



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA**

**ATAXIA ESPINOCEREBELOS TIPO 7: ALTERACIONES MOTORAS, COGNITIVAS Y  
SU RELACIÓN CON EL VOLUMEN CORTICAL**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**CHIRINO PÉREZ AMANDA**

**DIRECTORA:**

**DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**COMITÉ:**

**DRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**DR. RODOLFO SOLÍS VIVANCO**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**MTRA. ANA RUTH DÍAZ VICTORIA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**  
**DRA. SILVIA MORALES CHAINÉ**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Ciudad de México**

**ENERO 2018**



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.

## **Reconocimiento**

Este trabajo derivó del proyecto titulado “Estudio de las bases neuronales del deterioro motor y cognoscitivo en pacientes con enfermedades poliglutamínicas utilizando técnicas de Imagenología por Resonancia Magnética” con clave CONACYT 220871 llevado a cabo por el Laboratorio de Neuropsicología Básica adscrito al Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina-UNAM, con recursos expedidos por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

## **Agradecimientos**

A mis padres Rosa y Juan Antonio, por el incondicional apoyo y por el desmedido amor hacia sus hijos. Gracias por sembrar curiosidad en nosotros y enseñarnos que cosechar conocimiento tiene un valor más allá de los títulos. En cada paso está su impulso, siempre.

A mi hermano Aarón, por abrir sendero y compartirlo. Te debo los aprendizajes más significativos en mi vida, y la más grande amistad.

A mi compañero de ruta Rubén, porque compartir la vida contigo es la mejor experiencia. Hay tantas cosas que hemos construido juntos por las que estoy agradecida, que solo me resta sonreír. Todo lo demás, tú lo sabes de sobra.

A mis abuelos, todos...quienes nos hicieron lo que somos. Y a mi familia, la que ellos construyeron.

Al Dr. Juan Fernández Ruiz, porque este trabajo es suyo y porque mi interés por las neurociencias nació y se desarrolló bajo su guía. Le agradezco por compartir su conocimiento, por su apoyo y por ser un maestro más allá de las instituciones. Sin haberlo presenciado en un aula, buena parte de lo que soy como profesionalista se lo debo agradecer a usted.

A Rosalinda Díaz, que me dio todas las facilidades para concretar este trabajo, siempre pendiente de los proyectos. A Víctor, por su compañerismo, por introducirme en el proyecto, por guiarme en Veracruz y por siempre estar dispuesto a compartir conocimiento. A Anabel, Carlos, Isra y a todo el laboratorio de Neuropsicología Básica bajo el cargo del Dr. Fernández Ruiz, que son un ejemplo de trabajo en equipo.

A todos los pacientes, a sus familias, a sus vecinos y miembros de las comunidades participantes en este proyecto, quienes abrieron las puertas de sus casas para sumarse a los esfuerzos por entender mejor a las ataxias espinocerebelosas.

A Ale y Nahum, que durante el transcurso de la maestría dejaron de ser mis compañeros para convertirse en mis amigos. Siempre les agradeceré todo lo que aprendí a su lado, así como las buenas y malas experiencias que pasamos juntos.

A todos mis profesores y supervisores en la maestría. Sin duda cada una de sus contribuciones cambiaron mi forma de ver el mundo. Les agradezco la paciencia, el entusiasmo por su trabajo y la disponibilidad para introducir a alumnos como yo en el mundo de la neuropsicología clínica.

A mi tutora la Dra. Maura Ramírez Flores y a todo el comité que revisó mi tesis. Les agradezco haber contribuido a este proyecto con sus valiosos comentarios y aportaciones.

## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	5
<b>Capítulo 1. Ataxias espinocerebelosas</b> .....	7
1.1 Definición .....	7
1.2 Mecanismos genéticos.....	8
1.3 Clasificación.....	11
1.4 Características clínicas .....	14
1.5 Perfiles cognitivos en los tipos más comunes de ataxia espinocerebelosa .	16
<b>Capítulo 2. La Ataxia Espinocerebelosa tipo 7</b> .....	19
2.1 Descripción de la entidad clínica.....	19
2.1.1 Etiología .....	19
2.1.2 Diagnóstico.....	21
2.1.3 Efecto de anticipación.....	22
2.1.4 Fenotipo .....	23
2.2 Características neuropatológicas .....	25
2.3 Caracterización neuropsicológica preliminar .....	30
<b>3. Método</b> .....	34
3.1 Planteamiento del problema .....	34
3.2 Objetivos.....	35
3.3 Hipótesis .....	36
3.4 Diseño .....	37
3.5 Variables.....	37
3.6 Participantes .....	37
3.7 Instrumentos de evaluación clínica y neuropsicológica .....	39
3.8 Adquisición y análisis de las imágenes por Resonancia Magnética Estructural .....	45
3.9 Procedimiento.....	47
3.10 Análisis estadístico .....	48
<b>4. Resultados</b> .....	50
4.1 Datos clínicos y demográficos.....	50
4.2 Datos neuropsicológicos .....	52
4.3 Relación entre el desempeño cognitivo y características clínicas .....	54
4.4 Desempeño cognitivo, motor y medidas volumétricas.....	58

<b>5. Discusión</b> .....	61
<b>6. Conclusiones</b> .....	75
<b>7. Referencias</b> .....	76

## Resumen

La ataxia espinocerebelosa tipo 7 (AEC 7) es un trastorno neurodegenerativo asociado a alteraciones genéticas. Se caracteriza por ataxia y pérdida visual, prevaleciendo el desconocimiento sobre la presencia de alteraciones cognitivas y su relación con cambios en el volumen de materia gris. El objetivo de este estudio fue analizar cambios cognitivos en pacientes con AEC 7 utilizando pruebas de naturaleza auditivo-verbal, y correlacionar su desempeño con la carga de mutación genética, los síntomas motores y los cambios en el volumen de materia gris. Para lograrlo se evaluó la competencia en fluidez verbal y memoria auditivo-verbal de 31 pacientes genéticamente confirmados con AEC 7 y se compararon sus resultados con los de 32 controles homologados; se correlacionaron las repeticiones de CAG y la severidad de los síntomas motores con el desempeño en estos dominios. Se encontraron deficiencias en varias puntuaciones de las pruebas cognitivas con una severidad independiente al deterioro motor, y sin aparente relación con las repeticiones de CAG. Con base en las imágenes por resonancia de 27 pacientes, se halló relación entre el deterioro motor y el volumen de materia gris en el sector cerebeloso “sensoriomotor”; así como también entre el desempeño cognitivo y el volumen de cortezas posteriores de asociación. Se concluyó la presencia de defectos en la organización de información semántica, la evocación del material aprendido y mayor susceptibilidad ante la interferencia, relacionados con la degeneración de cortezas posteriores de asociación, y posiblemente con la interrupción de circuitos cortico-ponto-cerebelosos. Finalmente, el perfil neuropsicológico observado asemejó a la semiología disejecutiva descrita en otros tipos de AEC.

*Palabras clave:* Ataxia espinocerebelosa tipo 7, alteraciones cognitivas, alteraciones motoras, resonancia magnética volumétrica.

## Abstract

Spinocerebellar Ataxia Type 7 (SCA7) is a neurodegenerative disorder caused by genetic alterations. It is clinically characterized by ataxia and visual loss. To date, little is known about SCA7 cognitive impairments and its relationship with grey matter volume. The aim of this study was to explore cognitive changes in SCA7 patients using auditory-verbal neuropsychological tests and to correlate their performance with genetic mutation, severity of ataxia and grey matter volume changes. We assessed the verbal memory and fluency proficiencies in 31 genetically confirmed SCA7 patients, and compared their results with 32 healthy matched volunteers; we also correlated CAG repeats and severity of motor symptoms with performance in these cognitive tasks. SCA7 patients exhibited deficiencies in several components of cognitive tests, which were independent of motor impairments and showed no relation to CAG repeats. Based on Resonance Images performed in 27 patients we found association between ataxia severity and grey matter volume in “sensorimotor” cerebellum, as well as between cognitive impaired scores and grey matter volume in posterior multimodal association cortices. In conclusion, we found deficits in the organization of semantic information and in the evocation of verbal material, as well as greater susceptibility to proactive interference in SCA7 patients. These findings resemble cognitive impairments related to executive dysfunctions in other Spinocerebellar Ataxias, and appear to be partially underpinned by the degeneration of posterior cortices; although we cannot rule out the influence of the deteriorated fronto-ponto-cerebellar pathway.

*Key words:* Spinocerebellar ataxia type 7, Cognitive impairments, Motor impairment, Volumetric Magnetic Resonance.



## Capítulo 1. Ataxias espinocerebelosas

La ataxia es un síntoma que se refiere a la falta de balance y coordinación motores, siendo también el signo clínico más común y prominente de un grupo de desórdenes heterogéneos que impactan el funcionamiento cerebeloso como resultado de una afectación adquirida o innata (Rüb et al., 2013). En lo que respecta a las ataxias cerebelosas adquiridas, la gama de etiologías puede incluir infartos, hemorragias, neoplasias, alcoholismo, deficiencias nutricionales o consumo de medicamentos que inducen degeneración cerebelosa (Klockgether y Paulson, 2011; Paulson, 2009; Brusse et al., 2007). Por otra parte, la etiología innata puede referir a una malformación cerebelosa que tiene como consecuencia ataxia cerebelosa congénita no progresiva, contrastando con el declive progresivo en balance y coordinación resultado de trastornos neurodegenerativos que involucran al cerebelo. La ocurrencia de esto último en el marco de síndromes familiares atáxicos ha dado importantes claves para el descubrimiento de las bases genéticas que subyacen a los desórdenes atáxicos progresivos, cuya forma de transmisión hereditaria puede remitir a mecanismos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, o síndromes ligados al cromosoma X (Rüb et al., 2013).

De entre las diferentes formas de ataxias, el interés de la presente investigación se centrará en la familia de síndromes atáxicos cerebelosos de herencia autosómica dominante, particularmente en el tipo 7 de las llamadas ataxias poliglutamínicas.

### 1.1 Definición

Las ataxias de herencia autosómica dominante son una de las causas menos frecuentes de ataxia cerebelosa y son referidas en nomenclatura genética como ataxias espinocerebelosas (AEC), las cuales comprenden un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos neurodegenerativos progresivos (Durr, 2010; Sun, Lu y Wu, 2016).

El síntoma más prominente de las AEC es la ataxia progresiva, que resulta en marcha inestable, torpeza motora y disartria (Jacobi et al., 2013); sin embargo,

estos cuadros suelen acompañarse de otros signos neurológicos de relevancia como signos piramidales y extrapiramidales, retinopatía pigmentaria, oftalmoplejia, neuropatía periférica y alteraciones cognitivas (Harding, 2010; Schols et al., 1997). A pesar de que los signos clínicos fenotípicos y la historia natural de las formas más comunes de AEC han sido ampliamente estudiadas, las etapas preclínicas de estos trastornos aún son pobremente entendidas (Globas et al., 2008).

De acuerdo con Durr (2010), el comienzo de los síntomas suele presentarse durante la tercera o cuarta década de vida, aunque es factible el inicio durante la infancia o la adultez mayor, debido a las razones que se discutirán más adelante relacionadas con los mecanismos genéticos que subyacen a cada subtipo. En cuanto a las características neuropatológicas más importantes, este autor resalta la atrofia del cerebelo y el tallo cerebral, que puede ser acompañada de la afectación de otras estructuras corticales, lo que conduce a la existencia de una amplia gama de fenotipos.

A la fecha se han descrito 40 fenotipos, incluyendo las formas de AEC del tipo 1 al 40; no obstante, solo en 28 subtipos se han identificado los genes patogénicos, incluyendo la AEC 1-3, 5-8, 10-14, 15/16, 17, 18, 19/22, 21, 23, 26-29, 31, 34-36, 38 y 40. La localización de la mutación para la AEC 9, 33 y 39 aun es desconocida, mientras que la AEC 24 se considera una forma recesiva de ataxia (Sun et al., 2016).

## 1.2 Mecanismos genéticos

El defecto genético que subyace a los tipos más comunes de AEC es la expansión de una repetición trinucleótida localizada dentro de la región codificante del gen relevante para la enfermedad, dando lugar a la producción de una proteína anormal con un tramo largo de poliglutamina (Martindale, 2017). De forma tradicional, se ha considerado que las AEC son exclusivamente consecuencia de la expansión de repeticiones del trinucleótido CAG codificante, tal como ocurre en las mutaciones que subyacen a las formas de AEC 1, 2, 3, 6, 7 y 17, también llamadas ataxias por expansión de poliglutaminas o ataxias poliglutamínicas, esto debido a

que la expansión de repeticiones de CAG codifica para trectos alargados de poliglutaminas dentro de las proteínas asociadas a cada gen mutado en los distintos subtipos de AEC (Jacobi et al., 2013).

La expansión de poliglutaminas de la AEC comparte mecanismos mutacionales con otras enfermedades por expansión de poliglutaminas, tal como la enfermedad de Huntington y la atrofia muscular espino-bulbar; y es probable que estos trastornos también compartan procesos patogénicos, aunque la mayoría de las proteínas implicadas en las enfermedades por expansión de poliglutaminas tengan funciones desconocidas o no relacionadas (Williams y Paulson, 2008).

Las enfermedades asociadas a la expansión de poliglutaminas, incluyendo la mayoría de las formas de AEC, se manifiestan cuando el número de repeticiones de un trinucleótido sobrepasa un umbral determinado, el cual varía dependiendo del gen mutado para cada trastorno (Tabla 1), siendo éste codificante para una proteína en particular. Cuando las repeticiones del trinucleótido son grandes e ininterrumpidas, se vuelven inestables en su transmisión, resultando principalmente en una expansión que provoca la incorporación de poliglutaminas a la proteína mutada generando un efecto citotóxico, particularmente significativo durante la transmisión paterna (Schols, Bauer, Schmidt, Schulte y Riess, 2004).

**Tabla 1**

*Tamaño de los alelos para ataxias espinocerebelosas causadas por la expansión repetida de trinucleótidos.*

<b>Tipo de AEC</b>	<b>Gen</b>	<b>Rango normal</b>	<b>Rango intermedio/incierto</b>	<b>Rango patogénico</b>
<b>AEC 1</b>	ATXN1	<35 repeticiones	36-44 repeticiones	>45 repeticiones
<b>AEC 2</b>	ATXN2	≤31 repeticiones	32 repeticiones	≥39 repeticiones
<b>AEC 3</b>	ATXN3	≤44 repeticiones	45-59 repeticiones	≥60 repeticiones
<b>AEC 6</b>	CACNA1A	≤18 repeticiones	19 repeticiones	≥20 repeticiones
<b>AEC 7</b>	ATXN17	≤19 repeticiones	20-27 repeticiones-sin datos reportados 28-33 repeticiones-significado incierto 34-36 repeticiones-penetración reducida	≥37 repeticiones
<b>AEC 12</b>	PPP2R2B	≤45 repeticiones	46-50 repeticiones	≥51 repeticiones
<b>AEC 17</b>	TBP	≤40 repeticiones	41-48 repeticiones	≥49 repeticiones

Modificado de Martindale (2017)

Aunque existe una notable diversidad fenotípica en pacientes con AEC, inclusive en aquellos con mutaciones idénticas, hay una constante correlación entre el fenotipo y el genotipo manifestado en diversos tipos de la enfermedad, siendo ello evidencia de que las diferencias en el tamaño de repetición del trinucleótido contribuyen a la variación en la progresión de la enfermedad y en su severidad, explicando algunas de las diferencias clínicas entre los pacientes (Durr, 2010). La relación existente entre la severidad de la enfermedad y la expansión repetida del trinucleótido da lugar al llamado fenómeno de anticipación, en el que la severidad de la enfermedad incrementa en la medida en que la expansión de repeticiones se hace más grande cuando es transmitida a generaciones posteriores (Martindale, 2017).

La manifestación más temprana de los síntomas en las generaciones sucesivas es también parte del llamado fenómeno de anticipación, siendo un marcador de la mayor expansión de las poliglutaminas cuya explicación molecular

recae en el descubrimiento de los cambios en el número de repeticiones del trinucleótido durante la transmisión intergeneracional, ya que mientras que los alelos sanos se transmiten a la descendencia sin modificaciones, los alelos expandidos son inestables y el número de repeticiones del trinucleótido tiende a incrementar; por ejemplo, en la AEC 3 hay un incremento de 0.5 repeticiones intergeneracionales mientras que en la AEC 7 puede llegar hasta 12 (Durr, 2010). Precisamente, algunos tipos de AEC, como la 2 y la 7, son más propensos a manifestar expansiones muy largas, por lo que la expresión de los síntomas puede iniciar durante la infancia o la juventud, siendo este fenómeno más comúnmente asociado a la transmisión por parte del padre (Martindale, 2017).

La frecuencia con la que ocurre esta expansión indica la extensión de la inestabilidad intergeneracional, y en consecuencia es también un indicador del fenómeno de anticipación, variando la frecuencia de aparición en un 43% para la AEC 7, 35% para la AEC 2, 30% para la AEC 17, 15% para la AEC 1 y 8% para la AEC 3; mientras que en la AEC 6 no se ha registrado la existencia de una expansión (Durr, 2010).

### 1.3 Clasificación

La heterogeneidad de las AEC recae tanto en la manifestación genética, como en la manifestación clínica y la distribución demográfica; por ejemplo, mientras que la AEC 3, también conocida como enfermedad de Joseph-Machado, es una entidad patológica muy extraña en el Reino Unido, en países como Portugal y Brasil es mucho más frecuente; en contraste, en países como Cuba y la India la AEC 2 es una enfermedad relativamente frecuente en comparación con la AEC 3 (Martindale, 2017). En general, la prevalencia de AEC a nivel mundial se estima entre el 0.001% y el 0.005% (Ruano, Melo, Silva y Coutinho, 2014).

La diversidad de las manifestaciones clínicas va de la mano con la diversidad genética presente en las ataxias hereditarias. A pesar de que hasta ahora se han descrito a las ataxias hereditarias como sinónimo de ataxias poliglutamínicas, es importante mencionar que las formas hereditarias de ataxias espinocerebelosas dominantes incluyen a ciertos tipos de ataxia en los que las mutaciones no implican

un trastorno en la expansión de poliglutaminas, lo cual implica la existencia de agrupaciones diversas aun dentro del contexto de ataxias hereditarias autosómicas (Jacobi et al., 2013).

Las diferencias genéticas entre una AEC ligada a la expansión de poliglutaminas y una AEC asociada a una expansión no codificante podrían explicar la diversidad de síntomas clínicos manifestados en cada tipo; no obstante, las propias ataxias poliglutamínicas, que son de interés para el desarrollo de este trabajo, implican una gama diversa de subtipos, que aunque comparten ciertos signos y síntomas en común, difieren de manera importante en otros tantos.

Por ejemplo, los subtipos 1, 2, 3 y 6, que son las formas más comunes de AEC y en conjunto afectan a más de la mitad de las familias que padecen este trastorno, son causadas por una mutación codificante que impacta en la expansión repetida de CAG; no obstante, las AEC1, 2 y 3 suelen acompañarse de signos no atáxicos como signos piramidales, perturbaciones sensoriales, desgaste muscular, signos oculomotores del tallo y disfunción urinaria; mientras que la AEC 6, considerada una forma puramente cerebelosa, presenta principalmente signos atáxicos únicos (Schöls et al., 2004; Jacobi et al., 2011).

Esta variedad en la manifestación clínica de las ataxias hereditarias remite a la clasificación histórica en 3 subtipos basada en los síntomas neurológicos predominantes (Rüb et al., 2013; Berciano, Boesch, Pérez-Ramos y Wenning, 2006; Harding, 1994).

Tipo 1: Ataxia con oftalmoplejia, atrofia óptica, demencia, características extrapiramidales y amiotrofia. Fueron consideradas como síndromes “cerebelosos plus” que involucra al cerebelo, tallo cerebral y otras estructuras extracerebelosas.

Tipo 2: Síntomas atáxicos que se presentan en conjunto con degeneración retinal pigmentaria, oftalmoplejia, demencia y signos extrapiramidales.

Tipo 3: Manifestaciones de una ataxia cerebelosa relativamente pura con un inicio tardío.

Esta clasificación clásica de las ataxias cerebelosas basada en la sintomatología neurológica y un patrón presumible de neurodegeneración fue sustituida por nuevos criterios de clasificación que combinaron las manifestaciones clínicas junto con características genéticas específicas. Esta nueva clasificación propuso la existencia de dos grupos: las ataxias esporádicas, que se manifiestan con la ocurrencia episódica de ataxia, y las ataxias espinocerebelosas, que conforman un grupo genéticamente heterogéneo con un curso progresivo y crónico de la enfermedad (Rüb et al., 2013).

Este criterio de clasificación prevaleció gracias al descubrimiento de una forma específica de ataxia cerebelosa autosómica dominante ligada al cromosoma 6, la cual subsecuentemente fue denominada AEC tipo 1 (Paulson, 2009). El reconocimiento posterior de los mecanismos patogénicos de la AEC 1 asociados a la expansión de repeticiones de CAG y la expansión de poliglutaminas, permitió que esta fuera la primera forma de ataxia poliglutamínica identificada (Banfi et al., 1994). En los años siguientes, la localización específica de las mutaciones asociadas a más de 30 formas de AEC consolidó una subclasificación basada en la genética (Paulson, 2007; Durr, 2010). Este nuevo sistema de subclasificación enumeró a las AEC de acuerdo al orden cronológico en que se descubrió su locus genético. Cada uno de los tipos de AEC fue caracterizado por la mutación en un locus específico, asociadas a un defecto genético determinado que puede ser diagnosticado mediante pruebas genéticas de alta sensibilidad.

La clasificación de las AEC como sinónimo de ataxias poliglutamínicas sufrió un cambio importante cuando los mismos mecanismos genéticos que subyacen a estos trastornos fueron identificados en expansiones de regiones de genes no codificantes para poliglutaminas. Este descubrimiento se realizó en las AEC tipo 10, 12 y 31, que fueron renombradas como ataxias de expansión no codificante o de mutaciones convencionales. El descubrimiento de estas mutaciones convencionales amplió la visión en torno a las causas fisiopatológicas asociadas a las AEC. De esta manera, la familia de AEC se dividió en dos nuevas agrupaciones:

las ligadas a la expansión de poliglutaminas y las asociadas a mutaciones convencionales (Durr, 2010).

