



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
LABORATORIO DE NEUROPSICOLOGÍA BÁSICA

ATAXIA ESPINOCEREBELOSA  
TIPO 2 Y TIPO 3: DIFERENCIAS  
MOTORAS, NO MOTORAS Y  
COGNITIVAS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

**P R E S E N T A:**

CRISTOFER JAIR CANCHOLA CASTILLO

**DIRECTOR**

DR. ISRAEL VACA PALOMARES

**REVISOR**

DRA. AZALEA REYES AGUILAR

**SÍNODO**

DRA. CARMEN SELENE CANSINO ORTÍZ

DR. ÁNGEL EUGENIO TOVAR Y ROMO

DRA. JUDITH MARINA MENEZ DÍAZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Esta investigación se desarrolló en el laboratorio de Neuropsicología Básica, a cargo del Dr. Juan Fernández Ruíz, del departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, gracias al proyecto PAPIIT No. IN220019

*Para Hermelinda y Margarita  
por qué a pesar de haberse adelantado  
en el camino, nunca dejaron de creer en mí.  
Las llevaré en mi memoria  
y mi corazón por siempre.*

## Agradecimientos

### Gracias...

A Olofi (Nzambi) por darme la certidumbre, el valor, la perseverancia y sobre todo mantenerme en el mejor camino posible para cumplir mis metas. También a mi madre Yemayá por estar a mi lado y nunca dejarme caer, darme las lecciones necesarias y demostrarme donde era mi lugar en la vida.

A la UNAM y la FPSI, por ser mi segunda casa durante más de 8 años, por permitirme conocer a personas incomparables y que atesoraré toda la vida; por brindarme la mejor educación para convertirme en un gran universitario y darme los valores para ser en un gran profesional con la piel dorada y sangre azul. ¡GOYA!

A mis padres, a Erica por ser un ejemplo de vida y de coraje, por ser mi gran apoyo y confidente en la vida y demostrarme que la crianza con amor siempre da los mejores resultados. A Víctor por demostrarme que un padre puede cambiar y dar todo por sus hijos, por ser cariñoso y enérgico a la vez, porqué gracias a ello he llegado aquí.

A mis hermanos, Erick y Alexis, por ser mi motor para salir adelante y dejarme demostrarles que nunca es tarde para ser alguien en la vida, por estar allí en los momentos buenos y malos, pero nunca dejarme solo.

A Gabriela Rodríguez por ser mi compañera de vida, siempre sujetando mi mano y permitirme sujetar la suya. Gracias por permanecer y haberme convertido en una mejor persona, por estar allí en las lágrimas y en las carcajadas. Ni una tesis completa me permitiría agradecerte todo lo que has hecho por mí y lo que hemos alcanzado juntos, este logro también es tuyo; por ti, por mí y por lo que viene.

Al Dr. Juan Fernández Ruiz, porqué gracias a él llegué a un excelente laboratorio y me brindó la oportunidad de trabajar con su gran equipo de investigación. Gracias por los comentarios y los conocimientos, los atesoraré toda la vida.

Al Dr. Israel Vaca, por su paciencia y confianza depositada en mí, por tomar mis ideas locas y ayudarme a plasmarlas en este escrito, por los conocimientos que me brindó y por motivarme a dar más de lo que podía realizar. Gracias por ser un gran tutor, un gran investigador y un sobre todo buen amigo.

A la Dra. Azalea Reyes por transmitir el conocimiento de una manera tan peculiar y ayudar a convencerme de que las neurociencias eran mi pasión. Gracias por la ayuda, las enseñanzas y sobre todo el aporte a este trabajo.

A la Dra. Selene Cansino, al Dr. Ángel Tovar y a la Dra. Marina Menez por sus valiosos y tan acertados comentarios, gracias por permitir que este trabajo fuera lo mejor posible.

A los integrantes del laboratorio de neuropsicología básica. A Rosy por ser un gran pilar en el laboratorio, por sus consejos y sus enseñanzas, sin ti el laboratorio nos ería lo mismo. A Amanda Chirino por convencerme de que la investigación es una pasión, gracias por compartirme de tus conocimientos darme clases de memoria y estadística de manera expés y enseñarme que la neuropsicología es un mar de conocimientos al cual quiero adentrarme. A Diana Laura por ser mi primera maestra de aplicación y darme tan buenos consejos. A Marsela por brindarme una oportunidad única en la vida, por las tardes de chocolate y esos viajes a la Mazahua.

A Jorge Leyva (Compi) por ser un gran amigo, por su ayuda, compañía e intercambios de conocimiento, pero sobre todo el intercambio de memes. Por apoyarme en este proceso, no abandonarme y disfrutar muchos tacos a lo largo de esto. Gracias por convertirte en un mejor amigo para mí y ser ese apoyo incondicional en momentos de estrés.

A Gabriela Lupercio por ser mi mejor amiga, la hermana que no tuve y que decidí elegir, por demostrarme que las verdaderas amistades existen y perduran por muchos años. Por sus abrazos y sus palabras de aliento en todo momento. Gracias por ser mi mendiga.

A mis padrinos Lilibeth y Roberto, por ser mis guías espirituales y mantenerme en el buen camino, por permanecer y ayudarme en los momentos más difíciles. Gracias por la confianza, la amistad y el cariño, y sobre todo por dejarme ser parte de un lugar al cual puedo llamar hogar.

A mis amistades Eduardo Capistrán, Víctor Torres, Jatzibe Pérez, Nohely Saucedo y Daniela Amézquita por demostrarme que las amistades perduran en el tiempo y no importa las veces que nos podamos ver sino con la emoción con la cual nos veamos.

A la Mtra. Rocío Clavel, por ser una amistad que sólo una vez en la vida te encuentras, por sus valiosos y tan invaluable comentarios, por esas canciones en la oficina, las *petit* asesorías de estadística y las tardes de alitas, gracias por tu apoyo incondicional en más de una ocasión, estaré toda la vida agradecido por eso. Gracias por la calidez humana que tienes Clavel.

A la Lic. Alejandra Hernández por ser mi apoyo y confidente en los momentos que más lo necesitaba. Gracias por brindarme tu amistad y permitirme demostrarte la mía.

Al Mtro. Ricardo Lozada por acompañarme en momentos muy difíciles y brindarme su apoyo, ayudarme a salir adelante, por ser una gran colega y sobre todo un muy buen amigo.

Al Lic. Juan Carlos Morales por convertirse en un gran amigo, un gran apoyo en momentos difíciles y por siempre motivarme a sacar este escrito adelante.

A la integrantes y ex integrantes de la secretaria de asuntos estudiantiles Rosario, Luz, Viridiana Oscar, Paola Ruíz, Marco Corona y Adrián Fernández por haber sido participes de mis días en la facultad y haberme brindado su amistad.

A la Dra. Paola Ruíz, la Dra. Fabiola Trejo y al Dr. Joaquín Padilla por ser mi primer contacto en la investigación, brindarme los conocimientos necesarios y permitirme dar más de lo que yo me creía capaz. Gracias por las tardes de pozole, sushi, ramen y de platicas que siempre llevaré conmigo.

Al Dr. Rolando Díaz, a la Dra. Norma Reyes, la Mtra. Alejandra Cáceres, la Lic. Diana Romero y demás integrantes de la Unidad de Investigaciones Psicosociales, por aceptarme y dejarme desenvolverse como investigador. Siempre atesoraré los conocimientos brindados.

A Carolina Lorenzo, Diana Hernández, Karla Velasco y Eira Castellanos por ser esas personas que alegraban mis días en la facultad con sus risas y anécdotas. Gracias por ser parte importante de mi día a día en la Facultad.

A cada docente y especialista de los que aprendí que era la psicología y me convencieron de que estaba en el lugar correcto y era la ciencia a la cual me quería dedicar. Gracias especialmente a la Dra. Lucía Ledesma, al Mtro. Saíd Jiménez, al Lic. Diego Islas y al Lic. Víctor Méndez por dejar una huella profunda en mi formación como psicólogo.

A cada una de las personas que formaron parte de mi vida social en la Facultad de Psicología, por compartir un café, unos chilaquiles, un cigarro o sólo una charla conmigo, eso lo llevaré en mi memoria mucho tiempo.

Por último, pero no menos importante, gracias a mi corteza frontal por sus capacidades tan grandes de autorregularme y funcionar de la manera más eficaz en momentos de estrés y de dificultades extremas.

## RESUMEN

La ataxia espinocerebelosa (SCA) es un término utilizado para referirse a un conjunto de ataxias hereditarias autosómicas dominantes, que son un conjunto de enfermedades neurológicas que afectan principalmente a células pertenecientes al cerebelo. Los signos más comunes entre estas son: alteraciones de la marcha, disimetría, hipotonía, distraía y ralentización sacádica. Debido a la alteración cerebelar presente en esta enfermedad, las proyecciones hacia corteza cerebral o estructuras subcorticales es evidente por lo cual los pacientes con dicha enfermedad presentan signos no motores que incluyen trastornos del sueño, degeneración sistemática, deficiencias en estados de ánimo y problemas cognitivos. Debido a su expresión genotípica y fenotípica se hace una diferencia entre todos los subtipos registrados de SCA. El presente estudio pretendió dar un panorama general sobre los perfiles cognitivos, motores y psicológicos de dos subtipos de SCA, que son la SCA2 y SCA3, con el fin de contribuir a su caracterización clínica. Se contó con 55 participantes divididos en 3 grupos (control, SCA2 y SCA3), las mediciones cognitivas se realizaron mediante CANTAB (memoria y el funcionamiento ejecutivo), se utilizó el *Scale for the Assessment and Rating Ataxia* (SARA) para medir el deterioro motor y el *Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale* (CED-D) como medición del estado anímico de los participantes. Se encontró que los pacientes con SCA2 tienen un desempeño menor en la mayoría de las pruebas cognitivas, mientras que los pacientes con SCA3 tienen un comportamiento similar al grupo control. También se encontró que existe una relación entre el deterioro motor y el desempeño cognitivo, principalmente de dominio mnésico. Los hallazgos contribuyen a una caracterización y división desde el punto de vista cognitivo de enfermedades autosómicas dominantes y dan pie a una posible intervención por especialistas contribuyendo al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con SCA.

**Palabras Clave:** *Ataxia espinocerebelosa, cognición, memoria, funcionamiento ejecutivo, estado de ánimo depresivo y deterioro motor*

## ABSTRACT

Spinocerebellar ataxia (SCA) is a term used to refer to a set of autosomal dominant hereditary ataxias, which are a set of neurological diseases that mainly affect cells belonging to the cerebellum. The most common signs among these are: changes in gait, dysmetria, hypotonia, distraction and saccadic slowing. Due to the cerebellar alteration present in this disease, the projections towards cerebral cortex or subcortical structures is evident, therefore patients with said disease present non-motor signs that include sleep disorders, systematic degeneration, deficiencies in moods and cognitive problems. Due to its genotypic and phenotypic expression a difference is made between all the registered subtypes of SCA. The present study set out to provide an overview of the cognitive, motor and psychological profiles of two subtypes of SCA, which are SCA2 and SCA3, in order to contribute to their clinical characterization. There were 55 participants divided into 3 groups (control, SCA2 and SCA3), cognitive measurements were made through CANTAB (memory and executive functioning), the Scale for the Assessment and Rating Ataxia (SARA) was used to measure motor impairment and the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CED-D) as a measure of the mood of the participants. It was found that patients with SCA2 have a lower performance in most cognitive tests, while patients with SCA3 have a behavior similar to the control group. It was also found that there is a relationship between motor impairment and cognitive performance, mainly of mnesic domain. The findings contribute to a characterization and division from the cognitive point of view of autosomal dominant diseases and give rise to a possible intervention by specialists contributing to the improvement of the quality of life of patients with SCA.

**Keywords:** *Spinocerebellar ataxia, cognition, memory, executive function, depressive mood and motor deterioration*

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>2. ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO DOS</b> .....	14
2.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	17
2.2 CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS .....	18
2.3. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS.....	20
2.3.1. <i>Características motoras</i> .....	20
2.3.2. <i>Características no motoras</i> .....	23
2.3.3. <i>Características cognitivas</i> .....	26
2.4. CARACTERÍSTICAS NEUROANATÓMICAS.....	28
2.5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO .....	31
<b>3. ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO TRES</b> .....	33
3.1. EPIDEMIOLOGÍA .....	36
3.2. CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS .....	37
3.3. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS.....	39
3.3.1. <i>Características motoras</i> .....	40
3.3.2. <i>Características no motoras</i> .....	42
3.3.3. <i>Características cognitivas</i> .....	44
3.4. CARACTERÍSTICAS NEUROANATÓMICAS.....	45
3.5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO .....	47
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	50
4.1 OBJETIVOS.....	50
4.2 HIPÓTESIS.....	51
<b>5. MÉTODO</b> .....	53
5.1 DISEÑO .....	53
5.2 PARTICIPANTES .....	53
5.3 VARIABLES.....	54
5.4 INSTRUMENTOS .....	54
5.5 PROCEDIMIENTO.....	61

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	62
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>64</b>
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>92</b>
7.1 CONCLUSIONES .....	99
7.2 LIMITACIONES Y SUGERENCIAS.....	99
<b>8. REFERENCIAS.....</b>	<b>101</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

Las ataxias espinocerebelosas (SCA, por sus siglas en inglés), son un conjunto de síndromes autosómicos dominantes, en los cuales se tiene una degeneración cerebelar lenta acompañada de atrofia en el tronco cerebral, corteza y sistema nervioso periférico (Paulson, 2009).

