaciones afectadas por SCA7¹¹

Tabla 5: Distribución de pacientes con SCA 7 y su prevalencia en 5 comunidades de Veracruz ¹¹			
Comunidad	Habitantes	Pacientes con SCA7	Tasa de prevalencia*
Xalapa	457928	3	0.66
Tlaltetela	4528	37	817.14
Tuxamapan	6824	11	161.2
Cosautlán	4429	4	90.31
Xico	35188	0	0
Total	508897	55	10.63
*[(Número de casos)/(100,000 habitantes)]/población total de habitantes de cada comunidad			

2.2.3 Etiología

SCA 7 es un trastorno causado por un fenómeno de expansión del número de repeticiones del trinucleótido CAG del gen *ATXN7* en el cromosoma 3 p12-p21 ³. Los intervalos normales en poblaciones estudiadas de diferentes nacionalidades se encuentran entre 4-35. El número de repeticiones más frecuente es 10. Un número superior a 37 repeticiones CAG se vincula con la enfermedad¹⁵.

El gen *ATXN-7* codifica para una proteína nuclear de 892 aminoácidos denominada ataxina 7, la cual cuenta con una señal de localización nuclear y se encuentra asociada a la matriz nuclear y al nucléolo, por lo cual sus funciones podrían estar relacionadas con el mantenimiento de estas estructuras¹⁶. Ataxina 7 es un componente integral del complejo de coactivadores de la transcripción STAGA y al incrementarse el número de repeticiones CAG se produce una “ganancia tóxica” de la proteína con la consecuente desregulación de la expresión de genes específicos ⁶.

En las familias portadoras del alelo causal de SCA 7, el número de repeticiones tiende a aumentar en las generaciones subsiguientes con manifestaciones clínicas más severas y de comienzo a edades más tempranas, fenómeno que se conoce como *anticipación genética*. Esta es más pronunciada cuando se transmite por vía paterna siendo la inestabilidad del alelo expandido de 15 ± 20 repeticiones en comparación con la vía materna 5 ± 5 repeticiones⁶. En las grandes expansiones por transmisión paterna pueden presentarse abortos o aparición de la enfermedad en la infancia¹³.

2.2.4 Cambios histológicos

SCA 7 se caracteriza por la presencia de inclusiones nucleares que contienen fragmentos amino terminales de las proteínas mutadas, estas inclusiones nucleares son inmunoreactivas con anticuerpos para ubiquitina, hecho que confirma la presencia de conjugados proteicos poliubiquitinados (Figura 3)¹⁷.



Figura 3. Proteína ataxina 7 agregada en la SCA7¹²

En los estudios histopatológicos se han encontrado atrofia cerebelosa, disminución del número de células de Purkinje con degeneración de sus axones, afectación del núcleo dentado, la oliva inferior e inclusive algunos pares craneales (II, IV, IX, X y XII) y esferas eosinofílicas en la capa granular denominados “torpedos” (Figura 4)⁷.

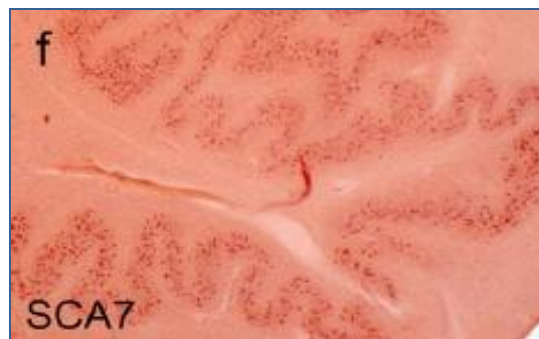


Figura 4. Degeneración de la oliva en pacientes con SCA7¹²

2.2.5 Cuadro Clínico

Las principales manifestaciones clínicas son ataxia de la marcha, afectación visual por degeneración retiniana, oftalmoplejía supranuclear, disminución de los reflejos de estiramiento muscular, signos piramidales y demencia⁴. La intensidad de los signos clínicos varía desde un cuadro esencialmente asintomático, pasando por un cuadro leve de comienzo tardío, hasta la enfermedad grave y agresiva en niños, con evolución rápida⁵.

Las alteraciones de la visión de colores y de la agudeza visual son los signos iniciales de la enfermedad y se presentan al final de la adolescencia o al comienzo de los 20 años, pero a medida que avanza la enfermedad también surgen cambios maculares en el fondo de ojo (Figura 5)¹³. Existe una disminución creciente en los fotorreceptores y células bipolares que conducen a una distrofia de conos y bastones que resulta en la pérdida de la visión central y posteriormente en ceguera total⁶. El mecanismo fisiopatológico subyacente a las distrofias retinianas se desconoce, aunque se ha propuesto una toxicidad mediada por poliglutamina como causa del daño de los fotorreceptores y las células ganglionares¹⁸.

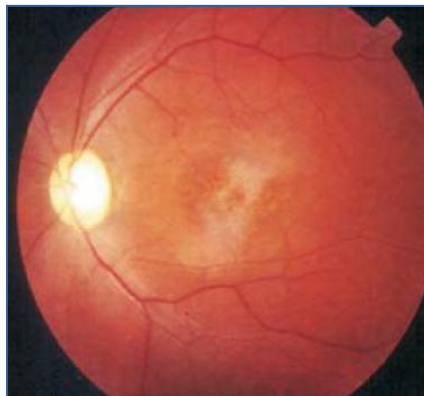


Figura 5. Fundoscopia que muestra degeneración retiniana, con características de atrofia macular¹⁰

Las manifestaciones neurológicas y la duración de la enfermedad varían de acuerdo al número de las repeticiones; a mayor número, el comienzo de la enfermedad es más

temprano y la evolución más rápida⁶. Puede encontrarse demencia, sobre todo en casos de inicio temprano⁷.

2.2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de SCA7 se establece por la presentación clínica y por la determinación de la expansión del número de repeticiones de trinucleótido CAG. El número de repeticiones del alelo normal oscila de 7 a 35, resultando anormal la presencia de más de 36⁶.

El electroretinograma de pacientes con SCA7 muestra degeneración retiniana con funciones anormales de los conos y los bastones¹³.

En los estudios de neuroimagen aparece atrofia del cerebelo, el tronco cerebral y los hemisferios cerebrales (Figura 6)⁴.



Figura 6. Resonancia magnética de encéfalo de un enfermo de SCA7, muestra atrofia cerebelosa y del tronco cerebral⁴

Los estudios de electrofisiología incluyen velocidad de conducción nerviosa (VCN) y electromiografía (EMG), tanto sensitiva como motora, potenciales evocados (PE) visuales y auditivos, electronistagmografía (ENG) y electroencefalografía (EEG)⁷.

Los estudios de velocidad de conducción nerviosa indican mayor frecuencia de polineuropatía sensitivo-motora de predominio en miembros inferiores. En cuanto a los potenciales evocados se documentan resultados normales (principalmente en potenciales evocados motores) y disminución de la amplitud en visuales y auditivos. La electronistagmografía puede reportar disminución en la velocidad de los movimientos sacádicos y la presencia o ausencia de nistagmo⁷.

2.2.7 Tratamiento

Para la mayoría de las ataxias hereditarias dominantes no existe un tratamiento que revierta la enfermedad; se ha comunicado mejoría de la ataxia cerebelosa mediante estimulación magnética transcraneal y administrando D-cicloserina⁴.

Tradicionalmente se han empleado acetazolamida, antiespasmódicos y dopaminérgicos, con base en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. La terapia física, psicológica e inclusive algunos métodos de la medicina alternativa, rehabilitan en cierta medida al paciente, pero no ofrecen una recuperación total⁷.

2.2.8 Pronóstico

Se ha encontrado que con un número de 38-43 repeticiones anormales de CAG, los individuos pueden ser asintomáticos o ligeramente afectados en la edad adulta; con 54-55 repeticiones, el inicio de los síntomas se presenta más frecuentemente en la adolescencia y puede presentar el síndrome completo, y con repeticiones de 200 o más, clásicamente, la sintomatología se presenta de forma temprana, con un curso fatal a los 2 años⁴.

La sobrevivencia de los pacientes afectados es de 10 ± 9 años en aquellos pacientes con menos de 49 repeticiones del alelo expandido, y de 8 ± 7 años en aquellos con más de 49 repeticiones⁶.

Los avances en cuanto al diagnóstico molecular de la enfermedad, que permiten diagnosticar las mutaciones anticipándose a su expresión, así como de la terapia génica, plantean una perspectiva optimista de encontrar algún día un método para revertir los efectos de la mutación antes de que se presenten⁷.

2.3 FUNCIONES COGNOSCITIVAS

Las funciones cognoscitivas se definen como el resultado temporofuncional de la interacción entre la interconexión dinámica de distintas estructuras cerebrales, genéticamente determinadas, y el entorno¹⁹.

Se dividen en 4 grupos:

- 1) Funciones receptoras: permiten la adquisición, el procesamiento, la clasificación y la integración de la información.
- 2) La memoria y el aprendizaje permiten el almacenamiento y el acceso a la información.
- 3) El pensamiento relacionado con la organización y la reorganización mental de la información.
- 4) Las funciones expresivas que permiten la comunicación ó la acción²⁰.

Las principales funciones cognoscitivas necesarias para nuestra investigación son las que se describen a continuación:

2.3.1 Orientación

Se refiere a la capacidad de dirigir los recursos cognitivos a objetos o eventos de importancia para la supervivencia del organismo²¹, es aquella que permite establecer el nivel de conciencia y el estado general de activación²².

2.3.2 Atención

Es un proceso psicológico básico e indispensable para el procesamiento de la información de cualquier modalidad, basado en un complejo sistema neuronal que se encarga del control de la actividad mental de un organismo²¹.

En la evaluación de la integridad de las funciones cognoscitivas es necesario primero establecer la habilidad del paciente para enfocar y sostener la atención, antes de valorar funciones más complejas como la memoria, el lenguaje o la capacidad de abstracción²².

La atención permite la regularización de las entradas de información y las encamina a un procesamiento cognitivo final, focaliza selectivamente la conciencia, regula la entrada de información, resuelve la competencia entre estímulos para su procesamiento en paralelo, recluta y activa zonas cerebrales para temporizar las respuestas apropiadas y facilita la percepción, la memoria y el aprendizaje¹⁹.

La atención no opera de manera unitaria, cuenta con la ayuda de “unidades” capaces de realizar tareas específicas que posibilitan la respuesta necesaria según la demanda del medio:

- Energía de activación: tiene que ver con el papel de la formación reticular del tallo cerebral, que otorga el tono cortical necesario y suficiente para que la corteza cerebral reciba, procese y almacene la información.
- Atención focalizada: habilidad para dar una respuesta discreta, simple y de manera estable ante uno o varios estímulos. Es también la habilidad para enfocar la atención a un estímulo.
- Atención sostenida: habilidad para mantener una respuesta conductual durante una actividad continua o repetitiva; es la atención focalizada que se extiende por un tiempo mucho mayor.
- Atención selectiva: habilidad para realizar continuamente una tarea en presencia de distractores, procesa sólo una parte de la información.
- Atención alternante: habilidad para ejecutar tareas que requieran cambiar rápidamente de un grupo de respuestas a otro, es precursora de la atención dividida.

- Atención dividida: habilidad para responder simultáneamente a dos tareas de atención selectiva²¹.

2.3.3 Concentración

Se refiere a la cantidad de recursos de atención que se dedican a una actividad o a un fenómeno mental específico²¹. Esta capacidad es necesaria para poder realizar cualquier tarea intelectual y puede alterarse por causas orgánicas o emocionales²².

2.3.4 Memoria

La memoria es un mecanismo o proceso que permite conservar la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido la acción de dicha señal.

El tiempo que retenemos la información puede variar desde segundos (como en la retención de dígitos), hasta semanas o años (como en nuestros recuerdos de la infancia). Existen diferentes etapas en la memoria: una fase de retención o de registro, en la cual el sujeto recibe la información; una fase de almacenamiento o de conservación de la información y una fase de evocación o de recuperación de la huella de memoria.

Memoria a corto plazo se relaciona con la evocación de la información inmediatamente después de su presentación, y memoria a largo plazo se refiere a la evocación de la información después de un intervalo durante el cual la atención del paciente se ha enfocado en otras tareas.

La memoria puede estar relacionada con experiencias personales y relaciones temporales (memoria episódica) o puede involucrar información acerca de los objetos, sus propiedades y sus relaciones (memoria semántica).

Existen también diferentes estrategias para codificar la información, la cual puede evocarse en recuerdo libre o a través de claves. Se ha demostrado que sujetos normales son capaces de retener y de evocar más información cuando la organizan semánticamente que cuando la organizan en orden serial²².

2.3.5 Lenguaje

El lenguaje es un código de sonidos o gráficos que sirven para la comunicación social entre los seres humanos. Surge de un proceso evolutivo que descansa en un conjunto de modificaciones morfológicas y funcionales de la especie²³. La organización humana del lenguaje en el cerebro se conceptualiza mejor como una disposición en múltiples áreas interrelacionadas que trabajan de forma cooperativa finamente coordinada para la emisión, comprensión e integración de mensajes lingüísticos²⁴.

La evaluación neuropsicológica del lenguaje busca determinar si los niveles de expresión y comprensión oral y escrita se encuentran dentro de los límites normales para la edad y la capacidad intelectual del paciente. Se debe observar el nivel de funcionamiento de los cinco aspectos del lenguaje:

- Aspecto fonológico: evalúa la producción y comprensión de los sonidos del lenguaje (fonemas).
- Aspecto morfológico: es decir la combinación de fonemas que resultan en la estructura de una palabra.
- Aspecto sintáctico: se refiere al ordenamiento de las palabras dentro de la oración.
- Aspecto semántico: estudia el significado de las palabras.
- Aspecto pragmático: se refiere al uso del lenguaje en un contexto social²⁵.