Las AEC causadas por mutaciones convencionales incluyen a los tipos 5, 11, 13, 14, 15/16, 20, 27 y 28, y son formas menos frecuentes que las AEC causadas por la expansión de poliglutaminas. Las AEC 1, 2, 3, 6 y 7 son las formas más representativas de ataxias ligadas a la expansión de poliglutaminas y constituyen las causas más frecuentes de AEC, incluyendo hasta el 60% de familias afectadas a nivel mundial (Rüb et al., 2013). De manera general, el fenotipo de los pacientes con mutaciones convencionales difiere de los pacientes con expansión de poliglutaminas debido a que estos últimos cuadros clínicos conducen a una disfunción neurológica importante y su evolución es fatal, mientras que en las mutaciones convencionales el tiempo de vida suele ser relativamente saludable, y aunque la edad de inicio de la enfermedad suele situarse en la infancia, la severidad de los síntomas no es tan grande como lo esperado en las AEC poliglutamínicas de inicio temprano (Durr, 2010).

#### 1.4 Características clínicas

A pesar de la diversidad en cuanto a características genéticas moleculares y alteraciones cerebrales ocasionadas por los trastornos proteicos, la ataxia prevalece como el síntoma más prominente en todos los subtipos de AEC, resultado del compromiso cerebeloso, así como de sus aferencias y eferencias. Las causas biológicas-moleculares específicas que ocasionan este daño en común resultan aun enigmáticas (Rüb et al., 2013).

Las características clínicas que derivan de las diferentes formas de AEC son complejas, y aunque se comparten las manifestaciones clásicas de ataxia cerebelosa, algunos subtipos se caracterizan por presentar síntomas atípicos previos al inicio de los síntomas motores, como alteraciones visuales (que son características en la AEC 7), mioclonías (en la AEC 14) y parkinsonismo (en la AEC 17). Adicionalmente, signos como movimientos oculares anormales, signos piramidales y extrapiramidales, síntomas sensitivos, disfunción cognitiva y síntomas



autosómicos se encuentran presentes en algunos subtipos de AEC (Liang, Chen y Wu, 2016).

Los trastornos de la marcha son los síntomas iniciales en dos tercios de los pacientes con AEC poliglutamínicas; mientras que la diplopía, disartria, alteraciones en la escritura y vértigo episódico preceden a la ataxia en 4% de estos pacientes (Globas et al., 2008).

La complejidad de la caracterización clínica en la totalidad de esta familia de trastornos incrementa al tener en cuenta el factor asociado a la duración y edad de inicio de la enfermedad debido a que, como se mencionó anteriormente, ambos factores dependen del fenómeno de anticipación, el cual resulta crucial para determinar la distribución de la neuropatología (Durr, 2010).

En el caso de las ataxias poliglutamínicas, las manifestaciones clínicas dependerán de la expansión de repeticiones de CAG, y aunque en todos los subtipos el incremento en la mutación provoca aumento de los signos motores cerebelosos, existen peculiaridades para cada uno. Por ejemplo, en pacientes con AEC 3 la frecuencia de los signos piramidales incrementa de forma correspondiente con el número de repeticiones; en cambio, en los pacientes con AEC 7 el incremento de repeticiones es correspondiente al aumento de alteraciones en la agudeza visual, oftalmoplejia y signo de Babinsky (David et al., 1998; Maciel et al., 1995).

Por otro lado, la frecuencia de movimientos oculares anormales también se encuentra relacionada con la expansión de poliglutaminas en diferentes tipos de AEC. Por ejemplo, en la AEC 1 la amplitud de la sacada se encuentra aumentada debido a un cuadro de hipermetría; mientras que en la AEC 2 la velocidad de la sacada está significativamente disminuida y el porcentaje de errores anti-sacadas es alto. En la AEC 3 el nistagmus producido por la mirada y las sacadas hipométricas suelen ser parte de los cuadros clínicos; mientras que en la AEC 6 el nistagmus es frecuente y los movimientos oculares (búsqueda sacádica, sacadas hipométricas y velocidad de las sacadas) son similares a lo observado en la AEC 3 (Durr, 2010).

La hiperrreflexia y la espasticidad se presentan en hasta 38% de los pacientes que cursan con cuadros de AEC 1, en 33% de pacientes con AEC 7 y en

26% de pacientes con AEC 3. Sin embargo, en otras formas de AEC la presencia de signos piramidales es un débil predictor de ataxia, por ejemplo, en el caso de la AEC 2 (4%), mientras que no es predictor de AEC 4, 5, 6 ni 8. Los signos piramidales (67%) y los signos oculomotores del tallo (74%) son las manifestaciones clínicas más comúnmente asociadas a la AEC 1, mientras que las alteraciones nerviosas periféricas están asociadas en mayor frecuencia (68%) a la AEC 2. La distonía es un signo común presente en hasta 24% de casos con AEC 3. En la AEC 7 la pérdida visual (83%) es el signo clínico más importante (Durr, 2010).

### 1.5 Perfiles cognitivos en los tipos más comunes de ataxia espinocerebelosa

La implicación del cerebelo en la cognición ha conducido a un reciente interés por el estudio de las deficiencias cognitivas en pacientes con degeneración cerebelosa, incluyendo a los pacientes que presentan algún tipo de AEC (Hirano, Yamadori, Kameyama, Mezaki y Abe, 1991); en este caso han predominado los estudios que realizan una caracterización neuropsicológica de las AEC tipo 1, 2, 3 y 6.

En lo que respecta a la AEC 3, se han descrito alteraciones en fluidez fonológica, memoria de trabajo verbal, memoria auditivo verbal, velocidad durante tareas atencionales y flexibilidad cognitiva (Martins et al., 2013; Zawacki, Grace, Friedmann y Sudarsky, 2002), así como deficiencias en atención visual y velocidad de procesamiento de información visual (Maruff, Tyler, Burt, Currie, Burns y Currie, 1996). En la AEC 6 Kawai et al. (2008) y Suenaga et al. (2008) han reportado deficiencias en memoria visual, fluidez verbal y funciones ejecutivas, aunque se les refiere como deficiencias menores en comparación con otros tipos de AEC, explicando esta menor afectación por las casi inexistentes alteraciones en regiones extracerebelosas.

De acuerdo con Bürk et al. (2003), los tipos de AEC 1, 2 y 3 están asociadas a deficiencias en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, tanto del recuerdo inmediato como diferido; congruente a estos resultados, Le Pira, Zappala, Saponara y Domina (2002) encontraron que pacientes con AEC 2 presentaban afectaciones en funciones ejecutivas y en memoria verbal, incluyendo el recuerdo a corto y largo

plazo, más no en el reconocimiento. Por otro lado, Trojano et al. (2002) reportaron en pacientes con AEC 1 un deterioro progresivo de la memoria verbal a corto plazo, congruente con la evolución de la enfermedad.

En general, los perfiles de las AEC más comunes incluyendo a los tipos 1, 2, 3 y 6, comparten la presencia de alteraciones en los dominios de atención, funcionamiento ejecutivo, habilidades viso-constructivas, memoria verbal y visual y velocidad de procesamiento; además de cambios en la personalidad y dificultades en la identificación de emociones sociales (Hoche, Guell, Sherman, Vangel y Schmahmann, 2015).

Aunque algunas de estas manifestaciones son coincidentes con el llamado Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo, el cual incluye desorganización visoespacial, agramatismo, disprosodia, dificultad en la comprensión de secuencias lógicas, cambios en la personalidad y alteraciones en el funcionamiento ejecutivo y la memoria visoespacial (Schmahmann y Sherman, 1997); las deficiencias cognitivas que presentan los diferentes tipos de AEC son bastante heterogéneas, habiendo una variación considerable que dista de reducirse a un perfil cognitivo único entre los tipos.

Dentro de esta heterogeneidad, las deficiencias en el funcionamiento ejecutivo han sido consistentemente reportadas en la AEC 1, 2, 3 y 6, atribuyendo en muchas ocasiones esta manifestación cognitiva a la interrupción de las importantes conexiones fronto-ponto-cerebelosas; siendo que las características disejecutivas explican de forma secundaria las deficiencias observadas en otros dominios cognitivos como la memoria (Brago-Neto Pedroso et al., 2012; Cooper, et al., 2010; Bürk et al., 2003; Zawacki, Grace, Friedman y Sudarsky, 2002; Bürk et al., 2001). Pese a ello, la diversidad genética y neuropatogénica que subyace a estos cuadros neurodegenerativos aumenta las posibilidades de asociación del perfil cognitivo, ya sea con la atrofia cerebelosa, extracerebelosa o con la conectividad cortico-cerebelosa. Por tal motivo, la caracterización cognitiva de las AEC debe incluir dominios cognitivos diversos, siendo generalizable este requerimiento a la AEC 7, para la cual, como ya se mencionó anteriormente, sólo existe un estudio con una muestra grande que se acota a la exploración del funcionamiento ejecutivo

(Velázquez-Pérez et al., 2015) y cuyos resultados se reportan en el capítulo siguiente.

## Capítulo 2. La Ataxia Espinocerebelosa tipo 7

### 2.1 Descripción de la entidad clínica

La ataxia espinocerebelosa tipo 7 (AEC 7) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante que pertenece a la familia de las ataxias poliglutamínicas y se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelosa acompañada de atrofia macular progresiva. Esta enfermedad afecta principalmente al cerebelo y a la retina, aunque conforme el cuadro progresa también involucra a otras estructuras del sistema nervioso central (Garden y La Spada 2008). La AEC 7 es considerada una de las formas raras de ataxias hereditarias autosómicas dominantes con una prevalencia mundial menor a 1/100,000 habitantes (Moseley et al., 1998).

#### 2.1.1 Etiología

La repetición expandida del trinucleótido CAG en el gen ATXN7 es la causa directa de la AEC 7, siendo que en población no afectada las repeticiones van de 4 a 18, mientras que en pacientes con AEC 7 las repeticiones de los tractos polimórficos de CAG oscilan entre 36 y 460, causando la incorporación de poliglutaminas en la proteína mutada (ataxina 7) (Davis et al., 1997; 1996). La mutación responsable de la AEC 7 se ha asociado a regiones específicas del cromosoma 3p21 (Garden y La Spada, 2008), y la región mapeada corresponde a 13 exones de ADN genómico que codifican para la proteína ataxina 7, siendo este el producto génico de la enfermedad.

La ataxina 7 es una proteína de función desconocida que se expresa en una amplia gama de tejidos del cuerpo humano, incluyendo el sistema nervioso central. La mutación de esta proteína conduce a una muerte neuronal exclusiva del encéfalo; aunque es importante destacar que la ataxina 7 se encuentra en el citoplasma y núcleo de células nerviosas afectadas y no afectadas en la AEC7, por lo que su función fisiológica es realmente incierta (Rüb et al., 2013; Lebre y Brice, 2003).

La expansión de tractos de poliglutamina en la ataxina 7 ocasiona que la proteína se vuelva tóxica y conlleva a su incorporación en determinadas neuronas

vulnerables del encéfalo típico en la AEC 7. Como resultado, se producen agregados proteicos que reciben el nombre de inclusiones intranucleares neuronales y son una estructura patológica común presente en las enfermedades poliglutamínicas, tal como la enfermedad de Huntington y otras formas de ataxias espinocerebelosas. Con base en el conocimiento de estos mecanismos de toxicidad, se ha hipotetizado que la enfermedad es resultado de una ganancia de función que ocurre al nivel de la proteína, y que incrementa de forma congruente con el tamaño de la repetición en un umbral estimado de entre 36 y 40 glutaminas. Es probable que la expansión altere la conformación de los tractos de poliglutamina, resultando en una pérdida de la función normal de la proteína, que puede contribuir a la patología asociada a este cuadro (Lebre y Brice, 2003).

Las inclusiones intranucleares neuronales propias de la AEC 7 suelen estar presentes principalmente en los complejos olivares inferiores y el puente, siendo estas regiones de severa pérdida neuronal. La expresión de ataxina 7 es también significativa en las células de Purkinje del cerebelo y en regiones del hipocampo; aunque como se mencionó anteriormente, las inclusiones también están presentes en otras regiones corticales que se encuentran indemnes (Lebre y Brice, 2003).

Las observaciones anteriores han marcado dos posturas respecto a la etiología de la AEC 7. La primera es que las inclusiones pueden ser un indicador primordial de la enfermedad, sugiriéndose que la localización subcelular y la abundancia de ataxina 7 son reguladas de manera específica o dependiente de la región; y la segunda es que las inclusiones solamente reflejan mecanismos de defensa celular, dado que su implicación en el proceso degenerativo sigue estando en debate, ya que la presencia de las inclusiones en tejido no afectado no parece ser suficiente por sí misma para iniciar el proceso degenerativo (Lebre y Brice, 2003).

De forma adicional a los tractos alargados de poliglutamina, la ataxina 7 contiene también un estiramiento de polialanina N-terminal (poly A), el cual se sabe está alargado en defectos de nacimiento y distrofia muscular oculofaríngea, y contribuye a la formación de fibrilaciones y al agregado de proteínas en la AEC 7. La ataxina 7 también comprende al menos tres señales de localización nuclear que

sirven como una molécula de transporte para la ataxina 7 fuera del núcleo. Dado que la expresión de ataxina 7 mutada es menor en células de Purkinje del cerebelo en comparación con otros tejidos, se han propuesto mecanismos autónomos no celulares para explicar la pérdida neuronal en la AEC 7, los cuales incluyen a las células gliales como un potencial factor para explicar la degeneración cerebelosa, esto mediante la excitotoxicidad ocasionada por la alteración en el transporte de glutamato (Chen et al., 2004; Holmberg et al., 1998).

En cuanto a la degeneración de fotorreceptores en la retina, que trae como resultado una distrofia de conos y bastones, se ha propuesto que ésta característica fenotípica única de la AEC 7 es explicada por la interacción de la ataxina 7 con factores de transcripción que están asociados a la degeneración retiniana específica del tipo celular. En consideración de estas alteraciones transcripcionales, la AEC 7 se ha identificado como una “transcriptopatía” (Chen et al., 2004; Holmberg et al., 1998).

### 2.1.2 Diagnóstico

El diagnóstico de la AEC 7 se basa en la identificación de la mutación propia del gen ATXN7 a través de un análisis molecular que suele incluir la técnica PCR. El análisis permite la detección de repeticiones de CAG, y la interpretación de los resultados toma en consideración que dichas repeticiones son polimórficas, con un tamaño que oscila entre las 4 y 35 unidades para personas sanas, y entre 36 y 306 para portadores de la enfermedad. Las expansiones más largas van de 114 a 306 y se encuentran en casos de inicio temprano (infantiles o juveniles) de la enfermedad. La cuantificación del número de repeticiones es el indicador que permite identificar a los portadores del cromosoma en riesgo (Lebre y Brice, 2003; David et al., 1998).

El diagnóstico implica un especial cuidado para detectar tamaños intermedios y extensos de las repeticiones, dado que son difíciles de amplificar con el PCR; aunque un inicio temprano de la enfermedad suele ser indicador de un tamaño extenso de la repetición de CAG. El diagnóstico molecular de casos aislados sin antecedentes familiares es también crucial en personas con el fenotipo

característico de la AEC 7, ya que pueden representar portadores de una nueva mutación, aunque en la mayoría de los casos están asociados con desconocimiento de la historia familiar. El diagnóstico pre sintomático en familias con AEC 7 se realiza en individuos en riesgo, sin embargo, atrae las dificultades éticas propias de cuadros que no poseen un tratamiento sugerido, y en los que la edad de inicio de los síntomas no puede ser anticipada de forma precisa tomando en consideración el número de repeticiones de CAG (Lebre y Brice, 2003).

### 2.1.3 Efecto de anticipación

Aunque las manifestaciones clínicas de la AEC 7 suelen iniciar en la tercera década de vida, el fenómeno de anticipación descrito anteriormente para algunas de las ataxias está significativamente presente en este tipo, habiendo hasta 20 años de anticipación en la transmisión intergeneracional; siendo un fenómeno más marcado cuando la transmisión es paterna, lo cual correlaciona con el incremento de la expansión de CAG en el esperma respecto al tamaño de la repetición en sangre. Lo anterior está también asociado con la letalidad embrionaria o la disfunción del esperma cuando las repeticiones son demasiado extensas (David et al., 1998).

La manifestación del fenotipo en la AEC 7 está determinada en mayor medida por el tamaño de repeticiones de CAG, habiendo una fuerte correlación negativa entre este factor y la edad de inicio de la enfermedad. En la AEC 7 este fenómeno de anticipación se caracteriza por un inicio temprano de la enfermedad, una progresión más rápida y un incremento en la severidad de los síntomas en las generaciones subsiguientes, incluyendo ataxia, disminución de la agudeza visual, oftalmoplejia, escoliosis y reflejo plantar extensor. La duración de la enfermedad hasta su culminación en la muerte está también negativamente correlacionada con el número de repeticiones de CAG y se limita a pocos años e inclusive meses en pacientes con inicio temprano de la enfermedad, debido al progreso acelerado de la misma, que llega a afectar al corazón (David et al., 1998).

El marcado efecto de anticipación en la AEC 7 podría ocasionar la extinción de la transmisión de la mutación a través de pocas generaciones; sin embargo, esta



tendencia se contrabalancea por la presencia de nuevas mutaciones pre-sintomáticas consecuencia de expansiones intermedias de CAG (entre 28 y 35). Los individuos con estas características no manifestaran síntomas hasta la quinta o inclusive octava década, habiendo una penetración parcial de la enfermedad y permitiendo la reproducción de una siguiente generación portadora de la mutación (Lebre y Brice, 2003).

#### 2.1.4 Fenotipo

Las características más relevantes en el fenotipo de la AEC 7 incluyen ataxia y signos visuales; sin embargo, la presentación de estos importantes marcadores de la enfermedad varía de acuerdo al polimorfismo del genotipo y se acompañan de otros signos clínicos heterogéneos (Hugosson, Gränse, Ponjavic y Andréasson, 2009). De acuerdo con Rüb, et al. (2013), cuando las repeticiones extendidas de CAG sobrepasan las 60 unidades el inicio temprano de la enfermedad se manifiesta con deficiencias visuales y/o ataxia, cuadro que eventualmente progresará a ceguera permanente debido a la degeneración de la retina. En contraste, cuando las repeticiones son menores a 60, los síntomas inician en la edad adulta debutando con ataxia seguida de pérdida visual progresiva.

##### *Signos visuales*

La AEC 7 es la única forma de AEC que se caracteriza por presentar degeneración macular progresiva, la cual se visualiza como un núcleo central pigmentado en la mácula que produce disfunción de los fotorreceptores conos y bastones, y que en la etapa final de la enfermedad puede extenderse a la periferia, habiendo adelgazamiento foveal y parafoveal. Las fallas visuales se presentan de forma bilateral y simétrica y conducen a una ceguera irreversible (Aleman et al., 2002; Gouw, Digre, Harris, Haines y Ptacek, 1994). Los cambios oftalmológicos comprenden también enlentecimiento de las sacadas y oftalmoplejia; sin embargo, los cambios iniciales más salientes asociados a la vista comprometen la visión central y los fotorreceptores (conos), conduciendo a una disminución en la agudeza

visual y deterioro en la visión de color, particularmente del eje azul-amarillo (van Gaalen, Giunti y van de Warrenburg, 2011; David et al., 1998).

### *Signos neurológicos*

No obstante la diversidad de los cuadros clínicos, asociados al polimorfismo de las mutaciones, existe una constelación de signos neurológicos que se presentan con un alto grado de frecuencia en pacientes con AEC 7 y se manifiestan tanto en signos cerebelosos como extracerebelosos.

Las características cerebelosas incluyen ataxia de la marcha, disimetría de miembros superiores e inferiores, disartria, temblor postural, temblor de intención, disfagia, nistagmus y disdiadococinesias. Adicionalmente, es común la presencia de signos piramidales y extrapiramidales. Los signos piramidales incluyen hiperreflexia de miembros superiores e inferiores, reflejo plantar extensor, espasticidad de miembros inferiores, signos de Babinski, Hoffman y palmomental, y clonus de tobillo y patelar. Los signos extrapiramidales incluyen distonía y trastornos del movimiento hipercinéticos (mioquimias, mioclonus y corea), aunque estos últimos se presentan principalmente en pacientes con manifestaciones tardías de los síntomas, en los que también es más frecuente la presencia de trastornos del sueño (insomnio, ronquidos y síndrome de piernas inquietas) y anormalidades autonómicas (gastrointestinales, termorreguladoras, cardiovasculares, urinarias y sexuales). Cabe resaltar que la frecuencia de las alteraciones en la deglución y en el control de esfínteres incrementa significativamente con la duración de la enfermedad (Velázquez-Pérez et al., 2016; Lebre y Brice, 2003; David et al., 1998).

Finalmente, Galvez, Diaz, Hernandez-Castillo, Campos-Romo y Fernandez-Ruiz (2014) reportaron hiposmia en pacientes con AEC 7, relacionada con la alteración para discriminar e identificar olores, mientras que los umbrales sensoriales permanecieron indemnes, concluyendo la afectación del procesamiento olfatorio de alto orden.

## 2.2 Características neuropatológicas

La atrofia neuronal asociada a la AEC 7 se ha explorado en diferentes investigaciones a través del uso de técnicas de neuroimagen. Los estudios de volumetría han permitido identificar pérdida neuronal severa en una extensa gama de regiones cerebelosas y extracerebelosas, incluyendo la corteza cerebral, los tractos del complejo olivar inferior, núcleos subtalámicos, el globo pálido y la sustancia negra (Hernandez-Castillo, Galvez, Diaz y Fernandez-Ruiz, 2016; Masciullo et al., 2007; Bang, Lee, Kim, Kim y Huh, 2004).