En términos generales, hay dos categorías principales de ataxias: las ataxias adquiridas y las ataxias hereditarias. Las ataxias adquiridas tienen una causa endógena o exógena no genética y dentro de las condiciones que pueden causarlas están: traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares, tumores cerebrales como parte de un síndrome paraneoplásico (ovario, pulmón), enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes o endocrinas (lupus, hipotiroidismo), esclerosis múltiple, causas infecciosas e incluso deficiencias de vitaminas (vitamina E, vitamina B12) (Morlet, Hozer Costemale-Lacoste, 2018; Puneet & Huda, 2018; Schmahmann, 2018). Las ataxias hereditarias representan un grupo extenso heterogéneo de enfermedades autosómicas dominantes que incluye la neurodegeneración resultante de una larga variedad de defectos genéticos en los que se pueden incluir las expansiones repetidas, las mutaciones convencionales o reordamientos genéticos (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez Ruíz, 2017). Se caracterizan principalmente por una disfunción generalizada del cerebelo y del tronco cerebral, junto con sus conexiones y vías asociadas, y principalmente con un patrón de herencia autosómico dominante (Shakkottai & Fogel, 2013).

La SCA se define como la incapacidad para realizar movimientos finos, precisos y coordinados, generalmente como consecuencia de una disfunción del cerebelo, de sus aferencias y referencias, o de las vías sensitivas de las columnas posteriores de la médula espinal, o bien por una combinación de todas ellas (Farrar, Vucic, Nicholson & Kiernan, 2016). Puede aparecer como torpeza, inexactitud o inestabilidad en cualquier parte del cuerpo (Klockgether, 2008). Cuando la

ataxia afecta a las extremidades superiores, puede causar temblores gracias a una corrección excesiva de movimientos involuntarios debidos a la degeneración cerebelosa. Produce dismetría o incapacidad para medir la distancia correctamente (Schmahmann, 2018). También puede causar disdiadococinesia o el rendimiento pobre de movimientos regulares y repetidos. La lesión cerebelosa puede contribuir al nistagmo, movimientos sacádicos hiper e hipométricos, dificultades en la producción del habla (disartria), titubación y dificultades con la marcha y el equilibrio (Gilman, 2004). La SCA puede afectar preferentemente a la marcha, o a los brazos, las manos y el tronco (Puneet & Huda, 2018).

Se conocen más de 43 subtipos SCA's (que se clasifican de acuerdo a su descubrimiento) dependiendo de su localización genética, y tienen un rango de prevalencia de 0.9-3 en 100.000 (Lampert Monte, Santos-Pereira, Reckziegel, Augustin, Santos, Pedroso, Barsottini, Regla-Vargas, Saraiva-Pereira & Bannach-Jardim, 2017). Las ataxias episódicas de herencia dominante causadas por una disfunción de canales de calcio o de potasio se manifiestan en forma de episodios de ataxia y debilidad muscular (Farrar, Vucic, Nicholson & Kiernan, 2016). Alguno de estos procesos puede responder a acetazolamida. Las atrofas olivopontocerebelosas de herencia dominante se caracterizan por ataxia, parálisis de pares craneales y alteraciones de la sensibilidad en la segunda o la tercera década de la vida, pero pueden presentarse en la infancia con ataxia rápidamente progresiva, nistagmo, disartria y crisis comiciales. En SCA1, SCA2, SCA3 y SCA7, los síntomas generalmente se desarrollan en la cuarta década, mientras que el inicio de SCA6 es de aproximadamente 20 años después (Moriarty, Cook, Hunt, Adams, Cipolotti & Giunti, 2016; (Klinke, Minnerop, Schmitz-Hübsch, Hendriks, Klockgether, Wüllner & Helmstaedter, 2010). Mientras que las características clínicas cardinales de las SCAs involucran marcha y ataxia troncal, disartria y ataxia de las extremidades, las diferencias fenotípicas incluyen diplopía, pérdida visual

progresiva, espasticidad, disfagia, parkinsonismo, distonía, neuropatía periférica e incontinencia de urgencia (Matilla-Dueñas, Ashizawa, Magri, McFarland, Pandolfo & Sánchez, 2014).

Las características cognitivas de muchas de las SCAs surgen de la degeneración de las estructuras tanto cerebelosas como extracerebelosas, y se ha argumentado que la presencia de disfunción cognitiva se debe a un compromiso extracerebeloso (Lindsay & Storey, 2017). Se han descrito alteraciones cognitivas en muchos subtipos de SCA y los patrones de deterioro varían considerablemente (Puneet & Huda, 2018). Se han reportado déficits en la atención, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, memoria visual y verbal y velocidad de procesamiento (Sokolovsky, Cook, Hunt, Giunti & Cipolotti, 2010). Cambios de personalidad y dificultades para identificar las emociones sociales también se han descrito (Moriarty, Cook, Hunt, Adams, Cipolotti & Giunti, 2016; Lo, Figueroa, Pulst, Perlman, Wilmot, Gomez & Kuo, 2016). En 2013 se reportaron diferencias significativas en la integración visuomotora debido a la neurodegeneración de la SCA2 demostrando que existe menos aprendizaje motor basado en errores (Vaca-Palomares, Díaz, Rodríguez-Labrada, Medrano-Montero & Vázquez-Mojena, 2013). Los déficits en la función ejecutiva se informaron sistemáticamente en SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 (Moriarty, Cook, Hunt, Adams, Cipolotti & Giunti, 2016; Klinke, Minnerop, Schmitz-Hübsch, Hendriks, Klockgether, Wüllner & Helmstaedter, 2010). Además, la memoria visual, la atención visual y el deterioro del razonamiento visoespacial se han descrito en SCA3 (Puneet & Huda, 2018; Moriarty, Cook, Hunt, Adams, Cipolotti & Giunti, 2016). Relativamente pocos estudios han descrito los cambios cognitivos a lo largo del tiempo en las SCAs. Un estudio de seguimiento que involucró a 10 pacientes con SCA2 durante un intervalo de ocho años y medio demostró una disminución significativa en las funciones de la memoria no verbal (Antenora, Rinaldi, Pane, Lieto, Saccà & Filla, 2017). En otro estudio que involucró a 11 pacientes con SCA3

durante un intervalo de tres años y medio, se informaron disminuciones en el aprendizaje verbal, la memoria verbal y la memoria visual (Puneet & Huda, 2018). También vale la pena señalar que, entre las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes, SCA2 se asocia más comúnmente con la demencia (Morlet, Hozer Costemale-Lacoste, 2018).

## 2. ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO DOS

La SCA2 (ataxia espinocerebelosa tipo 2; por sus siglas en inglés), es el segundo tipo de ataxia espinocerebelosa más común del mundo. Este síndrome es causado por una expansión anormal de las repeticiones del triplete CAG (citosina-adenina-guanina) en una región de codificación del gen ATXN2 (12q23-q24.1) lo que produce una expresión de secuencias de poliglutamina (PolyQ) anormalmente largas en la proteína homónima. El PolyQ expandido en el ATXN2 exhibe propiedades tóxicas, perdiendo sus funciones biológicas y causando disfunción y muerte de grandes poblaciones de neuronas en el cerebelo, el tronco encefálico, la médula espinal y la corteza cerebral, lo que conduce a los mecanismos del síndrome cerebeloso progresivo incluyendo las características extracerebelosas, característica clínica del síndrome. Actualmente la evidencia electrofisiológica y de imagenología converge en que el daño tóxico cerebral comienza años antes del inicio atáxico, con una etapa presindrómica de SCA2 que se caracteriza por particularidades motoras sutiles y no motoras inespecíficas que proceden al diagnóstico hasta 15 años más tarde (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, García-Rodríguez, et al., 2011). Más allá de ser incurable, la SCA 2 es un síndrome no tratable. Algunas opciones terapéuticas como la fisioterapia o fármacos neuroprotectores tienen efectos benéficos para los pacientes (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

Sobre la base de todas las características fenotípicas de la SCA2 desde las etapas tempranas de la enfermedad, la SCA2 se puede dividir en las siguientes etapas principales: asintomática, prodrómica y atáxica. La etapa atáxica también puede subdividirse según la gravedad del síndrome cerebeloso en ataxia leve, ataxia moderada y ataxia grave. La etapa asintomática se caracteriza por la ausencia de características detectables de enfermedad clínica, paraclínica y neurofisiológica, y puntuaciones en la *Scale for Assessment and Rating of Ataxia* (SARA; por sus siglas en inglés) de

0 (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017). Luego de esta etapa, se propone la etapa prodrómica que se caracteriza por el inicio de las primeras anomalías motoras y no motoras. Esta etapa aparece aproximadamente 15 años antes de la ataxia con la ralentización sacádica y se caracteriza con una disminución del sueño REM (Brusco, Gellera, Cagnoli, et al., 2004). En la etapa prodrómica, los puntajes SARA oscilan entre 0 y 2 puntos (Jacobi, Reetz, Montcel, Bauer, Mariotti, Nanetti, et al., 2013).

La etapa prodrómica denota el estadio en el que las características funcionales y clínicas tempranas de la neurodegeneración están presentes, pero son insuficientes para definir la enfermedad, con base en un síndrome cerebeloso completamente evolucionado (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Laffita-Mesa, 2017). Las características principales de la etapa prodrómica de SCA2 se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.**  
**Principales características motoras y no motoras de la etapa prodrómica de la SCA2**

No motoras	Motoras
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres musculares</li> <li>• Neuropatía periférica</li> <li>• Trastornos del sueño</li> <li>• Disautonomía</li> <li>• Deterioro cognitivo</li> <li>• Disfunciones olfativas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome cerebeloso</li> <li>• Desaceleración de la sacada</li> <li>• Alteraciones oculomotoras</li> <li>• Nistagmo</li> <li>• Disfunción del tractor corticoespinal</li> <li>• Inestabilidad postural</li> <li>• Problemas en la coordinación</li> </ul>

---

Tomado de: Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, Cruz-Rivas, Fernández-Ruiz, Vaca-Palomares & Lilia-Campins 2014; Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, Canales-Ochoa, Medrano-Montero, Sanchez-Cruz & Aguilera-Rodriguez, 2014; Velázquez-Pérez & Rodríguez Labrada, 2012; Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, Canales-Ochoa, Medrano-Montero, Sanchez-Cruz & Aguilera-Rodriguez, 2014; Velazquez-Perez, Sánchez-Cruz, Rodriguez-Labrada, Velazquez-Manresa, Hechavarría-Pupo & Almaguer-Mederos, 2016; Jacobi, Reetz, Montcel, Bauer, Mariotti, Nanetti, et al., 2013

---

Además, la mayoría de las características prodrómicas de SCA2 aumentan significativamente en sujetos con mayores probabilidades de ser diagnosticados clínicamente por

el corto tiempo previsto para el inicio de la enfermedad (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Laffita-Mesa, 2017).

Dentro de la etapa atáxica, el primer período corresponde a las manifestaciones tempranas del síndrome cerebeloso y la marcha independiente (ataxia leve). Esta se caracteriza por el empeoramiento de la mayoría de las características prodrómicas, junto con otras manifestaciones emergentes como síndrome de piernas inquietas, alteraciones sensoriales debidas a procesos de desmilitinización, entre otros. Por lo general, estos casos exhiben puntajes SARA entre 3 y 14 puntos, aunque algunos estudios reportan grupos con puntajes entre 3 y 8 puntos conocidos como pacientes tempranamente diagnosticados (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

La siguiente etapa atáxica se asocia al soporte permanente para caminar (ataxia moderada) con puntuaciones SARA entre 15 y 26 puntos, así como al empeoramiento de las características no motoras. Después de eso, se pueden reconocer las etapas de confinamiento de la silla de ruedas y la cama (ataxia grave). En el primero de ellos, la puntuación SARA varía comúnmente entre 27 y 34 puntos y la neuropatía sensomotora se hace evidente, incluyendo una pérdida marcada de masa muscular y grasa corporal, así como notables dificultades para tragar (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017). La etapa de confinamiento en cama se caracteriza por un empeoramiento dramático de las características motoras y no motoras, puntuaciones SARA por encima de 35 puntos, bloqueo significativo de la conducción sensorial, oftalmoplejía, incontinencia, insomnio severo y deficiencias mentales importantes que se asemejan a la demencia en algunos casos (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, García-Rodríguez, et al., 2011).