2.3.6 Habilidades viso-especiales

Evaluar las habilidades visoespaciales determina una capacidad normal en el análisis de la información visual. Hay dos tipos de análisis visual, el primer se refiere al reconocimiento de lo que se está viendo, y el segundo a la detección de la posición y localización. Cuando hay alguna alteración, en el cerebro se separan las áreas que participan en el análisis e interpretación de los estímulos visuales y las áreas responsables de su localización especial.

Otra destreza importante es la capacidad construccional, que permite al paciente copiar diseños, dibujar espontánea y ensamblar partes dentro de un todo.

Las habilidades visomotoras incluyen, además de un componente perceptual, un aspecto motor relacionado con el control visual y un componente grafomotor de la escritura²⁵.

2.3.7 Funciones Ejecutivas

Son aquellas funciones que organizan y expresan la conducta y sus relaciones con el medio exterior, entre el individuo y el medio en su más amplio aspecto, y se modifican a través de la vida con el desarrollo y con los cambios experimentados por el individuo o el medio²⁶. Implica la atención, concentración, selectividad de estímulos, capacidad de abstracción, planeación, flexibilidad conceptual y autocontrol²⁵.

Los lóbulos frontales son los que están involucrados para la ejecución adecuada de estas conductas. Los lóbulos frontales constituyen aproximadamente un tercio del total de la corteza y funcionalmente se dividen en subregiones especializadas (órbita-frontal, convexidad frontal y medial frontal). Las lesiones en cada una de estas áreas producen distintas alteraciones cognoscitivas²².

2.3.8 Lectura

Leer es un acto de razonamiento que lleva al sujeto a la construcción activa y consciente de una interpretación del mensaje escrito. Comienza por la percepción del conjunto de las letras, se convierte en sonidos y termina con la identificación del significado de la palabra²⁷.

La lectura sólo es posible cuando funciona adecuadamente un gran número de operaciones mentales, concretamente se distinguen cuatro procesos:

- a) Procesos perceptivos. Para que un mensaje pueda ser procesado tiene que ser previamente recogido y analizado por nuestros sentidos. Los mecanismos perceptivos extraen la información gráfica presente en la página y la almacenan durante un tiempo muy breve en la memoria icónica. La información más relevante pasa a una memoria más duradera, denominada memoria a corto plazo, donde se analiza y se reconoce como una determinada unidad lingüística (palabra).

- b) Procesamiento léxico: consiste en encontrar el concepto con el que se asocia una unidad lingüística. Disponemos de dos vías: una que conecta directamente los signos gráficos con el significado y otra que transforma los signos gráficos en sonidos y utiliza esos sonidos para llegar al significado.
- c) Procesamiento sintáctico. Las palabras aisladas proporcionan ideas aisladas, pero al momento de agruparse en unidades mayores se encuentran los mensajes. Las claves sintácticas indican la relación de las palabras.
- d) Proceso semántico. Consiste en extraer el mensaje de la oración para integrarlo con sus conocimientos y culminar con el proceso de comprensión²⁸.

2.3.9 Escritura

Es una serie de signos arbitrariamente elegidos, cuyo objetivo es el dominio de códigos determinados para codificar mensajes y decodificarlos, penetrando en su contenido significativo²⁹.

Para escribir es necesario encontrar una imagen gráfica para cada sonido, ubicarse en el espacio de la hoja, relacionar las imágenes en secuencias y verificar la ejecución. En los adultos estos procesos constituyen operaciones semiconscientes y automatizadas, y requiere de múltiples factores que se relacionan con el trabajo de ciertas zonas corticales. Es necesario el oído fonemático, que diferencia los sonidos de acuerdo a las oposiciones finas del idioma dado; el análisis cinestésico, que diferencia los sonidos de acuerdo a su producción motora; la melodía cinética, que une la serie de sonidos (pronunciación en silencio); la memoria audio-verbal a corto plazo, si es escritura al dictado; la percepción espacial global y la percepción espacial analítica, la memoria visual, la capacidad para realizar el trabajo y el control³⁰.

2.3.10 Cálculo

La cuantificación de los elementos que forman parte de nuestro entorno es una capacidad básica del ser humano que contribuye a la adaptación del organismo a su medio³¹. La habilidad del cálculo es una función cognitiva que permanece en la población general con niveles de eficiencia variables, bajo la influencia de factores socioculturales³².

Se han establecido relaciones entre la capacidad de cálculo y el dominio del lenguaje, el reconocimiento espacial, la inteligencia general, la memoria a corto y a largo plazo, la ortografía y el simbolismo numérico, el procesamiento verbal y gráfico de la información, y las funciones ejecutivas³³.

Dada la compleja red de conexiones neuronales que participan en el cálculo, es posible que cualquier lesión cerebral repercuta en esta capacidad. Existen defectos primarios que se asocian a lesiones del parietal posterior izquierdo, y trastornos secundarios, como resultado de defectos lingüísticos, espaciales, de atención y otros defectos cognoscitivos asociados²⁵.

2.4 Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 y funciones cognoscitivas

El cerebelo es considerado como un sistema neuronal encargado de regular el movimiento con acciones muy bien definidas sobre la coordinación, postura, tono y control de los movimientos oculares y movimientos finos, sin embargo, en los últimos años se ha determinado la estrecha relación del cerebelo con las funciones neurológicas superiores, en especial con procesos cognitivos complejos relacionados con la memoria y el lenguaje.

El estudio de pacientes con enfermedades cerebelosas hereditarias ha mostrado una afección importante en ciertas funciones nerviosas superiores. Casos de familias con degeneración cerebelosa aunada a retraso mental muestran de forma consistente alteraciones graves cuantitativas y cualitativas en las células de la granulosa, así como en células de Purkinje y en los núcleos olivares inferiores³⁴.

La relación del cerebelo con los procesos cognitivos requiere de un sustrato anatómico extenso que explique la interconexión entre la corteza cerebral y el cerebelo en el desarrollo de los diferentes procesos mnésicos.

La principal vía de aferencia de la corteza cerebral al cerebelo es la vía córtico-ponto-cerebelosa que recoge información proveniente de los lóbulos frontal, parietal, temporal y áreas del sistema límbico. La vía corticopontina recoge aferencias de estas estructuras para hacer sinapsis en el puente, pasar a través del pedúnculo cerebeloso medio

contralateral y terminar en la corteza cerebelosa. Las neuronas de las regiones basales del puente proyectan fibras de manera casi exclusiva al cerebelo con la existencia de interneuronas moduladoras. Existen proyecciones menores recíprocas del puente hacia los núcleos cerebeloso profundos y toda la información de la sustancia gris pontina ventral se destina a los hemisferios del cerebelo. La aferencia directa de todas estas áreas al cerebelo implica una relación muy estrecha de éste con las principales partes de la corteza encargadas de llevar a cabo procesos cognitivos, no simplemente de planificación motora, sino de aspectos más complejos como el procesamiento del lenguaje, la memoria y la emotividad ³⁴ (Tabla 6).

Tabla 6. Cerebelo y conexiones ³⁴			
Área de la corteza	Estructuras involucradas	Otras áreas de Interconexión	Manifestaciones clínicas
Parietal, conexiones parietopontinas	Áreas posteriores de la corteza parietal	Interconexiones con el lóbulo frontal, temporal, corteza entorrinal, cíngulo, núcleos laterales y dorsales del tálamo	Inatención, negación de enfermedad, alteraciones psicológicas múltiples, motivación y afecto
Temporal, temporopontinas	Surco temporal superior	Interconexión a lóbulos frontal y parietal, regiones paralímbicas inferotemporal y orbitofrontal	Memoria visual, procesamiento de imágenes, lenguaje
Frontal, frontopontina	Motora, premotora	Áreas de asociación temporoparietales	Procesos cognitivos complejos.
Paralímbica	Cíngulo, hipotálamo, cuerpos mamilares	Sistema límbico, núcleos catecolaminérgicos y serotoninérgicos del tallo.	Memoria, control autónomo

Los estudios en pacientes con lesiones cerebelosas aisladas han demostrado que el deterioro de las funciones mentales puede ser tan importante como para diagnosticar demencia. En lesiones del lóbulo posterior y vermis se encontraron cambios conductuales, notándose deficiencias de memoria, planeación, abstracción, secuenciación lógica y afecto, así como desorganización visoespacial⁷.

Schmahmann y Sherman han descrito el denominado ‘síndrome cerebeloso cognitivo afectivo’; que se caracteriza por alteraciones del pensamiento abstracto, memoria de

trabajo, dificultades en reconocimiento espacial, organización y memoria visuoespacial, cambios de conducta y toma de la afectividad, además de trastornos del lenguaje³⁵.

La base anatómo-patológica de las ataxias autosómicas dominantes se sitúa en el cerebelo, por ello, se debe considerar que se pueden encontrar alteradas funciones como la propiocepción, el equilibrio y el tono muscular. En 1994 Kish y cols. demostraron que la mayor deficiencia en las pruebas neuropsicológicas se encuentra en relación con estadios más avanzados del padecimiento, sin embargo, aún se está tratando de establecer si el déficit cognoscitivo de los pacientes con síndrome cerebeloso es secundario a la disfunción motora, si está relacionado con disfunción cognoscitiva focal frontal, si el daño es más extenso o bien, si la falla en las pruebas neuropsicológicas se debe a otros factores tales como depresión, baja motivación de los pacientes o dificultades técnicas.

El deterioro cognoscitivo en pacientes con ataxia espinocerebelosa se relaciona con la severidad del cuadro clínico, pero no homogéneamente, puede estar influenciado por la edad de inicio, el tipo de SCA e inclusive el número de repetidos. Botez-Maquard, concluye que la contribución del cerebelo en la cognición es indirecta, mientras que su intervención es directa en cuanto a la velocidad para procesar la información⁷.

Ayuso y cols. encontraron una alta incidencia de trastornos mentales en la ataxia de Friedreich. Burk y cols. publicaron una alta incidencia de demencia en pacientes con SCA2³⁵.

En 1998, en el Hospital Nacional Dos de Lima, Perú, se detectó un paciente de 23 años que tenía ocho años con alteraciones de la marcha y defecto visual, se le aplicó la escala de inteligencia de Wechsler para adultos, obteniendo 72 en el percentil verbal, no se determinó el percentil ejecutivo por el grado de compromiso visual. La evaluación fue complementada mediante el mini-examen cognitivo de Folstein, donde obtuvo una puntuación de 23, concluyendo que había deterioro intelectual moderado. Posteriormente se estudiaron 8 pacientes de su comunidad con SCA 7 para valorar la función cognitiva global, a quienes les aplicaron el mini-examen cognitivo de Folstein, las matrices progresivas de Raven y WAIS, encontrando resultados variables de deterioro intelectual¹⁵.

González Piña y cols. evaluaron la presencia de alteraciones sintácticas en pacientes con SCA7 residentes de Tlaltetela, Veracruz. Se entrevistó a 9 personas adultas para realizar un análisis sintáctico de cada una de sus emisiones, en donde las categorías analizadas fueron: modos y tiempos verbales, marcadores de género y número, pronombres, nexos y preposiciones. Se encontró heterogeneidad en el número de errores correspondientes a las categorías modos y tiempos verbales, marcadores de número, pronombres, preposiciones y orden sintáctico; los investigadores concluyen que la heterogeneidad de errores puede deberse al tiempo de desarrollo de la enfermedad en cada paciente o bien a disfunciones cerebrales asociadas con la enfermedad que no se desarrollan de manera gradual¹³.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una correlación entre las alteraciones neuropsicológicas (determinadas mediante la valoración abreviada NEUROPSI) y el número de repetidos del trinucleótido CAG en el gen *ATXN7*, el déficit visual y el grado de escolaridad en pacientes con SCA7 de la comunidad de Tlaltetela, Veracruz?

4. JUSTIFICACIÓN

Existen diversas pruebas neuropsicológicas que valoran las habilidades cognoscitivas en el individuo para determinar capacidad de retener información, concentración, orientación y de realizar adecuadamente determinadas funciones.

Desde una perspectiva clínica, las habilidades cognoscitivas se encuentran frecuentemente alteradas en diversas patologías tanto en pacientes jóvenes y ancianos; y su evaluación en condiciones normales provee un método crucial para comprender las dificultades de las personas que sufren de algún tipo de alteración cognoscitiva y plantear métodos efectivos de rehabilitación.

En los pacientes con SCA en general se han realizado diversos estudios Neuropsicológicos donde se han reportado diversas alteraciones cognoscitivas, sin embargo, surge la inquietud de valorar específicamente a pacientes con SCA 7, de la

comunidad de Tlaltetela, Veracruz, debido a que es la población con mayor prevalencia a nivel mundial, la cual no ha sido previamente estudiada. A pesar de que las pruebas neuropsicológicas en pacientes con SCA7 pueden condicionar resultados bajos, debido al deterioro de la función motriz, las alteraciones del lenguaje y la deficiencia visual; es importante la exploración cognoscitiva de estos pacientes. Se escogió la prueba Neuropsi, valoración abreviada, como una primera aproximación para determinar si las alteraciones neuropsicológicas encontradas, tienen relación con la edad del paciente, el número de repeticiones CAG, el grado de escolaridad y el déficit visual.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI, es útil para encontrar alteraciones neuropsicológicas en pacientes con SCA7 de la comunidad de Tlaltetela, Veracruz.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer las alteraciones existentes a través de la valoración abreviada NEUROPSI en orientación, atención y concentración, memoria, lenguaje, procesos visoconstructivos, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo en los pacientes con SCA 7 de la comunidad de Tlaltetela, Veracruz
- Determinar el perfil general de la ejecución en la evaluación abreviada del NEUROPSI en pacientes con Ataxia Espino Cerebelosa tipo 7 de la comunidad de Tlaltetela, Veracruz.
- Determinar si existe alguna relación entre las alteraciones encontradas en la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI con el grado de escolaridad, déficit visual y número de repetidos CAG.