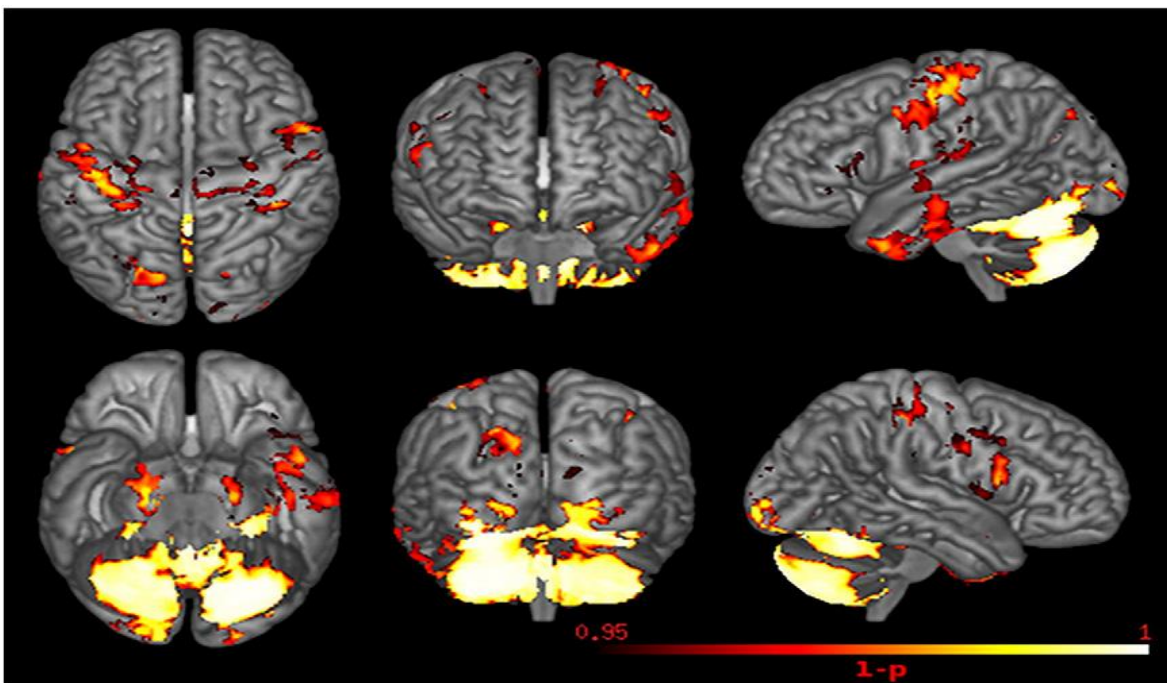
El cerebelo se ha identificado como la región con mayor afectación estructural en la AEC 7 (Horton et al., 2013). En estudios comparativos entre controles y pacientes utilizando morfometría basada en voxels, el lóbulo anterior derecho del cerebelo fue la región que mostró la mayor cantidad de atrofia, seguida del lóbulo posterior izquierdo; reportándose además otras regiones corticales con degeneración significativa tal como el cuneus, el precuneus, el giro pre y post central, el giro frontal inferior y regiones temporales (Hernandez-Castillo et al., 2016).

De forma adicional, la degeneración de regiones pontinas se ha identificado como un indicador de atrofia típico en la AEC7, el cual precede a la degeneración cerebelosa (Bang et al., 2004), aunque solo esta última correlaciona con la duración de la enfermedad. Cabe resaltar que la atrofia pontina parece ser un marcador que la AEC 7 comparte con la AEC 2, ya que aunque el perfil de degeneración cerebelosa no difiere respecto a otros tipos de AEC, la atrofia pontina es mucho más pronunciada en la AEC 7 y la AEC 2 en comparación con la AEC 6 y la AEC 3 (Döhlinger, Hauser, Borkert, Luft y Schulz, 2008).

El uso de técnicas de resonancia magnética *in vivo* ha permitido la identificación de regiones degeneradas no detectadas en estudios neuropatológicos post-mortem. Por ejemplo, Alcauter, Barrios, Díaz y Fernández-Ruiz (2011) realizaron un análisis exhaustivo de los patrones de degeneración de materia gris y blanca utilizando morfometría basada en voxels y estadística espacial basada en tractos utilizando imágenes con tensor de difusión. En lo que respecta a la materia gris, se encontraron cambios importantes en el cerebelo coincidentes con los

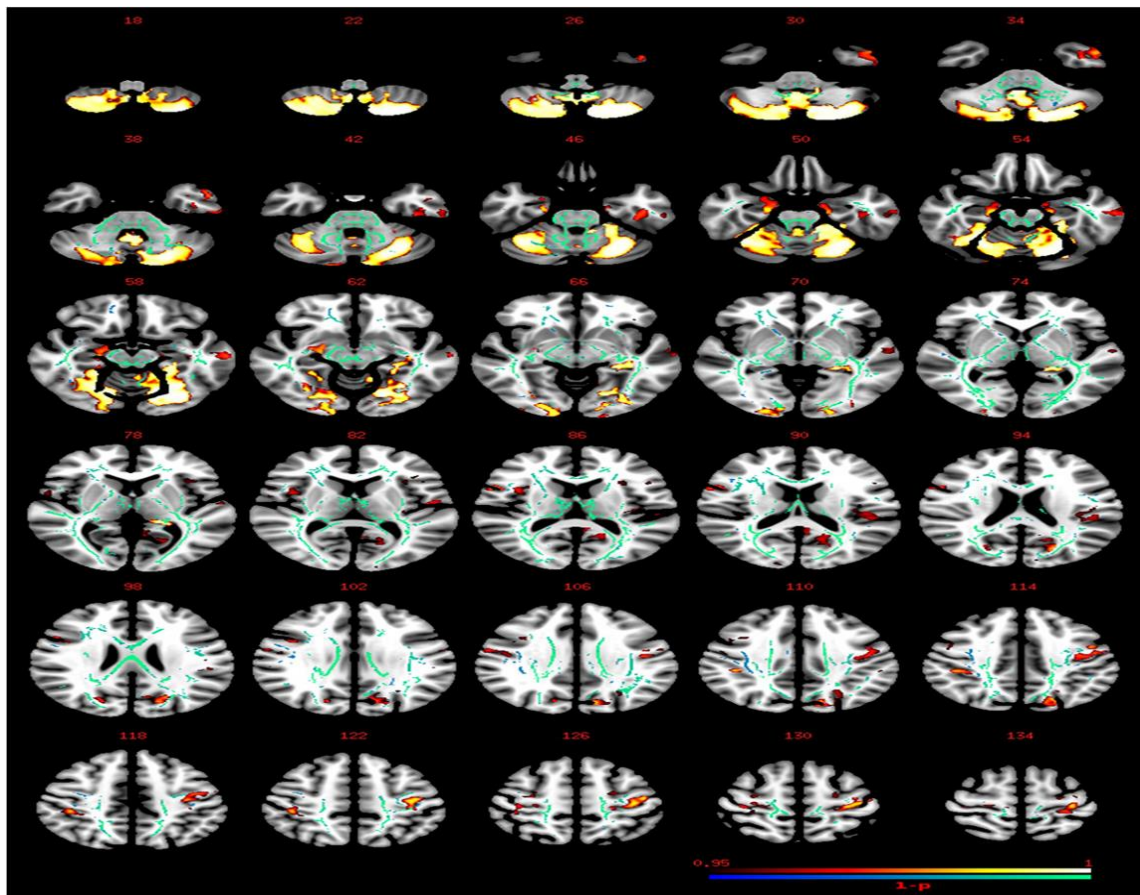
hallazgos en estudios previos post mortem y de neuroimagen, al igual que cambios en la corteza entorrinal (giro parahipocampal bilateral AB 28), en la corteza motora primaria (giro precentral bilateral AB 4), en el giro frontal inferior bilateral (AB 44), en la ínsula derecha (AB 13) y en la corteza occipital (precuneus, cuneus y giro occipital medio bilaterales AB 7, 18, 19 y 31). El análisis también detectó cambios volumétricos reportados por primera vez en la corteza frontal (giros superior, medial e inferior AB 6 derecha, 9 bilateral y 13 bilateral) y parietal (giro postcentral bilateral y lóbulo parietal inferior derecho AB 2, 3 y 40); así como también en el claustró izquierdo.

Las regiones corticales cerebelosas y cerebrales con degeneración significativa pueden observarse en la Figura 1.



*Figura 1:* Regiones corticales correspondientes a la degeneración significativa en el volumen de materia gris en pacientes con AEC 7 comparada con un grupo control utilizando la técnica morfometría basada en voxeles (rojo-amarillo, umbral determinado con  $p < 0.05$  corregido). Presentación por convención radiológica. Tomado de Alcauter et al. (2011).

Con respecto a los cambios en materia blanca, el análisis de los autores mostró disminución en la anisotropía fraccional correspondiente a la pérdida de fibras mielinizadas en el cerebelo, cuerpo calloso, cápsula del núcleo rojo, nervio oculomotor, lemniscos laterales, tracto trigeminal mesencefálico, nervio abducens, fibras pontocerebelosas, fascículo grácil y cunieforme, así como en tractos espinocerebelosos y del mesencefalo. Adicionalmente se reportó la disminución de fibras mielinizadas en regiones no previamente identificadas, como la cápsula interna anterior, en las radiaciones ópticas y la materia blanca temporal, occipital y frontal (Figura 2).



*Figura 2:* Secciones axiales mostrando áreas con disminución significativa de la anisotropía fraccional (azul-verde con un umbral de  $p < 0.05$  corregido) en pacientes con AEC 7 comparados con controles. En color rojo-amarillo se muestran áreas con disminución significativa de materia gris. Presentación por convención radiológica. Tomado de Alcauter et al. (2011).

Es importante destacar que la degeneración cerebelosa típicamente descrita en los pacientes con AEC 7 es coincidente con los signos motores atáxicos; sin embargo, los hallazgos de degeneración en extensas zonas corticales podrían asociarse a un espectro de síntomas aun descritos escasamente, en particular en lo que respecta a la esfera cognitiva.

Además de los análisis de volumetría e imágenes por tensión de difusión, diferentes trabajos han utilizados técnicas de resonancia magnética funcional en estado de reposo con el objetivo de analizar los efectos de la AEC7 sobre patrones de conectividad funcional (Hernandez-Castillo, Galvez, Morgado-Valle y Fernandez-Ruiz, 2014; Hernandez-Castillo et al., 2013). Los resultados han demostrado cambios anormales en la sincronía entre regiones degeneradas y no degeneradas, lo cual ha abierto la discusión a si la anomalía en las interacciones funcionales son resultado de la degeneración neuronal o a la inversa, ya que autores como Zhou, Gennatas, Kramer, Miller y Seeley (2012) han propuesto que patrones anormales en la conectividad pueden anteceder a la degeneración estructural.

Hernandez-Castillo et al. (2013), describieron por primera vez anomalías en la interacción funcional (hipo e hiperconectividad) entre regiones con atrofia significativa de materia gris y el cerebelo, las cuales se asociaron con la severidad de la mutación genética en pacientes con AEC 7.

En el estudio de Hernandez-Castillo et al. (2013), los hallazgos referentes a la hipoconectividad se centran en la reducción de la conectividad funcional de redes cerebelosas-frontales y visuo-motoras. La interrupción del flujo de información entre áreas visuales y motoras se deduce a partir de la reducción de conectividad funcional entre el giro lingual izquierdo/cuña izquierda y el giro bilateral pre y postcentral. Adicionalmente, se reportaron deficiencias asociadas a la conectividad parietal y del giro frontal inferior. En cuanto al cerebelo, los hallazgos más importantes mostraron la disminución de conectividad del lóbulo anterior derecho con el giro frontal superior y medio, así como con el giro parahipocampal izquierdo.

Respecto al incremento de conectividad funcional entre regiones con atrofia, los hallazgos de este estudio reportaron aumento en la conectividad entre el cerebelo y el giro lingual derecho, así como entre el cerebelo y el giro occipital

inferior y medio, siendo regiones con importante pérdida de materia gris. Estos resultados se han interpretado como un reflejo de mecanismos compensatorios, ya que el incremento de conectividad funcional podría permitir que regiones del cerebro estructuralmente atrofiadas permanecieran funcionales (Rytsar, Fornari, Frackowiak, Ghika y Knyazeva, 2011; Liang, Wang, Yang, Jia y Li, 2011; Qiu et al, 2010). Con base en esta postura, Hernandez-Castillo et al. (2013) interpretaron que el incremento de conectividad del cerebelo con el precuneus y cortezas parietales, así como entre el cerebelo y el hipocampo, responde a un despliegue de mecanismos compensatorios para la integración sensorial, la memoria espacial y la coordinación visuo-motora.

Adicionalmente, el análisis de regiones no degeneradas demuestra que los cambios en la conectividad funcional también se extienden a cortezas no atrofiadas incluyendo hipoconectividad entre el cerebelo y cortezas frontales propias de la red fronto-cerebelosa e hiperconectividad entre cortezas temporales, incluyendo el giro temporal superior, medio e inferior con regiones como el hipocampo, el giro occipital y el giro frontal inferior (Hernandez-Castillo et al., 2014).

En cuanto a los hallazgos electrofisiológicos, autores como Rüb et al. (2013) y Velazquez-Perez et al. (2015) coinciden en que la AEC 7 se acompaña de cambios anómalos en los potenciales evocados visuales, con una mayor latencia del componente P100; sin embargo, mientras que el primer grupo de autores discute que la conducción nerviosa periférica permanece indemne, Salas-Vargas et al. (2015) caracterizan a la enfermedad con prolongaciones significativas en las latencias de la conducción nerviosa y disminución de la amplitud en los potenciales sensoriales. A su vez, Velazquez-Perez et al. (2015) describieron una disminución significativa de la amplitud, latencia y velocidad de conducción del nervio peroneo, así como cambios en las amplitudes sensoriales para la conducción de los nervios mediano y sural, y prolongaciones anómalas de las respuestas en los potenciales somatosensoriales evocados en el nervio tibial.

### 2.3 Caracterización neuropsicológica preliminar

A diferencia de los cambios neuropatológicos, los cambios cognitivos secundarios a la AEC 7 han sido pobremente descritos, contando a la fecha con sólo un estudio de muestra amplia en el que se realizó un tamizaje del funcionamiento ejecutivo, y dos estudios más que exploraron una mayor diversidad de dominios cognitivos, pero que se limitaron a la caracterización de los mismos 3 pacientes de forma transversal y longitudinal respectivamente. Debido a la fase incipiente en la caracterización cognitiva, a continuación se presenta un resumen de los hallazgos que han contribuido a conocer el perfil neuropsicológico de pacientes con AEC 7.

#### *Caracterización preliminar de la cognición y la cognición social en la ataxia espinocerebelosa tipo 1, 2 y 7*

En este estudio de Sokolovsky, Coop, Hunta, Guintib y Cippolotia (2010) se realizó la primera exploración de diversos dominios cognitivos en pacientes con AEC 7, contando para ello con una muestra de 3 pacientes de severidad heterogénea, en los que además se exploraron habilidades de procesamiento emocional y teoría de la mente. Se encontraron deficiencias en la memoria de reconocimiento visual en uno de los pacientes y bajas puntuaciones en 2 pacientes en las pruebas de razonamiento abstracto no verbal (errores causados por imposibilidades motoras que interferían con la manipulación del material, aumentando las latencias de las ejecuciones), así como en pruebas de funcionamiento ejecutivo asociadas a fluidez verbal fonológica (prueba FAS) e inhibición cognitiva (Stroop y la prueba de Finalización de Oraciones de Hayling para control verbal inhibitorio). En cuanto a la cognición social, uno de los pacientes mostró dificultades para el reconocimiento de emociones de felicidad y tristeza expresadas en rostros, mientras que otro tuvo dificultades con la vergüenza. No se encontraron alteraciones en cuanto a la interpretación de estados mentales de terceros plasmados en una narrativa.



Los resultados de este estudio no son concluyentes y representan una primera aproximación a la cognición en la AEC7. Los autores sugieren que las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo se relacionan a la degeneración de las vías fronto-ponto-cerebelosas, mientras que el procesamiento emocional podría estar vinculado a alteraciones en las conexiones entre el cerebelo y el sistema límbico. No obstante, esta investigación carece de estudios de neuroimagen que den sustento a estas hipótesis, y se reconoce que la amplia diversidad de regiones degeneradas en la corteza cerebral podría contribuir directamente a los signos observados. En este estudio no se reportan comentarios ni asociaciones de los cambios cognitivos con la carga de la mutación genética ni con la severidad de los síntomas motores.

*Investigación longitudinal de la cognición y el progreso de la enfermedad en la ataxia espinocerebelosa tipo 7*

El trabajo de Moriarty, Cook, Hunt, Adams, Cipolotti y Giunti (2016) es un seguimiento longitudinal al primer estudio de Sokolovsky et al. (2010) citado anteriormente. El estudio consistió en la revaloración de los mismos dominios cognitivos explorados en el artículo original, además del rubro de teoría de la mente. Los 3 pacientes con AEC7 accedieron a participar nuevamente en el estudio en un promedio inter-evaluación de 7.5 años, encontrando un claro empeoramiento tanto en los signos motores cerebelosos y no cerebelosos, como en las dificultades vinculadas al funcionamiento ejecutivo (excepto en un participante que puntuó más alto en la prueba de Hayling), velocidad de procesamiento, atención y memoria de reconocimiento visual (particularmente de caras). En cuanto a teoría de la mente, que se encontraba indemne en el primer estudio realizado, uno de los pacientes mostró puntuaciones por debajo de lo esperado.

Al igual que el estudio anterior, esta investigación se considera preliminar debido a que representa el primer seguimiento longitudinal a los cambios cognitivos y clínicos en una muestra pequeña de pacientes con AEC 7. Los autores concluyeron que los pacientes con AEC 7 se encontraron afectados en los dominios

de atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento, tanto en la línea base como en el seguimiento a 7 años, haciendo el acotamiento de que las alteraciones en la atención y la velocidad de procesamiento solo corresponden a la modalidad visual y no a la verbal. De la misma forma se concluyó que las tareas de memoria visual, funciones viso-espaciales y teoría de la mente presentan un declive con el progreso de la enfermedad.

Aunque en esta ocasión los autores reportaron cuantificaciones de la atrofia del encéfalo basadas en imágenes por resonancia magnética estructural y datos del tamaño de la repetición de CAG, éstos no fueron utilizados para asociarlos con los hallazgos referentes al declive cognitivo, y tampoco fue posible explicar el grado de asociación entre el deterioro motor y cognitivo. Finalmente, es importante destacar que los hallazgos indican que la modalidad visual es la más afectada en cuanto a velocidad de procesamiento, atención y memoria. Es importante considerar que cuando se expuso a los pacientes a tareas visuales para su evaluación neuropsicológica, no se consideró el deterioro visual progresivo y las afectaciones oculomotoras por las que cursan estos pacientes, lo que puede sesgar los resultados, incluso en el funcionamiento ejecutivo, al integrar pruebas de naturaleza visual en la evaluación.

#### *Estudio clínico y genético exhaustivo en una extensa población mexicana con ataxia espinocerebelosa tipo 7*

A la fecha, el estudio publicado más amplio en cuanto a tamaño de la muestra, que incluye aspectos cognitivos en la AEC 7, es el de Velázquez-Pérez et al. (2015). En este trabajo se evaluaron a 50 pacientes con diagnóstico molecular de AEC 7 utilizando la prueba INECO (Instituto de Neurología Cognitiva) *Frontal Screening* para el tamizaje de funciones fronto-ejecutivas, que incluye los subdominios de inhibición de respuesta, cambio de set, abstracción y memoria de trabajo verbal y visual. Se correlacionó la puntuación total del INECO *Frontal Screening* con el número de repeticiones de CAG, edad del paciente, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad y el grado de deterioro motor

cerebeloso y extracerebeloso. Los hallazgos reportados incluyeron un puntaje total deficitario en la prueba, así como correlaciones negativas entre la puntuación de esta y la edad del paciente, duración de la enfermedad, y el deterioro motor cerebeloso y extracerebeloso; sin embargo, no existieron correlaciones con la edad de inicio de la enfermedad o el número de repeticiones de CAG.

Los hallazgos reportados por este trabajo representan el primer antecedente que evalúa algún aspecto cognitivo en una muestra grande de pacientes con AEC 7, no obstante, el análisis cubre solamente aspectos asociados a ciertos componentes de las funciones ejecutivas, manteniendo la interrogante respecto a otros procesos cognitivos como la memoria. Los autores concluyen que el deterioro motor y cognitivo progresan juntos; y discuten la posible relación entre la degeneración de conexiones fronto-ponto-cerebelosas y las alteraciones ejecutivas; sin embargo, no se cuenta con el respaldo de estudios de neuroimagen que confirmen esta asociación. Es importante señalar que al ofrecer puntuaciones totales del INECO *Frontal Screening* no se realizó un análisis específico de cuáles fueron los componentes del funcionamiento ejecutivo principalmente afectados, y cuáles se encontraron indemnes. Finalmente, en esta investigación se expuso a los pacientes a pruebas con requerimientos visuales sin considerar la influencia de las deficiencias en la visión asociadas al cuadro clínico.

### **3. Método**

#### **3.1 Planteamiento del problema**

Las características clínicas y la atrofia cerebral asociadas a la AEC 7 han sido descritas en diversos estudios implementando una variedad de técnicas e instrumentos, permitiendo con ello un acercamiento parcial al cuadro clínico de poblaciones que cursan por este incapacitante trastorno. En contraste, la caracterización del perfil cognitivo de estos pacientes se encuentra aún en un estadio inicial contando con investigaciones limitadas, ya sea por el tamaño de la muestra o bien por la poca diversificación de los dominios cognitivos explorados, cuyo estudio se ve obstaculizado por los severos problemas visuales que acompañan a esta enfermedad. En las tres publicaciones existentes a la fecha prevalece la carencia de información respecto a la relación entre la atrofia cerebral y las deficiencias cognitivas y motoras.

La falta de estudios que incluyan la exploración de aspectos cognitivos asociados a las deficiencias motoras, cambios neurodegenerativos y perfiles genéticos propios de la AEC 7, han limitado el conocimiento integral de este trastorno y la posibilidad de disociar la manifestación de los síntomas motores y los cambios cognitivos conocidos de forma parcial e incipiente. Lo anterior ocasiona un rezago importante en la caracterización de la enfermedad basada en el conocimiento integrado de dominios motores, cognitivos y genéticos; así como un desconocimiento de las necesidades de atención clínica de estos pacientes.

El presente estudio pretende aportar datos a la caracterización cognitiva de la AEC 7 y su correlación con los cambios estructurales secundarios al proceso neurodegenerativo, esto a través de la aplicación de pruebas neuropsicológicas de naturaleza auditivo-verbal que permitan superar la interferencia causada por los severos problemas visuales y motores de los pacientes, correlacionando los resultados con la cuantificación de repeticiones del trinucleótido CAG y medidas propias del deterioro motor.

## 3.2 Objetivos

### *General*

Describir el desempeño en pruebas neuropsicológicas de naturaleza auditivo-verbal de cribado, memoria y fluidez verbal en pacientes pertenecientes a una población mexicana que exhibe alta prevalencia de AEC 7, contrastando su desempeño con un grupo control homologado, y analizar su relación con el volumen de materia gris, la severidad de los síntomas motores cerebelosos y la carga de mutación genética.