Aunque la SCA2 se considera una enfermedad de aparición en adultos, en algunas poblaciones se ha descrito un fenotipo infantil o pediátrico como resultado de grandes expansiones de CAG. El cuadro clínico del fenotipo infantil SCA2 incluye una forma grave de afectación cerebelosa acompañada de un conjunto de síntomas y signos inusuales como retinitis pigmentosa, mioclono-epilepsia, tetraparesia, retraso en el desarrollo, dismorfismo facial, apraxia oculomotora, deterioro del lenguaje expresivo por acción visomotora, deficiencias en la comprensión y la memoria, habilidades grafomotoras y disartria, así como manifestaciones extrapiramidales progresivas, cambios tróficos y disfagia (Babovic-Vuksanovic, Snow, Patterson & Michels, 1998; Ramocki, Chapieski, McDonald, Fernandez & Malphrus, 2008; Di Fabio, Santorelli, Bertini, Balestri, Cursi, Tessa, et al., 2012).

## **2.1 Epidemiología**

La información epidemiológica global tiene una distribución a lo largo del mundo, recordando que es el segundo subtipo de ataxia autosómica dominante más común en el mundo, sólo después de la SCA tipo 3, sin embargo, en algunas partes del mundo es la más común del resto de los subtipos; por ejemplo en Cuba, específicamente en las provincias de Holguín, Las Tunas, Granma, Santiago de Cuba y Guantánamo, también en algunas regiones de México, Venezuela, Italia, Sudáfrica e India, por otro lado en algunas otras partes del mundo, como: Brasil, China, Australia, Noruega y Finlandia, la SCA 2 es la menos frecuente de los subtipos de SCA's (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017; Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrad, García-Rodríguez, Almaguer-Mederos, Cruz-Mariño, Laffita-Mesa, 2011).

En Cuba, 160 familias reportaron SCA 2, lo cual repercutía en al menos 800 pacientes, en su mayoría descendientes de primer grado en riesgo. El resto de las personas se encontraban del segundo al cuarto grado de riesgo. La prevalencia nacional es de 6.57 casos por cada 100,00

habitantes para los pacientes y de 28.51 portadores de las mutaciones (pacientes y portadores preclínicos) por cada 100,00 habitantes. Además, en Cuba se encuentra la frecuencia más alta de alelos anormales del gen ATNX2, que presenta variables prematuras inestables que se consideran reservorios de alelos mutados que conducen al constante aumento de nuevos casos de SCA 2 (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

Una estimación hecha por médicos y epidemiólogos de la Ciudad de México y específicamente del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, reportaron una incidencia hospitalaria para ese año de 1.5 casos por cada mil revisiones, lo que la convierte en una enfermedad heterogénea y presente en el Siglo XXI (Boll-Woehrlen, Rodríguez-Ibarra, Martínez Ruano y Rodríguez Ortiz, 2016).

## **2.2 Características genotípicas**

La mutación de la SCA 2 consiste en una expansión inestable del tracto de repetición CAG en el primer exón del gen ATXN (12q23-q24.1). Esta repetición codifica un tracto de PolyQ en la proteína ataxin-2. Los alelos normales varían de 13 a 31 tripletas repetidas y los alelos con 22 repeticiones de trinucleótidos son los más comunes [(CAG) 8-CAA- (CAG) 4-CAA- (CAG) 8]. Los alelos que tienen 28-33 repeticiones se consideran expansiones intermedias y pueden predisponer un riesgo elevado a Esclerosis amiotrófica bilateral o un síndrome Parkinsoniano (Ross, Rutherford, Baker, Soto-Ortolaza, Carrasquillo, DeJesus-Hernandez, et al., 2011). La presencia de interrupciones CAA en los alelos expandidos parece predisponer a un fenotipo de Parkinson o una enfermedad de neuronas motoras (Elden, Kim, Hart, Chen-Plotkin, Johnson, Fang, et al., 2010; Yu, Zhu, Chen-Plotkin, Clay-Falcone, McCluskey, Clay-Falcone, et al., 2011; Laffita-Mesa, Rodríguez-Pupo, Moreno-Sera, Vázquez-Mojena, Kourí, Laguna-Salvia, et al., 2013), aunque ambos códigos CAG y CAA para la glutamina indican que la población neuronal

afectada por la patogénesis está determinada por la toxicidad del ARN en lugar de la toxicidad de la proteína (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

El tamaño del tracto expandido a la edad de inicio explica del 60 al 80% de la varianza, lo que sugiere la presencia de genes modificadores, polimorfismos genéticos, factores epigenéticos y determinantes ambientales desconocidos que modulan la edad de inicio (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017). En poblaciones muy discordantes del inicio de síndrome se encontraron genes moduladores como CACNA1A, RAI1, así como polimorfismo 10398G en el gen complejo mitocondrial y el genotipo GSTO2 rs2297235 “AG”, todos estos como factores modificadores que promueven un inicio más temprano del síndrome (Pulst, Santos, Wang, Yang, Huynh, Velazquez, et al., 2005; Hayes, Turecki, Brisebois, Lopes-Cendes, Gaspar, Riess, et al., 2000; Simon, Zheng, Velázquez-Santos, Almaguer, Figueroa, et al., 2007; Almaguer-Mederos, Almaguer-Gotay, Aguilera-Rodríguez, Cuello-Almarales, Laffita-Mesa, et al., 2017).

La presencia de un tracto PolyQ expandido en el tracto de ataxina-2 probablemente cause cambios conformacionales en la ataxina-2 que resultan en una ganancia y/o pérdida parcial de la función, lo que lleva a una disfunción celular y muerte celular neuronal. La ganancia de funciones tóxicas se asocia generalmente a la muerte de las células neuronales, mientras que la pérdida parcial de la función probablemente promueve trastornos metabólicos (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la ganancia de las funciones tóxicas de la ataxina-2 mutada incluyen la acumulación tóxica de agregados de proteínas citoplasmáticas, señalización neuronal anormal del calcio, reciclaje anormal de proteínas, escisión proteolítica, desregulación transcripcional y traduccional y disfunción mitocondrial (Durr, 2010; Seidel, Siswanto, Fredrich, Bouzrou den Dunnen, Özerden, 2016; Alves-Cruzeiro, Mendonça, Pereira de

Almeida, Nóbrega, et al., 2016). Recientemente, se sugirió un mecanismo de toxicidad de ARN para SCA2. Este mecanismo consiste en la producción de una transcripción neurotóxica anti-sentido (ATXN2-AS), que se detectó en el cerebelo y la corteza post-mortem de pacientes con SCA2, un modelo de ratón transgénico y algunas líneas celulares (Li, Sun, Xia, Arbez, Paul, Zhu, et al., 2016).

### **2.3. Características fenotípicas**

Las evaluaciones neurológicas y electrofisiológicas de los pacientes con SCA2 han permitido una caracterización completa del fenotipo de la enfermedad desde sus etapas iniciales, lo que sugiere que la SCA 2 es un trastorno multisistémico. Por lo tanto, el cuadro clínico de la enfermedad consiste en una amplia gama de características motoras y no motoras subyacentes a la participación del cerebelo, el tronco encefálico, la corteza cerebral, los ganglios basales, la medula espinal y los nervios periféricos, entre otras estructuras (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

#### **2.3.1. Características motoras**

La SCA2, específicamente se caracteriza por un amplio grupo de signos y síntomas progresivos, incluida la ataxia de la marcha, inestabilidad en la postura, disartria cerebelosa, dismetría y disdiadococinesia, mientras que la hipotonía no es muy común, pero en algunos casos está presente. Usualmente, el síntoma por excelencia de la SCA2 es la ataxia de la marcha, presente en el 95-97% de los pacientes, aunque para algunos pacientes la disartria cerebelosa es el síntoma predominante. La edad para el inicio del síndrome cerebelar en la SCA2 es variable, en la mayoría de los pacientes, es en el inicio de la segunda o tercera década de la vida. Al igual que otros subtipos de SCA's causados por la expansión de PolyQ, la edad de inicio está relacionado negativamente

con las repeticiones del triplete CAG en el gen ATXN2 (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

*Oculomotricidad.* El signo oculomotor más común y característico de la SCA2 es la ralentización de los movimientos oculares sacádicos, la examinación clínica de las sacadas revela que este signo está presente es más del 80% de los casos, pero en la población cubana tiene una prevalencia del 90%. Por otro lado, las evaluaciones electronistagmográficas arrojan que este signo está presente en el 98% de los pacientes. Por lo cual esta manifestación oculomotora es un signo patognomónico de la SCA2. Otras características oculomotoras reportadas incluyen movimientos de búsqueda relativamente suaves o bajos, reducción del reflejo vestibulococlear y la corrección anormal del nistagmo debidos a las alteraciones motoras (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

*Disfunción del tracto corticoespinal.* El signo clínico mayor reportado en la SCA2 de las disfunciones del tracto corticoespinal (CST; por sus siglas en inglés) es el signo de Babinski (respuesta extensora de la planta del pie) reportado en 31% de los pacientes, hiperreflexia 13.2% y la espasticidad en el 8.9%. Estos puntos respaldados por aumentos en el umbral motor en el período de silencio cortical y el tiempo de conducción motor central de los potenciales evocados obtenidos a través de estimulación magnética transcraneal no invasiva (Restivo, Giuffrida, Rapisarda, Antonuzzo, Saponara, Reggio, et al., 2000; Restivo, Lanza, Giuffrida, Le Pira, Drago, Di Mauro, et al., 2004), así como la observación del deterioro y neurodegeneración de la corteza motora (Seidel, Siswanto, Brunt, den Dunnen, Korf, Rüb, et al., 2012).

*Neurodegeneración motora inferior.* El daño a las motoneuronas alfa o la neuropatía motora en pacientes con SCA2 da como resultado varios signos y síntomas evaluados por el examen clínico o la electromiografía (EMG; Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, García-

Rodríguez, et al., 2011; Auburger, 2012). Estas características se vuelven detectables después de la participación de la neurona motora superior e incluyen las fasciculaciones reportada en 38.3% de los pacientes y amiotrofia distal en 22.5% de los casos (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017). Las evaluaciones de EMG revelaron algunos signos como las fibrilaciones, ondas agudas positivas, denervación y fasciculaciones. En la actualidad, el reconocimiento de los actuales signos de las neuronas motoras inferiores en la SCA2 adquiere mucha relevancia clínica y patogénica dada la relación conocida entre los alelos intermedios del gen ATXN2 y el aumento del riesgo de esclerosis lateral amiotrófica (Elden, Kim, Hart, Chen-Plotkin, Johnson, Fang, et al., 2010).

*Características extrapiramidales.* En la SCA2 los signos motores más allá del cerebelo son importantes. En un grupo de 163 pacientes se observaron temblores en reposo (14.9%), distonía (14.2%), movimientos mioclónicos (13.7%), rigidez (7.4%) y corea/discinesia (6.8%), con una detección significativa de las repeticiones de CAG en algunas manifestaciones (Schmitz-Hübsch, Coudert, Bauer, Giunti, Globas, Baliko, et al., 2008). El fenotipo parkinsoniano de SCA2 responde a levodopa y generalmente se asocia a una edad más tardía al comienzo y una expansión más corta de las repeticiones CAG con interrupciones CAA que estabilizan el tracto de repetición combinado. Este fenotipo de SCA2 es más común en poblaciones asiáticas. Los mecanismos moleculares específicos para esta variante de SCA2 aún no son claros, pero se propone que la prevención del mosaicismo somático del estiramiento de CAG por las repeticiones triples podría dar lugar rasgos parkinsonianos en lugar de una ataxia (Charles, Camuzat, Benammar, Ma, Xie, Zhang, et al., 2007). Los hallazgos neuropáticos sugieren que el parkinsonismo relacionado a la SCA2 resulta de la patología de sinuclína  $\alpha$  relacionada con los cuerpos de Lewy en el tronco cerebral (Takao, Aoyama, Ishikawa, Sakiyama, Yomono, Saito, et al., 2011).