7. HIPÓTESIS

Los pacientes con mayor número de repeticiones presentarán mayor cantidad de alteraciones neuropsicológicas en comparación con aquellos pacientes que tienen menor número.

La edad, la escolaridad y el déficit visual serán factores determinantes en los hallazgos neuropsicológicos encontrados. Los pacientes con puntajes más bajos en la prueba NEUROPSI, serán los que presenten mayor déficit visual, mayor edad o menor grado de escolaridad.

8. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

8.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo.

8.2 Ubicación espacial y temporal

El estudio se realizó en el estado de Veracruz, en la comunidad de Tlaltetela, Veracruz, en el periodo comprendido entre el 15 de julio y 19 de julio del 2012, en pacientes con diagnóstico molecular de Ataxia Espinocerebelosa tipo 7, de 16 a 85 años de edad.

8.3 Población objetivo

Pacientes de ambos sexos entre 16 y 85 años de edad con diagnóstico de ACE7, de la comunidad de Tlaltetela, en el Estado de Veracruz, a quienes se les pueda aplicar la evaluación Neuropsicológica breve en Español NEUROPSI.

8.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 16 a 85 años con diagnóstico molecular de SCA7, ambos sexos, de la comunidad de Tlaltetela, Veracruz.
- Contar con agudeza auditiva normal o corregida. En caso de presentar algún grado de déficit visual valorar en la medida de lo posible, las habilidades cognitivas que no requieran de una agudeza visual adecuada.
- No presentar limitaciones físicas que impidan la ejecución de la prueba.
- Pacientes que otorguen su consentimiento para la participación en la investigación mediante la firma de un consentimiento informado.

8.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con déficit visual severo.
- Pacientes que cursen con otra enfermedad cerebelosa, psiquiátrica o neuromuscular.
- Pacientes que no acudieron a la realización de la prueba.
- Pacientes que no accedieron a participar en el estudio.

8.3.3. Criterios de no inclusión

- Pacientes con incapacidad física o mental para realizar la prueba.

8.4 VARIABLES

Tabla 7. Variables			
Variable	Instrumento de medición	Tipo de variable	Análisis estadístico
SCA 7	Número de repeticiones CAG 1. De 35-44 repeticiones 2. De 45-54 repeticiones 3. Más de 55 repeticiones	Independiente, cuantitativa, discreta	Estadística descriptiva
Edad	Años 1. 16 a 30 años 2. 31 a 50 años 3. 51 a 65 años 4. 65 a 80 años	Independiente, cuantitativa, discreta	Estadística descriptiva
Escolaridad	Años 1. Ningún grado 2. 1 a 4 años 3. 5 a 9 años 4. 10 a 24 años	Independiente, cuantitativa, discreta	Estadística descriptiva
Déficit visual	Test de Ishihara 1. Ceguera parcial a colores 2. Ceguera total a colores 3. Incapaz de realizar la prueba	Independiente, cualitativa	Estadística descriptiva
Resultado NEUROPSI	1. Normal alto 2. Normal 3. Deterioro leve 4. Deterioro moderado 5. Deterioro Severo	Dependiente, cualitativa , nominal	Estadística descriptiva

8.5 Recursos humanos

- Asesor Médico Clínico.
- Asesor Metodológico.
- Médico residente de Audiología, Otoneurología y Foniatría.

8.6 Recursos materiales

- Consultorio médico.
- Formato de historia clínica.
- Formato de consentimiento informado.
- Batería de Evaluación Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI.
- Cuadernillo de láminas adicionales.
- Tablas de evaluación.
- Hojas blancas tamaño carta.
- Lápices.
- Bolígrafos.
- Computadora.
- Programas Word y Excel de Office Microsoft.

8.7 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

8.7.1 Evaluación Neuropsicológica Breve en Español, NEUROPSI, Ardila-Ostrosky-Rossell

Incluye medidas para evaluar dominios específicos que se ven alterados ante algún daño cerebral, se encuentra estandarizada en individuos de habla hispana y pueden ser aplicadas a personas analfabetas y de baja escolaridad.

Incluye pruebas que evalúan I) Orientación, II) Atención y concentración, III) Memoria, IV) Lenguaje, V) Procesos visoconstructivos, VI) Funciones ejecutivas y VII) Lectura, escritura y cálculo (Tabla 8).

Tabla 8. Evaluación Neuropsicológica Breve en Español, NEUROPSI		
Área	Prueba	
I. Orientación	Tiempo Espacio Persona	
II. Atención y concentración	Dígitos en regresión Detección visual 20-3	
III. Codificación	Memoria verbal espontánea Proceso visoespacial (figura semicompleja)	
IV. Lenguaje	Denominación Repetición Comprensión Fluidez verbal	
V. Lectura	El gusano y la mariposa	
VI. Escritura	Dictado Copia	
VII. Funciones ejecutivas	A. Conceptual	1. Semejanzas 2. Cálculo 3. Secuenciación
	B. Funciones motoras	1. Cambio de posición de la mano 2. Movimientos alternos de las dos manos 3. Reacciones opuestas
VIII. Funciones de evocación	A. Memoria visoespacial	
	B. Memoria verbal	1. Memoria verbal espontánea 2. Por claves 3. Por reconocimiento

8.7.2 Test de Ishihara

Es el test más utilizado para el diagnóstico y clasificación de discromatopsias, está formado por 24 láminas pseudo isocromáticas. Es un test altamente sensitivo para evaluar los problemas hereditarios y detectar individuos con defectos leves¹⁵.

Para la realización de la prueba se consideró que un paciente con menos de dos errores presentaba visión normal, sin embargo, en aquellos pacientes con más de 2 errores se les consideró con ceguera parcial a los colores, si las únicas placas que lograba distinguir eran aquellas en las que no debe de haber dificultad para observar, se consideró como ceguera total a los mismos.

8.8 CONSIDERACIONES ESPECIALES

Tomando en cuenta que las personas con SCA7 presentan afección de la agudeza visual por maculopatía distrófica progresiva, se adaptó el material de la siguiente manera:

El tamaño normal del cuadernillo de láminas corresponde a una ficha de trabajo de 13.5 x 20 cm, para este estudio se adaptó al tamaño de media cartulina de 21 x 29.5 cm, (A3).

8.9 CONSIDERACION ÉTICAS

Es un estudio no invasivo, sin riesgo para el paciente.

A cada uno de los participantes se les presentó y explicó el consentimiento informado, así como el procedimiento que se llevó a cabo. Una vez que estuvieron satisfechas sus dudas y preguntas, se les pidió que firmaran dicho consentimiento.

Toda información obtenida es confidencial y su uso es exclusivamente para fines de investigación.

8.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO

Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central, desviación estándar para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se describieron en forma dicotómica. El análisis de correlación se llevó a cabo mediante la prueba de Pearson.

9. RESULTADOS

Se analizaron un total de 26 pacientes con diagnóstico molecular de SCA7 de la comunidad de Tlaltetela, Veracruz, quienes cumplieron con todos los criterios de inclusión; de los cuales 9 fueron mujeres y 17 hombres (Figura 7).

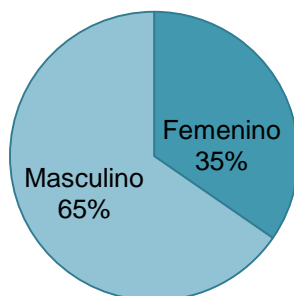
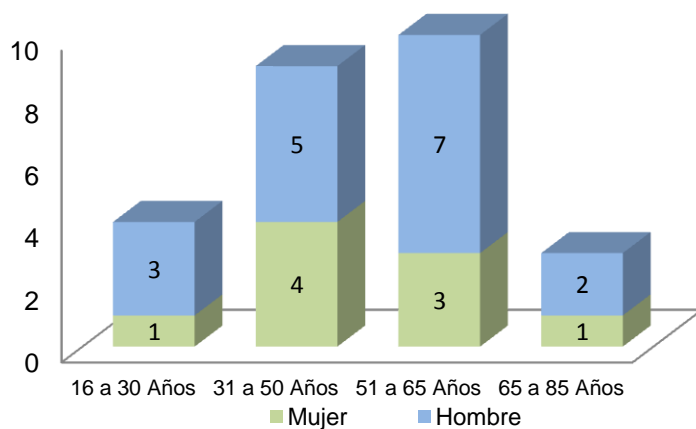


Figura 7. Relación hombres y mujeres con SCA 7

La edad promedio fue de 50 años, el mayor de los pacientes estudiados tenía 85 años y el menor de ellos, 20 años de edad (Figura 8 y Tabla 9).



Edad mínima	20 años
p 25	36 años
p 50	50.5 años
p 75	61.75 años
Edad máxima	85 años

Figura 8. Rangos de edad, relación de hombres y mujeres con SCA7

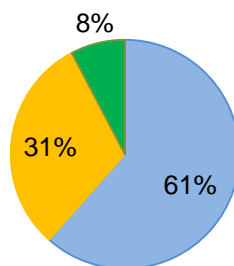
Número de repeticiones del trinucleótido CAG

Se realizaron pruebas moleculares para determinar el número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen *ATXN7* en cada paciente, el 62% de los pacientes evaluados presentaron menos de 44 repeticiones, el 30% presentó de 45 a 54 repeticiones, mientras que el 8% presentó más de 60 repeticiones (Tabla 10 y Figura 9).

Tabla 10. Repeticiones del trinucleótido CAG en el gen <i>ATXN7</i>	
Repeticiones	Pacientes
35-44	16
45-54	8
55-64	2

Figura 9. Repeticiones del trinucleótido CAG en el cromosoma 3 p12-p21

■ 35-44 ■ 45-54 ■ 55-64



Test de Ishihara

Se realizó un cribaje con las tablas de Ishihara para determinar el grado de afección visual a colores. El 42% de los pacientes fue incapaz de realizar el test, el 39% presentó ceguera total a colores y el 19% ceguera parcial a los mismos (Tabla 11 y Figura 10).

Tabla 11. Test de Ishihara pacientes con SCA7			
	Femenino	Masculino	Total
Ceguera parcial a colores	22%	18%	19%
Ceguera total a colores	22%	47%	39%
Incapaz de realizar la prueba	56%	35%	42%
Total	100%	100%	100%

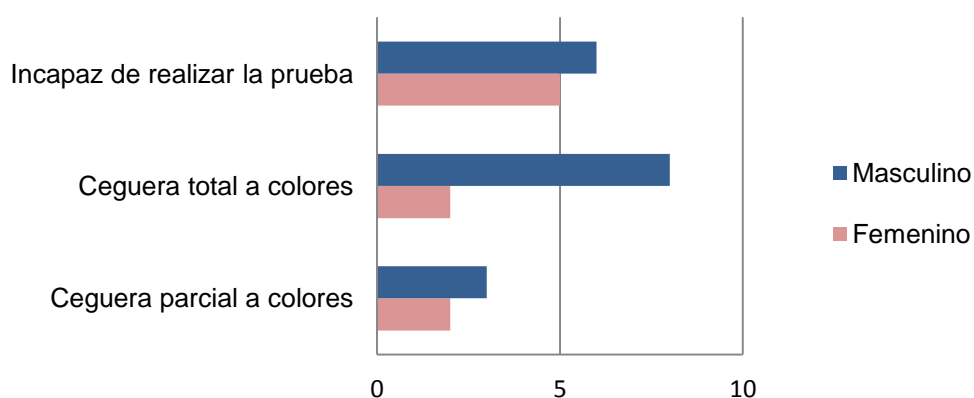


Figura 10. Test de Ishihara en pacientes con SCA7

Entre los pacientes evaluados, 16 de ellos tuvieron entre 35-44 repeticiones, en este grupo los resultados del test de Ishihana son variables: el 31% presentó ceguera parcial a los colores, el 44% ceguera total a los mismos, mientras que el 25% fue incapaz de realizar la prueba. En el grupo con un promedio de repeticiones entre 45 a 54, no se encontraron pacientes con ceguera parcial a colores, pero si ceguera total a los mismos con un 38%, mientras que el 62% fue incapaz de realizar la prueba. Finalmente, los pacientes que tuvieron más de 55 repeticiones fueron incapaces de realizar el test de Ishihana (Tabla 12).

No. De repeticiones	Incapaz de realizar la prueba	Ceguera total a colores	Ceguera parcial a colores	Total
35-44	4	7	5	16
45-54	5	3	0	8
55-64	2	0	0	2
Total	11	10	5	26

Escolaridad

El promedio de escolaridad fue de 5 años, de acuerdo a la prueba de NEUROPSI, las edades se clasificaron en rangos: 1) escolaridad nula, 2) de 1 a 4 años de estudio, 3) de 5 a 9 años y 4) de 10 a 24 años. El 11% de la población tenía escolaridad nula, el 35% cursó de 1 a 4 años de estudio, 42% de los pacientes evaluados, tenía un grado escolaridad que iba de 5 a 9 años, mientras que el 12% tenía más de 10 años de estudio (Tabla 13 y Figura 11).