### *Específicos*

- a) Describir el desempeño de pacientes con AEC 7 en una prueba cognitiva de cribado.
- b) Describir el desempeño de pacientes con AEC 7 en una tarea de memoria auditivo-verbal.
- c) Describir el desempeño de pacientes con AEC 7 en una tarea de fluidez verbal semántica.
- d) Describir el desempeño de pacientes con AEC 7 en una tarea de fluidez verbal fonológica.
- e) Cuantificar la severidad de la ataxia en pacientes con AEC 7 a través de una escala de síntomas motores cerebelosos.
- f) Correlacionar la severidad de la ataxia motora con las puntuaciones cognitivas deficientes en pacientes con AEC 7.
- g) Correlacionar la severidad de la ataxia motora y el deterioro cognitivo con la longitud de repetición del trinucleótido CAG, la edad de inicio y la duración de la enfermedad en pacientes con AEC 7.
- h) Explorar la relación del volumen de materia gris cerebral y cerebeloso con la severidad de la ataxia motora en pacientes con AEC 7.
- i) Explorar la relación del volumen de materia gris cerebral y cerebelosa con el deterioro cognitivo en pacientes con AEC 7.
- j) Analizar la influencia de la expansión repetida del trinucleótido CAG sobre la edad de inicio y la severidad de la enfermedad en pacientes con AEC 7.

### 3.3 Hipótesis

- a) Los pacientes con AEC 7 mostrarán un desempeño deficiente en una prueba cognitiva de cribado.
- b) Los pacientes con AEC 7 mostrarán un desempeño deficiente en una tarea de memoria auditivo-verbal.
- c) Los pacientes con AEC 7 mostrarán un desempeño deficiente en una tarea de fluidez verbal semántica.
- d) Los pacientes con AEC 7 mostrarán un desempeño deficiente en una tarea de fluidez verbal fonológica.
- e) Los pacientes con AEC 7 mostrarán manifestaciones de deficiencias motoras asociadas a la ataxia cerebelosa.
- f) La severidad de los síntomas motores atáxicos y de los síntomas cognitivos serán independientes en los pacientes con AEC 7.
- g) La severidad de la ataxia motora y el deterioro cognitivo en pacientes con AEC 7 se asociarán positivamente con el número de repeticiones de CAG, pero no mostrarán relación con la edad de inicio y la duración de la enfermedad.
- h) La severidad de la ataxia motora estará asociada con el volumen de materia gris del llamado “cerebelo sensoriomotor” que incluye el lóbulo anterior y el lóbulo VIII A/B.
- i) Las puntuaciones cognitivas deficientes estarán asociadas con el volumen de materia gris de cortezas anteriores y posteriores de asociación, así como con el lóbulo posterior del cerebelo.
- j) Los pacientes con un mayor número de repeticiones de CAG presentarán manifestaciones prematuras de los síntomas motores cerebelosos y mayor severidad de los mismos en congruencia con el fenómeno de anticipación.

### 3.4 Diseño

Diseño no experimental transversal de alcance correlacional-causal.

### 3.5 Variables

*Organísmica:* Cualidad de poseer la mutación específica para la manifestación de la AEC 7. Cabe resaltar que al tratarse de un estudio no experimental el investigador no posee control sobre la manipulación de la variable independiente, la cual solo se manifiesta como presente o ausente, y es responsable de la agrupación natural de los participantes.

*Dependientes:* Puntajes derivados del desempeño en pruebas neuropsicológicas de memoria auditivo-verbal y fluidez; así como las puntuaciones de la Escala SARA y la prueba PATA (indicadores de la severidad de los síntomas motores cerebelosos).

### 3.6 Participantes

Se trató de un muestreo no probabilístico discrecional y por bola de nieve. Participaron un total de 63 personas hablantes nativas del español provenientes de las comunidades de Tlaltetela, Tuzamapan, Coatepec, Cosautlán, Limones, Alborada, Jilotepec, Apazapan y Xalapa, en Veracruz, México. En el grupo AEC 7 se incluyeron a 31 pacientes (12 mujeres) con manifestaciones de la enfermedad, la cual fue genéticamente confirmada mediante un diagnóstico molecular tal como es descrito por Grasser, Bressman, Dürr, Higgins, Klockgether y Myers (2003). El grupo control consistió en 32 voluntarios sanos (13 mujeres) homologados en edad, sexo y escolaridad con el grupo de pacientes, y sin relación genética con el mismo (Ver datos demográficos en la Tabla 2). Los procedimientos realizados en esta investigación fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México y se obtuvo el consentimiento informado de cada participante de acuerdo con la declaración de Helsinki.

### *Criterios de inclusión*

Grupo AEC 7: Contar con el diagnóstico molecular confirmado de AEC 7.

Grupo control: Poseer una puntuación mayor a 24 en el Mini-Mental (Folstein, Folstein y McHugh, 1975), durante la fase de pre-evaluación (Ver modificación de puntos de corte en el apartado de instrumentos).

Ambos grupos: Ser originarios y residentes de las comunidades rurales cercanas al centro de Veracruz, Tlaltetela, Tuzamapan, Coatepec, Cosautlán, Limones, Alborada, Jilotepec y Apazapan, o bien ser originarios de esas comunidades y haber trasladado su residencia a la ciudad de Xalapa. Estar de acuerdo con las condiciones especificadas en el consentimiento informado.

### *Criterios de exclusión*

Grupo AEC 7: Poseer ataxias secundarias a alcoholismo, enfermedades inflamatorias o autoinmunes, enfermedades vasculares, neoplasias, tratamiento farmacológico u otras causas no hereditarias. Cursar o haber cursado con enfermedades neurológicas adicionales a la AEC 7. Cursar con enfermedades psiquiátricas mayores.

Grupo control: Contar con antecedentes familiares de alguna forma de ataxia espinocerebelosa. Poseer historial de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Ambos grupos: Utilizar marcapasos o contar con implantes metálicos.

**Tabla 2**

*Características demográficas del grupo de pacientes con AEC 7 y el grupo control*

Años	Controles			Pacientes con AEC7		
	Media (D.E)	Mediana	Rango	Media (D.E)	Mediana	Rango
<b>Edad durante la evaluación</b>	40.63(14.08)	38.50	15-65	40.94(14.09)	38.00	16-66
<b>Escolaridad</b>	8.66(3.59)	9.00	1-17	7.05(4.11)	6.00	1-18
<b>Edad de inicio de los síntomas motores</b>				34.00(13.13)	28.50	12-57
<b>Tiempo de evolución del padecimiento</b>				7.42(4.74)	6.50	1-22

D.E=Desviación Estándar



### 3.6 Instrumentos de evaluación clínica y neuropsicológica

#### *Evaluación de los síntomas motores cerebelosos*

Se utilizó la Escala para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia (SARA por sus siglas en inglés) (Schmitz-Hubsch et al., 2006) con el objetivo de realizar una cuantificación del deterioro motor. Esta escala cuenta con 8 reactivos y tiene un puntaje total que va de 0 (sin ataxia) a 40 (la ataxia más severa). Las puntuaciones de los 8 reactivos dependen de la valoración realizada por un experto respecto a las siguientes maniobras (cuyo rango se menciona también a continuación): marcha (0-8 puntos), postura (0-6 puntos), sedestación (0-4 puntos), alteraciones del habla (0-6 puntos), seguimiento de un dedo (0-4 puntos), prueba dedo-nariz (0-4 puntos), movimientos alternos rápidos de la mano (0-4 puntos) y la prueba talón-rodilla (0-4 puntos). Para la actividad motora de las cuatro extremidades (reactivos 5 a 8) se realiza una evaluación del desempeño bilateral, y posteriormente el promedio de ambas extremidades es utilizado para calcular la puntuación final del reactivo. La puntuación total es un reflejo de la valoración de la dismetría del movimiento, la disartria, la ataxia troncal y la ataxia de las extremidades, incluyendo desórdenes del movimiento coordinado tanto en miembros superiores como inferiores.

La escala SARA es una medida confiable y válida de la severidad de la ataxia. Cuenta con una alta confiabilidad entre evaluadores (coeficiente interclase de 0.98), una alta confiabilidad test-retest (coeficiente interclase de 0.90) y una alta consistencia interna (alfa de Cronbach de 0.94). En poblaciones de pacientes con AEC sus puntuaciones incrementan de acuerdo al progreso de la enfermedad y tiene una alta correlación con el Índice Barthel de funcionalidad ( $r = -0.80$ ,  $p < 0.001$ ) (Schmitz-Hubsch et al., 2006).

#### *Evaluación de la velocidad de articulación*

Con el objetivo de cuantificar el impacto de la disartria en la velocidad de articulación del habla se implementó la prueba PATA (Friedman et al., 2010), la cual consiste en solicitar al participante la repetición de la palabra "PATA" con la mayor velocidad y claridad posibles durante 10 segundos. La prueba se realiza en dos

ocasiones, y para determinar la puntuación final se calcula el número promedio de “PATAs” pronunciadas por el participante de forma correcta.

#### *Evaluación del estado de ánimo depresivo*

Se implementó la versión en español de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D por sus siglas en inglés), la cual es una escala de tamizaje para detectar probables casos de depresión y consta de 20 reactivos basados en los criterios diagnósticos del DSMIV que evalúan el afecto depresivo, la falta de afecto positivo, los síntomas somáticos y las dificultades interpersonales experimentados durante el transcurso de la última semana. Los puntajes mayores a 16 son considerados clínicamente significativos. Esta escala ha sido validada en diferentes poblaciones mexicanas, en las que ha mostrado un alta consistencia interna ( $\alpha=0.81$ ), 100% de sensibilidad para puntos de corte  $>16$  y un análisis factorial en el que los factores de afecto depresivo, falta de energía/síntomas somáticos, relaciones interpersonales y afecto positivo explicaron el 49.10% de variación en los datos (Lara y Navarrete, 2012; González-Forteza et al., 2011; Salgado de Snyder y Maldonado, 1994).

#### *Evaluación cognitiva*

Se seleccionaron pruebas de naturaleza auditivo-verbal caracterizadas por una mínima dependencia del desempeño visual y motor:

##### Minimental State Examination Test (MMSE)

Se utilizó la versión en español de esta prueba de tamizaje dirigida a la detección de deterioro cognitivo la cual cuenta con una especificidad de .50 y sensibilidad de .73 para escolaridades de 0 a 4 años; especificidad de .86 y sensibilidad de .86 para escolaridades de 5 a 9 años; y especificidad de .87 y sensibilidad de .71 para escolaridades mayores a 10 años (Ostrosky-Solis, Lopez-Arango y Ardila, 2000). De acuerdo con los parámetros originales de Folstein, Folstein y McHugh (1975), la prueba consta de 11 preguntas que se distribuyen en

5 categorías: orientación espacio-tiempo, atención y memoria, seguimiento de órdenes, abstracción-lenguaje y percepción visoespacial. El puntaje máximo a alcanzar es de 30 y su aplicación no tiene límite de tiempo. En el caso de la presente investigación, la implementación de esta prueba se llevó a cabo siguiendo los parámetros originales; sin embargo, debido a la incapacidad visual reportada por todos los participantes del grupo AEC7, se eliminaron los reactivos 9 y 11 correspondientes a las categorías de seguimiento de instrucciones y percepción visoespacial respectivamente, los cuales requerían necesariamente de la vista para su evaluación. Con la omisión de estos dos reactivos el puntaje total final fue de 28. Un puntaje menor a 24 fue considerado clínicamente significativo.

#### Prueba de aprendizaje auditivo-verbal de Rey

La versión en español de la prueba de aprendizaje auditivo-verbal de Rey (RAVLT-S por sus siglas en inglés) (Miranda y Valencia, 1997) es una prueba neuropsicológica utilizada para evaluar el aprendizaje y la memoria auditivo-verbal. La prueba consiste en una lista de 15 sustantivos comunes (lista A) que son leídos al participante durante cinco ocasiones, y que debe evocar libremente entre cada ocasión (intentos A1, A2, A3, A4, A5). Posteriormente, se prosigue a leer una segunda lista distractora de 15 sustantivos (lista B) con evocación inmediata, seguida de la evocación libre e inesperada de la lista A, que se repite tras un intervalo de 20 minutos. Finalmente, la prueba concluye con una tarea de reconocimiento, donde el participante debe discriminar los sustantivos de la lista A, de una lista de palabras que incluyen sustantivos de la lista B y 14 sustantivos distractores.

Estudios de análisis factorial han demostrado que las medidas de aprendizaje del RAVLT (ensayo V, VI y reconocimiento) correlacionan significativamente (rangos entre 0.50 y 0.65) con otras medidas de aprendizaje; además de que cuenta con un alta confiabilidad test-retest (correlaciones entre 0.61 y 0.86 para los ensayos I al V y de 0.51 a 0.72 para el recuerdo diferido y la memoria de reconocimiento) (Lezak et al., 2012).

A partir del desempeño en esta prueba se calcularon los puntajes correspondientes a la tasa de aprendizaje (TDA), que se interpreta como la ganancia de ítems que hay a lo largo de 5 intentos; la interferencia proactiva (ITP), que hace referencia al grado en que los ítems aprendidos de la lista A perjudican el nuevo aprendizaje de la lista B; la interferencia retroactiva (ITR), que se entiende como el grado en que el nuevo aprendizaje de los ítems de la lista B perjudican el recuerdo de los ítems de la lista A; la tasa de olvido (TDO), que se interpreta como la pérdida de la información adquirida de la lista A posterior a 20 minutos; la memoria de reconocimiento (REC), que hace referencia al porcentaje de ítems que se logran identificar correctamente como familiares de entre un lista que contiene ítems familiares y no familiares; y finalmente las medidas de A1 (span de memoria inmediata) y B1 (recuerdo inmediato de la lista de interferencia) (Fernandes, Parreira, De Sena, Fuentes y Vinícius, 2007). La aplicación de esta prueba se realizó siguiendo los protocolos descritos en la literatura (Lezak, Howieson, Bliger, y Tranel, 2012).

En la Figura 3 se observa el algoritmo implementado para la aplicación del RAVLT con las consignas utilizadas con todos los participantes. En la Figura 4 se muestran las fórmulas utilizadas para calcular cada uno de los puntajes de la prueba, siguiendo la propuesta de Fernandes et al. (2007).

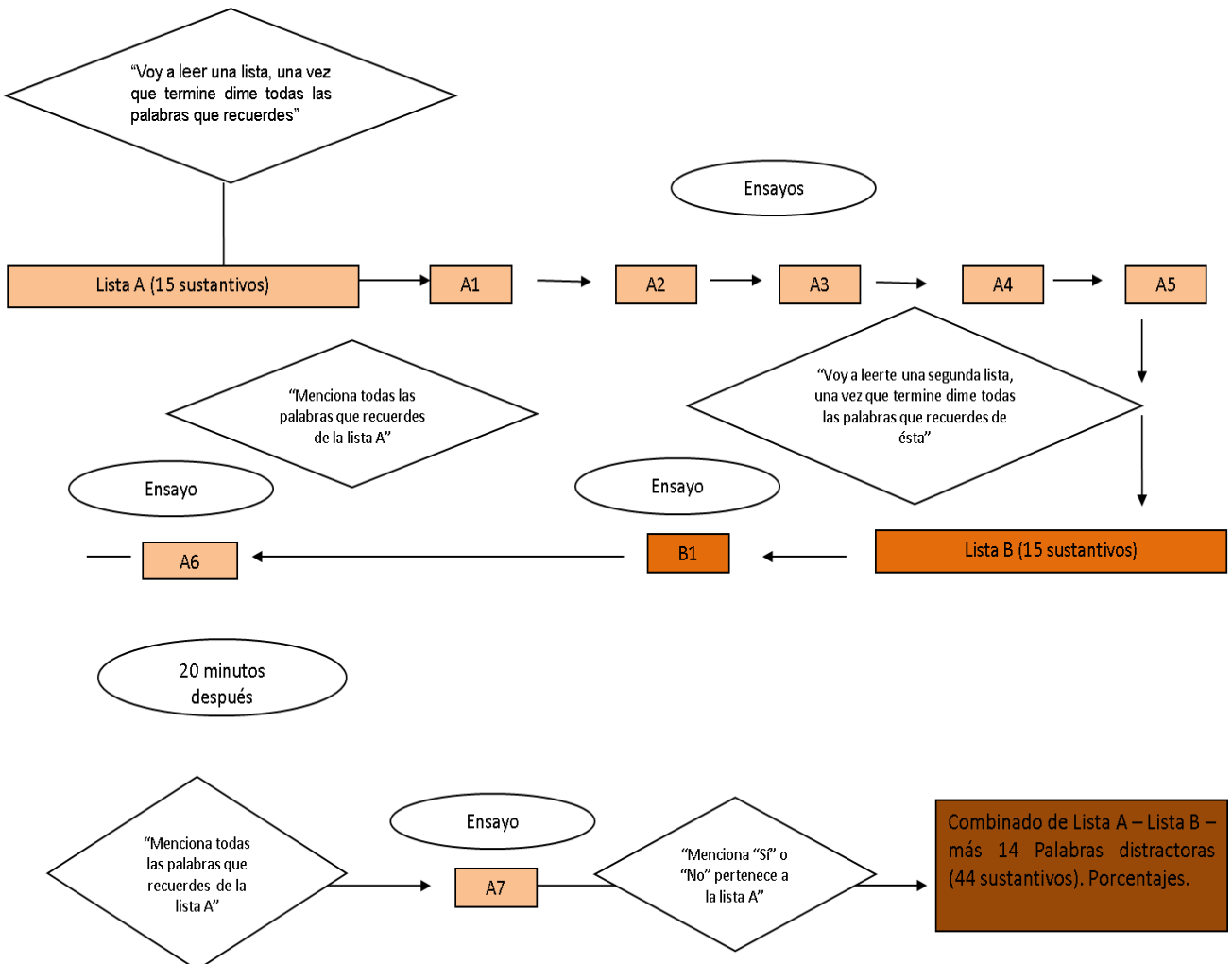


Figura 3: Algoritmo para la implementación de la prueba RAVLT-S.



Figura 4: Fórmulas utilizadas para calcular puntajes del RAVLT-S. TDA: Tasa de aprendizaje. ITP: Interferencia Proactiva. ITR: Interferencia Retroactiva. TDO: Tasa de olvido. REC: Memoria de Reconocimiento.

## Fluidez verbal semántica y fonológica

Para la fluidez fonológica se requiere que durante un minuto los participantes digan tantas palabras como les sea posible que comiencen con las letras P, M y R (tres ensayos diferentes e independientes), excluyendo nombres propios y palabras derivativas. Estas claves fonológicas han sido utilizadas en otras poblaciones clínicas mexicanas (Velázquez-Cardoso, Marosi-Holczberger, Rodríguez-Agudelo y Chávez-Oliveros, 2014), debido a que cuentan con una alta disponibilidad léxica en hispanohablantes (Marino y Alderete, 2009).

En el caso de la fluidez semántica se requiere que durante un minuto los participantes digan tantos animales como les sea posible. Para el análisis de ambas tareas se utilizó la adaptación al español (Villodre et al., 2006) del sistema de puntuación reportado previamente por Troyer, Moscovitch y Winocur (1997), ya que la estandarización en población mexicana solo incluye la calificación del total de palabras (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1999).

Con base en el mencionado sistema de puntuación se derivaron las siguientes mediciones:

1.- Total de palabras correctas: Suma de todas las palabras producidas en cada categoría dentro de un minuto, excluyendo errores (intrusiones fuera de la categoría requerida) y perseveraciones. En el caso de la fluidez semántica no se contabilizaron las variaciones de denominaciones intraespecie (ej. vaca/becerro), variaciones dentro de la misma especie (ej. pastor alemán, pastor inglés, chihuahueño, etc.), ni supraordinados (ej. pájaro, canario).

2.- Número de agrupaciones: Para la fluidez semántica se consideraron como grupos semánticos exitosos a 3 o más palabras sucesivas pertenecientes a la misma subcategoría (ej. animales de granja, animales domésticos, animales de la selva, etc.). Los parámetros para considerar las categorías y los miembros pertenecientes a ellas fueron tomados de la taxonomía propuesta por Troyer et al. (1997). En cuanto a la fluidez fonológica, se consideraron agrupaciones fonológicas exitosas a 3 o más palabras sucesivas que rimaran, comenzaran con las mismas dos letras o fueran homónimas.

3.-Tamaño medio de la agrupación: Se calculó mediante la suma total de todas las palabras agrupadas dividida entre el número total de agrupaciones, tanto en la fluidez semántica como en la fonológica.

4.- Número de saltos: Para la fluidez semántica y fonológica se consideró el número de transiciones entre palabras agrupadas, y entre palabras no agrupadas (palabras sueltas) y palabras agrupadas.

Tanto las tareas de fluidez verbal fonológica como de fluidez verbal semántica han sido ampliamente validadas en diferentes poblaciones clínicas-neuropsicológicas y cuentan con un alta sensibilidad y especificidad (Lezak et al., 2012).

Cabe mencionar que, con excepción del total de palabras en las tareas de fluidez verbal, los sistemas de puntuación para las pruebas cognitivas implementadas no cuentan con baremos para población mexicana por lo que se optó por la comparación con un grupo control.

### 3.7 Adquisición y análisis de las imágenes por Resonancia Magnética Estructural

De los 31 pacientes que fueron evaluados, 27 accedieron a participar en el estudio de Resonancia Magnética. Todas las imágenes fueron adquiridas en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Juan Ramón de la Fuente” utilizando un escáner de resonancia magnética Achieva 3.0-T (Phillips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands). La adquisición consistió en una secuencia Fast Field-Echo 3-D T1, con TR/TE de 8/3.7 ms, FOV de 256 x 256 mm; y una matriz de adquisición y reconstrucción de 256 x 256, resultando en una resolución isométrica de 1 x 1 x 1 mm.

La reconstrucción de la superficie cortical cerebral y la segmentación volumétrica se realizaron con la suite de análisis de imágenes FreeSurfer 5.3.0 (Fischl et al., 2004). El procedimiento es totalmente automatizado e incluye varios pasos, entre ellos: segmentación de la sustancia blanca, *teselado* de la unión de la materia gris y blanca, inflación de los patrones teselados de la superficie plegada y corrección automática de los defectos topológicos en el colector resultante. La superficie resultante se utilizó como punto de partida para un algoritmo de superficie

deformable diseñado para encontrar las superficies gris/blanco y pial con precisión submilimétrica. Para cada participante, el volumen de la cinta cortical se calculó sobre una rejilla uniforme. Las superficies resultantes se correlacionaron con el promedio de la superficie inflada que alineaba de forma óptima las características de surcos y giros de cada participante, permitiendo así la visualización de datos a través de toda la superficie cortical sin que los datos se obscurecieran por plegamiento cortical. Para cada región identificada se extrajeron datos individuales para calcular la correlación entre el volumen cortical en mm<sup>3</sup> y las puntuaciones cognitivas que mostraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles, así como con las puntuaciones referentes al deterioro motor. Se estableció un umbral de  $p < 0.005$  para los mapas paramétricos, reduciendo el umbral para mantener un nivel de certidumbre aceptable.