*Neuropatía periférica.* La participación de los nervios periféricos en alguna de las SCA's no es rara, y en los pacientes con SCA2 puede aparecer en el 90% de los mismos como neuropatía periférica sensorial debida a la neurodegeneración temprana de la raíz de los ganglios dorsales (Estrada, Galarraga, Orozco, Nodarse & Auburger, 1999) e incluye hiporreflexia, parestesia, hipoestesia e hipopalestesia. Los síntomas motores son tardíos y usualmente relacionados con la atrofia muscular y debilidad distal (Velazquez-Perez, Sanchez-Cruz, Canales-Ochoa, Rodríguez-Labrada, Rodríguez-Díaz, Almaguer-Mederos, et al., 2007), y asemejan una enfermedad de la neurona motora. Los estudios de conducción nerviosa han demostrado una marcada reducción de las amplitudes de los potenciales sensoriales como signos de daño axonal (Velazquez-Perez, Sanchez-Cruz, Canales-Ochoa, Rodríguez-Labrada, Rodríguez-Díaz, Almaguer-Mederos, et al., 2007), que muestran una progresión significativa y dependiente de las repeticiones CAG a lo largo del tiempo (Velázquez-Perez, Rodríguez-Labrada, Canales-Ochoa, Sanchez-Cruz, Fernandez-Ruiz, Montero, et al., 2010), seguida de una desmielinización como signo secundario (Velazquez-Perez, Sanchez-Cruz, Canales-Ochoa, Rodríguez-Labrada, Rodríguez-Díaz, Almaguer-Mederos, et al., 2007).

### **2.3.2. Características no motoras**

Debido a la muerte neuronal masiva en ciertas regiones de la corteza cerebral, los ganglios basales y estructuras más primarias del encéfalo es importante considerar el impacto que pueden tener en aspectos más allá de lo motor como lo puede ser el funcionamiento general el paciente que altera en su día a día.

*Trastornos del sueño.* Los pacientes con SCA2 son aquellos que presentan alteraciones del sueño en comparación con el resto de los subtipos de SCA's, principalmente la SCA2 presenta síndrome de piernas inquietas, síndrome de movimientos periódicos de las piernas, desordenes

conductuales asociados al sueño REM, insomnio y calambres en las piernas (provocando dolor e interrumpiendo el sueño). En la polisomnografía se encuentra una arquitectura anormal del sueño con una reducción significativa de la eficiencia del sueño, el porcentaje de la etapa N2 y el porcentaje de sueño REM, así como un mayor índice de activación, también están presentes en la SCA2 (Tuin, Voss, Kang, Kessler, Rüb, Nolte, et al., 2006; Velázquez-Pérez, Voss, Rodríguez-Labrada, Auburger, Canales-Ochoa, Sáncet, et al., 2011). La patología del sueño REM está estrechamente asociado a la gravedad del síndrome cerebeloso y se caracteriza por un porcentaje reducido del sueño REM, así como una mayor actividad EMG, lo que deriva en un sueño REM sin atonía. Este último adquiere un significado adicional porque ésta alteración se considera un marcador subclínico de los desórdenes conductuales asociados al sueño REM y está notablemente asociado a la cantidad de repeticiones CAG, lo que sugiere el deterioro de sitios cerebrales generadores de sueños REM debido a la toxicidad del PolyQ (Velázquez-Pérez, Voss, Rodríguez-Labrada, Auburger, Canales-Ochoa, Sáncet, et al., 2011).

*Síntomas psicológicos y psiquiátricos.* Las manifestaciones de tipo psicológicas son comorbilidades comunes en los pacientes con SCA2, los síntomas más frecuentes incluyen depresión y estados de ansiedad mientras que la psicosis es algo infrecuente (Reynaldo-Arminan, Reynaldo-Hernandez, Paneque-Herrera, Prieto-Avila & Perez-Ruiz, 2002; Lo, Figueroa, Pulst, Perlman, Wilmot, Gómez, et al., 2016) La sintomatología depresiva es común en el 22% de los pacientes, y en el 7% el trastorno es depresivo mayor (Schmitz-Hübsch, Coudert, Tezenas du Montcel, Giunti, Labrum, Dürr et al., 2011). Estas características están asociadas a una ataxia en grados severos, lo que sugiere la percepción de los pacientes sobre la incapacidad progresiva lo que conlleva a estados depresivos, aunado a esto se sugiere también la neurodegeneración

cerebelar en la parte límbica en el lóbulo posterior (Lo, Figueroa, Pulst, Perlman, Wilmot, Gómez, et al., 2016; Schmitz-Hübsch, Coudert, Tezenas du Montcel, Giunti, Labrum, Dürr et al., 2011).

*Alteraciones autosómicas o sistémicas.* Las deficiencias en el sistema nervioso autónomo son componentes clínicos claves en pacientes con SCA2. Las deficiencias incluyen disfunción urogenital, cardiovascular, gastrointestinal y termorreguladora como resultado del daño de los ganglios autónomos y vías centrales (Sanchez-Cruz, Velazquez-Perez, Gomez-Peña, Martinez-Gongora, Castellano-Sanchez & Santos-Falcon, 2001; Montes-Brown, Estévez-Báez & Almaguer Medero, 2011). Las evaluaciones electrofisiológicas específicamente en estudios de la tasa de variabilidad cardíaca, los pacientes con SCA2 presentan una disfunción autonómica cardiovascular en más del 60% de las personas, lo que repercute en respuestas como anomalías en la respiración profunda en distintas posiciones como la maniobra de Valsava, inclinación de cabeza, la posición de pie o prueba de agarre manual (De Joanna, De Rosa, Salvatore, Castaldo, De Luca, Izzo, et al., 2008; Montes-Brown, Sánchez-Cruz, García, Baéz & Velázquez-Pérez 2010). Los calambres para pacientes con SCA2 son reportados como dolorosos e incapacitantes, estos son reportados por el 88% de los pacientes y generalmente afectan las extremidades inferiores, seguidos de abdomen y músculos del tronco (Orozco, Estrada, Perry, Araña, Fernández, Gonzalez-Quevedo, et al., 1989). Aunque los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los calambres musculares en las SCA's no se comprenden en su totalidad aún, pero se ha propuesto que son el resultado de neuronas motoras de partes distales en estados de hiperexcitabilidad causados por los procesos de brotación colateral después de daño axonal en estas fibras (Kanai & Kuwabara, 2009).

*Disfunción sensorial y olfativa.* Los pacientes con SCA2 muestran un deterioro en el umbral olfatorio, esto se ve reflejado en pruebas que arrojan una disminución significativa en el umbral, la calidad, la identificación y la discriminación de distintos estímulos olfativos. Es curioso

ya que se esperaría que ésta disminución tenga una relación inversa a la cantidad de repeticiones de CAG expandidas, la gravedad de la ataxia o la duración del síndrome, pero en realidad está disfunción se asocia con la gravedad del deterioro cognitivo global de los pacientes con SCA2 (Velázquez-Pérez, Fernandez-Ruiz, DiazGonzález, Ochoa, Cruz, et al., 2006). Aunque no se comprende del todo el sustrato patológico de estas disfunciones olfatorias, se propone que puedan deberse a causas periféricas y centrales: las primeras debido a una relación de la función alterada de ataxina-2 expandida en la habituación olfativa en el bulbo olfativo (McCann, Holohan, Das, Derva, Larkin, Lee, et al., 2011), mientras que las causas centrales se deberían al daño cerebeloso, debido a las proyecciones sensitivas del bulbo olfatorio mediante el trigémino y hasta partes bilaterales del cerebelo, vía en la cual el cerebelo es participe del olfato (Qureshy, Kawashima, Imran, Sugiura, Goto, Okada, et al., 2000).

### **2.3.3. Características cognitivas**

Bürk (2012) plantea que el deterioro cognitivo se presenta entre 5% y el 19% de los pacientes con SCA2; pero las evaluaciones clínicas son principalmente de tamiz lo que deja de lado las evaluaciones más profundas que arrojen índices sobre el deterioro cognitivo mayor o una posible demencia (Storey et al., 1999). El rendimiento cognitivo en pacientes con SCA2 se caracteriza principalmente por déficits en el funcionamiento ejecutivo, trastornos de la memoria verbal y déficits en la atención. Hablando específicamente de un deterioro cerebelar se puede señalar el *Síndrome Cognitivo Afectivo Cerebeloso* que denota una serie de déficits en: funcionamiento ejecutivo (planificación, multitarea y razonamiento abstracto), lenguaje (fluidez semántica), visoespacialidad (organización visual y memoria visual), asociado a lesiones del lóbulo cerebeloso posterior, y cambios menos caracterizados en el afecto y la personalidad como el embotamiento y la desinhibición, asociados a deterioro en el vermis posterior; en contraste, las

lesiones del cerebelo anterior solo producen deterioro motor (Schmahmann & Sherman, 1998 en Lindsay & Storey, 2017). Aunque algunos estudios han reportado una alta frecuencia de pacientes con deterioro neurocognitivo mayor, la enfermedad no evoluciona necesariamente en demencia completa en la mayoría de los casos (Le Pira, Zappala, Saponara, Domina, Restivo, Reggio et al., 2002; Bürk, Globas, Bosch, Gräber, Abele, Brice, et al., 1999). Los déficits ejecutivos en SCA2 incluyen deterioro de la memoria de trabajo, control inhibitorio, planificación y seguimiento de normas y reglas, lo que podría resultar de la participación de la corteza frontal y las estructuras subcorticales, como los ganglios basales, así como de la interrupción de los *Bucles cerebrales* (Bürk, Globas, Bosch, Gräber, Abele, Brice, et al., 1999; Vaca-Palomares, Díaz, Rodríguez-Labrada, Medrano-Montero, Aguilera-Rodríguez, Vázquez-Mojena, et al., 2015). Y últimos estudios arrojan que pacientes con SCA2 presentan una disminución significativa en la cognición social a comparación de la SCA1 y SCA7 (Sokolovsky, Cook, Hunt, Giunti & Cipolotti, 2010).

Algunas de las funciones cognitivas han sido evaluadas con herramientas neuropsicológicas, por ejemplo, el paradigma antisacáda que se ha visto relacionado con dominios cognitivos como la inhibición y la atención (Le Pira, Zappala, Saponara, Domina, Restivo, Reggio et al., 2002). Además, un mayor déficit disejecutivo está asociado con una mayor severidad del síndrome cerebeloso, lo que sugiere la progresión paralela de ambas características (Rodríguez-Labrada, Velázquez-Perez, Seifried-Oberschmidt, Seifried-Oberschmidt, Peña-Acosta, Canales-Ochoa, et al., 2014). Además, la aplicación de pruebas de adaptación de prisma en pacientes con SCA2 ha revelado un aprendizaje visomotor reducido en las fases de adaptaciones y que mantiene una relación con la mutación CAG, y debido a que no existe una relación entre la adaptación y magnitud de efectos posteriores se sugiere que las estructuras encargadas a la adaptación y al

control motor se encuentran significativamente dañadas (Fernandez-Ruiz, Velasquez-Perez, Diaz, Drucker-Colín, Pérez-González, Canales, et al., 2007).

En comparación con otras SCA's, la SCA2 se ha asociado más comúnmente con la demencia (Lindsay & Storey, 2017). Sokolovsky y colaboradores (2010) encontraron que las capacidades cognitivas de los pacientes con SCA2 son más deficientes que los pacientes con SCA1, SCA6 y SCA7, particularmente en atención, inteligencia no verbal y funcionamiento ejecutivo en pruebas generalmente adecuadas para pacientes con insuficiencia motora. Sin embargo, una investigación longitudinal a lo largo de siete años la progresión de la enfermedad reveló que los pacientes con SCA2 y SCA6 disminuyeron menos que los pacientes con SCA1 y SCA3 en los exámenes cognitivos y cerebelosos (Lo, Figueroa, Pulst, Perlman, Wilmot, Gómez, et al., 2016).

Considerado como un perfil “subcortical frontal” y que respalda la hipótesis de la desconexión, la pérdida neuronal en SCA2 no se limita al cerebelo e involucra, en mayor o menor grado, el sistema pálido y la sustancia negra. De acuerdo con esto, el perfil cognitivo de los pacientes con SCA2, especialmente aquellos con mayor deterioro cognitivo, no respalda una causa puramente cerebelosa (Laffita-Mesa, Velázquez-Pérez, Santos-Falcón, Cruz-Mariño, González-Zaldívar, Vázquez Mojena, et al., 2012).

## **2.4. Características neuroanatómicas**

Las observaciones cerebrales macroscópicas en muestras post mortem revelan una reducción del tamaño total del cerebro con atrofia significativa del cerebelo, tronco cerebral, lóbulo frontal y nervios craneales (Baldaçara, Currie, Hadjivassiliou, Hoggard, Jack, Jackowski, et al., 2015). Además, la sustancia negra del cerebro medio y la sustancia blanca cerebral y cerebelosa

muestran una disminución considerable y detectable. Los estudios histopatológicos revelan una pérdida temprana y marcada de neuronas en la capa de células de Purkinje del cerebelo con reducción de las arborizaciones dendríticas y deformaciones de los axones similares a torpedos; por otro lado, las células granulares, así como las fibras paralelas y trepadoras también son escasas, mientras que el núcleo dentado está relativamente a salvo (Seidel, Siswanto, Brunt, den Dunnen, Korf, Rüb, et al., 2012; Estrada, Galarraga, Orozco, Nodarse & Auburger, 1999). Los cambios en el tronco cerebral incluyen una marcada pérdida de neuronas inferiores, degeneración del puente y otros núcleos del tronco cerebral pre-cerebeloso, así como una notable reducción de las neuronas de la sustancia negra en el mesencéfalo. También se observa una pérdida neuronal generalizada en la corteza cerebral, el cerebro anterior basal, el tálamo y la médula espinal (Seidel, Siswanto, Brunt, den Dunnen, Korf, Rüb, et al., 2012; Estrada, Galarraga, Orozco, Nodarse & Auburger, 1999; Gierga, Burk, Bauer, Orozco-Diaz, Auburger, Schultz, et al., 2005; Rub, Seidel, Ozerden, Gierga Brunt, Schöls, et al., 2007).