	Femenino	Masculino	Total
Cero años	11%	12%	11%
1 a 4 años	45%	29%	35%
5 a 9 años	33%	47%	42%
10 a 24 años	11%	12%	12%
Total	100%	100%	100%

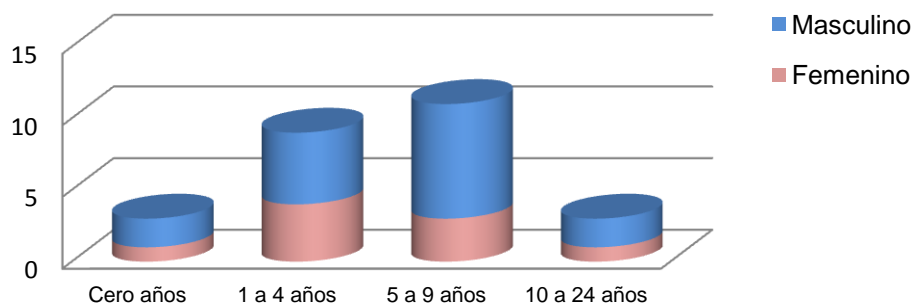


Figura 11. Escolaridad en relación al sexo

Ocupación

El 58% de la población estudiada se dedicaba a labores del campo, el 23% a labores domésticas, el 7% eran comerciantes, 4% estudiantes, mientras que el 8% de los pacientes estudiados había tenido que dejar sus actividades laborales, debido al grado de afección de su enfermedad (Tabla 14 y Figura 12).

Género	Hogar	Campo	Comercio	Incapacidad por enfermedad	Estudiantes	Total
Femenino	5	1	1	2	0	9
Masculino	1	14	1	0	1	17
Total	6	15	2	2	1	26

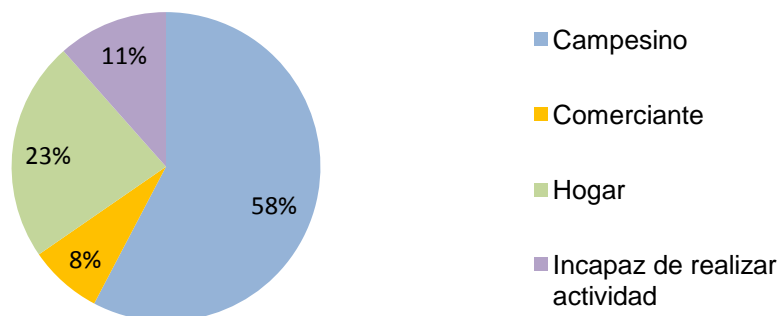


Figura 12. Actividades laborales pacientes con SCA 7

Lateralidad

25 pacientes de los pacientes evaluados fueron diestros, cifra que corresponde al 96%, mientras que únicamente se encontró un paciente zurdo, es decir el 4% de la población.

RESULTADOS NEUROPSI

Orientación

De los 26 pacientes evaluados en relación al tiempo, el 80% se encontró normal, 4% presentó un déficit moderado y el 16% se encontró severamente afectado. El 96% de la población se encontró normal, es decir debidamente orientados en lugar, tiempo y persona, y únicamente un 4% presentó alteración severa (Tabla 15, figura 13).

Tabla 15. Orientación			
	Normal	Moderado	Severo
Tiempo	21	1	4
Lugar	25	0	1
Persona	25	0	1

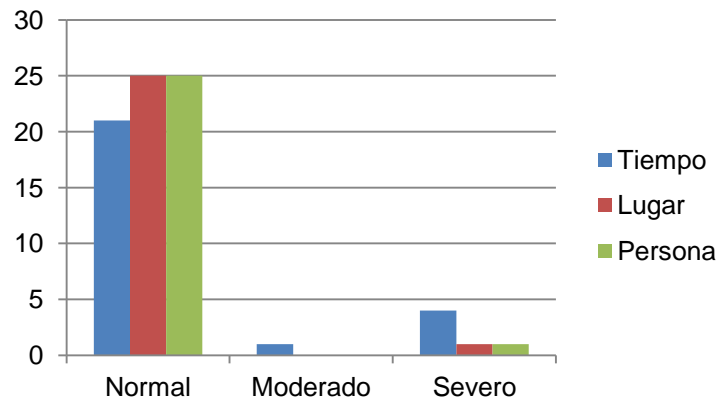


Figura 13. Orientación

Atención y concentración

En este apartado se evaluaron 3 tareas: dígitos en regresión, detección visual y 20 menos 3. En dígitos el 70% se encontró normal a pesar de que ninguno contestó más de 4 dígitos, el 26% presentó una afección moderada y el 4 % se encontró con alteraciones severas (Tabla 16, Figura 14).

Tabla 16. Dígitos en regresión.		
	No. pacientes	Porcentaje
0	4	15%
2	11	42%
3	10	38%
4	1	4%

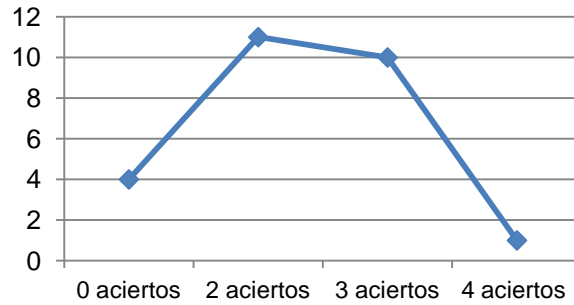


Figura 14. Dígitos en regresión

La prueba de detección visual, debido a la enfermedad de base, fue la prueba en la que la mayoría de los pacientes presentó algún grado de dificultad, el 80% se encontró con afección severa, el 12% alteración moderada y únicamente el 8% de la población realizó la prueba de forma normal.

En la tarea de 20 menos 3, la mitad de los pacientes evaluados se encontraron normales (50%), el 23% presentaron alteraciones moderadas y en el 27% alteraciones severas (Tabla 17 y Figura 15).

	Normal	Moderado	Severo
Dígitos	18	7	1
Detección visual	2	3	21
20 menos 3	13	6	7

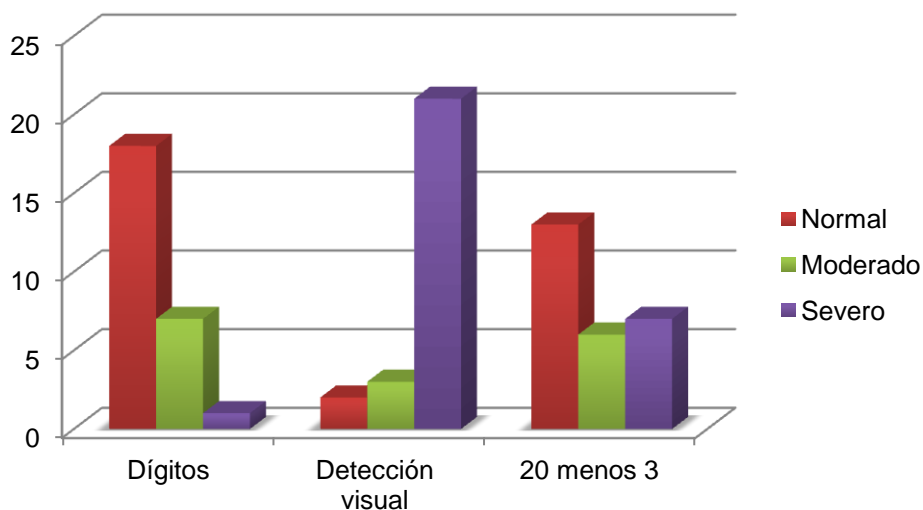


Figura 15. Atención y concentración

Memoria

En la prueba de palabras el 4% se encontró normal alto, el 53% normal, el 23% presentó alteraciones moderadas y el 20% afección severa. El 54 % presentó una curva de perfil ascendente, el 23% una curva de perfil irregular, el 15% obtuvo una curva plana y únicamente el 8% presentó una curva de perfil descendente. Se observó la presencia de intrusiones y perseveraciones en la mayoría de los pacientes estudiados (Tabla 18, figura 16).

Tabla 18. Curva de memoria auditivo verbal			
Número de palabras	No. De pacientes		
	Primer ensayo	Segundo ensayo	Tercer ensayo
0 palabras	3	2	2
1 palabra	2	1	1
2 palabras	5	0	1
3 palabras	6	4	0
4 palabras	6	9	11
5 palabras	3	9	9
6 palabras	1	1	2

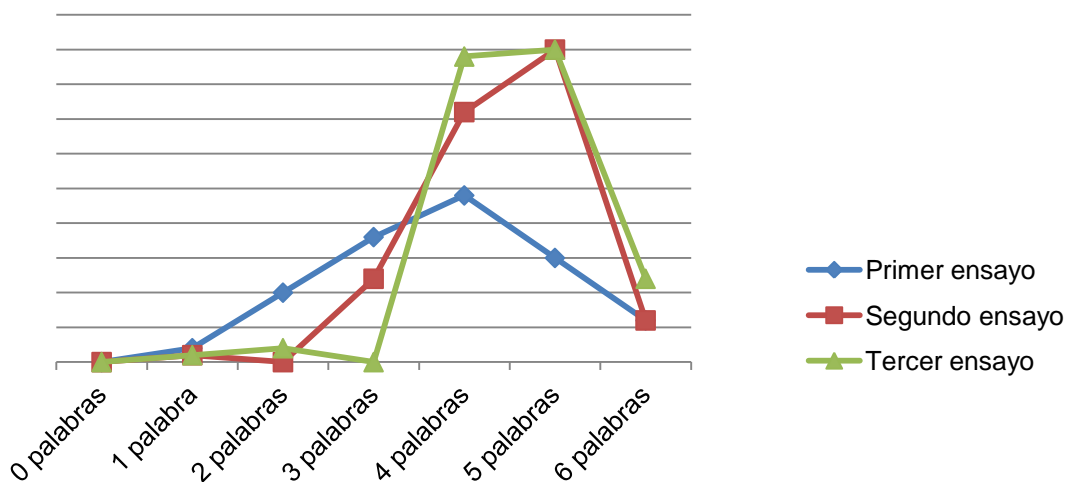


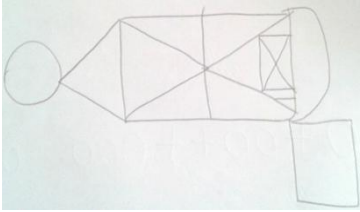
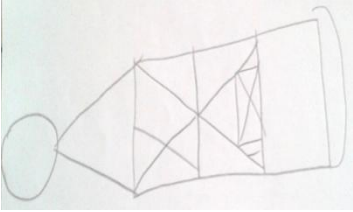
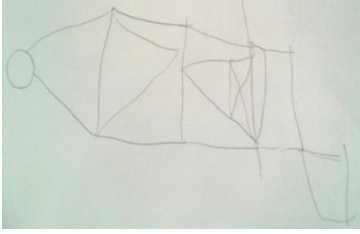
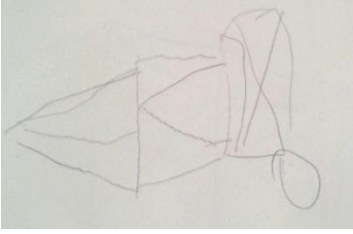
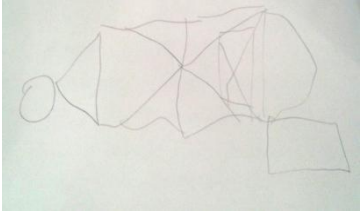
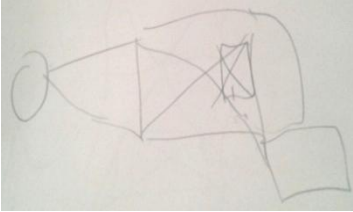
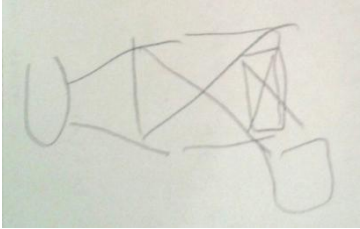
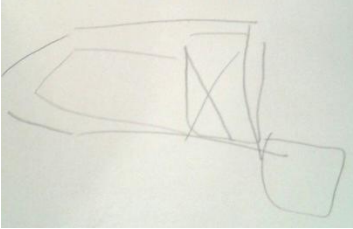
Figura 16. Curva de memoria espontánea

En codificación de figura semicompleja, 12 pacientes que representaban el 46% no realizaron la prueba debido al déficit visual encontrado. Dentro del 54% restante que si logro realizar la prueba, el 42% presentó alteraciones severas, el 29% presentó alteraciones moderadas y el 29% realizó la prueba de forma normal. A la evocación de dicha figura, el 42% llegó a la normalidad, el 29% presentó alteraciones moderadas y el 29% alteraciones severas.

En general, los pacientes evaluados no pudieron reproducir de forma adecuada la figura semicompleja, tanto en codificación como en evocación, se encontraron figuras micro o macrográficas con respecto al modelo, inadecuado cierre de ángulo, trazos débiles, así como ausencia de elementos y cambios en la posición de los mismos, durante la prueba se observaron movimientos incoordinados, fallas en el agarre del lápiz y una importante deficiencia visual en aquellos pacientes que obtuvieron las puntuaciones más bajas (Tablas 19 y 20).