El volumen de materia gris de los diferentes lóbulos del cerebelo fue obtenido utilizando la herramienta CERES (CEREbellum Segmentation) del sistema automatizado de Volumetría volBrain (<http://volbrain.upv.es>). La segmentación de los lóbulos se basa en una adaptación del método llamado *Optimized Patch Match Label Fusion* (OPAL) (Ta et al., 2014; Giraud et al., 2015), el cual consiste en una segmentación basada en parches multi-atlas (Rousseau et al., 2011) con una técnica de fusión de etiqueta no local que produce segmentaciones rápidas y precisas usando una biblioteca de casos segmentados manualmente, los cuales fueron desarrollados originalmente para el hipocampo. La adaptación para la anatomía del cerebelo utiliza una biblioteca de casos no linealmente registrados, agregando además pasos al post-procesamiento, ofreciendo una herramienta eficiente de segmentación automatizada (Romero, et al., 2016). El volumen obtenido para cada segmento se calculó en cm<sup>3</sup> considerando para el análisis los valores relativos medidos en relación al volumen intracraneal total, los cuales se correlacionaron con las puntuaciones cognitivas que mostraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles, así como con las puntuaciones referentes al deterioro motor.



### 3.9 Procedimiento

La aplicación de los instrumentos de evaluación se realizó de manera individualizada acudiendo a la residencia de los pacientes y los controles. Posterior al primer contacto con los participantes, se acordó una cita en sus domicilios reservando un espacio tranquilo y acorde a las necesidades de la evaluación. La primera sesión de acercamiento fue utilizada para explicar a los participantes el objetivo de la investigación; leyéndoles además el formato de consentimiento informado, y en caso de estar de acuerdo se les pidió que lo firmaran ellos y un familiar como testigo. Todos los instrumentos de evaluación descritos anteriormente fueron aplicados a todos los participantes, con excepción del instrumento SARA que fue aplicado únicamente al grupo de pacientes.

Las sesiones de evaluación tuvieron una duración máxima de una hora y se acudió hasta en 2 ocasiones al domicilio de los participantes para completar el protocolo, habiendo una variabilidad en el número de sesiones por factores fuera de control experimental (condiciones de vida de cada individuo, dinámica del hogar, grados de fatiga diferenciales entre cada participante, etc.). En el caso de los controles se realizó una fase de pre-evaluación consistente en la aplicación del Mini-Mental para determinar si cumplían o no el criterio de exclusión para ser apartados de la muestra (situación que no se presentó).

Para el estudio de resonancia magnética se acordaron viajes en grupo a la Ciudad de México, cubriendo los gastos de traslado y hospedaje de los pacientes y un familiar. La obtención de las imágenes varió un par de meses posterior a la evaluación, y en algunos casos un par de meses previo a ella (en aquellos pacientes que ya habían sido invitados a participar previamente en el estudio de imagen). El diagnóstico genético fue obtenido antes de la realización de este trabajo como parte de un protocolo de investigación previo, brindando en ese momento el consejo genético pertinente.

De todas las pruebas se obtuvieron registros adecuados para su posterior cuantificación. Cabe destacar que las maniobras del instrumento SARA fueron ejecutadas por una persona entrenada, y videograbadas con consentimiento de los pacientes y sus familiares para poder obtener posteriormente una calificación

confiable por parte de un neurólogo, con excepción de los casos que fueron evaluados directamente por el especialista durante el viaje de los pacientes a la Ciudad de México. De la prueba PATA se obtuvieron registros permanentes mediante una audiograbación, la cual fue analizada con el software de audio de plataforma cruzada para grabación y edición multipista “Audacity®”, esto con el objetivo de ralentizar la frecuencia del sonido y conseguir un conteo confiable.

Los resultados de esta investigación fueron explicados de manera informal a los pacientes y sus familiares; sin embargo no se entregó un reporte neuropsicológico por escrito debido a que el protocolo no perseguía fines diagnósticos.

### 3.10 Análisis estadístico

Como un primer paso para el análisis estadístico se utilizó la prueba Shapiro-Wilks para contrastar la normalidad del conjunto de datos obtenidos de las pruebas de fluidez verbal, RAVLT-S, PATA, SARA, repeticiones de CAG, datos demográficos y la cuantificación del volumen de corteza cerebral y cerebelosa.

Las comparaciones estadísticas entre controles y pacientes referentes a la edad, escolaridad, puntuaciones en el RAVLT-S, la prueba PATA, CES-D y Mini-Mental se realizaron mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes o la prueba *U* de Mann-Whitney (ambas bilaterales), según fuera apropiado. El tamaño del efecto fue calculado mediante la *d* de Cohen para las pruebas paramétricas y el coeficiente *r* para las no paramétricas. Para la comparación de las puntuaciones en la fluidez verbal entre pacientes y controles se utilizaron ANCOVAs separadas con el puntaje de la prueba PATA implementado como covariable, esto con el objetivo de reducir la influencia que los déficits articulatorios tuvieran sobre el análisis de la fluidez verbal. El tamaño del efecto fue calculado mediante *eta* cuadrado. Los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman se utilizaron para realizar el análisis de asociación entre las puntuaciones de SARA, el número de repeticiones de CAG, la edad de inicio de la enfermedad y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas.

Para la correlación entre las medidas del desempeño motor y cognitivo con el volumen de materia gris de cada paciente se utilizó un análisis de correlaciones parciales, incluyendo a la edad en el control de la correlación, debido a que estudios previos han descrito una asociación entre la edad y cambios en la corteza cerebral (Salat et al., 2004; Raz ,1997).

Las correlaciones y las diferencias entre los grupos fueron consideradas significativas cuando  $p < 0.05$  posterior a una corrección FDR utilizando un valor de  $q = 0.01$ . Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versión 15.0)

## 4. Resultados

### 4.1 Datos clínicos y demográficos

Los pacientes y los controles se encontraron homologados en lo que respecta al sexo, edad ( $t=0.087$ ,  $p=0.977$ ), educación ( $t=-1.655$ ,  $p=0.103$ ) y ánimo depresivo (CES-D) ( $U=387.00$ ,  $p=0.132$ ). En cuanto al CES-D, se encontró la presencia de participantes con rasgos depresivos clínicamente significativos en ambos grupos (4 en el grupo de pacientes con AEC 7 y 2 en el grupo de controles), identificados por haber obtenido puntuaciones mayores a 16. Todos los participantes puntuaron igual o mayor a 24 en el *Mini Mental State Examination Test*, lo que en el caso de los controles implicó que ninguno fuera excluido del estudio; sin embargo, al comparar los grupos se encontró que los pacientes con AEC 7 tuvieron puntuaciones significativamente más bajas respecto al grupo control (Tabla 3).

**Tabla 3**

*Características clínicas del grupo control y el grupo de pacientes con AEC 7*

	Controles		Pacientes con AEC 7		Estadístico <i>U</i>	Valor <i>p</i>
	Media (D.E)	Mediana	Media (D.E)	Mediana		
<b>Puntuación en SARA</b>			15.15 (5.74)	14.00		
<b>Número de repeticiones de CAG</b>			46.32 (6.16)	45.50		
<b>Mini Mental State Examination Test</b>	26.81 (1.31)	27.00	25.90 (1.70)	26.00	335.00	<b>0.023*</b>
<b>Ánimo depresivo (CES-D)</b>	6.78 (4.49)	5.50	10.06 (8.48)	8.00	387.00	0.132

D.E=Desviación Estándar. Los valores significativos de  $p$  se resaltan en negritas\*

El rango de puntuaciones de SARA fue de 1 a 28. La puntuación de 1 perteneció a un paciente en fase insidiosa en cuanto a la sintomatología motora. Aunque todos los pacientes contaron con un diagnóstico genético, no fue posible obtener el dato exacto de repeticiones de CAG en 9 de los 31 casos debido a que la información no fue facilitada por la instancia responsable del diagnóstico.

Tomando en consideración los 9 datos faltantes, el rango de repeticiones de CAG fue desde 39 hasta 61.

En cuanto a la procedencia, se reclutaron un mayor número de pacientes originarios de la comunidad de Tlaltetela, siendo este el primer nicho identificado con una población que presentaba alta incidencia de la enfermedad, aunque en un segundo momento se localizaron a pacientes con residencia en la comunidad de Tuzamapan, cercana a Tlaltetela, y perteneciente al mismo municipio. De forma más aislada se captaron pacientes provenientes de las comunidades de Coatepec, Cosautlán y Limones localizadas también en la zona centro de Veracruz. A pesar de tratarse de familias diferentes, se presupone que la presencia de la misma mutación en estas comunidades refiere a un efecto fundador que determina una alta incidencia de la enfermedad en la región central del estado de Veracruz. Los controles en su mayoría fueron procedentes de Apazapan, Alborada y Jilotepec, comunidades cultural y geográficamente cercanas a las anteriores, pero que no han presentado registro de la enfermedad. Adicionalmente, se captaron participantes del grupo control en la ciudad de Xalapa. Los controles procedentes de Tuzamapan y Tlaltetela se limitaron a cónyuges o familiares políticos de los pacientes que no contaban con ningún antecedente familiar de la enfermedad. La distribución descrita anteriormente se expone en la Figura 5.

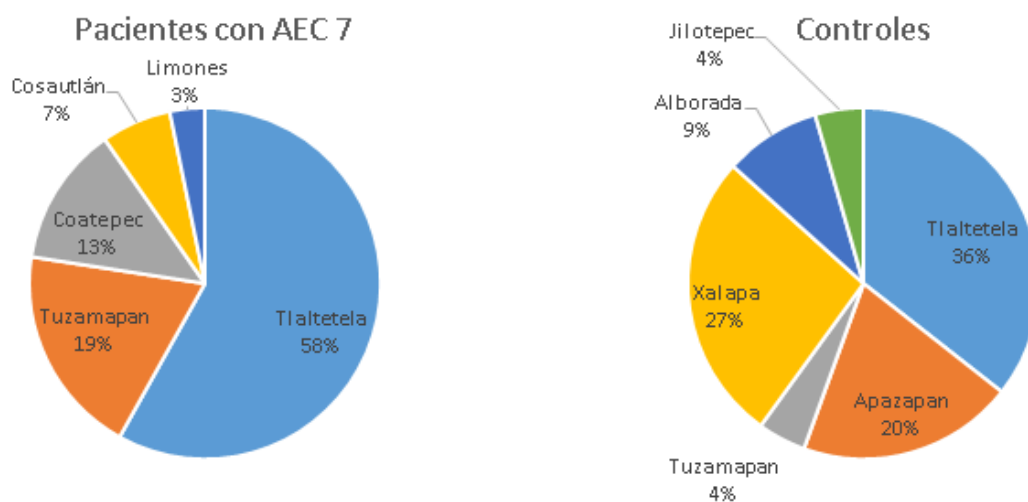


Figura 5: Distribución porcentual de la procedencia de los participantes.

## 4.2 Datos neuropsicológicos

Los resultados en el RAVLT-S no mostraron diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta al span de memoria inmediata (A1), la interferencia retroactiva y la tasa de olvido; sin embargo, las puntuaciones referentes a la tasa de aprendizaje, interferencia proactiva, recuerdo inmediato de la lista de interferencia y memoria de reconocimiento presentaron diferencias significativas, las cuales (con excepción de la memoria de reconocimiento) sobrevivieron a la corrección FDR (Tabla 4).

**Tabla 4**

*Análisis comparativo respecto a los componentes de RAVLT-S y la prueba PATA entre controles y pacientes con AEC 7*

	Controles		Pacientes con AEC7		Valor <i>p</i> no corregido	Valor <i>p</i> corregido ( <i>q</i> =0.01)	Estadístico <i>t</i>	Estadístico <i>U</i>	Tamaño del efecto
	Media (D.E)	Mediana	Media (D.E)	Mediana					
<b>RAVLT-S</b>									
Span de memoria inmediata (A1)	5.09(1.67)	5.00	5.45(1.89)	6.00	0.422	NS	-----	438.50	<i>r</i> =-0.10
Recuerdo inmediato de la lista de interferencia (B1)	4.69(1.61)	5.00	3.64(1.78)	3.00	<b>0.018*</b>	<b>.0313*</b>	-2.435	-----	<i>d</i> =0.62
Tasa de aprendizaje	18.09(7.80)	18.00	13.00(6.53)	12.00	<b>0.007*</b>	<b>0.0125*</b>	-2.806		<i>d</i> =0.71
Interferencia proactiva	1.01(0.48)	0.93	0.69(0.38)	0.75	<b>0.009*</b>	<b>0.0188*</b>	-----	306.00	<i>r</i> =-0.33
Interferencia retroactiva	0.80(0.15)	0.84	0.85(.22)	0.81	0.549	NS	-----	452.50	<i>r</i> =-0.07
Tasa de olvido	1.02(0.20)	1.00	0.99(0.15)	1.00	0.811	NS	-----	479.00	<i>r</i> =-0.03
Memoria de reconocimiento	94.14(6.09)	96.86	89.87(8.99)	93.18	<b>0.047*</b>	NS	-----	352.50	<i>r</i> =-0.25
<b>PATA</b>	34.05(6.50)	33.50	24.84(5.90)	23.50	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.0063*</b>	-5.882	-----	<i>d</i> =1.48

D.E=Desviación Estándar. NS=No Significativo. Los valores significativos de *p* se resaltan en negritas\*

Derivado de las diferencias significativas en la tasa de aprendizaje, la Figura 6 muestra el contraste entre la curva de aprendizaje de pacientes y controles en los ensayos A1 a A5. Ambos grupos poseen una curva ascendente, sin embargo los pacientes se beneficiaron en menor medida de la práctica trayendo como resultado una curva más lenta.

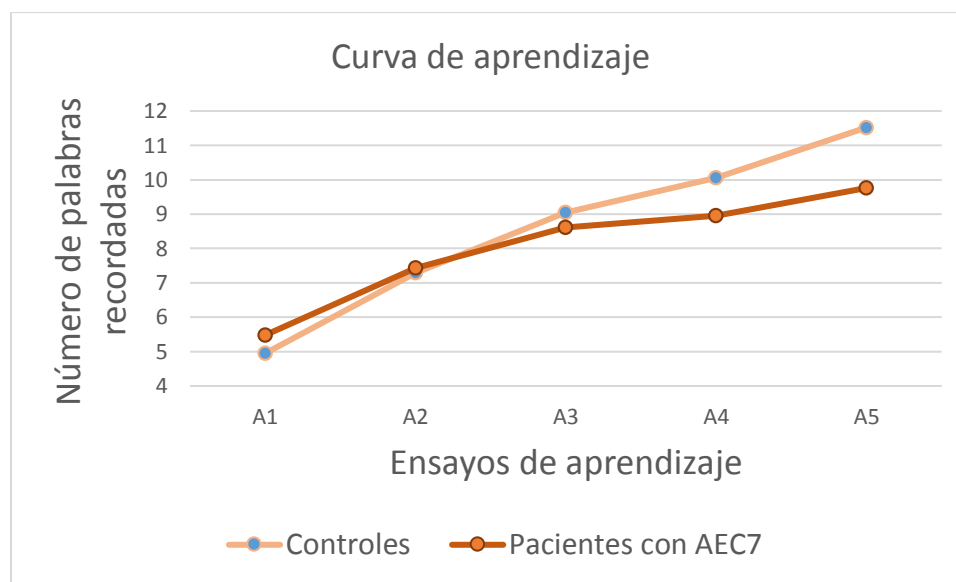


Figura 6: Contraste de la curva de aprendizaje entre pacientes con AEC 7 y controles.

En lo que respecta a las tareas de fluidez verbal semántica, los pacientes generaron un menor número de agrupaciones en comparación con los controles; sin embargo, los grupos no mostraron diferencias en cuanto al total de palabras generadas, el tamaño promedio de las agrupaciones ni el número de saltos entre las mismas. En cuanto a la fluidez fonológica, no existieron efectos significativos en ninguna de las mediciones (Tabla 5).

**Tabla 5**

*Análisis comparativo respecto a los componentes de las tareas de fluidez entre pacientes con AEC7 y controles*

Tareas de fluidez verbal	Controles	Pacientes con AEC7	Grados de Libertad 1	Grados de Libertad 2	Valor F	Valor p no corregido	Valor p corregido (q=0.01)	Eta cuadrado
	Media(D.E)	Media(D.E)						
<b>Semántica</b>								
Total de palabras correctas	20.59(4.89)	16.54(4.90)	1	60	1.534	0.220	NS	0.025
Número de agrupaciones semánticas	4.16(1.42)	2.77(1.09)	1	60	6.737	<b>0.012*</b>	<b>.0250*</b>	0.101
Tamaño promedio de las agrupaciones	2.71(0.92)	2.64(1.10)	1	60	0.365	0.548	NS	0.006
Número de saltos entre agrupaciones	11.65(4.23)	12.32(5.49)	1	60	1.488	0.227	NS	0.024
<b>Fonológica</b>								
Total de palabras correctas	35.06(12.12)	30.06(9.90)	1	60	0.025	0.875	NS	<0.0001
Número de agrupaciones fonológicas	2.69(1.87)	3.22(1.93)	1	60	0.251	0.618	NS	0.004
Tamaño promedio de las agrupaciones	2.64(1.28)	3.00(1.27)	1	60	0.258	0.595	NS	0.005
Número de saltos	30.50(10.54)	24.84(11.40)	1	60	0.187	0.667	NS	0.003

D.E=Desviación Estándar. NS=No Significativo. Los valores significativos de *p* se resaltan en negritas\*.

#### 4.3 Relación entre el desempeño cognitivo y características clínicas

No se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas y el número de repeticiones de CAG, la edad de inicio de los síntomas motores, la duración ni la severidad de la enfermedad. Las



puntuaciones de SARA correlacionaron significativamente con la prueba PATA ( $r = -0.605$ ,  $p < 0.0001$ ), siendo que ambas variables se asociaron positivamente con los años de evolución de la enfermedad (SARA,  $r = 0.554$ ,  $p = 0.001$ ; PATA,  $r = 0.464$ ,  $p = 0.01$ ) pero no con el número de repeticiones de CAG ni con la edad de inicio de los síntomas motores. Finalmente, se encontró una correlación negativa entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de los síntomas motores ( $r = -0.663$ ,  $p = 0.002$ ). Las Figuras 7 a la 11 muestran los diagramas de dispersión con las correlaciones que fueron significativas.

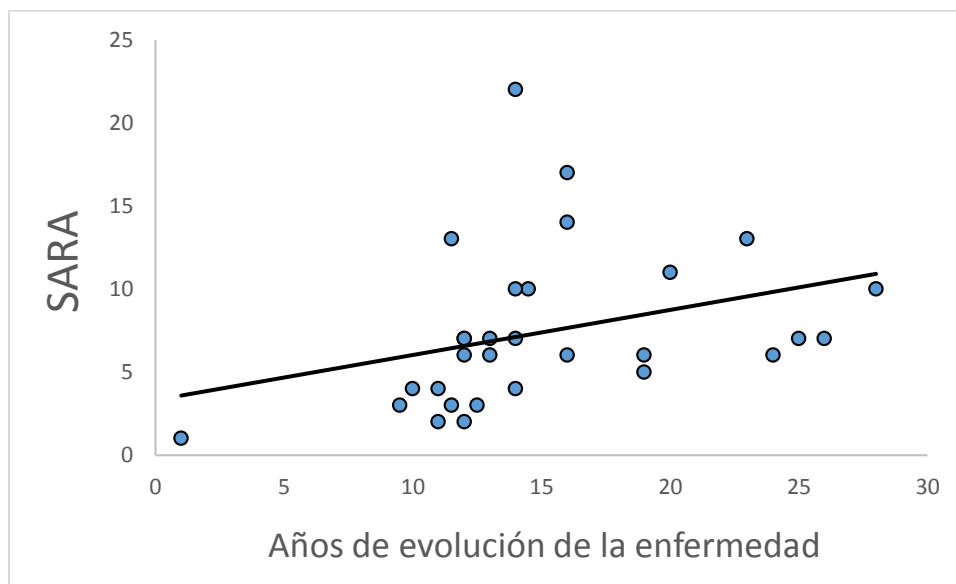


Figura 7: Diagrama de dispersión mostrando la correlación entre los años de evolución de la enfermedad y la puntuación de SARA.

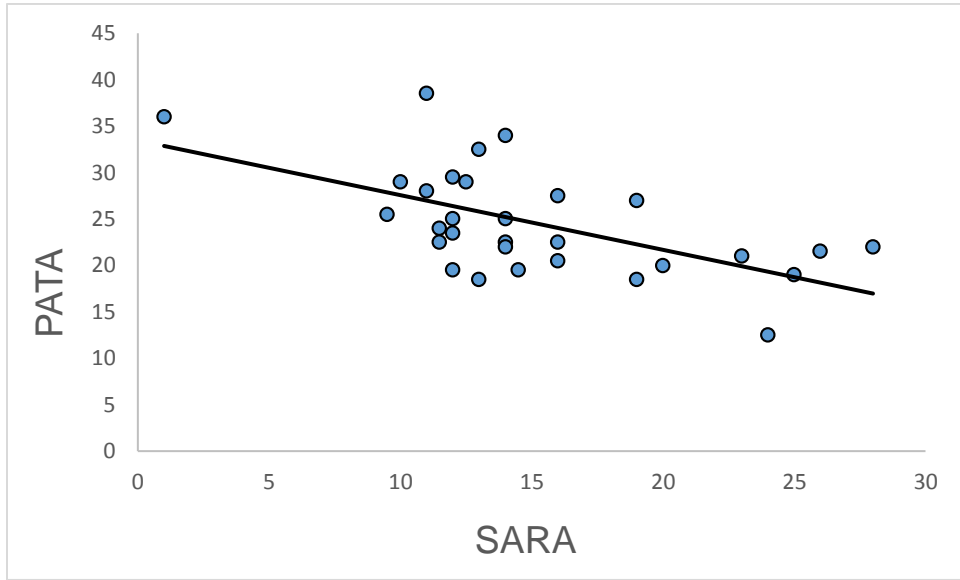


Figura 8: Diagrama de dispersión mostrando la correlación entre la puntuación de SARA y la prueba PATA.