Las técnicas de imagen cerebral en pacientes con SCA2 han revelado una notable pérdida de volumen cerebeloso en materia gris y blanca, así como atrofia de la protuberancia, médula oblonga, médula espinal, corteza parietal y tálamo (Baldaçara, Currie, Hadjivassiliou, Hoggard, Jack, Jackowski, et al., 2015; Hernandez-Castillo, Galvez, Mercadillo, Diaz, Campos-Romo, Fernandez-Ruiz, 2015). Las imágenes de resonancia magnética en el área pontocerebelar sugieren que la atrofia no es uniforme, sino que es específica de la región (Jung, Choi, Du, Cuzzocreo, Ying, Landman, et al., .2012). Se han reportado asociaciones significativas entre los hallazgos de imágenes cerebrales con el rendimiento motor y cognitivo de los pacientes con SCA2 utilizando morfometría basada en Voxel e imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (D'Agata, Caroppo, Boghi, Coriasco, Caglio, Baudino, et al., 2011; Hernandez-Castillo, Galvez,

Mercadillo, Díaz, Yescas, Martínez, et al., 2015; Mercadillo, Galvez, Díaz, Hernández-Castillo, Campos-Romo, Boll, et al., 2014). En un ejemplo, se encontró que los pacientes con SCA2 que muestran déficits cognitivos, incluida la memoria de trabajo espacial, tienen una degeneración significativa de la circunvolución parahipocámpal (Mercadillo, Galvez, Díaz, Hernández-Castillo, Campos-Romo, Boll, et al., 2014).

Además, un estudio longitudinal utilizando imágenes en T1 y tensor de difusión, realizadas a 10 pacientes italianos con SCA2, reveló una progresión significativa de atrofia cerebral, en especial en la sustancia negra, el puente, pedúnculos cerebelosos medios, sustancia blanca cerebelosa y materia gris cortical en las partes inferiores de los hemisferios cerebelosos (Mascalchi, Diciotti, Giannelli, Ginestroni, Soricelli, Nicolai, et al., 2014).

Los marcadores de imágenes cerebrales en SCA2 prodrómica revelan una atrofia temprana y/o disfunción del sistema pontocerebeloso. Inagaki y colaboradores informaron una disminución significativa en el metabolismo de la glucosa en esta área en dos de los tres portadores preclínicos estudiados con PET. Además, los análisis volumétricos de IRM realizados en 50 portadores preclínicos de mutaciones de SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 de la EUROSCA mostraron una mayor atrofia del tronco cerebral en SCA2 en comparación con otros subtipos, mientras que las evaluaciones de morfometría basadas en voxel revelaron una notable pérdida de materias gris cerebelosa en los lóbulos V y VI en portadores preclínicos SCA2 (Jacobi, Reetz, Montcel, Bauer, Mariotti, Nanetti, et al., 2013).

Por otro lado, un estudio de resonancia magnética en 24 portadores preclínicos cubanos de SCA2 identificó la atrofia cerebelosa (incluidos vermis y hemisferios) como el hallazgo más común (62.5%), seguido de atrofia del puente (29.2%) y atrofia leve de la corteza frontal (20.8%). En este grupo, se notificó una asociación marcada entre el área del vermis cerebeloso y la

puntuación SARA (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, Cruz-Rivas, Fernández-Ruiz, Vaca-Palomares & Lilia-Campins 2014).

## **2.5. Diagnóstico y tratamiento**

El diagnóstico inequívoco de SCA2 debe establecerse mediante pruebas moleculares. Sin embargo, cuando las pruebas moleculares no son posibles o autorizadas por el paciente, un historial familiar detallado y un examen físico pueden proporcionar algunos hallazgos clínicos sugerentes que pueden conducir a un diagnóstico de SCA2; tal es el caso de una desaceleración severa de las sacadas horizontales y una baja frecuencia de nistagmo (Auburger, 2012).

Los enfoques terapéuticos para SCA2 se limitan a la atención de apoyo que mejora parcialmente algunas manifestaciones cerebelosas y no cerebelosas, pero no detiene la progresión de la enfermedad (Auburger, 2012; Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada, García-Rodríguez, Almaguer-Mederos, Cruz-Mariño, Laffita-Mesa, 2011), como resultado de algunos factores que limitan el éxito de ensayos clínicos efectivos. En primer lugar, SCA2 todavía se considera una enfermedad rara, lo que representa una enfermedad poco atractiva para la mayoría de las compañías farmacéuticas. Además, la mayoría de los ensayos clínicos han incluido muestras pequeñas y heterogéneas de sujetos, la mayoría de ellos en estadios clínicos avanzados de la enfermedad, cuando la terapia es difícil por la degeneración neuronal extendida. Otro problema es la ausencia de biomarcadores predictivos y de progresión para evaluar la eficacia del agente terapéutico (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017).

Hasta ahora, hay dos tipos de intervenciones terapéuticas que se han evaluado en pacientes con SCA2. Estos consisten en intervenciones farmacológicas y fisioterapéuticas. Se han evaluado varios ensayos clínicos en pacientes con SCA2, pero en algunos de ellos, los hallazgos deben

confirmarse mediante futuros ensayos clínicos, incluso en estadios de enfermedad prodrómica (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernández-Ruiz, 2017).

### 3. ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO TRES

La ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3, por sus siglas en inglés), también conocida como la enfermedad de Machado-Joseph (MJD, por sus siglas en inglés), puede ser la ataxia de herencia dominante más común en el mundo. Su prevalencia varía según la población estudiada (Rosenberg, 1992; Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015). La SCA3 es un trastorno neurodegenerativo multisistémico que afecta predominantemente a los sistemas cerebeloso, piramidal, extrapiramidal, neurona motora y oculomotor. Se sugiere un diagnóstico clínico en individuos con ataxia cerebelosa progresiva y signos piramidales, asociados con un cuadro clínico complejo que se extiende desde los signos extrapiramidales hasta la amiotrofia periférica (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015). Las características menores, pero más específicas, como la oftalmoplejía progresiva externa (EPO), la distonía, los movimientos de intención de fasciculación de los músculos faciales y linguales, así como los ojos abultados, también pueden ser de gran importancia para el diagnóstico clínico de la SCA3 (Chou, Yeh, Ouyang, Chen, Chen & Wang, 2008). La edad media de inicio es de alrededor de 40 años, con extremos de 4 (Carvalho, La Roque-Ferreira, Rizzo, Imamura & Peck-Martins, 2008) y 70 años (Carvalho, La Roque-Ferreira, Rizzo, Imamura & Peck-Martins, 2008; Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015), y un tiempo medio de supervivencia de 21 años (con un rango de 7 a 29 años; Gwinn-Hardy, Singleton, O'Suilleabhain, Boss, Nicholl, Adam, et al., 2001). La ataxia de la marcha y la diplopía se presentan como primeros síntomas en el 92,4% y el 7,6% de los casos, respectivamente (Chou, Yeh, Ouyang, Chen, Chen & Wang, 2008).

La SCA3 se caracteriza por un alto grado de pleomorfismo, no solo en la variabilidad de la edad de inicio, sino también en los signos neurológicos que presentan los diferentes pacientes, así como en el grado de incapacidad resultante. La sorprendente heterogeneidad clínica característica

de esta enfermedad se demuestra en la historia de su descripción inicial. En 1970 la observación de tres familias de ascendencia azoriana (Machado, Thomas y Joseph), que vivían en los Estados Unidos de América, fueron observadas por tres grupos distintos de investigadores lo que condujo a la descripción inicial en esa época, de tres enfermedades aparentemente independientes (Nakano, Dawson & Spence, 1972 en Bettencourt & Lima, 2011). Posteriormente, la observación de varias familias portuguesas que vivían tanto en las islas Azores como en Portugal, arrojó que en algunos de los pacientes se hallaban características que cubrían las tres formas descritas anteriormente, lo que condujo a la unificación de la enfermedad. La SCA3 se consideró posteriormente como una entidad genética única, con expresión fenotípica variable (Bettencourt & Lima, 2011). La marcada heterogeneidad clínica y la naturaleza progresiva de la SCA3 dificultaron su clasificación clínica. Coutinho y Andrade (1978 en Bettencourt & Lima, 2011) sistematizaron los fenotipos de la enfermedad en tres tipos clínicos principales. Observaron que casi todos los pacientes presentan signos cerebelosos y EPO, asociados con signos piramidales en grados variables. Por lo tanto, los tipos clínicos podrían distinguirse sobre la base de la presencia/ausencia de importantes signos extrapiramidales y la presencia/ausencia de signos periféricos.

- El tipo 1 (tipo “Joseph”) se caracteriza por un inicio temprano (media de 24,3 años) y una rápida progresión de los síntomas, que junto con la ataxia cerebelosa y la EPO incluyen signos piramidales y extrapiramidales marcados (como la distonía).
- El tipo 2 (tipo “Thomas”) corresponde a presentaciones con un inicio intermedio (media de 40.5 años), ataxia cerebelosa y EPO, con o sin signos piramidales. Cuando están presentes, los signos extrapiramidales y periféricos son tenues. Los pacientes con características de tipo 2 pueden mantenerlas durante períodos prolongados o evolucionar

(de 5 a 10 años más tarde) a tipo 1 o tipo 3, por la manifestación de importantes signos periféricos o extrapiramidales, respectivamente.

- El tipo 3 (tipo “Machado”) presenta un inicio tardío (media de 46,8 años) y se caracteriza por ataxia cerebelosa y EPO, asociada con alteraciones periféricas, con o sin signos piramidales y extrapiramidales leves.

Como se mencionó anteriormente, estos tres tipos clínicos pueden ocasionalmente estar presentes en la misma familia. Además, algunos autores consideran que el tipo 4 es una presentación rara con características parkinsonianas, con déficits cerebelosos leves y una neuropatía sensitiva motora distal o amiotrofia (Kawai, Takeda, Abe, Washimi, Tanaka & Sobue, 2004). Además, Sakai y Kawakami (1996 en D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009) observaron a dos hermanos que presentaban paraplejía espástica sin ataxia cerebelosa y propusieron la existencia de un quinto tipo para la SCA3.

Los pacientes afectados tienen una expansión del doble al triple de una repetición de trinucleótidos CAG en el gen de la ataxina-3 en el cromosoma 14q32.1 (Bettencourt & Lima, 2011). La repetición triplete expandida da como resultado un producto genético mutante que contiene un tracto de poliglutamina expandido. Esto parece acumularse en cuerpos de inclusión neuronal intranuclear y puede interferir con la función de la proteasoma celular en la degradación de proteínas (Schmidt, Lindenberg & Krebs, 2002). La SCA3, por lo tanto, es una de las nueve enfermedades neurodegenerativas poliglutamina identificadas, que parecen compartir características de patogénesis centrada en el plegamiento incorrecto de proteínas. Por razones históricas, la MJD también se conoce como SCA3: en la década de 1990, los genetistas europeos identificaron una ataxia supuestamente distinta y la designaron SCA3, pero pronto descubrieron que fue causada por la misma expansión que la MJD, llevando así a su unificación. Aunque el

nombre oficial de la Organización del Genoma Humano (HUGO) para este trastorno es MJD, también se lo conoce como SCA3 en la literatura (D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009).

### **3.1. Epidemiología**

A nivel mundial, las SCAs se consideran trastornos raros, con estimaciones de prevalencia que varían de 0,3 a 2,0 por 100.000 (Bettencourt & Lima, 2011). La SCA3 se considera actualmente la forma más común de SCA en todo el mundo (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015). La disponibilidad de una prueba molecular ha permitido una identificación completa de los casos, cambiando el patrón de distribución geográfica inicial de SCA3, inicialmente se pensaba que estaba relacionado con los descubrimientos portugueses y actualmente se sabe que está presente en muchos orígenes étnicos (Schols, Bauer, Schmidt, Schulte & Riess, 2004), con una fuerte variación geográfica.