Tabla 19. Figura semicompleja			
	Normal	Alteraciones moderadas	Alteraciones severas
Codificación	29 %	29 %	42 %
Evocación	42 %	29 %	29 %

Tabla 20. Ejemplos de codificación y evocación, en relación al número de repetidos CAG y test de Ishihana

Codificación	Evocación	Descripción del paciente
		Edad: 36 años Número de repeticiones: 35 Escolaridad: 9 años Test de Ishihana: ceguera parcial a colores Resultado Neuropsi: Normal
		Edad: 65 años Número de repeticiones: 40 Escolaridad: 6 años Test de Ishihana: ceguera parcial a colores Resultado Neuropsi: Deterioro leve
		Edad: 48 Número de repeticiones: 43 Escolaridad: 6 años Test de Ishihana: ceguera total a colores Resultado Neuropsi: deterioro moderado
		Edad: 47 años Número de repeticiones: 45 Escolaridad: 6 años Test de Ishihana: ceguera total a colores Resultado Neuropsi: deterioro severo

En memoria verbal espontánea, el 65% se encontró normal, el 20% con alteraciones moderadas y el 15% con alteraciones severas. En memoria por categorías, el 27% se encontró normal, el 43% con alteraciones moderadas y el 30% con alteraciones severas. En memoria por reconocimiento, el 50% obtuvo calificación normal, el 15% presentó alteraciones moderadas y el 35% alteraciones severas (Tabla 21, Figura 17).

Tabla 21. Memoria				
	Normal alto	Normal	Moderado	Severo
Palabras	1	14	6	5
Codificación figura semicompleja	0	4	4	18
Espontánea	0	17	5	4
Por categorías	0	7	11	8
Reconocimiento	0	13	4	9
Evocación figura semicompleja	0	6	15	5

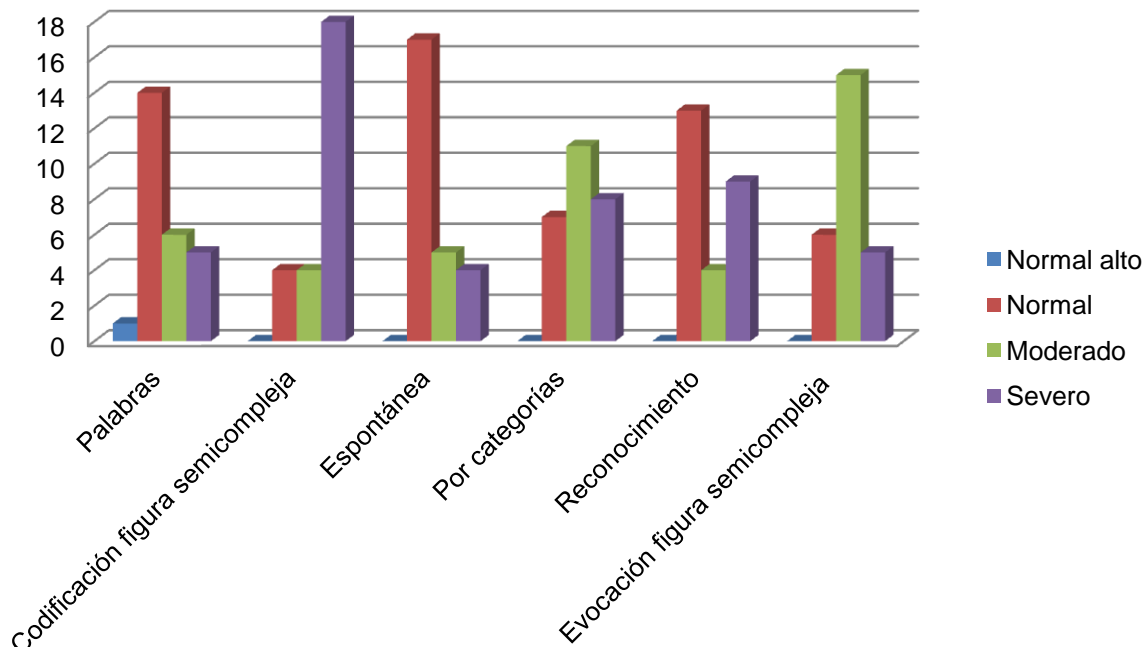


Figura 17. Memoria

Lenguaje

En denominación el 73% se encontró normal, el 27% presentó alteraciones severas, debido a la patología de base, a pesar de que para la realización de esta prueba se presentaron las imágenes en tamaño de media cartulina. Repetición, el 73% se encontró con adecuada repetición, el 12% con alteraciones moderadas y un 15% con alteraciones severas, se observa efecto por el tamaño del estímulo.

Comprensión, se valoró el seguimiento de instrucciones a través una lámina del tamaño de media cartulina que contenía dos cuadros y dos círculos de diferentes tamaños, el 42%

se encontró normal con adecuada comprensión y ejecución de las instrucciones, el 8% con alteraciones moderadas y el 50% con fallas severas.

El 80% de los pacientes evaluados presentó adecuada fluidez verbal semántica, el 16% presenta alteraciones moderadas y el 4% alteraciones severas. En fluidez verbal fonológica, el 12% que corresponde a 3 pacientes, no pudieron realizar esta prueba debido al grado de escolaridad, de los 23 pacientes restantes que si realizaron la prueba, el 74 % se encontró normal, el 21% con fallas moderadas y el 5 % con fallas severas (Tabla 22 y Figura 18).

	Normal	Moderado	Severo
Denominación	19	0	7
Repetición	19	3	4
Comprensión	11	2	13
Fluidez verbal semántica	21	4	1
Fluidez verbal fonológica	17	5	1

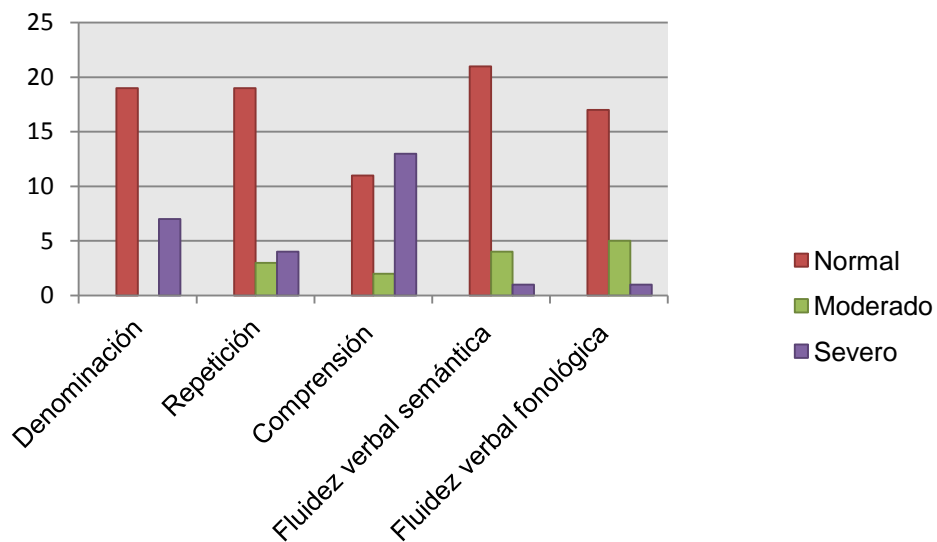


Figura 18. Lenguaje

Lectura y escritura

El 46% de los pacientes evaluados, no pudieron realizar la prueba de forma adecuada, debido al grado de escolaridad y al déficit visual. Dentro de los pacientes evaluados, el 50% realizó lectura con adecuada comprensión de lo leído, el 14% presentó alteraciones moderadas y el 36% presentó alteraciones severas. En el dictado, el 50% se encontró normal, y el 50% con alteraciones severas. En la copia, únicamente el 35% fue capaz de realizarla de forma adecuada, mientras que el 65 % presentó alteraciones severas (Tabla 23, Figura 19).

	No realiza	Normal	Moderado	Severo
Lectura	12	7	2	5
Dictado	12	7	0	7
Copia	12	5	0	9

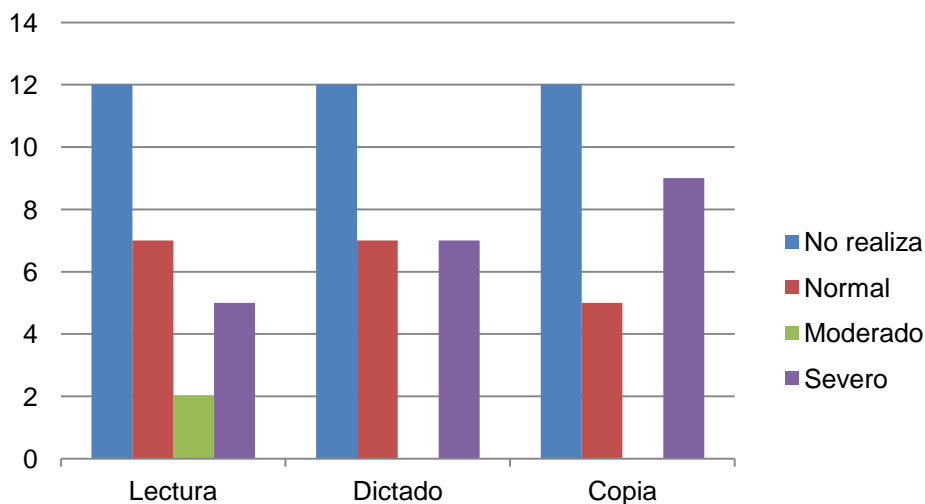


Figura 19. Lectura y escritura

Funciones ejecutivas, conceptuales y motoras

En la prueba de semejanzas el 80% se encontró normal, el 16% con alteraciones moderadas y el 4% con alteraciones severas. En cálculo, el 50% realiza cálculo mental normal, un 28% presentó alteraciones moderadas, el 11% alteraciones severas y el 11% restante, no realizó la prueba. En la prueba de secuenciación, únicamente el 4% de la

población estudiada la realizó correctamente, el 30% presentó alteraciones moderadas, el 20% alteraciones severas y el 46% no realizó la prueba debido al déficit visual, a pesar de que se presentó la imagen en un tamaño de media cartulina, también se observó de forma general, dificultad para la comprensión de la instrucción, a pesar de que se reestructuró. En los movimientos con mano derecha, el 54% lo realizó de forma normal, y el 46% tenía alteraciones severas. Los movimientos con mano izquierda, el 65% lo realizó de forma normal y el 35% presentó alteraciones severas. Tanto en mano derecha como en izquierda, se observó lentitud para realizar dichos movimientos, fallas a la coordinación y en la precisión de los mismos. En movimientos alternos, 76% lo realizó de forma normal, 20% con alteraciones moderadas y el 4% presentó alteraciones severas. Reconocimiento opuesto, el 57% se encontró normal, 20% con alteraciones moderadas y 23% con alteraciones severas (Tabla 24, Figura 20).

	Normal	Moderado	Severo	No realiza
Semejanzas	21	4	1	0
Cálculo	13	7	3	3
Secuenciación	1	8	5	12
Mano derecha	14	12	0	0
Mano izquierda	17	9	0	0
Movimientos alternos	20	5	1	0
Reconocimiento opuesto	15	5	6	0

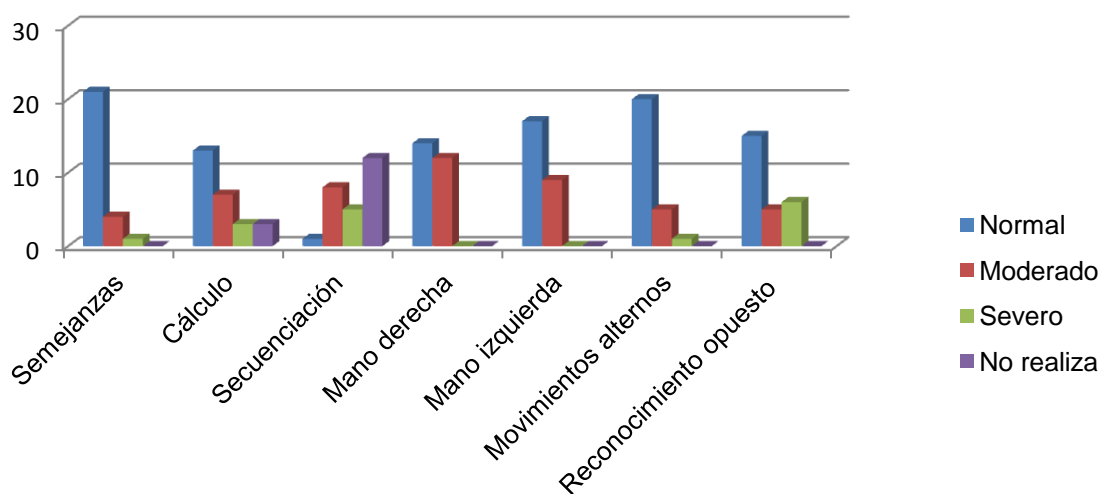


Figura 20. Funciones ejecutivas, conceptuales y motoras

Resultados finales Neuropsi

Se realizó la evaluación con la suma total de aciertos naturales obtenidos en cada una de las 9 áreas evaluadas, de acuerdo al grado de escolaridad y la edad de los pacientes. En base a las tablas estandarizadas se obtuvieron los grados de alteraciones, siendo clasificados en normal, alteraciones leves, moderadas y severas.

El 20% se encontró con rangos dentro de parámetros normales, 20% presentó un deterioro leve, 20% un deterioro moderado y el 40% un deterioro severo. (Tablas 25, 26 y 27, Figuras 21, 22 y 23).