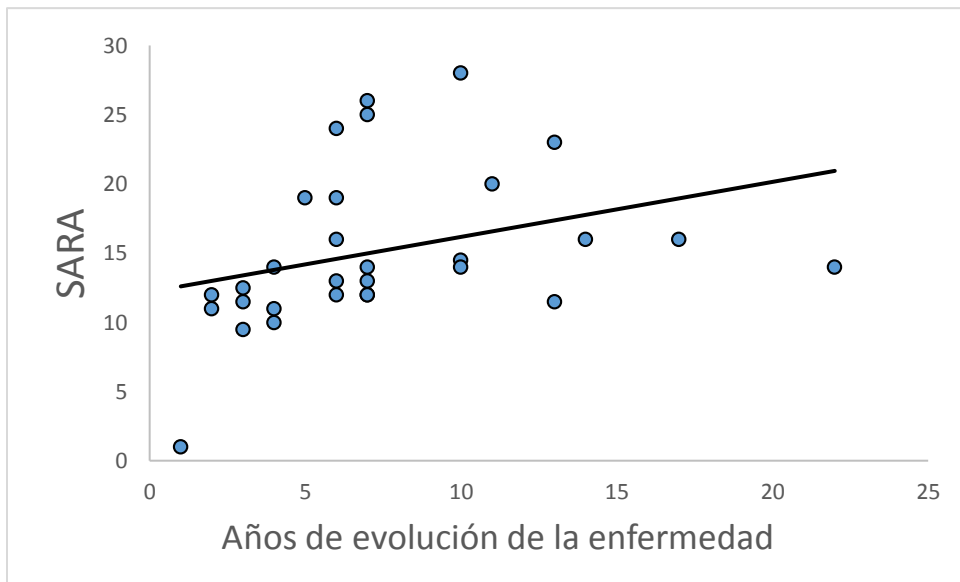


Figura 9: Diagrama de dispersión mostrando la correlación entre los años de evolución de la enfermedad y la puntuación de SARA.

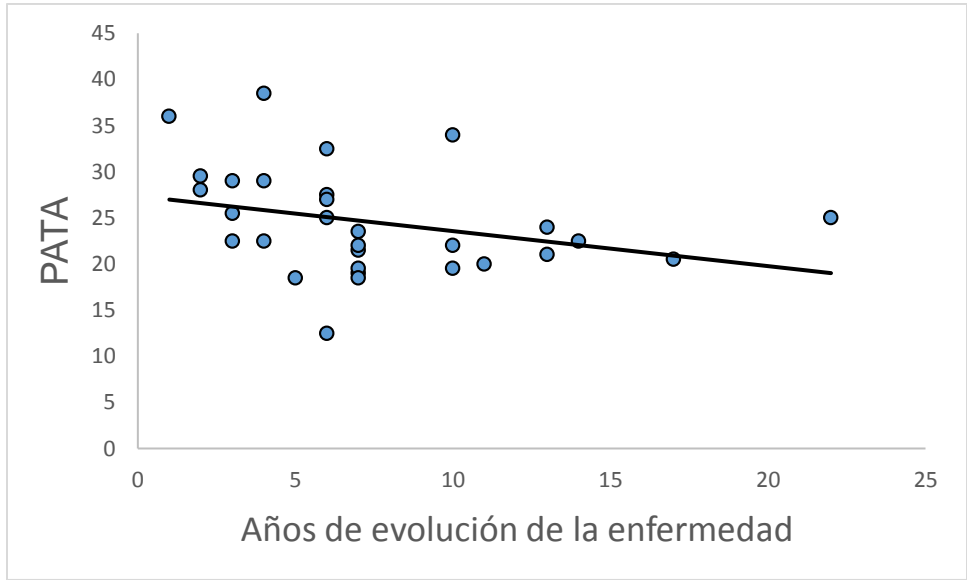


Figura 10: Diagrama de dispersión mostrando la correlación entre los años de evolución de la enfermedad y la puntuación de PATA.

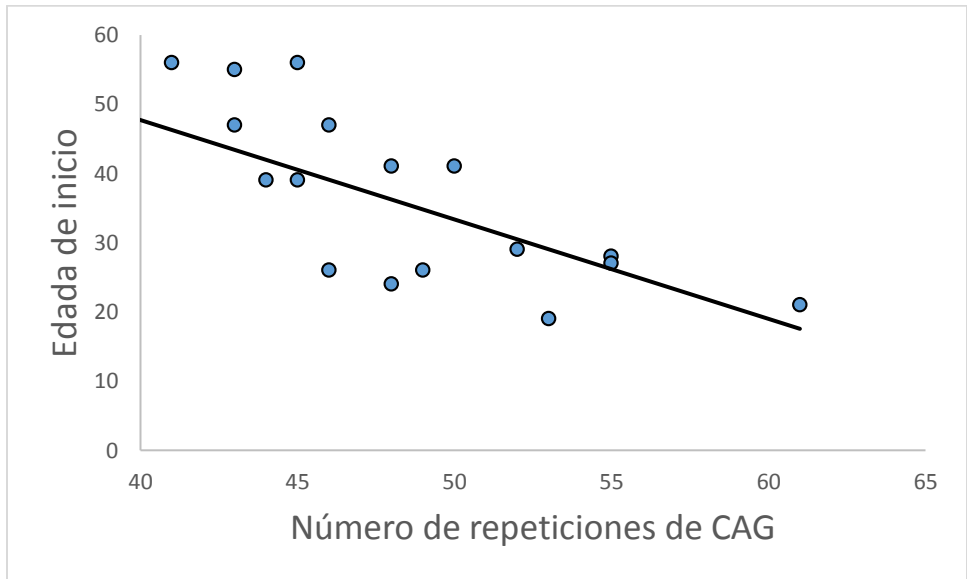


Figura 11: Diagrama de dispersión mostrando la correlación entre la edad de inicio de los síntomas motores y el número de repeticiones de CAG.

#### 4.4 Desempeño cognitivo, motor y medidas volumétricas

En cuanto a la relación del volumen de materia gris con el desempeño motor y cognitivo, se encontró que únicamente dos de las puntuaciones cognitivas identificadas como deficientes (tasa de aprendizaje del RAVLT-S y número de agrupaciones semánticas) correlacionaron con las medidas volumétricas en regiones específicas de cortezas posteriores de asociación, siendo la región parahipocampal derecha la única que se halló comúnmente vinculada a las dos medidas. En contraste, las puntuaciones asociadas con alteraciones motoras cerebelosas (SARA y PATA) sólo correlacionaron con el volumen cerebeloso, mientras la región occipital lateral fue la única región cortical involucrada. Los estadísticos vinculados a estas asociaciones pueden observarse en las Tablas 6 a 9.

**Tabla 6** *Correlación entre la puntuación en la tasa de aprendizaje del RAVLT-S y las regiones parceladas mediante el análisis de volumetría.*

<b>Tasa de aprendizaje del RAVLT-S</b>		
Regiones parceladas del hemisferio cerebral derecho	Coefficiente r	Valor <i>p</i> corregido
Giro parahipocampal	0.541	0.002

**Tabla 7** *Correlación entre el número de agrupaciones en la fluidez verbal semántica y las regiones parceladas mediante el análisis de volumetría.*

<b>Número de agrupaciones en la fluidez verbal semántica</b>		
Regiones parceladas del hemisferio cerebral izquierdo	Coefficiente r	Valor <i>p</i> corregido
Giro post-central	0.585	0.001
Precuneus	0.729	<0.0001
Giro cingulado anterior rostral	0.615	<0.0001
Giro supramarginal	0.632	<0.0001

Regiones parceladas del hemisferio cerebral derecho	Coeficiente r	Valor <i>p</i> corregido
Giro parahipocampal	0.613	<0.0001
Giro medial orbitofrontal	0.623	<0.0001
Giro temporal medio	0.593	0.001
Pars opercularis	0.737	<0.0001
Giro post-central	0.575	0.001
Giro cingulado posterior	0.606	0.001
Giro supramarginal	0.598	0.001

**Tabla 8** *Correlación entre la puntuación en la prueba PATA y las regiones parceladas mediante el análisis de volumetría*

<b>PATA</b>		
Regiones parceladas del hemisferio cerebeloso derecho	Coeficiente r	Valor <i>p</i> corregido
Lóbulo I y II	0.663	<0.0001

**Tabla 9** *Correlación entre la puntuación en la escala SARA y las regiones parceladas mediante el análisis de volumetría*

<b>SARA</b>		
Regiones parceladas del hemisferio cerebral izquierdo	Coeficiente r	Valor <i>p</i> corregido
Giro occipital lateral	-0.581	0.001
Regiones parceladas del hemisferio cerebeloso izquierdo		
Lóbulo VIII B	-0.686	<0.0001
Regiones parceladas del hemisferio cerebeloso derecho		
Lóbulo I y II	-0.571	0.001
Lóbulo VIII B	-0.521	0.003

---

Volumen total del hemisferio cerebeloso izquierdo	-0.501	0.005
---	--------	-------

---

Volumen total del hemisferio cerebeloso derecho	-0.486	0.006
---	--------	-------

---

## 5. Discusión

El presente trabajo analiza por primera vez cambios cognitivos en un grupo grande de pacientes con AEC 7 y su relación con la carga de mutación genética, la severidad de los síntomas motores y los cambios en el volumen de materia gris de la corteza cerebral y cerebelosa.

Dos de los tres estudios previos que se aproximaron preliminarmente a la caracterización cognitiva de esta población incluyeron únicamente a tres pacientes (Morjarty et al., 2016; Sokolovsky et al., 2010), mientras que el tercero abordó solamente un tamizaje del funcionamiento ejecutivo (Velázquez-Pérez et al., 2015), haciéndose evidente la necesidad de continuar desarrollando investigación al respecto. En el marco de esta necesidad, los resultados arrojados por el presente trabajo evidenciaron cambios cognitivos específicos asociados a la AEC 7, incluyendo alteraciones de componentes particulares en la evaluación de la memoria auditivo-verbal y la fluidez verbal semántica independientes de los cambios motores clásicamente descritos en la enfermedad.

Por otro lado, aunque estudios previos han reportado de forma exhaustiva los cambios volumétricos secundarios a la atrofia cerebral y cerebelosa en pacientes con AEC 7 (Hernández-Castillo et al., 2016; Hernández-Castillo et al., 2013; Alcauter et al., 2011), los resultados aquí expuestos muestran el alto grado de relación entre el volumen de materia gris cerebeloso y la severidad de los síntomas motores, así como entre los cambios cognitivos antes mencionados y el volumen de materia gris de la corteza cerebral, incluyendo únicamente regiones específicas de entre las amplias zonas degeneradas tanto del cerebelo como de la corteza cerebral.

### *Desempeño motor y su relación con el volumen de materia gris cerebelosa*

Teniendo como referencia la importancia de los signos motores cerebelosos en esta entidad patológica, la evaluación clínica de los pacientes incluyó la escala SARA para determinar el nivel de severidad de la enfermedad de acuerdo con la calificación de los signos atáxicos. Como era de esperarse, todos los pacientes (con

excepción de un paciente insidioso) presentaron puntuaciones que remitían a desórdenes del movimiento coordinado, lo cual es congruente con el hecho de que la mayor afectación volumétrica asociada a la AEC 7 se localiza en el cerebelo (Alcauter et al., 2011), siendo ésta una estructura fundamental para el equilibrio y la coordinación motora (Thach, Goodkin y Keating, 1992).

En estudios previos se ha descrito la relación entre la neurodegeneración del cerebelo en ciertos tipos de AEC y las alteraciones motoras típicas en la enfermedad (Lasek et al., 2006), sin embargo, en el presente trabajo no solo se identificó una correlación negativa entre el volumen total de los hemisferios cerebelosos y la severidad de los síntomas atáxicos, sino que además se delimitó dicha relación a la cantidad de materia gris en los lóbulos I y II del hemisferio derecho y el lóbulo VIII B bilateralmente. Estas correlaciones son congruentes con la hipótesis de una organización topográfica del cerebelo humano que sostiene una dicotomía funcional entre el lóbulo anterior (lóbulos I al V) y el lóbulo VIII, predominantemente sensoriomotores; y el lóbulo posterior (incluyendo lóbulos VI, VII, Crus I y II y el lóbulo VII B) que contribuye a procesos cognitivos de alto nivel (Schmahmann, 1991., Schmahmann, 1996., Schmahmann, Ko y MacMore, 2004; Schmahmann, MacMore y Vangel, 2009).

Además de la severidad de los síntomas atáxicos, la condición de disartria que fue cuantificada con la prueba PATA, y que es común en los pacientes con AEC 7, también se relacionó con el volumen de materia gris en los lóbulos I y II, lo que apoya la consideración realizada anteriormente de una asociación específica entre las características motoras cerebelosas de los pacientes y los cambios volumétricos en sectores del lóbulo anterior y el lóbulo VIII, estructuras que reciben proyecciones contralaterales de neuronas pontinas situadas en la mitad caudal del puente, las cuales a su vez poseen aferencias provenientes de la corteza motora, lo que convierte al lóbulo anterior (I-V) y al lóbulo VIII en estructuras íntimamente relacionadas con la coordinación del movimiento, incluida el habla (Stoodley y Schmahmann, 2010). En contraste, el análisis realizado no incluyó asociaciones entre los síntomas motores y regiones propias del llamado cerebelo cognitivo (lóbulo



posterior) o afectivo (vermis), resultados que apoyan, a través de un modelo clínico, la diferenciación en la topografía funcional del cerebelo.

Aunque se ha considerado que la unidad fundamental de las operaciones cerebro-cerebelosas son circuitos cerrados de *feedforward* y *feedbackward* (Bostan, Dum y Strick, 2013), los resultados demuestran que los cambios volumétricos en los nodos cerebelosos, y no cerebrales, son determinantes para la caracterización de la ataxia motora. El involucramiento de la corteza solo se observó en la correlación hallada entre SARA y la región occipital lateral del hemisferio izquierdo, siendo que la reducción de materia gris en cortezas occipitales se ha reportado previamente en pacientes con AEC7 (Alcauter et al. 2011). Es probable que esta asociación se explique por la progresión paralela entre los síntomas motores y los síntomas visuales, ya que estos últimos se acompañan de cambios en los sistemas visuales corticales (Hernandez-Castillo et al., 2013) y ambos empeoran con el progreso de la enfermedad.

### *Desempeño cognitivo*

Los resultados del Mini Mental mostraron diferencias entre pacientes y controles que apuntan a un contraste entre un sistema cognitivo indemne y un sistema afectado por la AEC 7; refiriendo al Mini Mental como una prueba de cribado sensible para identificar cambios cognitivos gruesos secundarios a los procesos neurodegenerativos propios de la AEC 7.

En cuanto a la prueba RAVLT-S, el desempeño de los pacientes demostró la preservación del *span* de memoria verbal inmediata evidenciada bajo condiciones de sobrecarga de información, lo cual se concluyó a partir de la medida *supraspan* arrojada por el ensayo A1, en la que no se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes y controles.

Autores como Macartney-Filgate y Vriezen (1988) han propuesto que el desempeño en el ensayo A1 es un reflejo del componente atencional de la tarea. En este sentido, el desempeño indemne de los pacientes no solo permitió concluir que el volumen mnésico-atencional fue similar al esperado en adultos jóvenes

sanos, sino que además este proceso fue eficiente aun en contextos en que la información superaba la cantidad límite a procesar de forma inmediata (6 o 7 palabras) (Mitrushina, Boone, Razani, y D'Elia, 2005).

Por otro lado, el cociente obtenido al comparar los ensayos B1 y A1 mostró que los pacientes tienen una mayor susceptibilidad a que el material recién aprendido merme la adquisición de nueva información (interferencia proactiva). Lezak et al. (2012) proponen que la mayor notoriedad de este fenómeno entre poblaciones clínicas, como es el caso de la AEC 7, responde a alteraciones en las funciones de auto-monitoreo.

Debido a que la interferencia proactiva se ha asociado a la desintegración de procesos ejecutivos que producen lapsos en el auto monitoreo (Davis, Price, Kaplan y Libon, 2002), futuros estudios deben considerar incluir el análisis de perseveraciones e intrusiones para explorar en mayor profundidad las capacidades de auto monitoreo.

Lezak et al. (2012) proponen que la manifestación de un problema de auto-monitoreo en la prueba RAVLT puede expresarse en conjunto con un defecto en el aprendizaje cuando el desempeño del sujeto evaluado se caracteriza por recordar relativamente pocas palabras, afectando así su curva de aprendizaje. En el caso de los pacientes con AEC 7 se observó disminución en la ganancia de información acumulada a través de los cinco ensayos de aprendizaje, lo que se manifestó en una curva de aprendizaje enlentecida, provocada por la dificultad para retener nueva información.

De acuerdo con Vakil y Blachstein (1993), la prueba RAVLT se estructura en dos factores: la adquisición y la retención de información; proponiendo además que la retención se subdivide en los procesos de almacenamiento y evocación. En el caso de los pacientes con AEC 7 fue posible establecer una disociación entre el almacenamiento y la evocación contrastando las alteraciones presentadas en la tasa de aprendizaje con el adecuado desempeño en la tarea de reconocimiento; ya que esta última salta el proceso de evocación y permite observar cierta capacidad de aprendizaje, poniendo en evidencia las dificultades para la evocación libre.

Con este análisis se sugiere la integridad del proceso de almacenamiento y la alteración en la evocación de nueva información, siendo esto último decisivo para determinar las deficiencias en la tasa de aprendizaje. La distinción observada entre una adecuada disponibilidad y una deficiente accesibilidad a los contenidos de la memoria se asemeja al desempeño descrito en otros tipos de AEC, como el tipo 1, 2 y 3 (Bürk et al., 2003); en los que las alteraciones de la memoria verbal no se han relacionado con una pérdida propiamente dicha de la memoria y la capacidad de aprendizaje, sino con dificultades para hallar y evocar la información, habilidades concernientes al control ejecutivo de la memoria.

En resumen, los pacientes no fueron capaces de conseguir una curva de aprendizaje eficiente y congruente a la totalidad de la información que les fue requerida; sin embargo, la tasa de olvido fue similar a la de los controles, lo que sugiere que, aunque el aprendizaje de los estímulos fue inferior, éste tiende a ser estable ya que el paso del tiempo no generó un efecto de desvanecimiento de la huella mnésica, por lo que se puede deducir que el proceso de consolidación fue adecuado.

Finalmente, cabe mencionar que las listas de palabras presentadas en el RAVLT-S no están diseñadas para agruparse semánticamente, por lo que quedó como una incógnita necesaria de investigar si el desempeño de los pacientes hubiera mejorado con el uso de claves semánticas, aunque por la dificultad para realizar agrupaciones semánticas en la tarea de fluidez verbal (comentada más adelante), se presupone que hubiera sido complicado para los pacientes aprovechar de manera espontánea este tipo de ayuda.

De la misma forma, no hubieron evidencias de que en la lista del RAVLT-S se utilizaran de manera auto dirigida estrategias de organización serial, lo que conduce a agregar a la discusión las deficiencias en la planificación de estrategias de codificación y evocación intencionalmente dirigidas que optimizaran el aprendizaje; cualidad que también puede considerarse como parte del control ejecutivo de la memoria, y que nuevamente parece ser central para entender el desempeño de los pacientes en esta tarea.

En cuanto a la prueba de fluidez fonológica, no hubo diferencias en ninguno de los componentes; mientras que en la semántica solo se encontró que los pacientes produjeron un menor número de agrupaciones respecto a los controles.

La eficiencia en la producción de dichas agrupaciones se ha relacionado a la preservación del sistema semántico-conceptual asociado a la actividad en la región temporal izquierda (Baldo, Schwartz, Wilkins y Dronkers, 2006; Birn et al., 2010); y aunque este componente se considere un reflejo del alto nivel de organización en el almacén semántico y del acceso a los nodos asociados a través de la propagación de la activación en la red semántica (Goñi et al., 2011; Collins y Loftus, 1975), los datos aquí presentados no explicitan que la menor producción de agrupaciones en los pacientes con AEC 7 implique la desintegración del sistema semántico, debido a que el total de palabras producidas permanece indemne.

En este sentido, las alteraciones en tareas de fluidez verbal semántica producidas por enfermedades neurodegenerativas se han relacionado tanto a la degradación en la arquitectura del almacén semántico como a deficiencias en las habilidades de evocación (Goñi et al., 2011; Rogers et al., 2004). La diferenciación entre ambos procesos es compleja debido a que la manera en que un sistema está organizado tiene una gran influencia en los mecanismos de evocación, por lo que existe una íntima interacción entre la estructura semántica y las habilidades de evocación (Noh y Rieger, 2004).

El compromiso en el sistema semántico puede evidenciarse al estudiar el desempeño de pacientes con Enfermedad de Alzheimer en tareas de fluidez verbal semántica, ya que no solo producen un menor número de agrupaciones, sino también un menor número de palabras totales (Henry, Crawford y Phillips, 2004; Troyer, Moscovitch, Winocur, Leach y Freedman, 1998; Chertkow y Bub, 1990). En contraste, los pacientes con AEC 7 no presentaron menor producción total de palabras en esta tarea, suponiendo entonces que no hay un compromiso directo en la memoria semántica pero sí en la organización de la información y el uso propositivo de las agrupaciones para hacer más eficiente la evocación.

Aunque esta conclusión apunte nuevamente a un deficiente proceso de control ejecutivo, los resultados no revelaron alteraciones en la fluidez fonológica,

la cual depende en buena medida de la búsqueda controlada y estratégica de la información (Troyer et al., 1997); por lo que es una tarea que se ha asociado al funcionamiento frontal (Birn et al., 2010) con reportes de alteración en afectaciones disejecutivas-subcorticales (Troyer et al., 1998).

Se ha sugerido que las tareas de fluidez semántica son más “fáciles” que las fonológicas porque las asociaciones semánticas, en contraste con las fonológicas, responden a un proceso automático que facilita la fluidez (Ho et al. 2002). Partiendo de este supuesto, las categorizaciones semánticas son automáticas porque se ensayan con mayor frecuencia y resultan más familiares, implicando que requieren de un procesamiento menos controlado. Sin embargo, la propia automaticidad de la agrupación semántica, aunada a la gama más amplia de opciones en la red semántica respecto al limitado número elementos del lexicón recuperados a partir de claves fonéticas u ortográficas, pueden conllevar al incremento del ruido (mayor competencia entre estímulos) en la fluidez semántica en comparación con la fonológica (Snyder & Munakata, 2008; Berberian et al. 2016).

Mientras que ciertas categorizaciones semánticas facilitan el acceso a otras categorizaciones, también pueden aumentar el ruido dentro del sistema, exigiendo un mayor control cognitivo para lograr un comportamiento adaptativo en la tarea de fluidez (Winterer & Weinberger, 2004). Por lo tanto, un control ejecutivo insuficiente en los pacientes con AEC 7 pudo interferir con la habilidad para mantener y agotar grupos semánticos, porque la alteración en la inhibición del ruido/distractores no permitió una eficiente selección y acomodo de las activaciones semánticas en agrupaciones; aunque la producción total de palabras no se vio afectada ya que el mecanismo de “saltos entre agrupaciones” ejerció un rol compensatorio. De la misma forma, la tarea de fluidez fonológica no se vio afectada porque los requerimientos de control son menores y la capacidad de los pacientes con AEC 7 fue suficiente para cubrirlos.