Entre los SCA, la frecuencia relativa de SCA3 es mayor en países como Brasil (69-92%; Teive, Munhoz, Raskin & Werneck, 2008), Portugal (58-74%; Vale, Bugalho, Silveira, Sequeiros, Guimaraes & Coutinho, 2010), Singapur (53%; Zhao, Tan, Law, Yoon, Wong & Ng, 2002), China (48-49%; Jiang, Tang, Xu, Zhao, Shen, Tang, Li & Xia, 2005), Países Bajos (44%; van de Warrenburg, Sinke, Verschuuren-Bemelmans, Scheffe,r Brunt, Ippel, Maat-Kievit,Dooijes, Notermans & Lindhout, 2002), Alemania (42%; Schols, Amoiridis, Buttner, Przuntek, Epplen & Riess, 1997) y Japón (28-63%; Shibata-Hamaguchi, Ishida, Iwasa & Yamada, 2009). Y es relativamente menos frecuente en Canadá (24%; Kraft, Furtado, Ranaway, Parboosingh, Bleoo, McElligott, Bridge, Spacey, Das & Suchowersky, 2005), Estados Unidos (21%; Moseley, Benzow, Schut, Bird, Gomez, Barkhaus, Blindauer, Labuda, Pandolfo & Koob, 1998), México (12%; Alonso, Martinez-Ruano, De Biase, Mader, Ochoa, Yescas, Gutierrez, White, Ruano & Fragos-

Benitez, 2007), Australia (12%; Storey, du Sart, Shaw, Lorentzos, Kelly, McKinley, Forrest, Biros & Nicholson, 2000) e India (5-14%; Krishna, Mohan, Yashavantha, Rammurthy, Kiran, Mittal, Tyagi, Mukerji, Jain & Pal, 2007), y se considera relativamente raro en Sudáfrica (4%; Bryer, Krause, Bill, Davids, Bryant, Butler, Heckmann, Ramesar & Greenberg, 2003) e Italia (1%; Brusco, Gellera, Cagnoli, Saluto, Castucci, Michielotto, Fetoni, Mariotti, Migone & Di Donato, 2004).

### **3.2. Características genotípicas**

Kawaguchi y sus colegas (1994) descubrieron que la mutación en SCA3 es una expansión inestable de la repetición de CAG en la región codificante del gen MJD1 (ahora denominado ATXN3). El punto responsable de la SCA3 se asignó al cromosoma 14q32.1 (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015). Este gen de 11 exones codifica la enfermedad de la proteína ataxina-3, también conocida como MJDp (Schmitt, Linden, Khazneh, Evert, Breuer, Klockgether & Wuellner, 2007). La repetición de CAG reside en el décimo exón, donde codifica un tracto de poliglutamina cerca del término carboxilo de esta proteína de ~ 42 kilodalton. Por lo tanto, la base genética molecular de SCA3 es similar a la de las SCA's 1, 2, 6, 7 y 17, la enfermedad de Huntington y la atrofia muscular espinobulbar, que se conocen colectivamente como trastornos poliQ (Bettencourt & Lima, 2011).

La repetición expandida en ATXN3 es casi un tracto CAG puro, interrumpido por un solo codón de lisina cerca del comienzo de la repetición (CAG) 2CAAAAG (CAG)<sub>n</sub> (Kawaguchi, Okamoto, Taniwaki, Aizawa, Inoue, Katayama, Kawakami, Nakamura, Nishimura, Akiguchi, et al., 1994). Esta repetición de trinucleótidos varía de 12 a 44 tripletes en individuos sanos y de ~ 60 a 87 en pacientes con SCA3 (Bettencourt & Lima, 2011). Los alelos raros de longitud de repetición intermedia se encuentran entre los rangos claramente normales y mutantes y no están

asociados con las características clínicas clásicas de la enfermedad (Schmitt, Linden, Khazneh, Evert, Breuer, Klockgether & Wuellner, 2007).

Varios aspectos en el fenotipo de la SCA3 se correlacionan con la longitud del expandido (CAG), y la mayoría de los informes describen una fuerte relación inversa entre la longitud de la repetición CAG y la edad de inicio; la magnitud de la expansión repetida representa el 50–60% de la variabilidad en la edad de aparición de la enfermedad (Costa & Paulson, 2011). Además, cuanto mayor sea la expansión, mayor será su influencia en la edad de inicio. Las repeticiones expandidas más largas (CAG) también se asocian con una mayor frecuencia de manifestaciones piramidales y distónicas en la SCA3 (Costa & Paulson, 2011). En un estudio de SCA, los pacientes con SCA3 con repeticiones más grandes y una edad más temprana al inicio presentaron más espasticidad e hiperreflexia (Teive, Munhoz, Raskin & Werneck, 2008). En contraste, la neuropatía periférica está relacionada principalmente con una mayor edad y duración de la enfermedad (D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009).

Las puntuaciones SARA se determinaron principalmente por la duración de la enfermedad, la edad de inicio y la longitud CAG del alelo expandido. Las puntuaciones más altas también aumentaron el riesgo de síntomas no motores (Bettencourt & Lima, 2011). Debido a que la inestabilidad intergeneracional de la repetición de CAG ocurre en familias con SCA3, la repetición puede ser de diferentes longitudes en progenitores y descendientes. Los alelos mutantes paternos son ligeramente más inestables que los maternos, y por lo tanto son más propensos a expandirse o contraerse cuando se transmiten a la siguiente generación (Kawaguchi, Okamoto, Taniwaki, Aizawa, Inoue, Katayama, Kawakami, Nakamura, Nishimura, Akiguchi, et al., 1994). Esta característica dinámica de la mutación de la enfermedad explica el fenómeno de anticipación observado en algunas familias con SCA3, en el que la descendencia afectada tiende a manifestar

la enfermedad antes que un progenitor afectado (Schmitt, Linden, Khazneh, Evert, Breuer, Klockgether & Wuellner, 2007). La inestabilidad de la repetición de CAG también puede ocurrir en diferentes células del mismo tejido, un fenómeno conocido como mosaicismo somático. En la SCA3, puede producirse un mosaicismo somático en el cerebro, pero las repeticiones más grandes no se asocian preferentemente con las regiones cerebrales afectadas (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015).

### 3.3. Características fenotípicas

Existe una clasificación de características fenotípicas de la SCA3, sin embargo, las características de cada clasificación pueden no mostrarse en un solo paciente. Los pacientes pueden ser clasificados en 5 subtipos específicos de expresión fenotípica de la SCA3 (Rossenberg, 1992; Sakai & Kawanami, 1996) que se describen a continuación (Ver Tabla 2).

**TABLA 2**  
**Subtipos clínicos clásicos de la SCA3**

Subtipo Clínico	Características clínicas
I	Inicio temprano, ataxia asociada a distonía prominente y espasticidad
II	Ataxia prominente, espasticidad de piernas ocasional. Esta es el fenotipo más frecuente de la enfermedad, se presenta en adultos de la mediana edad.
III	Inicio tardío, ataxia y neuropatía periférica, atrofia en músculos distales y arreflexia
IV	Fenotipo parkinsoniano. No se asigna a una edad específica
V	Paraplejía espástica progresiva “pura”. Comparte algunas características de los otros subtipos

La principal característica clínica en la SCA3 es la ataxia progresiva debida a disfunción del tronco cerebral y cerebelosa. La ataxia, sin embargo, nunca ocurre de manera aislada. Otros numerosos problemas clínicos reflejan una disfunción progresiva en el tronco cerebral, el sistema oculomotor, las vías piramidal y extrapiramidal, las neuronas motoras inferiores y los nervios periféricos (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015). Más comúnmente, las personas afectadas a la edad adulta media presentan un desequilibrio progresivo de la marcha acompañado de dificultades vestibulares y del habla. Con el tiempo, pueden surgir una amplia gama de problemas visuales y oculomotores, como nistagmo, actividades oculares espasmódicas, ralentización de las sacadas, movimientos oculares desconcertados y oftalmoplejía con retracción de la tapa y aparentes ojos saltones (Costa & Paulson, 2011). En estadios avanzados de la enfermedad, los pacientes están en silla de ruedas y tienen disartria y disfagia en estado crítico. Los pacientes también pueden desarrollar atrofia facial y temporal, distonía, espasticidad y amiotrofia. La demencia no es típica, incluso en la enfermedad avanzada. Sin embargo, existe evidencia de disfunción subcortical y deterioro cognitivo leve en la SCA3 (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015; Teive & Arruda, 2009; Paulson, 2012).

### **3.3.1. Características motoras**

*Oculomotricidad.* Los trastornos oculomotores representan colectivamente hallazgos importantes y frecuentes. En la SCA3, las quejas oculares más comunes son la diplopía (D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009), que generalmente se observa por primera vez cuando los pacientes leen. En el examen, se puede ver el nistagmo evocado por la mirada, las sacadas anormales, la disminución de la ganancia de la búsqueda, el reflejo vestibuloocular alterado y la parálisis supranuclear de la mirada vertical (Gordon, Joffe, Vainstein & Gadoth, 2003). Otro signo, más común en los pacientes con SCA3 que en cualquier otro SCA, es el "aspecto abultado de los

ojos" debido a la combinación de retracción de la tapa y falta de parpadeo (D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009).

*Signos piramidales.* Los síndromes piramidales son comunes en pacientes con SCA3, especialmente en individuos con expansiones repetidas de gran tamaño e inicio temprano (Jardim, Pereira, Silveira, Ferro, Sequeiros & Giugliani, 2001). Las piernas son más afectadas que los brazos, y predomina más la espasticidad que la debilidad (D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009). Hay informes ocasionales de paraplejia espástica como la primera o única manifestación de SCA3 (Jardim, Pereira, Silveira, Ferro, Sequeiros & Giugliani, 2001). Las características del síndrome pseudobulbar se encuentran en alrededor del 15% de los pacientes (D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009).

*Parkinsonismo.* Es expresado por bradicinesia y rigidez, es mucho menos frecuente que la distonía. Los pacientes con fenotipo parkinsoniano a menudo tienen manifestaciones simétricas; el temblor en reposo no es una característica universal, pero se puede observar. En personas con antecedentes familiares fuertes de parkinsonismo y desequilibrio de la marcha, se debe considerar la SCA3 en el diagnóstico diferencial. Los nervios periféricos se ven afectados en aproximadamente el 60% de los pacientes con SCA3 (Paulson, 2012).

*Neuropatía periférica.* Está determinada principalmente por la duración de la enfermedad y, por lo tanto, se encuentra en individuos de mayor edad (Bettencourt & Lima, 2011). Las fibras sensoriales son las más afectadas y en la mayoría de los casos, existen áreas generalizadas de hipoestesia táctil y propioceptiva. El dolor neuropático ocurre ocasionalmente y el daño a las fibras motoras puede causar atrofia muscular, debilidad distal con caída del pie y fasciculaciones, lo que puede agravar aún más la discapacidad motora (D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009).

### 3.3.2. Características no motoras

Los informes tardíos señalan síntomas no motores importantes y posiblemente manifestaciones poco reconocidas de la enfermedad (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015; Teive & Arruda, 2009; Paulson, 2012; D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009; Vainstein & Gadoth, 2003; Jardim, Pereira, Silveira, Ferro, Sequeiros & Giugliani, 2001).

*Problemas de sueño.* El sesenta por ciento de los pacientes con SCA3 tiene un horario diurno excesivo acompañado de somnolencia, debida en la mayoría de los casos a las molestias nocturnas (Friedman, Fernandez & Sudarsky, 2003). La edad avanzada y la larga duración de la enfermedad se asocian con problemas de sueño. Además, a menudo se encuentran dos trastornos específicos relacionados con el sueño en SCA3: síndrome de piernas inquietas y trastorno de conducta del sueño REM. El síndrome de piernas inquietas es frecuente en SCA3 (50% de los pacientes) y el trastorno de conducta del sueño REM, en el que el sueño no se acompaña de atonía muscular durante el sueño REM, conduce a un sueño nocturno perturbado y, en ocasiones, a un daño para el paciente. (D'Abreu, Franca, Conz, Friedman, Nucci & Lopes-Cendes, 2009).

*Alteraciones autosómicas o sistémicas.* Las manifestaciones autosómicas también son comunes, especialmente aquellas relacionadas con los sistemas genitourinario (nicturia, incontinencia urinaria) y psudomotor (intolerancia al frío, hipohidrosis; Paulson, 2012). Aunque se ha informado hipotensión ortostática que a menudo no es una queja importante ((D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009). Los calambres son un síntoma frecuente e incapacitante en pacientes con SCA3 (Bettencourt & Lima, 201; Costa & Paulson, 2011; Kanai, Kuwabara, Arai, Sung, Ogawara & Hattori, 2003). En una muestra de 50 pacientes, 15 (30%) consideraron que los calambres incapacitantes eran su principal queja y se demostró una alta prevalencia de fatiga en

SCA3, alrededor del 60%, que fue más grave en pacientes con una duración mayor de la enfermedad (Jardim, Pereira, Silveira, Ferro, Sequeiros & Giugliani, 2001).