	Normal	Deterioro leve	Deterioro moderado	Deterioro severo
Nula escolaridad	1	1	1	0
1-4 años	1	3	2	3
5-9 años	2	1	2	6
10-24 años	1	0	0	2
Total	5	5	5	11

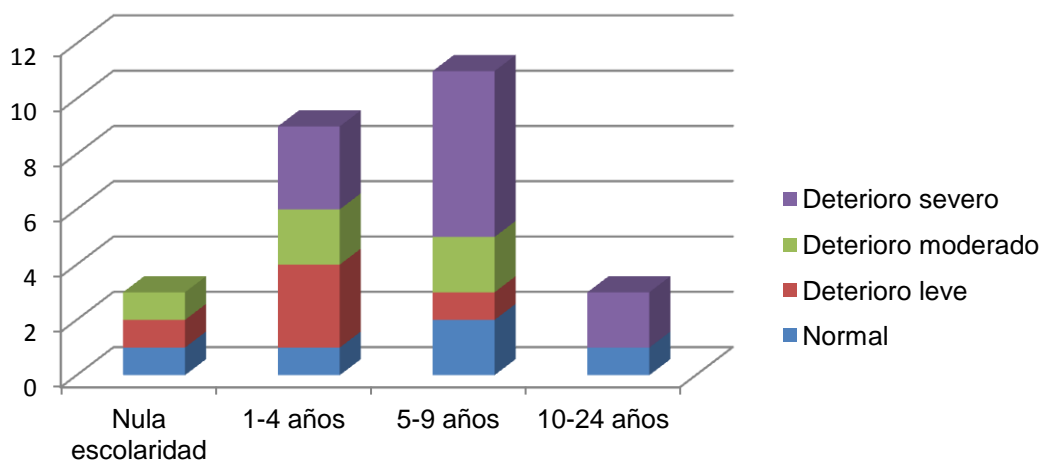


Figura 21. Resultado Neuropsi de acuerdo al grado de escolaridad

Tabla 26. Resultado Neuropsi de acuerdo a la edad				
Rango de edad	Normal	Deterioro leve	Deterioro moderado	Deterioro severo
16 a 30 años	1	0	0	3
31 a 50 años	2	0	1	6
51 a 65 años	2	4	3	1
65 a 85 años	0	1	1	1
Total	5	5	5	11

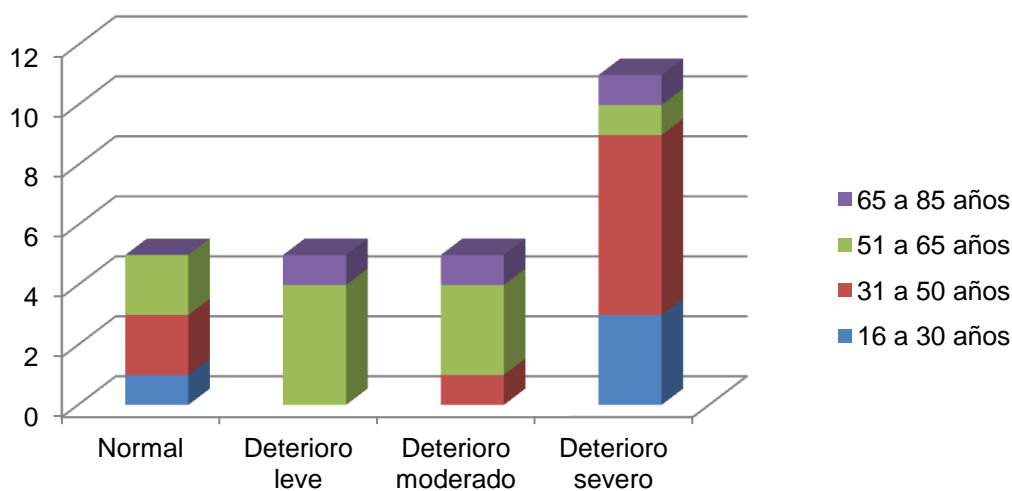


Figura 22. Resultado Neuropsi de acuerdo a la edad

Tabla 27. Resultado Neuropsi de acuerdo al número de repeticiones CAG				
	Normal	Deterioro leve	Deterioro moderado	Deterioro severo
35-44	4	5	4	3
45-54	1	0	1	6
55-64	0	0	0	2

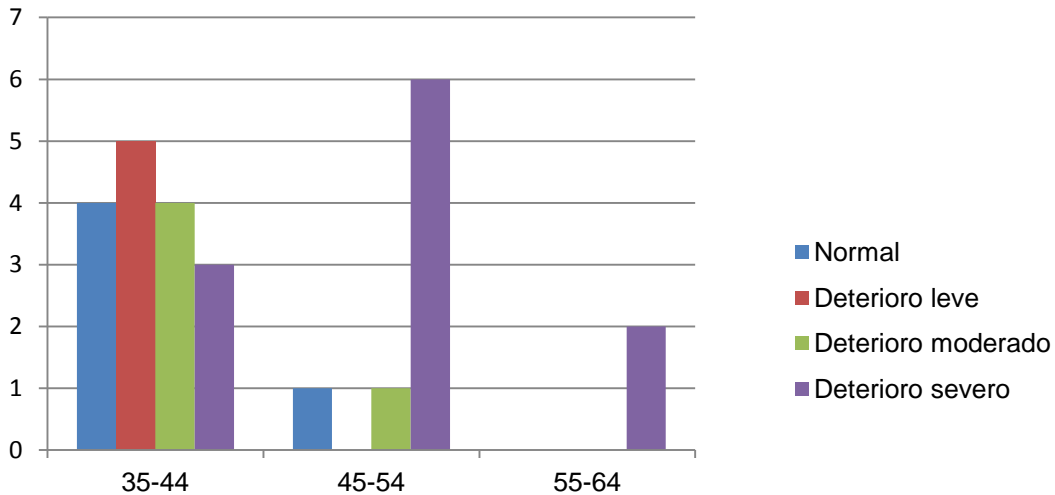


Figura 23. Resultado Neuropsi de acuerdo al número de repeticiones CAG

Neuropsi “Normal”

EL 20 % de los pacientes obtuvo resultados dentro de parámetros normales, que corresponden a 5 de los 26 pacientes evaluados, con un rango de repeticiones entre 35 y 44. El rango de edad de los pacientes con resultado normal fue de 24 a 54 años. En cuanto al grado de escolaridad, el 20% presentó escolaridad nula, 20% 2 años de estudio, 40% de 5 a 9 años de escolaridad y el 20% presentó escolaridad mayor a 10 años. En el test de Ishihana, 2 pacientes presentaron ceguera parcial a colores, 2 ceguera total a los mismos y un paciente que a pesar de tener resultado de Ishihana como incapaz de realizar la prueba, realizó correctamente el Neuropsi.

Deterioro leve

El 20% de los pacientes evaluados presentó un deterioro leve, 5 de 26 pacientes. El rango de edad de dichos pacientes fue de 56 a 79 años. El nivel de escolaridad, 20% con nula escolaridad, 60% con 1 a 4 años de estudio y 20% con escolaridad mayor a 5 años. El rango de repeticiones se encontró entre 35 - 44. En cuanto al test de Ishihana, 60% presentó ceguera parcial a colores, 20% ceguera total y el 20% fue incapaz de realizar la prueba de Ishihana, no así el Neuropsi.

Deterioro moderado

El 20% de los pacientes evaluados presentó un deterioro moderado, 5 de 26 pacientes. El rango de edad fue de 48 a 85 años. El 20% no tenía ningún grado de escolaridad, el 40% se encontró en el rango de 1 a 4 años de estudio y el 40% restante tenía más de 5 años. El rango de repeticiones se encontró entre 37 y 46. El 80% presentó ceguera total a los colores en el Test de Ishihana y el 20% fue incapaz de realiza dicha prueba, no así la prueba de Neuropsi.

Deterioro severo

El 40% de los pacientes evaluados, 11 de 26, presentó un deterioro cognitivo severo. El rango de edad abarcaba de los 22 a los 82 años. El 26% estudió entre 1 -4 años, el 55 % con 5-9 años de escolaridad y el 19% con más de 10 años de escolaridad. El test de Ishihana, 72% fue incapaz de realizar la prueba, mientras que el 28% presentaba ceguera total a colores. El rango de repeticiones fue de 39 a 63 repeticiones, observando que a mayor número de repeticiones, más bajo era el resultado de Neuropsi.

Análisis de correlación

El análisis de correlación se realizó mediante la prueba de Pearson. Se analizó el número de repeticiones en relación con el grado de deterioro visual obtenido en el Test de Ishihara. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.58, indicando una asociación en el incremento del número de repeticiones CAG con un aumento en el compromiso visual que presentaron los pacientes (Figura 24).

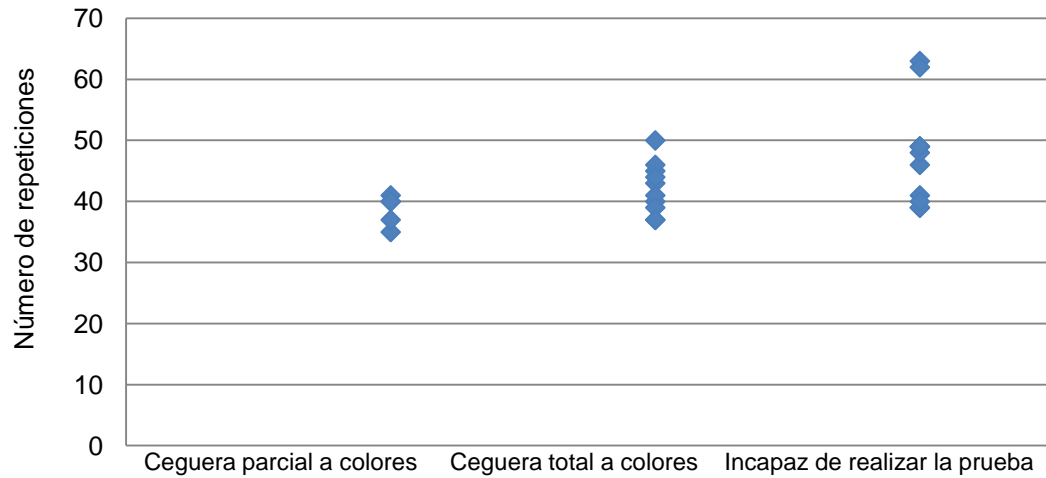


Figura 24. Relación entre el número de repeticiones CAG vs deterioro visual

Respecto a las calificaciones obtenidas en la aplicación de la prueba Neuropsi, se correlacionó el puntaje total con la edad de los pacientes, el número de repeticiones CAG y el deterioro visual, se observó un coeficiente de correlación negativo con las tres variables (Tabla 28).

Variable independiente	Variable dependiente	Índice de Pearson
Edad	Resultado Neuropsi	-0.41
Número de repeticiones CAG		-0.17
Agudeza visual		-0.384

Por último se correlacionó el grado de escolaridad con la calificación final del Neuropsi, encontrando un índice de Pearson de 0.48, es decir, a mayor grado de escolaridad, mayor calificación.

10. DISCUSIÓN

Las SCAs constituyen un amplio grupo de enfermedades neurodegenerativas con una gran diversidad de genotipos y fenotipos. A la fecha, existen más de 30 tipos de SCAs y más de 16 genes han sido identificados⁹. La incidencia aproximada es de 1.5/100 000 habitantes, siendo la SCA7 responsable del 5% de los casos a nivel mundial⁶, sin embargo, Magaña y cols. determinaron una prevalencia general de 10.63/100,000 habitantes en un estudio en la región central del estado de Veracruz¹¹.

La SCA7 es una enfermedad neurodegenerativa y su alteración se ha localizado en el cromosoma 3p12-p21. Es causada por la expansión de trinucleótidos repetidos CAG en el gen *ATXN7* que codifica para la proteína ataxina 7. El aumento del número de repeticiones aumenta la cantidad de poliglutaminas en la ataxina 7 generando una ganancia tóxica con una consecuente lesión celular⁴, que principalmente afecta al cerebelo, regiones del tronco cerebral, complejo olivar inferior y retina³⁶.

Clínicamente, la SCA7 presenta ataxia cerebelosa progresiva, dismetría, disdiadococinecia, disartria, disfagia, pérdida del control motor, signos piramidales o extrapiramidales, deterioro cognitivo, pérdida de la sensibilidad profunda y disminución paulatina de la agudeza visual que puede ocasionar ceguera⁶.

Castañeda y cols. en el año 2000, en Perú, precisaron la capacidad de discriminación de colores en 8 pacientes con SCA7, mediante la aplicación de los test de Ishihara, el Farnsworth D15 y el test de 28 matices de Roth, sus pacientes no tuvieron problemas para realizar la prueba y ninguna de ellas indicó eje de error, algunos cometieron errores leves que no alteraron la circunferencia de las gráficas¹⁵. En nuestra investigación, se aplicó a todos los pacientes el test de Ishihara como un cribaje para determinar el grado de afección visual a colores, el 42% de los pacientes fue incapaz de realizar el test, el 39% presentó ceguera total a colores y el 19% ceguera parcial a los mismos, es decir, todos presentaron algún grado de afección, aún aquellos pacientes presintomáticos. Se analizó el número de repeticiones CAG en relación con el grado de deterioro visual obtenido en el Test de Ishihara. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.58, indicando una asociación en el incremento del número de repeticiones CAG con un aumento en el compromiso visual que presentaron los pacientes. Se observa que aquellos

pacientes que tenían entre 35 y 44 repetidos CAG presentaron resultados variables en dicho test, no así los pacientes entre 55 y 64 repeticiones, quienes fueron incapaces de realizar la prueba.

Diversos estudios han evaluado la función cognitiva en pacientes con SCA y se han encontrado alteraciones en atención, memoria visual, construcción visual, percepción y funciones de ejecución. En el 2002, Benitez y Rasmussen refieren que el deterioro cognoscitivo en pacientes con SCA se relaciona con la severidad del cuadro clínico, pero también puede estar influenciado por la edad de inicio, el tipo de SCA y el número de repetidos⁷. En el 2009, Teive HAG y cols. realizaron una revisión en la literatura para encontrar las principales alteraciones cognitivas reportadas en SCAs, particularmente en la SCA3, se han descrito fallas en la memoria, en la construcción visoespacial, fluidez verbal, atención visual y funciones ejecutivas³⁷. Por su parte, Ayuso y cols. encontraron una alta incidencia de trastornos mentales en la ataxia de Friedreich y Burk y cols. publicaron una alta incidencia de demencia en pacientes con SCA2³⁵.