## *Relación entre el desempeño cognitivo y el volumen de materia gris en la corteza cerebral*

De las puntuaciones cognitivas identificadas como deficientes, solamente la tasa de aprendizaje del RAVLT-S, el total de palabras y el número de agrupaciones generadas en la fluidez semántica mostraron una relación consistente con el volumen de materia gris en regiones específicas de la corteza cerebral. Dichas regiones fueron coincidentes con algunas de las zonas que Alcauter et al. (2011) reportaron con atrofia significativa en estos pacientes.

En el caso de la tasa de aprendizaje, la única correlación encontrada fue con el volumen de la corteza parahipocampal derecha, que además fue la única región cuyo volumen también se relacionó con las medidas de fluidez semántica. El giro parahipocampal derecho se ha asociado al procesamiento visoespacial, mientras que el izquierdo se ha postulado como una interfaz de la memoria semántica, cuyo contenido se vincula con la memoria episódica y el ambiente visual (Bonner, Price, Peelle y Grossman, 2016; Aminoff, Kveraga y Bar, 2013; Levy, Bayley, y Squire, 2004; Maguire y Frith, 2003).

No obstante, el dominio general del hemisferio izquierdo sobre funciones verbales (Hellige, 1993), el hallazgo de esta investigación no es del todo contra intuitivo ya que previamente Dolan et al. (1993) identificaron a la corteza parahipocampal derecha, y no izquierda, como parte de la red funcional implicada en una tarea de aprendizaje auditivo-verbal con un nivel de exigencia *supraspan*. En sujetos neurológicamente sanos se ha demostrado que la activación no esperada del hemisferio derecho aumenta en función de la dificultad de la tarea (Just, Carpenter, Keller, Eddy y Thulborn, 1996; Adank, 2012), permitiendo presuponer que la correlación aquí presentada podría ser reflejo de un mecanismo compensatorio ante una tarea que rebasa las funciones afectadas por el declive del hemisferio especializado.

Congruente a estos resultados, la misma asociación se ha reportado entre el volumen del giro parahipocampal exclusivamente derecho y el bajo desempeño en los ensayos de aprendizaje del RAVLT en pacientes con AEC 3 (Lopes et al., 2013).

En este punto es pertinente plantear la necesidad de profundizar en la importancia que esta región podría tener sobre el perfil cognitivo de las AEC, teniendo en consideración que su afectación es común a los subtipos 2, 3, 6 y 7 (Mercadillo et al. 2014; Lopes et al., 2013; Hernandez-Castillo et al., 2013; Ishikawa et al., 1999), y se le ha relacionado a la progresión de los síntomas motores en los tipos 7 y 17 (Hernandez-Castillo, et al., 2016; Reetz et al., 2011).

Por otro lado, las regiones que mostraron correlación con las medidas de la fluidez semántica poseen el atributo común de participar en el sistema neural especializado en el almacenamiento y evocación del conocimiento semántico; siendo regiones integradoras de alto nivel que reciben información multimodal ampliamente procesada (Binder, Desai, Graves y Conant, 2009), entre las que se encontraron el giro supramarginal bilateral y el cíngulo anterior izquierdo.

El giro supramarginal es uno de los componentes del sistema semántico que posee una representación bilateral (Binder et al., 2009), y es posible que su volumetría se haya asociado bilateralmente al desempeño en la fluidez semántica de los pacientes con AEC 7 debido a la importancia que tiene en la evocación y selección lexical (Popescu et al., 2017); y al hecho de que esta región, en conjunto con el resto del lóbulo parietal inferior, sea conocida por su contribución a la categorización semántica (Chou et al., 2006), y a la integración de la información semántica (Lau, Phillips y Poeppel, 2008).

En cuanto al cíngulo anterior izquierdo, la correlación encontrada parece justificarse por las importantes conexiones que presenta esta región con la corteza prefrontal (Pandya, Van Hoesen y Mesulam, 1981), mismas que le permiten tener un papel central en el auto-monitoreo del habla (Christoffels, Formisano y Schiller, 2007; Möller, Jansma, Rodriguez-Fornells y Münte, 2006) y en la solicitud de las demandas atencionales y de selección durante tareas de fluidez verbal que requieren de la generación interna de una respuesta “deseada” (Frith, Friston, Liddle y Frackowiak, 1991; Petersen, Fox, Posner, Mintun y Raichle, 1988).

Adicionalmente, se encontró una correlación importante entre el número de agrupaciones semánticas y el volumen del precuneus izquierdo, región que también se ha identificado como parte de la llamada red semántica (Binder et al., 2009), y

cuya importancia se ha ligado a procesos de imaginación visual (Hassabis, Kumaran, y Maguire, 2007; Johnson, Mitchell, Raye, D'Esposito y Johnson, 2007) que podrían servir de apoyo en la organización de los grupos semánticos que contienen información tangible, como fue el caso de la tarea de fluidez que se presentó a los pacientes con AEC 7.

Como parte de las cortezas de asociación posterior y anterior que conforman el sistema semántico, se encontraron también correlaciones entre el número de agrupaciones semánticas y el volumen en la pars opercularis y el temporal medio; mientras que las correlaciones con la corteza parahipocampal y el giro cingulado posterior representaron a las regiones paralímbicas del sistema semántico que poseen fuertes conexiones con la formación hipocampal (Binder et al., 2009).

La pars opercularis conforma un segmento del giro frontal inferior y su relevancia en tareas de fluidez verbal parece residir en el procesamiento fonológico-articulatorio durante la producción de palabras habladas (Popescu et al., 2017); mientras que el área del temporal medio se ha considerado, junto con el lóbulo parietal inferior, esencial para la evocación lexical, y su daño (aunque infrecuente) suele conducir a deficiencias semánticas y alteraciones en la comprensión del lenguaje (Dronkers, Wilkins, Van Valin, Redfern y Jaeger, 2004).

En cuanto al cíngulo posterior, se ha propuesto que al igual que la región parahipocampal, actúa como una interfaz entre la memoria semántica y los sistemas de codificación episódicos (Binder et al., 2009), con la diferencia de que su representación en el sistema semántico es bilateral, mientras que el giro parahipocampal, el temporal medio y la pars opercularis están lateralizadas a la izquierda. Hay que resaltar que en los resultados aquí presentados las correlaciones de estas últimas tres regiones con el número de agrupaciones semánticas fueron derechas.

Aun teniendo en consideración que las redes neurales involucradas en la tarea de fluidez semántica son primordialmente izquierdas (Wagner, Sebastian, Lieb, Tüscher y Tadić, 2014; Gourovitch et al., 2000), el reclutamiento de regiones homotópicas a la red semántica en el hemisferio derecho podría estar ejerciendo un rol compensatorio de las funciones que el hemisferio izquierdo ya no puede



desempeñar por sí mismo, por lo que un mayor volumen en dichas regiones derechas conduciría a la posibilidad de un mayor despliegue compensatorio, mientras que la llegada a un umbral de deterioro determinado en el hemisferio izquierdo dominante solo reflejaría disfunción en la tarea. Esta idea ha sido desarrollada en pacientes con lesiones adquiridas que presentan secuelas de afasia crónica, en quienes un mayor volumen de materia gris en la corteza temporoparietal derecha se ha asociado a mejores resultados en la producción de lenguaje (Xing, et al., 2015).

El involucramiento de regiones derechas que son homotópicas a regiones izquierdas propias de redes cerebrales asociadas al lenguaje no se han descrito únicamente en casos de afasia con lesiones únicas en el hemisferio izquierdo (Turkeltaub, Messing, Norise y Hamilton, 2011), sino también en cuadros neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer (Fallgatter et al., 1997), el deterioro cognitivo leve (Yeung et al., 2016) y la esquizofrenia (Weiss et al., 2004; Sommer, Ramsey y Kahn, 2001), donde la afectación es bilateral y las deficiencias en tareas verbales como la fluidez por categorías, se ha asociado a cambios en la lateralización de las mismas.

Estos resultados dan soporte a las conclusiones aquí presentadas, aunque es necesario llevar a cabo estudios empíricos respecto a la lateralización de funciones en la AEC 7, ya que previamente se han descrito otros mecanismos compensatorios como la hiperconectividad funcional entre regiones degeneradas (Hernandez-Castillo et al., 2013).

Por otro lado, es posible que la aparición de correlaciones entre la fluidez semántica y el volumen de materia gris en regiones no esperadas, como la post-central izquierda o la medial orbitofrontal derecha, solamente representen un avance en el estadio del proceso neurodegenerativo, a pesar de que estas regiones no hayan sido previamente identificadas con pérdida de materia gris (Alcauter et al., 2011).

La posible explicación es que existen áreas con atrofia que no son significativas cuando se compara el volumen entre grupos de pacientes y controles debido a que son relativamente homogéneas entre los pacientes, o a que su nivel

de atrofia es menor para mostrar cambios entre los grupos, aunque lo suficientemente importante para afectar el desempeño cognitivo.

La falta de correlaciones con regiones prefrontales, a pesar de que el análisis cognitivo indicó afectaciones de índole ejecutiva, podría deberse a que una posible disfunción ejecutiva no sea resultado de un daño al propio lóbulo frontal por sí solo, sino a la interrupción de conexiones fronto-ponto-cerebelosas, tal como se ha descrito en otro tipo de ataxias (Suenaga et al., 2008; Le Pira et al., 2002).

A pesar de que el cerebelo no fue un área que pareciera ser relevante en su asociación con los cambios cognitivos, hay que hacer énfasis en que es la región con la degeneración más avanzada y posiblemente la más homogénea en la AEC 7, lo que podría estar interfiriendo en el análisis de correlación; ya que el vínculo de *feedforward* y *feedbackward* entre el cerebelo y las áreas corticales de asociación es la base teórica para explicar el involucramiento cerebeloso en funciones cognitivas superiores (Schmahmann y Pandya, 1997) y en el síndrome cerebeloso cognitivo afectivo que incluye alteraciones de índole ejecutivas, como las aquí descritas (Schmahmann y Sherman, 1998).

De hecho, se han reportado alteraciones en la conectividad funcional entre el cerebelo y el giro parahipocampal en pacientes con AEC 7 (Hernandez-Castillo et al., 2013), recordando que ésta fue la única región cuyo volumen correlacionó tanto con las alteraciones en la prueba RAVLT-S como en la fluidez semántica; por lo que se sugiere que las deficiencias cognitivas encontradas en los pacientes con AEC 7 pueden ser explicadas tanto por fallas en el procesamiento de información realizada por cortezas posteriores, como por el uso ineficiente de esas representaciones neurales posteriores para ser utilizadas subsecuentemente en procesos de razonamiento, planificación o resolución de problemas por parte de bucles de retroalimentación cortico-cerebelosos; sin embargo será necesario realizar correlaciones entre el desempeño cognitivo y la conectividad funcional de estas regiones para comprobar dicha hipótesis.

### *Relación entre características cognitivas, motoras y genéticas*

Respecto a las alteraciones cognitivas, éstas no mostraron relación con las puntuaciones de SARA; por lo que el deterioro cognitivo no debe ser interpretado como un efecto secundario de las progresivas alteraciones motoras, ya que ambas parecen ser componentes independientes del fenotipo de la AEC 7. Esta disociación entre lo motor y lo cognitivo ha sido descrita también en las AEC tipo 2, 3 y 6 (Lopes et al., 2013; Suenaga et al., 2008; Bürk et al., 1999).

En congruencia con el efecto de anticipación descrito en las ataxias poliglutamínicas, la mayor expansión de repeticiones de CAG se asoció con un inicio más temprano de los síntomas motores, mismos que aumentaron en severidad de acuerdo con los años de evolución de la enfermedad. Sin embargo, la falta de relación tanto de los síntomas motores como cognitivos con las repeticiones de CAG, que es un factor determinante para la expresión fenotípica de la AEC 7, pudo deberse al estrecho rango en el tamaño de expansión de los alelos, sin olvidar que se omitieron de estos análisis los datos de 9 pacientes. La inclusión de pacientes con una mayor expansión en los alelos, y por ende un inicio juvenil de la enfermedad, podría ayudar a aclarar la relación entre las repeticiones de CAG y el deterioro cognitivo y motor en la AEC 7.

### *Aportación social del estudio*

La carencia de información referente al perfil cognitivo de pacientes con AEC7, así como el desconocimiento de las bases neurales que subyacen al mismo supone una limitante importante para proveer a estos pacientes de los servicios clínicos integrales pertinentes. A pesar de que las ataxias espinocerebelosas son consideradas enfermedades poco frecuentes a nivel mundial, el componente hereditario de las mismas ha contribuido al crecimiento de nichos importantes de estos pacientes en México. Tal es el caso de la región central de Veracruz, en la que confluyen varias familias portadoras de la mutación genética asociada a la AEC 7. Aunque a partir del involucramiento de grupos de investigación en esta zona se

han incrementado los esfuerzos por transmitir información con fundamento científico que ayude a la población (tanto familiares como pacientes) a entender las implicaciones de la enfermedad, la realidad es que la falta de investigación básica, particularmente en el ámbito neuropsicológico, genera una restricción respecto a la comprensión del paciente, los cambios cognitivos por los que puede estar atravesando y la manera en que ello puede incidir en su funcionalidad. A través de la caracterización de algunos de los cambios cognitivos, los hallazgos de esta investigación aportan datos a la tarea de generar una comprensión integral de los pacientes que enfrentan este trastorno, dando antecedentes a futuras evaluaciones cognitivas que tengan un valor diagnóstico, las cuales servirán como base para posteriores trabajos de intervención neuropsicológica, cuyo objetivo final se encamine a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## 6. Conclusiones

Este estudio demuestra la presencia de alteraciones cognitivas en pacientes con AEC 7, resultando en ciertos aspectos similares a lo descrito en deficiencias de índole ejecutiva y acercando el perfil de la AEC 7 a lo observado en otras ataxias poliglutamínicas. De forma particular, se encontró mayor susceptibilidad ante la interferencia y defectos en la organización de la información semántica y en la memoria auditivo-verbal, esto último resultado de alteraciones en la evocación libre de la información con una preservación del aprendizaje por sí mismo. A pesar de que ciertos procesos cognitivos permanecieron indemnes (ej. volumen atencional), los resultados aquí discutidos sugieren que el progreso de la enfermedad puede repercutir en la funcionalidad de estos pacientes debido a que el deterioro cognitivo descrito estuvo asociado a cambios propios de la neurodegeneración, sin que ello necesariamente se relacione con la severidad del deterioro motor. Finalmente, de entre las amplias zonas que presentan atrofia en la AEC 7, esta investigación permitió identificar regiones específicas en las cortezas posteriores de asociación en las que el volumen de materia gris correlacionó con los defectos cognitivos, siendo indicativo de un procesamiento deficiente de la información, pero dejando en interrogante el papel que las conexiones cortico-cerebelosas pudieran tener en la semiología disejcutiva, ya que la técnica de correlaciones volumétricas solo pudo evidenciar el papel del cerebelo en la determinación de los síntomas motores, a pesar de que su contribución a la cognición está bien documentada. La poca variación en la expansión de los alelos en la muestra involucrada en este estudio no permitió esclarecer las relaciones entre las repeticiones de CAG y los síntomas motores y cognitivos.

## 7. Referencias

- Adank, P. (2012). The neural bases of difficult speech comprehension and speech production: two activation likelihood estimation (ALE) meta-analyses. *Brain and language*, 122(1), 42-54. doi: 10.1016/j.bandl.2012.04.014
- Alcauter, S., Barrios, F. A., Díaz, R., & Fernández-Ruiz, J. (2011). Gray and white matter alterations in spinocerebellar ataxia type 7: an in vivo DTI and VBM study. *Neuroimage*, 55(1), 1-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.014
- Aleman, T. S., Cideciyan, A. V., Volpe, N. J., Stevanin, G., Brice, A., & Jacobson, S. G. (2002). Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) shows a cone-rod dystrophy phenotype. *Experimental eye research*, 74(6), 737-745. doi: 10.1006/exer.2002.1169
- Aminoff, E. M., Kveraga, K., & Bar, M. (2013). The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(8), 379–390. doi:10.1016/j.tics.2013.06.009.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(6), 896–900. doi:10.1017/S1355617706061078
- Banfi, S., Servadio, A., Chung, M. Y., Kwiatkowski, T. J., McCall, A. E., Durvick, L.A., ... Zoghbi, H.Y. (1994). Identification and characterization of the gene causing type 1 spinocerebellar ataxia. *Nature Genetics* 7, 513–520. doi: 0.1038/ng0894-513
- Bang, O., Lee, P., Kim, S., Kim, H., & Huh, K. (2004). Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(10), 1452–1456. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029819>
- Berberian, A. A., Moraes, G. V., Gadelha, A., Brietzke, E., Fonseca, A. O., Scarpato, B. S., ... & Lacerda, A. L. (2016). Is semantic verbal fluency impairment explained by executive function deficits in schizophrenia?. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38(2), 121-126. doi:10.1590/1516-4446-2015-1663

- Berciano, J., Boesch, S., Pérez-Ramos, J. M., & Wenning, G. K. (2006). Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. *Movement Disorders* 21(10), 1607–1613. doi: 10.1002/mds.21052
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 19(12), 2767-2796. doi: 10.1093/cercor/bhp055
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49(1), 1099–1107. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.036
- Bonner, M. F., Price, A. R., Peelle, J. E., & Grossman, M. (2016). Semantics of the visual environment encoded in parahippocampal cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 28(3):361-78. doi: 10.1162/jocn\_a\_00908
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in cognitive sciences*, 17(5), 241-254. doi: 10.1016/j.tics.2013.03.003
- Braga-Neto, P., Pedroso, J. L., Alessi, H., Dutra, L. A., Felício, A. C., Minett, T., ... Barsottini, O. G. (2012). Cerebellar cognitive affective syndrome in Machado Joseph disease: core clinical features. *The Cerebellum*, 11(2), 549-556. doi: 10.1007/s12311-011-0318-6
- Brusse, E., Maat-Kievit, J. A., & van Swieten, J. C. (2007). Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clinical Genetics* 7(1), 12–24. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00722.x
- Bürk, K., Bösch, S., Globas, C., Zühlke, C., Daum, I., Klockgether, T., & Dichgans, J. (2001). Executive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 1. *European neurology*, 46(1), 43-48. doi: 10.1159/000050755
- Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Gräber, S., Abele, M., Brice, A., ... & Klockgether, T. (1999). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain*, 122(4), 769-777.

- Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., & Dichgans, J. (2003). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of neurology*, 250(2), 207-211. doi: 10.1007/s00415-003-0976-5
- Chen, S., Peng, G. H., Wang, X., Smith, A. C., Grote, S. K., Sopher, B. L., & La Spada, A. R. (2004). Interference of Crx-dependent transcription by ataxin-7 involves interaction between the glutamine regions and requires the ataxin-7 carboxy-terminal region for nuclear localization. *Human molecular genetics*, 13(1), 53-67. doi: 10.1093/hmg/ddh005
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in Alzheimer-type dementia. In M. F. Schwartz (Ed.), *Modular deficits in Alzheimer-type dementia* (pp. 207–244). Cambridge, MA: MIT Press.
- Chou, T. L., Booth, J. R., Bitan, T., Burman, D. D., Bigio, J. D., Cone, N. E., ... & Cao, F. (2006). Developmental and skill effects on the neural correlates of semantic processing to visually presented words. *Human brain mapping*, 27(11), 915-924. doi: 10.1002/hbm.20231
- Christoffels, I. K., Formisano, E., & Schiller, N. O. (2007). Neural correlates of verbal feedback processing: an fMRI study employing overt speech. *Human brain mapping*, 28(9), 868-879. doi: 10.1002/hbm.20315
- Collins, A. M., & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological review*, 82(6), 407.
- Cooper, F. E., Grube, M., Elsegood, K. J., Welch, J. L., Kelly, T. P., Chinnery, P. F., & Griffiths, T. D. (2010). The contribution of the cerebellum to cognition in Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Behavioral Neurology*, 23(0), 3–15. doi: 10.3233/BEN-2010-0265
- David, G., Abbas, N., Stevanin, G., Dürr, A., Yvert, G., Cancel, G., ... Brice, A. (1997). Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genetics* 17(1), 65–70. doi: 10.1038/ng0997-65
- David, G., Dürr, A., Stevanin, G., Cancel, G., Abbas, N., Benomar, A., ... Brice, A. (1998). Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Human Molecular Genetics*, 7(2), 165–70. doi: 10.1093/hmg/7.2.165



- David, G., Dürr, A., Stevanin, G., Cancel, G., Abbas, N., Benomar, A., ... & Holmberg, M. (1998). Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Human molecular genetics*, 7(2), 165-170.
- David, G., Giunti, P., Abbas, N., Coullin, P., Stevanin, G., Horta, W., ... Brice, A. (1996). The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA7 locus. *American Journal of Human Genetics*, 59(6), 1328–1336.
- Davis, K. L., Price, C. C., Kaplan, E., & Libon, D. J. (2002). Error analysis of the nine-word California Verbal Learning Test (CVLT-9) among older adults with and without dementia. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(1), 81-89. doi: 10.1076/clin.16.1.81.8330
- Döhlinger, S., Hauser, T. K., Borkert, J., Luft, A. R., & Schulz, J. B. (2008). Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *The cerebellum*, 7(2), 204-214. doi: 10.1007/s12311-008-0025-0
- Dronkers, N. F., Wilkins, D. P., Van Valin, R. D., Redfern, B. B., & Jaeger, J. J. (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, 92(1), 145-177. doi: 10.1016/j.cognition.2003.11.002
- Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *The Lancet Neurology*, 9(9), 885-894. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70183-6.
- Fallgatter, A. J., Roesler, M., Sitzmann, A., Heidrich, A., Mueller, T. J., & Strik, W. K. (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Cognitive Brain Research*, 6(1), 67-72.
- Fernandes, L; Parreira, V; De Sena, L; Fuentes, D. & Vinícius, J. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 29(4), 324-329. doi: 10.1590/S1516-44462006005000053.

- Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., ... Caviness, V. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, *14*(1), 11-22. doi: 10.1093/cercor/bhg087
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198.
- Friedman, L. S., Farmer, J. M., Perlman, S., Wilmot, G., Gomez, C. M., Bushara, K. O., ... Balcer, L. J. (2010). Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: implications for clinical trial design. *Movement Disorders*, *25*(4), 426-432. doi:10.1002/mds.22912
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *244*(1311), 241-246.
- Galvez, V., Diaz, R., Hernandez-Castillo, C. R., Campos-Romo, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2014). Olfactory performance in spinocerebellar ataxia type 7 patients. *Parkinsonism & related disorders*, *20*(5), 499-502. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.024
- Garden, G. A., & La Spada, A. R. (2008). Molecular Pathogenesis and Cellular Pathology of Spinocerebellar Ataxia Type 7 Neurodegeneration. *Cerebellum (London, England)*, *7*(2), 138–149. <http://doi.org/10.1007/s12311-008-0027-y>
- Geschwind, D. H., Perlman, S., Figueroa, C. P., Treiman, L. J., & Pulst, S. M. (1997). The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *American journal of human genetics*, *60*(4), 842.
- Giraud, R., Ta, V. T., Papadakis, N., Manjón, J.V., Collins, D. L., & Coupé, P. (2016). An Optimized PatchMatch for multi-scale and multi-feature label fusion. *Neuroimage*, *124* (Pt A) 770-782. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.076
- Globas, C., du Montcel, S. T., Baliko, L., Boesch, S., Depondt, C., DiDonato, S., ... Scols, L. (2008). Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Movement Disorders*, *23*(15), 2232–2238. doi: 10.1002/mds.22288

- Globas, C., du Montcel, S. T., Baliko, L., Boesch, S., Depont, C., DiDonato, S., ... Schols, L. (2008). Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Movement Disorders*, *23*(15), 2232–2238. doi: 10.1002/mds.22288
- González-Forteza, C; Solís, C; Jiménez, A; Hernández, I; González, A; Juárez, F., ... Fernández, H. (2011). Confiabilidad y validez de la escala de depresión CES-D en un censo de estudiantes de nivel medio superior y superior, en la Ciudad de México. *Salud Mental*, *34*(1), 53-59.
- Goñi, J., Arrondo, G., Sepulcre, J., Martincorena, I., de Mendizábal, N. V., Corominas-Murtra, B., ... & Villoslada, P. (2011). The semantic organization of the animal category: evidence from semantic verbal fluency and network theory. *Cognitive processing*, *12*(2), 183-196. doi: 10.1007/s10339-010-0372-x
- Gourovitch, M. L., Kirkby, B. S., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Gold, J. M., Esposito, G., ... & Berman, K. F. (2000). A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*, *14*(3), 353. doi:
- Gouw, L. G., Digre, K. B., Harris, C. P., Haines, J. H., & Ptacek, L. J. (1994). Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration: clinical neuropathologic and genetic analysis of a large kindred. *Neurology*, *44*(8):1441–1447. doi: 10.1212/WNL.44.8.1441
- Grasby, P. M., Frith, C. D., Friston, K. J., Bench, C. R. S. F., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1993). Functional mapping of brain areas implicated in auditory—verbal memory function. *Brain*, *116*(1), 1-20.
- Grasser, T; Bressman, S; Dürr; A; Higgins, J; Klockgether, T., & Myers, R. (2003). State of the art review: molecular diagnosis of inherited movement disorders. Movement Disorders Society task force on molecular diagnosis. *Movement Disorders*, *18*(1), 3-18. doi: 10.1002/mds.10338
- Harding, A. E. (1983). Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, *1*(8334), 1151–1155.
- Harding, A. E. (1993). Clinical features and classification of inherited ataxias. *Advances in Neurology*, *61*:1—14.

- Hassabis, D., Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *Journal of Neuroscience*, *27*(52), 14365-14374. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4549-07.2007
- Hellige, J.B. (1993). *Hemispheric Asymmetry: What's Right and What's Left*. Cambridge : Harvard University Press.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(9), 1212-1222. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001
- Hernandez-Castillo, C. R., Alcauter, S., Galvez, V., Barrios, F. A., Yescas, P., Ochoa, A., ... Fernandez-Ruiz, J. (2013). Disruption of visual and motor connectivity in spinocerebellar ataxia type 7. *Movement Disorders*, *28*(12), 1708-1716. doi: 10.1002/mds.25618
- Hernandez-Castillo, C. R., Galvez, V., Diaz, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2016). Specific cerebellar and cortical degeneration correlates with ataxia severity in spinocerebellar ataxia type 7. *Brain imaging and behavior*, *10*(1), 252-257. doi: 10.1007/s11682-015-9389-1
- Hernandez-Castillo, C. R., Galvez, V., Morgado-Valle, C., & Fernandez-Ruiz, J. (2014). Whole-brain connectivity analysis and classification of spinocerebellar ataxia type 7 by functional MRI. *Cerebellum & ataxias*, *1*(1), 2. doi: 10.1186/2053-8871-1-2
- Hirono, N., Yamadori, A., Kameyama, M., Mezaki, T., & Abe, K. (1991). Spinocerebellar degeneration (SCD): cognitive disturbances. *Acta neurologica scandinavica*, *84*(3), 226-230. doi: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04943.x
- Ho, A. K., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Barker, R. A., Rosser, A. E., & Hodges, J. R. (2002). Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching. *Neuropsychologia*, *40*(8), 1277-1284
- Hoche, F., Guell, X., Sherman, J. C., Vangel, M. G., & Schmahmann, J. D. (2016). Cerebellar contribution to social cognition. *The Cerebellum*, *15*(6), 732-743. doi: 10.1007/s12311-015-0746-9

- Holmberg, M., Duyckaerts, C., Dürr, A., Cancel, G., Gourfinkel-An, I., Damier, P., ... Brice, A. (1998). Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): a neurodegenerative disorder with neuronal intranuclear inclusions. *Human molecular genetics*, 7(5), 913-918.
- Horton, L. C., Frosch, M. P., Vangel, M. G., Weigel-DiFranco, C., Berson, E. L., & Schmahmann, J. D. (2013). Spinocerebellar Ataxia Type 7: Clinical Course, Phenotype-Genotype Correlations, and Neuropathology. *Cerebellum (London, England)*, 12(2), 176–193. doi: 10.1007/s12311-012-0412-4
- Hugosson, T., Gränse, L., Ponjavic, V., & Andréasson, S. (2009). Macular dysfunction and morphology in spinocerebellar ataxia type 7 (SCA 7). *Ophthalmic Genetics*, 30(1), 1–6. doi: 10.1080/13816810802454081
- Ishikawa, K., Watanabe, M., Yoshizawa, K., Fujita, T., Iwamoto, H., Yoshizawa, T., ... & Doi, M. (1999). Clinical, neuropathological, and molecular study in two families with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(1), 86-89.
- Jacobi, H., Bauer, P., Giunti, P., Labrum, R., Sweeney, M.G., Charles, P., ... Klockgether, T. (2011). The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology*, 77(24), 1035-1041. doi: 10.1212/WNL.0000000000002777
- Jacobi, H., Reetz, K., du Montcel, S. T., Bauer, P., Mariotti, C., Nanetti, L., ... Klockgether, T. (2013). Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*, 12(7), 650-658. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70104-2
- Johnson, M. R., Mitchell, K. J., Raye, C. L., D'esposito, M., & Johnson, M. K. (2007). A brief thought can modulate activity in extrastriate visual areas: Top-down effects of refreshing just-seen visual stimuli. *Neuroimage*, 37(1), 290-299. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.05.017
- Just, M. A., Carpenter, P. A., Keller, T. A., Eddy, W. F., & Thulborn, K. R. (1996). Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science*, 274(5284), 114-116.

- Kawai, Y., Suenaga, M., Watanabe, H., Ito, M., Kato, K., Kato, T., ... Sobue, G. (2008). Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of the neurological sciences*, 271(1), 68-74. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.018
- Klockgether, T., & Paulson, H. (2011). Milestones in ataxia. *Movement Disorders* 26(6), 1134–1141. doi: 10.1002/mds.23559
- Lara, M. A., & Navarrete, L. (2012). Detección de depresión en mujeres embarazadas mexicanas con la CES-D. *Salud Mental*, 35(1), 57-62.
- Lasek, K., Lencer, R., Gaser, C., Hagenah, J., Walter, U., Wolters, A. E. E. A., ... & Nitschke, M. F. (2006). Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain*, 129(9), 2341-2352. doi: 10.1093/brain/awl148
- Lau, E. F., Phillips, C., & Poeppel, D. (2008). A cortical network for semantics:(de) constructing the N400. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(12), 920. doi: 10.1038/nrn2532.
- Le Pira, F., Zappalà, G., Saponara, R., Domina, E., Restivo, D. A., Reggio, E., ... Giuffrida, S. (2002). Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *Journal of the neurological sciences*, 201(1), 53-57. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00194-6
- Lebre, A. S; & Brice, A. (2003). Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7). *Cytogenetic and Genome Research*, 100(1-4), 154-163. doi: 10.1159/000072850
- Levy, D. A., Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2004). The anatomy of semantic knowledge: medial vs. lateral temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6710-6715. doi: 10.1073/pnas.0401679101
- Lezak, M. D., Howieson, D., Bliger, E. D. & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment (5th edition)*. New York, USA: Oxford University Press.
- Liang, L., Chen, T., & Wu, Y. (2016). The electrophysiology of spinocerebellar ataxias. *Clinical Neurophysiology*, 46(1), 27-34. doi: 10.1016/j.neucli.2015.12.006

- Liang, P., Wang, Z., Yang, Y., Jia, X., & Li, K. (2011). Functional Disconnection and Compensation in Mild Cognitive Impairment: Evidence from DLPFC Connectivity Using Resting-State fMRI. *PLoS ONE*, 6(7), e22153. doi: 10.1371/journal.pone.0022153
- Lopes, T. M., Anelyssa, D., Junior, M. C. F., Yasuda, C. L., Betting, L. E., Samara, A. B., ... Cendes, F. (2013). Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Journal of neurology*, 260(9), 2370-2379. doi: 10.1007/s00415-013-6998-8
- Macartney-Filgate, M.S., & Vriezen, E.R. (1988). Intercorrelation of clinical tests of verbal memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 3(2), 121–126.
- Maciel, P., Gaspar, C., DeStefano, A. L., Silveira, I., Coutinho, P., Radvany, J., ... Rouleau, G. A. (1995). Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease. *American Journal of Human Genetics*, 57(1), 54–61.
- Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003). Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *Journal of Neuroscience*, 23(12), 5302-5307.
- Martindale, J. E. (2017). Diagnosis of spinocerebellar ataxias caused by trinucleotide repeat expansions. *Current Protocols in Human Genetics*, 92:9.30.1-9.30.22. doi: 10.1002/cphg.30
- Marino, J. C., & Alderete, A. M. (2009). Variación de la actividad cognitiva en diferentes tipos de pruebas de fluidez verbal. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 4(2), 179-192.
- Maruff, P., Tyler, P., Burt, T., Currie, B., Burns, C., & Currie, J. (1996). Cognitive deficits in Machado-Josephs disease. *Annals of neurology*, 40(3), 421-427. doi: 10.1007/s12311-012-0354-x
- Masciullo, M., Modoni, A., Pomponi, M. G., Tartaglione, T., Falsini, B., Tonalì, P., & Silvestri, G. (2007). Evidence of white matter involvement in SCA 7. *Journal of neurology*, 254(4), 536-538. doi: 10.1007/s00415-006-0274-0
- Mercadillo, R. E., Galvez, V., Díaz, R., Hernández-Castillo, C. R., Campos-Romo, A., Boll, M. C., ... Fernandez-Ruiz, J. (2014). Parahippocampal gray matter

- alterations in Spinocerebellar Ataxia Type 2 identified by voxel based morphometry. *Journal of the neurological sciences*, 347(1), 50-58. doi: 10.1016/j.jns.2014.09.018
- Miranda, J., & Valencia, R. (1997). English and Spanish Versions of a Memory Test: Word-Length Effects Versus Spoken-Duration Effects. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences*, 19(2), 171-181. doi: 10.1177/07399863970192005
- Mitrushina, M., Boone, K., Razani, J., & D'Elia, L. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment (2nd ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Möller, J., Jansma, B. M., Rodriguez-Fornells, A., & Münte, T. F. (2006). What the brain does before the tongue slips. *Cerebral Cortex*, 17(5), 1173-1178. doi: 10.1093/cercor/bhl028
- Moriarty, A., Cook, A., Hunt, H., Adams, M. E., Cipolotti, L., & Giunti, P. (2016). A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 82. doi: 10.1186/s13023-016-0447-6
- Moseley, M. L., Benzow, K. A., Shut, L. J, Bird, T. D., Gomez, C. M., Barkhaus, P. E., ... Ranum, L. P. (1998) Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 families. *Neurology*, 51(6):1666–1671. doi: 10.1212/WNL.51.6.1666
- Noh, J. D., & Rieger, H. (2004). Random walks on complex networks. *Physical review letters*, 92(11), 118701.
- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the international Neuropsychological Society*, 5(5), 413-433.
- Ostrosky-Solis, F., Lopez-Arango, G., & Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied Neuropsychology*, 7(1), 25-31. doi:10.1207/S15324826AN0701\_4
- Pandya, D. N., Van Hoesen, G. W., & Mesulam, M. M. (1981). Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Experimental brain research*, 42(3-4), 319-330.



- Paulson, H. L. (2009). The spinocerebellar ataxias. *Journal of Neuro Ophthalmology*, 29(3), 227–237. doi: 10.1097/WNO0b013e3181b416de
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331(6157), 585-589.
- Popescu, M., Hughes, J. D., Popescu, E. A., Mikola, J., Merrifield, W., DeGraba, M., ... & DeGraba, T. J. (2017). Activation of dominant hemisphere association cortex during naming as a function of cognitive performance in mild traumatic brain injury: Insights into mechanisms of lexical access. *NeuroImage: Clinical*, 15, 741-752. doi: 10.1016/j.nicl.2017.06.029
- Pulst, S. M. (2016). Degenerative ataxias, from genes to therapies: The 2015 Cotzias Lecture. *Neurology*, 86, 2284-2290. doi: 10.1212/WNL.0000000000002777
- Qiu, A., Tuan, T. A., San Woon, P., Abdul-Rahman, M. F., Graham, S., & Sim, K. (2010). Hippocampal-cortical structural connectivity disruptions in schizophrenia: an integrated perspective from hippocampal shape, cortical thickness, and integrity of white matter bundles. *Neuroimage*, 52(4), 1181-1189. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.046
- Raz, N. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, 7(3), 268-282. doi:10.1093/cercor/7.3.268
- Reetz, K., Kleiman, A., Klein, C., Lencer, R., Zuehlke, C., Brockmann, K., & Binkofski, F. (2011). CAG repeats determine brain atrophy in spinocerebellar ataxia 17: a VBM study. *PLoS One*, 6(1), e15125. doi:10.1371/journal.pone.0015125.
- Rogers, T. T., Lambon Ralph, M. A., Garrard, P., Bozeat, S., McClelland, J. L., Hodges, J. R., & Patterson, K. (2004). Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation. *Psychological review*, 111(1), 205. doi: 10.1037/0033-295X.111.1.205

- Romero, J. E., Coupé, P., Giraud, R., Ta, V. T., Fonov, V., Park, M. T., ... Manjón, J.V. (2016). CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *NeuroImage*, *147*, 916-924. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.003
- Rousseau, F., Habas, P. A., & Studholme, C. (2011). A supervised patch-based approach for human brain labeling. *IEEE transactions on medical imaging*, *30*(10), 1852-1862. doi: 10.1109/TMI.2011.2156806
- Ruano, L., Melo, C., Silva, M. C., & Coutinho, P. (2014). The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*, *42*(3), 174-183. doi: 10.1159/000358801
- Rüb, U., Schöls, L., Paulson, H., Auburger, G., Kermer, P., Jen, J. C., ... Deller, T. (2013). Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7. *Progress in Neurobiology*, *104*, 38–66. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.01.001
- Rytsar, R., Fornari, E., Frackowiak, R. S., Ghika, J. A., & Knyazeva, M. G. (2011). Inhibition in early Alzheimer's disease: an fMRI-based study of effective connectivity. *Neuroimage*, *57*(3), 1131-1139. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.029
- Salas-Vargas, J., Mancera-Gervacio, J., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Labrada, R., Martínez-Cruz, E., Magaña, J. J., ... Gonzalez-Piña, R. (2015). Spinocerebellar ataxia type 7: a neurodegenerative disorder with peripheral neuropathy. *European neurology*, *73*(3-4), 173-178. doi: 10.1159/000370239
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, *14*(7), 721–730. doi:10.1093/cercor/bhh032
- Salgado de Snyder, V. N., & Maldonado, M. (1994). Características psicométricas de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos en mujeres mexicanas adultas de áreas rurales. *Salud Pública*, *36*(2), 200-209.
- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept: the cerebellar contribution to higher function. *Archives of neurology*, *48*(11), 1178-1187.
- Schmahmann, J. D. (1996). From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human brain mapping*, *4*(3),

- 174-198. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1997). The cerebrocerebellar system. *International review of neurobiology*, 41, 31-60.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561-579. doi: 10.1007/978-94-007-1333-8\_77
- Schmahmann, J. D., Ko, R., & MacMore, J. (2004). The human basis pontis: motor syndromes and topographic organization. *Brain*, 127(6), 1269-1291. doi: 10.1093/brain/awh138
- Schmahmann, J. D., MacMore, J., & Vangel, M. (2009). Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience*, 162(3), 852-861. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.023
- Schmitz-Hubsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., ... Fancellu, R. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717-1720. doi:10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
- Schols, L., Amoiridis, G., Buttner, T., Przuntek, H., Epplen, J. T., & Riess O. (1997). Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Annals of Neurology*, 42(6), 924-932. doi: 10.1002/ana.410420615
- Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., & Riess, O. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*, 3(5), 291–304. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9
- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Fukuda, R., Williams, S. C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2003). Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*, 182(6), 525-531. doi: 10.1192/bjp.182.6.525
- Snyder, H. R., & Munakata, Y. (2008). So many options, so little time: The roles of association and competition in underdetermined responding. *Psychonomic Bulletin & Review*, 15(6), 1083-1088. doi: 10.3758/PBR.15.6.1083

- Sokolovsky, N., Cook, A., Hunt, H., Giunti, P., & Cipolotti, L. (2010). A preliminary characterisation of cognition and social cognition in spinocerebellar ataxia types 2, 1, and 7. *Behavioural neurology*, *23*(1-2), 17-29. doi: 10.3233/BEN-2010-0270
- Sommer, I. E. C., Ramsey, N. F., & Kahn, R. S. (2001). Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophrenia research*, *52*(1), 57-67.
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, *46*(7), 831-844. doi: 10.1016/j.cortex.2009.11.008.
- Suenaga, M., Kawai, Y., Watanabe, H., Atsuta, N., Ito, M., Tanaka, F., ... & Sobue, G. (2008). Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(5), 496-499. doi: 10.1136/jnnp.2007.119883
- Sun, Y. M., Lu, C., & Wu, Z. Y. (2016). Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. *Clinical Genetics*, *90*(4), 305-314. doi: 10.1111/cge.12808
- Ta, V. T., Giraud, R., Collins, D. L., & Coupé, P. (2014). Optimized patchMatch for near real time and accurate label fusion. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, *17*(Pt 3), 105-112. doi: 10.1007/978-3-319-10443-0\_14
- Trojano, L., Chiacchio, L., Grossi, D., Pisacreta, A. I., Calabrese, O., Castaldo, I., ... Filla, A. (1998). Determinants of cognitive disorders in autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. *Journal of the neurological sciences*, *157*(2), 162-167. doi: 10.1016/S0022-510X(98)00070-7
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* *11*(1), 138-146. doi: 10.1037/0894-4105.11.1.138
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Leach, L., & Freedman, M. (1998). Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*(2), 137-143.

- Turkeltaub, P. E., Messing, S., Norise, C., & Hamilton, R. H. (2011). Are networks for residual language function and recovery consistent across aphasic patients?. *Neurology*, 76(20), 1726-1734. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821a44c1
- Vakil, E., & Blachstein, H. (1993). Rey auditory-verbal learning test: Structure analysis. *Journal of clinical psychology*, 49(6), 883-890.
- van Gaalen, J., Giunti, P., & van de Warrenburg, B. P. (2011). Movement disorders in spinocerebellar ataxias. *Movement disorders*, 26(5), 792-800. doi: 10.1002/mds.23584
- Velázquez-Cardoso, J., Marosi-Holczberger, E., Rodríguez-Agudelo, Y., Yañez-Tellez, G., & Chávez-Oliveros, M. (2014). Estrategias de evocación en la prueba de fluidez verbal en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología*, 29(3), 139-145. doi: 10.1016/j.nrl.2013.03.007
- Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., Hernández-Hernández, O., Martínez-Cruz, E., Tapia-Guerrero, Y. S., González-Piña, R., ... Cisneros, B. (2015). A comprehensive clinical and genetic study of a large Mexican population with spinocerebellar ataxia type 7. *Neurogenetics*, 16(1), 11-21. doi: 10.1007/s10048-014-0424-y
- Villodre, R., Sánchez-Alfonso, A., Brines, L., Núñez, A. B., Chirivella, J., Ferri, J., y Noé, E. (2006). Fluencia verbal: estudio normativo piloto según estrategias de "agrupación" y "saltos" de palabras en población española de 20 a 49 años. *Neurología* 21(3), 124-130.
- Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadić, A. (2014). A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects. *BMC neuroscience*, 15(1), 19. doi: 10.1186/1471-2202-15-19
- Weiss, E. M., Hofer, A., Golaszewski, S., Siedentopf, C., Brinkhoff, C., Kremser, C., ... & Fleischhacker, W. W. (2004). Brain activation patterns during a verbal fluency test—a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 70(2), 287-291. doi: 10.1016/j.schres.2004.01.010

- Williams, A.J., & Paulson, H.L. (2008). Polyglutamine neurodegeneration: protein misfolding revisited. *Trends in Neuroscience*, 31(10), 521–58. doi: 10.1016/j.tins.2008.07.004
- Winterer, G., & Weinberger, D. R. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in neurosciences*, 27(11), 683-690. doi: 10.1016/j.tins.2004.08.002
- Xing, S., Lacey, E. H., Skipper-Kallal, L. M., Jiang, X., Harris-Love, M. L., Zeng, J., & Turkeltaub, P. E. (2015). Right hemisphere grey matter structure and language outcomes in chronic left hemisphere stroke. *Brain*, 139(1), 227-241. doi: 10.1093/brain/awv323
- Yeung, M. K., Sze, S. L., Woo, J., Kwok, T., Shum, D. H., Yu, R., & Chan, A. S. (2016). Altered frontal lateralization underlies the category fluency deficits in older adults with mild cognitive impairment: a near-infrared spectroscopy study. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 59. doi: 10.3389/fnagi.2016.00059
- Zawacki, T. M., Grace, J., Friedman, J. H., & Sudarsky, L. (2002). Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Movement disorders*, 17(5), 1004-1010. doi: 10.1002/mds.10033
- Zawacki, T. M., Grace, J., Friedman, J. H., & Sudarsky, L. (2002). Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Movement disorders*, 17(5), 1004-1010. doi: 10.1002/mds.10033
- Zhou, J., Gennatas, E. D., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Seeley, W. W. (2012). Predicting regional neurodegeneration from the healthy brain functional connectome. *Neuron*, 73(6), 1216-1227. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.004