*Disfunción sensorial y olfativa.* Por un parte los síntomas sensitivos como la hemiplejía y sus derivados se presentan en la mayoría de los pacientes, así como debilidad muscular generalizada e incluso sensación de hormigueo en las extremidades distales (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015). Al hablar de cambios olfatorios, el campo no ha sido estudiado del todo y no se sabe con exactitud si este deterioro en el reconocimiento, umbral y discriminación en el olfato se deba a un problema motor en la secuencia de movimientos que permiten esnifar, el deterior neurodegenerativo en núcleos basales o un problema cortical, o un conjunto de todos estos. Braga-Neto y colaboradores (2011) encontraron deficiencias en el reconocimiento y discriminación de olores en pacientes con SCA3 y su grupo control, curiosamente al realizar imagenología, ningunos de los puntajes se relacionó con el volumen del caudado o el putamen.

*Síntomas psicológicos y psiquiátricos.* A pesar de que los signos psicológicos como la depresión en enfermedades poliglutámicas son bien estudiados y son frecuentes, para el caso de SCA3 no está bien documentado con respecto a otras SCA's o incluso al Huntigton o al Parkinson, pero algunos autores como González-Zaldívar, Vázquez-Mojena, Laffita-Mesa, Almaguer-Mederos, Rodríguez-Labrada, Sánchez-Cruz & Velázquez-Pérez (2015) encontraron que la depresión y la fatiga es un síntoma presentado en el 9% y 4.5%, respectivamente, en pacientes cubanos. Por otro lado, un estudio de comparación entre SCA1, 2, 3 y 6, reveló que no existen diferencias significativas en cuanto a la referencia de estados de ánimo bajo entre las SCA's pero la SCA3 tiene niveles más altos de ideación suicida, lo que representa una diferencia significativa y es justificados por los niveles distintos en cuestión de dopamina y serotonina (Lo, Figueroa, Pulst, Perlman, Pilmot, Gomez & Kuo, 2016). Los síntomas psicóticos no son frecuentes, D'Abreu

y colaboradores (2010) observaron a dos pacientes con pensamiento delirante y comportamiento desinhibido, característicos de la disfunción del lóbulo frontal.

### **3.3.3. Características cognitivas**

Estudios de estructura cerebral y su relación con los síntomas motores y no motores arrojan que la participación de cerebelo es importante en el deterioro cortical en regiones frontales y temporales (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015), esto tiene como resultado el llamado *Síndrome Cognitivo Afectivo Cerebeloso*, el cual tiene alteraciones motoras, deficiencias ejecutivas, visuales y espaciales, y con alteraciones afectivas (Schmahmann & Sherman 1998; Schmahmann & Caplan, 2006; Schmahmann, 2004). Estudios reafirman y consideran que el *Síndrome Cognitivo Afectivo Cerebeloso* encaja clínicamente en las características no motoras-cognitivas de pacientes con SCA3, así como otros subtipos de SCA (Jacobi, Hauser, Giunti, Globas, Bauer, Schmitz-Hübsch, et al., 2012; Scherzed, Brunt, Heinsen, de Vos, Seidel, Bürk, et al., 2012).

Las diferencias cognitivas de la SCA3, al igual que los diferentes tipos de SCA's, existen, pero no existe una caracterización cognitiva específica para cada subtipo. Los estudios sobre neuropsicología y cognición de la SCA3 arrojan que existe un deterioro cognitivo sin llegar a un síndrome neurocognitivo mayor (demencia), pero debido a la degeneración de circuitos y estructuras frontales se pueden notar rasgos de psicosis, delirio y desinhibición en los pacientes (Teive & Arruda, 2009).

Algunos estudios con baterías extensas como la batería neuropsicológica automatizada de Cambridge (CANTAB, por sus siglas en inglés) se pueden encontrar déficits en la atención visual, disfunción en la memoria visual y verbal, disfunción visoespacial y construccional (Wang, Jao,

Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015), así como en la fluencia verbal (Kawai, Takeda, Abe, Washimi, Tanaka & Sobue, 2004). En 2010 Kinke y colaboradores, realizaron una comparación cognitiva y motora en 46 pacientes con SCA1, 2, 3 y 6, así como con un grupo control. Encontraron que la SCA3 tiene déficits en la velocidad de procesamiento y tiempos de reacción, mostrando que el 80% de los pacientes con SCA3 tienen un rendimiento por debajo de la media; también se muestra que los pacientes tienen una fluencia verbal fonológica más lenta en comparación a la SCA1, SCA2 y SCA6; los pacientes con SCA3 presentan más signos frontales como la desinhibición; además de una marcada deficiencia en memoria verbal, recordando un menor número de palabras en el recuerdo diferido y 30 minutos después; los pacientes con SCA3 mostraron un desempeño por debajo de la media en la fluidez verbal semántica; por último los pacientes muestran un deterioro marcado en pruebas de motricidad fina.

El perfil sociocognitivo se caracteriza por un desempeño normal en la tarea de Atribución de emociones y un déficit en tareas de Teoría de la Mente, donde los pacientes con SCA3 generalmente brindan más justificaciones físicas que mentales a los comportamientos de los personajes de las historias, aunque tienen una buena comprensión de la historia (Garrard, Martin & Giunti, 2008).

### **3.4. Características neuroanatómicas**

Las imágenes cerebrales y los estudios neuropatológicos indican que el rango de afectación del SNC se extiende mucho más allá del tronco cerebral y el cerebelo. Y la integridad de las regiones corticales y subcorticales del sistema límbico y la leve degeneración de la materia blanca del cerebelo, el tronco cerebral y la médula espinal son características de la SCA3 (Costa & Paulson, 2011). Esto da una comprensión más completa de la neuropatología de SCA3 y explica mejor una variedad de sus síntomas, especialmente los no motores.

La ampliación del cuarto ventrículo es la característica más consistente observada por la resonancia magnética (fMRI) en la SCA3. Los estudios de neuroimagen han revelado atrofia de la protuberancia, vermis y hemisferios cerebelosos, ganglios basales (globo pálido, caudado y putamen), mesencéfalo y bulbo raquídeo (Etchebehere, Cendes, Lopes-Cendes, Pereira, Lima, Sansana, Silva, Camargo, Santos & Ramos, 2001).

La atrofia en el cerebelo y el tronco encefálico es progresiva y depende de la magnitud de la repetición de ripletes CAG y la edad de los pacientes (Eichler, Bellenberg, Hahn, Koster & Schols, 2011). Sin embargo, diferentes regiones del cerebro presentan diferentes tasas de progresión de atrofia. Si bien la atrofia del cerebelo y la base del puente parecen correlacionarse con la edad del paciente, la atrofia del mesencéfalo y el área tegmental ventral no muestran una progresión significativa (Horimoto, Matsumoto, Yuasa, Kojima, Nokura, Katada, Yamamoto, Yamamoto & Mitake, 2008).

Estudios recientes demostraron que también están involucradas otras áreas además del cerebelo, el tronco encefálico, la médula espinal y los ganglios basales. La SPECT cerebral demostró anomalías de perfusión en los lóbulos parietales, la porción inferior de los lóbulos frontales, las porciones medias y laterales de los lóbulos temporales, los ganglios basales, los hemisferios cerebelosos y el vermis (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015). Además, el análisis de espectroscopia de resonancia magnética mostró anomalías metabólicas que sugieren disfunción axonal en pacientes con SCA3 (D'Abreu et al., 2010; Costa & Paulson, 2011). Se observó que la captación de 18F-Dopa en SCA3 disminuyó significativamente no solo en las regiones con aparente afectación patológica como el cerebelo, el tronco encefálico y el sistema dopaminérgico nigro-estriado, sino también en la corteza cerebral y el estriado, donde no debería haber patología (Bettencourt & Lima, 2011).

En un artículo mediante un análisis postmortem a pacientes con SCA3 y mediante secciones seriadas de tejido grueso no convencionales y estudios neuropatológicos convencionales (Horimoto, Matsumoto, Yuasa, Kojima, Nokura, Katada, Yamamoto, Yamamoto & Mitake, 2008), mostraron la degeneración de la materia gris en múltiples áreas involucradas en la vía motora cerebelotalamocortical; la vía motora de los ganglios-talamocorticales basales; el sistema visual, auditivo, somatosensorial, oculomotor y vestibular; el sistema del tronco cerebral precerebeloso relacionado con la ingesta de alimentos; el sistema noradrenérgico pontino y el sistema del mesencefalo dopaminérgico y colinérgico. Los cerebros de pacientes con SCA3 con enfermedad avanzada pesan significativamente menos que los cerebros de individuos sin enfermedad neurológica o psiquiátrica (Eichler, Bellenberg, Hahn, Koster & Schols, 2011). Macroscópicamente, los cerebros con SCA3 muestran despigmentación de la sustancia negra y atrofia del cerebelo, puente, médula oblongada, así como múltiples núcleos de los nervios craneales del III al XII (Etchebehere, Cendes, Lopes-Cendes, Pereira, Lima, Sansana, Silva, Camargo, Santos & Ramos, 2001).

### **3.5. Diagnóstico y tratamiento**

El diagnóstico se realiza con base en las características clínicas, antecedentes familiares y pruebas genéticas. En cualquier persona con un síndrome neurodegenerativo, una revisión exhaustiva de los antecedentes familiares es extremadamente útil y obligatoria. Aunque algunos hallazgos clínicos pueden sugerir fuertemente el diagnóstico de SCA3, no hay hallazgos clínicos o de neuroimagen patognomónicos. En individuos con un síndrome atáxico neurodegenerativo debe ser confirmado molecularmente en la familia, las pruebas genéticas selectivas para la mutación SCA3 son apropiadas y deben confirmar el diagnóstico. Las pruebas genéticas moleculares están ampliamente disponibles y son muy sensibles y específicas (D'Abreu, França,

Paulson & Lopes-Cendes, 2009). En contraste, para las personas con antecedentes familiares de enfermedades similares, pero sin pruebas genéticas anteriores, se deben considerar pruebas genéticas de base más amplia que detecten un panel de SCA. En personas sin antecedentes familiares claros, se deben considerar pruebas complementarias adicionales sobre una base individual para descartar otros trastornos sistémicos y neurológicos tratables. Los programas presintomáticos de pruebas genéticas predictivas que siguen las directrices internacionales publicadas están disponibles en todo el mundo (Costa & Paulson, 2011). Los estudios demostraron que no se producen eventos adversos en las pruebas predictivas de personas en riesgo cuando se siguen las pautas.

La SCA3, al igual que otras enfermedades derivadas de PoliQ, es una enfermedad progresiva para la cual actualmente no hay cura. Es importante recordar que numerosos síntomas que ocurren en este síndrome pueden responder a la terapia sintomática. Por ejemplo, las terapias farmacológicas sintomáticas se utilizan para aliviar algunos de los signos clínicos, como la espasticidad (Ogawa, 2004) el parkinsonismo (Buhmann, Bussopulos & Oechsner, 2003), la distonía (Nandagopal & Moorthy, 2004) y los calambres musculares (Kanai, Kuwabara, Arai, Sung, Ogawara & Hattori, 2003). El síndrome de piernas inquietas experimentado por muchos pacientes con SCA3 también puede responder a los agentes dopaminérgicos. Los patrones de sueño aberrantes y la somnolencia diurna, pueden beneficiarse de agentes simpaticomiméticos como las anfetaminas y el modafanilo. Algunos pacientes pueden encontrar su nivel de alerta beneficiado por la amantadina, aunque se desconoce la base farmacológica de esta respuesta. Además de los enfoques farmacológicos, la fisioterapia puede ayudar a los pacientes a afrontar la discapacidad asociada con los problemas de la marcha. Las ayudas físicas, como andadores y sillas de ruedas, pueden ayudar a los pacientes en sus actividades diarias. Además, la evaluación regular

de la terapia del habla para la disartria y la disfagia, así como la terapia ocupacional, también puede ayudar a los pacientes (Costa & Paulson, 2011).

## 4. JUSTIFICACIÓN

La caracterización clínica de las ataxias espinocerebelosas, así como la atrofia cerebral han sido de gran ayuda para la distinción clínica desde el punto de vista médico de dichos trastornos. A pesar de que dentro de la clasificación de SCA's se hace una distinción entre el tipo 2 y el tipo 3, las diferencias fenotípicas y específicamente las cognitivas no han sido exploradas del todo, esto debido a las limitaciones de la muestra (acceso a los pacientes), estudio específico de ciertos dominios cognitivos (memoria, atención, tiempos de reacción) o las limitantes motoras que presentan los pacientes lo cual repercute en el desempeño y resolución de las tareas.

La falta de estudios que permitan la exploración de más de dos aspectos cognitivos y su relación con los cambios motores, ha limitado el avance del conocimiento integral y comprensión de dichos trastornos, así como conocer la disociación de los signos motores y su impacto en la cognición.