La evaluación neuropsicológica consiste principalmente en la identificación de las consecuencias conductuales, emocionales y cognitivas de la disfunción cerebral, mediante el análisis de los déficits cognitivos, los procesos cognitivos preservados y la forma en que el sujeto se desenvuelve en la vida cotidiana³⁸. En el campo de la neuropsicología clínica, actualmente se cuenta con diversas pruebas para evaluar las funciones cognoscitivas y tener una idea aproximada del grado de afección. La batería Neuropsi es una prueba estandarizada en población hispanohablante, es breve y valora diversas funciones cognoscitivas como son orientación (tiempo, persona y espacio), atención y activación, memoria, lenguaje (oral y escrito), aspectos viso-espaciales, viso-perceptuales y funciones ejecutivas. El análisis de los resultados consiste en obtener el perfil de ejecución del paciente en las diversas subpruebas. Todos los puntajes brutos se convierten en puntajes estándar que corresponden a la edad del paciente y a su nivel educativo. Después, mediante la conversión a percentiles, se define en qué nivel se encuentra el paciente en sus diversas funciones cognoscitivas²².

En esta investigación se aplicó la valoración abreviada Neuropsi, a pacientes con SCA7 de la región central del estado de Veracruz, como una primera aproximación para evaluar la presencia de alteraciones neuropsicológicas y su grado de afección, y para determinar

su relación con la edad del paciente, el número de repeticiones CAG, el grado de escolaridad y el déficit visual. Se evaluaron 26 pacientes con diagnóstico molecular de SCA7 con diferente número de repetidos CAG que oscilaba entre 35 y 64, los pacientes se encontraban en un rango de edad de 20 a 85 años, y presentaban diversos grados de escolaridad, en promedio 5 años.

Los resultados finales en la aplicación del Neuropsi también fueron variables, el 40% se encontró con deterioro severo, 20% con deterioro moderado, 20 % deterioro leve y 20% dentro de parámetros normales.

Las pruebas con mayor grado de afección fueron detección visual, figura semicompleja, denominación de figuras, seguimiento de instrucciones y secuenciación, todas estas pruebas requieren de una adecuada agudeza visual para su realización, y a pesar de que se adaptó el material ampliando las imágenes, se observó un franco deterioro en la realización de las mismas o la imposibilidad para realizarlas, principalmente en aquellos individuos con mayor número de repeticiones y en estados avanzados de la enfermedad.

La prueba Neuropsi está estandarizada de acuerdo a 4 grupos de edad. En el primer grupo con edades comprendidas entre 16 y 30 años, se observó un franco deterioro visual en el Test de Ishihara, un promedio de repeticiones CAG entre 49 y 62, y la calificación total del Neuropsi mostró un deterioro severo en la mayoría de los casos, a pesar de que en este grupo se encontraban los pacientes con mayor grado de escolaridad. Probablemente estos resultados se relacionen con el fenómeno de anticipación genética, donde observamos mayor número de repeticiones, el fenotipo se presenta más precozmente, y los síntomas y signos son de mayor intensidad en la última generación¹⁰. El cuarto grupo con edades comprendidas entre 65 a 85 años, presentó menor número de repeticiones y menor cantidad de años de estudio, sin embargo los resultados obtenidos en el Test de Ishihara y en el Neuropsi fueron variables, pero podemos observar mayor cantidad de fallas en los ítems de memoria, atención y concentración, probablemente secundario al deterioro cognitivo propio de la edad.

De igual manera, Castañeda y cols. evaluaron las alteraciones neuropsicológicas en 8 pacientes con SCA7, a quienes les aplicaron el mini-examen cognitivo de Folstein, las

matrices progresivas de Raven y WAIS, encontrando resultados variables de deterioro intelectual¹⁵.

La escolaridad es una variable que influye de manera significativa en la evaluación neuropsicológica y se ha propuesto que puede ser un factor más importante que la edad (Ostrosky-Solís, Ardila, Rosselli, López & Mendoza, 1998). Se ha observado un importante decremento en varias funciones cognitivas en la población analfabeta, principalmente en funciones como denominación, fluidez verbal, memoria verbal, habilidades visuoperceptuales, funciones conceptuales y habilidades numéricas (Reis & Castro-Caldas, 1997; Rosselli *et al.*, 1990)³⁹. Los pacientes con SCA7 presentaron un promedio de 5 años de escolaridad, pero el 46% de la población tenía menos de 4 años de estudio, factor que fue determinante en el desempeño de la prueba, a pesar de que dicha prueba está estandarizada para su nivel de estudios, observamos alteraciones importantes al valorar funciones como semejanzas, memoria, fluidez verbal y elaboración de figura semicompleja, además de que no fue posible aplicar en este sector de la población las pruebas de fluidez verbal fonológica, cálculo, secuenciación, lectura y escritura.

El cerebelo se sitúa en una posición marginal con respecto a los grandes centros y vías sensoriales y motoras, de ahí que al cerebelo se le haya supuesto una función coordinadora de los actos motores. La continuidad, suavidad y armonía de los movimientos es fruto de la acción del cerebelo, cualidades que se pierden tras la lesión de esta estructura⁴⁰. Por la naturaleza de la enfermedad, se encontró un alto porcentaje de error en la realización de las funciones motoras en pacientes con SCA7, donde se valoraron diversos movimientos con la mano derecha, mano izquierda y movimientos alternos. Se observaron principalmente movimientos lentos, fallas en la coordinación y precisión de los mismos.

A pesar de su baja incidencia a nivel mundial, no así en nuestro país y específicamente en determinadas comunidades del estado de Veracruz, la SCA7 representa un problema de salud que afecta principalmente a los pacientes y sus familias. La SCA7 debe ser diagnosticada mediante la historia familiar, las manifestaciones clínicas y el análisis genético molecular. Es importante el diagnóstico oportuno con una adecuada correlación fenotipo-genotipo, así mismo la detección de casos y el estudio de las familias. El paciente debe ser tratado de manera integral, se deben evaluar las opciones de

tratamiento y rehabilitación, sin olvidar el apoyo psicológico y social, la educación a la familia y el asesoramiento genético.

11. CONCLUSIONES

El test de Ishihara es un método simple y nos muestra alteraciones visuales en pacientes con SCA7 desde etapas iniciales, por lo que puede ser una herramienta valiosa para fines clínicos en el diagnóstico de las ataxias hereditarias.

La batería Neuropsi, valoración abreviada, constituye una herramienta útil para determinar la presencia de alteraciones neuropsicológicas y el grado de afección de las mismas en pacientes con SCA7 presintomáticos y en etapas tempranas de la enfermedad. A medida que progresa la enfermedad y los pacientes presentan mayor compromiso visual y motor, la prueba Neuropsi es útil, siempre y cuando no se tomen en cuenta aquellos ítems que requieren de una adecuada agudeza visual y función motora.

12. PERSPECTIVAS

El deterioro visual limita la interpretación de los estímulos del entorno, condicionando que el paciente perciba una información incompleta o en ocasiones nula. Los pacientes con SCA7 se ven obligados a compensar la restricción del acceso a la información visual con los demás sistemas sensoriales, por lo que proponemos que para futuras investigaciones neuropsicológicas en pacientes con SCA7 en etapas avanzadas de la enfermedad y con gran compromiso visual, se creé y se valide una prueba neuropsicológica que permita una valoración objetiva de las diversas funciones cognitivas a través de otros estímulos sensoriales como pueden ser el tacto, el gusto, el olfato y la audición.

Es importante trabajar en el diagnóstico oportuno y comenzar un programa de intervención lo más temprano posible, que ofrezca a los pacientes con SCA7 una rehabilitación integral de los procesos cognoscitivos afectados, basado en 3 aspectos: 1)

restauración: mejorar las funciones cognitivas alteradas mediante la actuación directa sobre ellas, 2) compensación: estimular el empleo de diferentes mecanismos alternativos o habilidades preservadas, y 3) sustitución: enseñar al paciente diferentes estrategias que ayuden a minimizar los problemas resultantes de las disfunciones cognitivas⁴¹.

13. ANEXOS

13.1 EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA BREVE EN ESPAÑOLNEUROPSI

Dra. Feggy Ostrosky-Solís, Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rossell

DATOS GENERALES

Nombre:

Edad:

Fecha:

Sexo:

Escolaridad:

Lateralidad:

Ocupación:

Motivo de consulta:

OBSERVACIONES MÉDICAS Y NEUROLÓGICAS

1. Estado de alerta, consciente, somnoliento, estuporoso, comatoso, etc.
2. En caso de que la persona esté tomando algún medicamento, especifique cuál y la dosis:
3. Otros exámenes: angiografía, electroencefalografía, etc.
4. Antecedentes médicos:

Marque con una "x" en caso de que tenga o haya tenido alguna de las siguientes enfermedades:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial | <input type="checkbox"/> Traumatismos craneoencefálicos |
| <input type="checkbox"/> Enfermedades pulmonares | <input type="checkbox"/> Diabetes |
| <input type="checkbox"/> Alcoholismo | <input type="checkbox"/> Tiroides |
| <input type="checkbox"/> Farmacodependencia | <input type="checkbox"/> Accidentes cerebrovasculares |
| <input type="checkbox"/> Disminución de agudeza visual o auditiva | <input type="checkbox"/> Otros |

PROTOCOLO DE APLICACIÓN

ESCOLARIDAD BAJA, MEDIA Y ALTA

INDICACIÓN GENERAL: Para los criterios de calificación cualitativos y cuantitativos de cada reactivo, es necesario consultar el manual.

I. ORIENTACIÓN

	Respuesta	Puntaje
a. Tiempo	¿En qué día estamos?	0 1
	¿En qué mes estamos?	0 1
	¿En qué año estamos?	0 1
b. Espacio	¿En qué ciudad estamos?	0 1
	¿En qué lugar estamos?	0 1
c. Persona	¿Cuántos años tiene usted?	0 1
Total _____		(6)

II. ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN

A. DÍGITOS EN REGRESIÓN

Pida que repita cada serie en orden regresivo, es decir, del último al primero: ejemplo 2-5, respuesta "5-2". Si logra repetir el primer ensayo, se pasa a la serie siguiente: Si fracasa, aplique los dos ensayos.

Respuesta	
4 – 8	2
9 – 1	2
2 – 8 – 3	3
7 – 1 – 6	3
8 – 6 – 3 – 2	4
2 – 6 – 1 – 7	4
6 – 3 – 5 – 9 – 1	5
3 – 8 – 1 – 6 – 2	5
5 – 2 – 7 – 9 – 1 – 8	6
1 – 4 – 9 – 3 – 2 – 7	6
Total _____ (6)	

b. Detección visual

Se coloca la hoja de detección visual frente al sujeto y se le pide que marque con una "x2" todas las figuras que sean iguales al modelo (lámina A del material anexo), el cual se presentará durante 3 segundos. Suspender a los 60 segundos

Total de errores _____

Total de aciertos _____

C 20-3

Pida que a 20 le reste 3, no proporcione ayuda y suspender después de 5 operaciones

17 – 14 – 11 – 8 – 5 Respuesta: _____ Total: _____ (5)

III. CODIFICACIÓN

A. Memoria verbal espontánea

Enuncie la serie de palabras y pida que la repita una vez que usted termine.

Proporcione los tres ensayos.

Curva de memoria espontánea

1	2	3
Gato	mano	codo
Pera	vaca	fresa
Mano	fresa	pera
Fresa	gato	vaca
Vaca	codo	gato
Codo	pera	mano

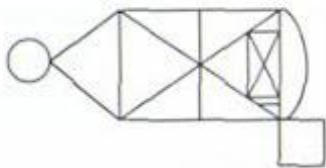
Intrusiones

Perseveraciones

Total promedio _____ (6)

b. Proceso visoespacial (copia de figura semicompleja)

Pida que copie la lámina 1 del material anexo. Utilice la reproducción presentada abajo para registrar la secuencia de la copia:



Hora _____

Total: _____ (12)

IV. LENGUAJE

A. Denominación

Pida que nombre lo que observa en las láminas de las 2 a 9 del materiales anexo y anote la respuesta

	Puntaje		Respuesta
Chivo	0	1	
Guitarra	0	1	
Trompeta	0	1	
Dedo	0	1	
Llave	0	1	
Serpiente	0	1	
Reloj	0	1	
Bicicleta	0	1	

Total: _____ (8)

NOTA: si el paciente presenta problemas de agudez visual que le limiten realizar la actividad anterior, en su lugar, pide que denomine los siguientes estímulos preguntándole: “¿Qué es esto?”

Lápiz, reloj, botón, techo, codo, tobillo, zapato, llave

1 2 3 4 5 6 7 8

Total: _____ (8)

b. Repetición

Pida que repita las siguientes palabras y oraciones

	Respuesta	Puntaje	
Sol		0	1
Ventana		0	1
El niño llora		0	1
El hombre camina lentamente por la calle		0	1

Total _____ (4)

C. Comprensión

Presente la lámina 10 y evalúe la comprensión de las siguientes instrucciones, considerando que para que este reactivo tenga validez, debe asegurarse que el sujeto comprenda los términos de cuadrado y círculo, de no ser así, intente con otras palabras como por ejemplo “bolita” y “cuadro”.

Señale el cuadrado pequeño	0	1
Señale un círculo y un cuadrado	0	1
Señale un círculo pequeño y un cuadrado grande	0	1
Toque el círculo pequeño, si hay un cuadrado grande	0	1
Toque el cuadrado grande, en lugar del círculo pequeño	0	1
Además de tocar los círculos, toque el cuadrado pequeño	0	1

Total _____ (6)

d. Fluidez verbal

Pida que nombre en un minuto todos los animales que conozca. Posteriormente, empleando el mismo tiempo, solicite que mencione todas las palabras que recuerde que inicien con la letra “F” sin que sean nombres propios o palabras derivadas (v. gr. Familia, familiar)

Nombres de animales

- | | |
|-----|-----|
| 1. | 15. |
| 2. | 16. |
| 3. | 17. |
| 4. | 18. |
| 5. | 19. |
| 6. | 20. |
| 7. | 21. |
| 8. | 22. |
| 9. | 23. |
| 10. | 24. |
| 11. | 25. |
| 12. | 26. |
| 13. | 27. |
| 14. | 28. |

Total semántico
Intrusiones
Perseveraciones

Palabras que inician con "F"

1	15
2	16
3	17
4	18
5	19
6	20
7	21
8	22
9	23
10	24
11	25
12	26
13	27
14	28

Total fonológico
Intrusiones
Perseveraciones

V. LECTURA

Pida que lea en voz alta la lectura de la lámina 11 del material anexo. Menciona que se le harán preguntas sobre su contenido

NOTA. No se aplique a los individuos con escolaridad de 1-4 años

¿Por qué se ahogó el gusano?	0	1
¿Qué paso con el otro gusano?	0	1
¿Cómo se salvó el gusano?	0	1
Total: _____ (3)		

VI. ESCRITURA

NOTA: No se aplica a los individuos con escolaridad de 1-4 años

Dictar: El perro camina por la calle 0 1

Copiar: Las naranjas crecen en los árboles 0 1

Total: _____ (2)

VII. FUNCIONES EJECUTIVAS

A. Conceptual

1. Semajanzas

Pregunte en qué se parecen los siguientes estímulos: proporcione ej: "Silla- mesa... son muebles".

Naranja- pera 0 1 2

Perro- caballo 0 1 2

Ojo- nariz 0 1 2

Total: _____ (6)

2. Cálculo

Pida que resuelva mentalmente las siguientes operaciones. Límite de tiempo para resolver cada problema: 60 segundos. Se puede leer nuevamente el problema dentro de límite de tiempo

¿Cuánto es $13 + 15$? (28)

Juan tenía 12 pesos, recibió 9 y gastó 14 ¿Cuándo le quedó? (7)

¿Cuántas naranjas hay en dos docenas y media? (30)

Total: _____ (3)

3. Secuenciación

Presentar la lámina 13 del material anexo y pedir que continúe con la secuencia:

NOTA: No se aplique a los individuos con escolaridad de 1-4 años

Total: _____ (1)

b. Funciones motoras

(para su aplicación, consultar el manual)

1. Cambio de posición de la mano

0: no lo hizo

1: lo hizo entre el segundo y tercer ensayo

2: lo hizo correctamente al primer ensayo

Ejecución:

Derecha	0	1	2
Izquierda	0	1	2

Total: _____ (4)

2. Movimientos alternos de las dos manos

0: no lo hizo

1: lo hizo desautomatizado

2: lo hizo correctamente

Total: _____ (2)

3. Reacciones opuestas

0: no lo hizo

1: lo hizo con errores

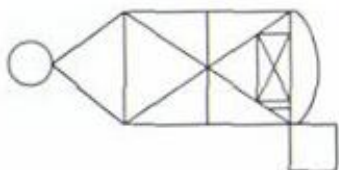
2: lo hizo correctamente

Total: _____ (2)

VIII. FUNCIONES DE EVOCACIÓN

A. Memoria visoespacial

Pida que reproduzca la figura de la lámina 1 y registre la secuencia observada



Hora

Total _____ (12)

b. Memoria verbal

1. Memoria verbal espontánea

Pida que recuerde y evoque las palabras que anteriormente aprendió

Gato	pera	
Mano	vaca	Intrusiones
Codo	fresa	Perseveraciones
		Total : _____ (6)

2. Por claves

Pida que recuerde las palabras anteriormente memorizadas de acuerdo con las siguientes categorías:

Partes del cuerpo	Intrusiones
Frutas	Perseveraciones
Animales	Total: _____ (6)

3. Reconocimiento

Lea las siguientes palabras y pida que reconozca aquellas que pertenecen a la serie memorizada anteriormente:

Boca	codo	zorro	vaca
Gato	árbol	mano	flor
Cama	gallo	fresa	
Pera	lápiz	caja	

Intrusiones

Total: _____ (6)

13.2 TABLAS DE CALIFICACIONES, NEUROPSI

Para las pruebas de fluidez verbal semántica y fluidez verbal fonológica, es necesario reclasificar los puntajes naturales de acuerdo a los siguientes criterios:

Fluidez semántica		Fluidez fonológica	
Puntaje natural	Valor codificado	Puntaje natural	Valor codificado
0-8	1	0-6	1
9-18	2	7-13	2
19-24	3	14-18	3
25-50	4	19-50	4

Para obtener el puntaje total se suman las puntuaciones naturales de cada una de las 9 subescalas. El puntaje total máximo que puede obtener un individuo es de 130 puntos. La interpretación de los resultados del NEUROPSI total puede ser: normal, alteración leve, alteración moderada, o alteración severa, tomando el cuenta el rango de edad y los años de estudio.

Escolaridad nula				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	91-60	90-45	44-30	29-14
31-50	94-68	67-54	53-41	40-28
51-65	90-59	58-44	43-28	27-13
66-85	75-48	47-34	33-20	19-6

Escolaridad 1 a 4 años				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	104-73	72-58	57-42	56-27
31-50	104-81	80-69	68-58	67-46
51-65	97-77	76-67	66-57	65-47
66-85	89-61	60-46	45-32	44-18

Escolaridad de 5 a 9 años				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	113-102	101-97	96-86	85-75
31-50	117-106	105-101	100-90	89-79
51-65	110-98	97-91	90-79	78-67
66-85	96-80	79-72	71-56	55-39

Escolaridad de 10 a 24 años				
Edad	Normal	Leve	Moderado	Severo
16-30	114-103	102-98	97-87	86-77
31-50	112-102	101-97	96-88	87-78
51-65	101-93	92-88	87-80	79-72
66-85	91-78	77-72	71-59	58-46

13.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

El presente consentimiento informado, tiene por objetivo solicitar la autorización de usted para que participe en un proyecto de investigación para Médicos Residentes de la Especialidad de Audiología, Otoneurología, Foniatría y Neuropsicología, del Instituto Nacional de Rehabilitación.

El cual consta de la aplicación de una prueba neuropsicológica.

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

De tal manera que AUTORIZO al equipo investigador para que realice los estudios antes mencionados.

Nombre y firma del paciente o tutor

Nombre y firma del Médico Residente

Nombre y firma del testigo

14. REFERENCIAS

1. Magaña y cols. Análisis molecular de los repetidos CAG en pacientes mexicanos con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Gac Méd Méx* Vol. 144 No. 5, 2008.
2. Benini, Ben Amor and Shevell. Clinical Clues to Differentiating Inherited and Noninherited Etiologies of Childhood Ataxias. *The Journal of Pediatrics*, 2012;160:152-7.
3. Kim BC, Kim MK, Cho KH, Jeon BS. Spinocerebellar ataxia type 7 without retinal degeneration: a case report. *J Korean Med Sci* 2002, 17: 577-9.
4. O. Rolón-Lacariere, et al. Ataxia espinocerebelosa de tipo 7: descripción de una familia mexicana, *Rev. Neurol.* 2004; 38 (8): 736-740.
5. Harrison TR. *Principios de Medicina Interna*, Editorial Mc Graw Hill, 18th edición, 2011.
6. Rojas, Juan, et. al. Ataxia Espinocerebelosa 7, Investigación clínica y genética en una familia Argentina, *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 147-150.
7. Fragoso Benítez y Rasmussen, Astric. Aspectos neuropsicológicos de las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes. *Salud Mental*, Vol. 5, No. 5, octubre 2002.
8. Schmitz-Hübsch Tanja and cols. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 74 February 23, 2010.
9. HAG Teive, Spinocerebellar Ataxias. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2009; 67 (4): 1133-42.
10. Miranda Nava, Gabriel y cols. Ataxia espinocerebelosa tipo 7 con atrofia macular bilateral. *Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría.* 2006; 39(4): Oct.-Dic: 148-151.
11. Magaña J, Tapia-Guerrero Y, Velázquez-Pérez L, Cerecedo-Zapata C, Maldonado-Rodríguez M, Jano-Ito J, et al. Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. *Clin Genet.* 2013.
12. Seidel Key, et al. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathol* (2012) 124:1–21.

13. González-Piña, R. et. al. Alteraciones Sintácticas en Pacientes con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 7, Residentes de la Comunidad de Tlaltetela, Veracruz. Estudio Piloto, Mexico Quarterly Review, diciembre 2011, Vol. 2, No.8, 22-32.
14. Dorschner MO, Barden D, Stephens K. Diagnosis of five spinocerebellar ataxia disorders by multiplex amplification and capillary electrophoresis. J Mol Diagn 2002; 4 (2): 108–113.
15. Castañeda, M.A. et al. Investigación clínica y genética de una familia peruana afectada por ataxia espinocerebelosa tipo 7. Rev. Neurológica 2000; 31 (10): 923-928.
16. P. Martínez y E. Armero. Tratado de Neurología, cap. 1 Genética de las Enfermedades Neurológicas. Grupo ARS XXI de comunicación S. L.
17. Matilla, Antoni. Asociación de Ataxina 7 con la ATP asa S4 del complejo regulatorio 19s del proteasoma, Primeras Jornadas Científicas sobre Ataxia, enero 2002.
18. Jiménez-Caballero PE, Serviá M. Ataxia espinocerebelosa tipo 2 asociada a retinitis pigmentosa. Rev Neurol 2010; 51: 27-9.
19. J.R. Valdizán. Funciones cognitivas y redes neuronales del cerebro social. Rev Neurol 2008; 46 (Supl 1): S65-S68.
20. Bérubé, Louis. Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement, Montréal, Les Éditions de la Chenelière Inc.,1991, 176 p., p. 7.
21. León P. Londoño Ocampo, La atención: un proceso psicológico básico. Revista de la Facultad de Psicología Universidad Cooperativa de Colombia -Volumen 5, Número 8 / enero-junio 2009.
22. Ostrosky, Ardila y Roselli. Manual de Aplicación Neuropsi, valoración abreviada.
23. Rodríguez Rey, Roberto, et al. Funciones cerebrales superiores: semiología y clínica. Revista de la Facultad de Medicina. Vol. 7 No.2, 2006.
24. Goodglass H. Historical perspective on concepts of aphasia. En: Boller, Grafman, Rizzolatti, Goodglass Eds. Handbook of Neuropsychology, Vol. 1, Elsevier, Amsterdam, 1988.
25. Ardila A y Roselli M. Neuropsicología clínica, Editorial El Manual Moderno, 2007.
26. M.A. Rebollo, S. Montiel. Atención y funciones ejecutivas. REV NEUROL 2006; 42 (Supl 2): S3-S7.

27. Bravo VL. La conciencia fonológica como una zona de desarrollo próximo para el aprendizaje inicial de la lectura. *Revista UACH*. 2002; 28: 165-177.
28. Uribe VZ y cols. Leer: Un proceso complejo del neurodesarrollo. *Rev Mex AMCAOF* 2013; 2 (2): 89-92.
29. Villarruel-Rivas M.C, et al. Breves consideraciones sobre la escritura. *Revista Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatría*. 2012, 1 (3): 163-169.
30. Quintanar Rojas, Luis y Solovieva Yulia. Análisis neuropsicológico de los problemas en el aprendizaje escolar. *Revista Internacional del Magisterio*, 2005, 15: 26-30.
31. J.M. Serra-Grabulosa, et al Bases neurales del procesamiento numérico y del cálculo. *Rev Neurol* 2010; 50 (1): 39-46.
32. José L. Dobato, Acalculia. Bases neurológicas, evaluación y trastornos. *Rev. Neurol* 2000; (30) 5, 483-486.
33. P.E. Bermejo-Velasco, et al. Acalculia, clasificación, etiología y tratamiento clínico. *Rev. Neurol*. 2006; 43 (4) 222-227.
34. N. Arriada-Medicoa, et. al. Conceptos actuales sobre cerebelo y cognición. *Rev. Neurol* 1999; 29 (11): 1075-1082.
35. R.D. Reynaldo – Armiñán, ET. Trastornos mentales en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 Al. *Rev Neurol* 2002; 35 (9): 818-821.
36. Zeigelboim BS, Dumke C, Klagenberg KF, Mengelberg H. Spinocerebellar ataxia type 7. *J Soc Bras Fonoaudiol*. 2011;23(2):183-6.
37. Teive HAG, Arruda WO. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias. *Dementia & Neuropsychologia* 2009 September;3(3):180-187.
38. Jurado y Pueyo. Doing and reporting a neuropsychological assessment. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2012, Vol. 12, Nº 1, pp. 123-141.
39. Ostrosky et al. Cultura, escolaridad y edad en la valoración neuropsicológica. *Revista Mexicana de Psicología*, junio 2010, Volumen 27, Número 2, 285-291.
40. J.M. Delgado-García. Estructura y función del cerebelo. *Rev. Neurol*. 2001; 33 (7): 635-642.
41. Santos Cela, José Luis, Bausela Herreras, Esperanza. Rehabilitación neuropsicológica. *Papeles del psicólogo*, vol 26, núm 90, enero- abril, 2005, pp 15-21.