Debido a esto, el presente estudio pretende aportar datos a la caracterización cognitiva de pacientes con SCA2 y SCA3, mediante herramientas de evaluación cognitiva computarizadas con el fin de disminuir el sesgo de las dificultades motoras y de lenguaje. Asimismo, se pretende relacionar los signos cognitivos con características sensoriales de naturaleza olfativa y la relación con el deterioro motor de los pacientes.

### 4.1 Objetivos

#### *General*

Describir el desempeño en pruebas neuropsicológicas multidominio (memoria, atención, tiempos de reacción, funcionamiento ejecutivo y percepción) en pacientes mexicanos con diagnóstico molecular de SCA2 y SCA3, contrastando su desempeño con un grupo control

homologado por edad y escolaridad, y analizar su relación con pruebas de severidad de signos motores, pruebas sensoriales de naturaleza olfativa y psicológicas, así como la carga de mutaciones genéticas.

### *Específicos*

- a) Describir el desempeño de pacientes con SCA2 y SCA3 en pruebas neuropsicológicas multidominio.
- b) Cuantificar la severidad de signos motores en pacientes con SCA2 y SCA3.
- c) Correlacionar la severidad de signos motores con el desempeño de las pruebas neuropsicológicas multidominio de pacientes con SCA2 y SCA3.
- d) Correlacionar la severidad signos motores, desempeño de pruebas neuropsicológicas multidominio, repeticiones CAG, y grado de deterioro con SCA2 y SCA3.
- e) Obtener una caracterización cognitiva de pacientes con SCA2 y SCA3 mediante la comparación de grupos.
- f) Comparar los niveles del estado de ánimo de los pacientes con SCA2 y SCA3, con el grupo control.

## **4.2 Hipótesis**

- a) Los pacientes con SCA2 y SCA3 mostrarán un desempeño deficiente en comparación con el grupo control en las pruebas neuropsicológicas multidominio.
- b) Los pacientes mostraran signos severos en pruebas motoras.
- c) Existirá una relación negativa entre los puntajes de severidad motora y el desempeño en pruebas neuropsicológicas multidominio.

- d) La severidad de signos motores y desempeño de pruebas cognitivas multidominio se asociarán positivamente con el grado de deterioro.
- e) Existirán diferencias en las comparaciones de los puntajes de las pruebas neuropsicológicas multidominio de SCA2 y de SCA3.
- f) Los pacientes con SCA2 y SCA3 presentarán niveles bajos del estado del ánimo.
- g) Existirán diferencias en los puntajes de naturaleza olfativa entre los pacientes con SCA2 y SCA3, así como con el grupo control homologado.

## 5. MÉTODO

### 5.1 Diseño

Se contó con un diseño no experimental transversal con un muestreo no probabilístico por conveniencia.

### 5.2 Participantes

Se contó con la participación de 55 personas divididas en tres grupos (18 pacientes con SCA2, 16 pacientes con SCA3 y 21 personas para el grupo control homologado por edad y escolaridad), provenientes de la CDMX y área metropolitana, así como de los estados de Puebla, Michoacán y Querétaro.

*Criterios de inclusión.*

#### A) Pacientes con SCA2 y SCA3:

1. Contar con un diagnóstico genético de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 o tipo 3 según sea el caso
2. Ser residentes de la República Mexicana

#### B) Grupo control

1. Obtener un puntaje en pruebas de tamizaje que descarte algún tipo de demencia o trastorno.
2. Que igualen la edad y escolaridad de alguno de los pacientes con SCA.

*Criterios de exclusión.*

#### A) Pacientes con SCA2 y SCA3

1. Contar con diagnóstico de ataxia adquirida o comórbida a alcoholismo, enfermedades virales, inflamatorias, autoinmunes, neoplasias, eventos cerebrovasculares, reacciones secundarias a medicamentos u otras.

B) Grupo control

1. Contar con antecedentes heredofamiliares psiquiátricos o neurológicos, así como de Ataxia Espinocerebelosa

### 5.3 Variables

*Organísmica.* Diagnóstico de la mutación genética responsable de la SCA2 y SCA3, que se manifiesta como presente o ausente en los pacientes y el grupo control.

*Dependientes.* Puntajes derivados del desempeño de las pruebas neuropsicológicas multidominio y de tamizaje, así como de las pruebas de deterioro motor, estado anímico depresivo y sensoriales olfativas.

### 5.4 Instrumentos

→ Consentimiento informado

→ Cuestionario de datos, personales, sociodemográficos y antecedentes familiares

*Evaluación de signos y síntomas motores*

→ SARA

Se utilizó la Escala para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia (Sara por sus siglas en inglés; Schitz-hubsch, et al., 2006) con el fin de realizar una cuantificación del deterioro motor de pacientes con SCA. Cuenta con 8 reactivos que se califica en una escala de 0 (sin ataxia) a 40 (ataxia severa). Las puntuaciones de los 8 reactivos son valoradas por un neurólogo especialista en movimientos anormales de acuerdo con las maniobras realizadas en: marcha, postura,

sedestación, alteraciones del habla, seguimiento de un dedo, prueba dedo-nariz, movimientos rápidos de la mano y prueba de talón-rodilla. El análisis de esta prueba se realiza por el puntaje global y el obtenido en cada reactivo de la prueba.

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

##### → CES-D

Se aplicó la versión en español de la Escala de Depresión de Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D por sus siglas en inglés; Radloff, 1977), la cual es una escala de tamizaje para detectar probables casos de depresión y consta de 20 reactivos basado en los criterios diagnósticos del DSM-IV. Se Evalúa el afecto depresivo, la falta de afecto positivo, los síntomas somáticos y los problemas interpersonales experimentados durante la última semana.

#### *Evaluación cognitiva*

##### → MoCa

Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCa, por sus siglas en inglés; Nasreddine, Phillips, Bédirian, Charbonneau, Whitehead, Collin, Cummings & Chertkow, 2004) se trata de una evaluación breve y de tamizaje, se aplicó con el fin de descartar alguna alteración cognitiva de tipo demencial. Consta de 8 subpruebas que evalúan atención, memoria (de trabajo y verbal), habilidades visoconstructivas, abstracción, orientación, denominación y fluidez del lenguaje. Se puntúa en una escala de 1 (se realizó la tarea) o 0 (la tarea no pudo ser completada), el total del puntaje va de 0 a 30 donde los puntajes por debajo de 24 se consideran deterioro cognitivo significativo.

##### → Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

La batería automatizada de evaluación neuropsicológica de Cambridge (CANTAB por sus siglas en inglés) es una batería que evalúa dominios cognitivos a través de herramientas electrónicas como lo es una pantalla táctil. Se muestran estímulos muestra de CANTAB utilizadas en esta investigación en la Figura 1.

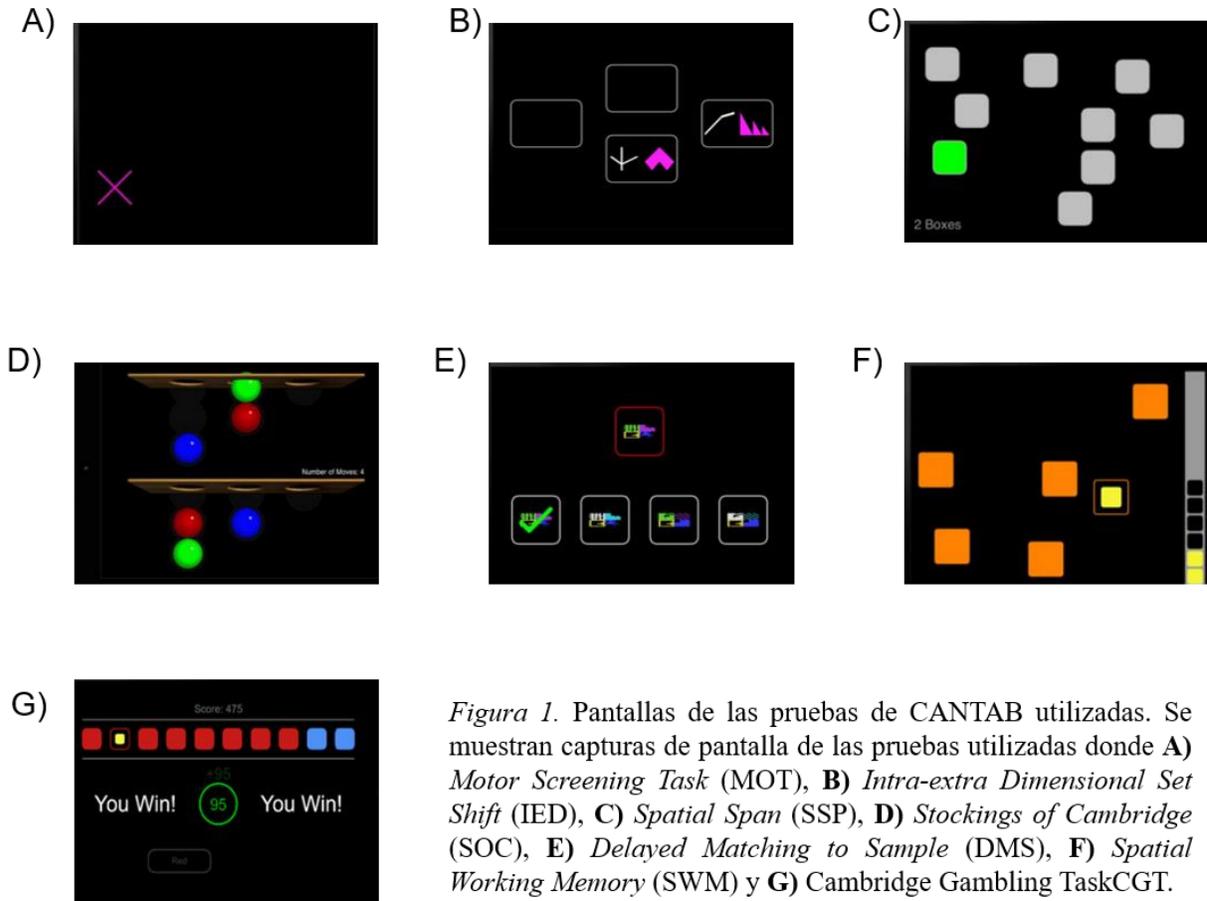


Figura 1. Pantallas de las pruebas de CANTAB utilizadas. Se muestran capturas de pantalla de las pruebas utilizadas donde **A)** *Motor Screening Task* (MOT), **B)** *Intra-extra Dimensional Set Shift* (IED), **C)** *Spatial Span* (SSP), **D)** *Stockings of Cambridge* (SOC), **E)** *Delayed Matching to Sample* (DMS), **F)** *Spatial Working Memory* (SWM) y **G)** *Cambridge Gambling Task*CGT.

MOT (*Motor Screening Task*)

Esta prueba utilizada como una prueba de adaptación al sistema táctil de la pantalla, funciona como un referente control del tiempo de reacción (medida en milisegundos de la aparición del estímulo al toque de los participantes) y la cantidad de error (desviación de píxeles del centro del estímulo al lugar donde los participantes tocan la pantalla). Mediante la aparición de estímulos similares a

cruces el sujeto debe tocar lo más cercano al centro de dicha figura de la manera más rápida y precisa posible, la pantalla de prueba se muestra en la Figura 1A.

### IED (*Intra-Extra Dimensional Set Shift*)

La prueba está basada en el *Wisconsin Card Sorting Test* (Anderson, Damasio, Jones & Travel, 1991). Es una prueba de adquisición y reversión de reglas que consta de 9 etapas. Se utilizan dos dimensiones: formas rellenas de color y líneas blancas. Los estímulos se presentan de manera simple (conformada por una dimensión) o compuesta (conformada por las dos dimensiones, líneas blancas sobrepuestas a la forma rellena de color). Los participantes superan cada etapa al satisfacer un criterio de aprendizaje (6 respuestas correctas consecutivas) si en algún momento el participante no alcanza el criterio, después de 50 intentos, la prueba termina.

La prueba comienza con el Bloque 1, la presentación de dos estímulos simples, formas rellenas de color. El participante debe aprender cuál de los estímulos es correcto al tocarlo y continuar hasta que se alcance el criterio. En el Bloque 2, las contingencias se invierten, de modo que ahora el estímulo previamente incorrecto es correcto.

En el Bloque 3, se introduce la segunda dimensión (línea), inicialmente situada a un lado, y luego, para el Bloque 4, se encuentra superpuesta a la primera dimensión. Las contingencias no cambian, permaneciendo igual. Una vez que se ha alcanzado el criterio con el estímulo compuesto superpuesto en el Bloque 4, las contingencias se invierten para el Bloque 5, dentro de la dimensión original. Es importante tener en cuenta que la segunda dimensión es totalmente redundante para la solución del problema en esta etapa.

Una vez que el sujeto ha aprendido la discriminación compuesta, se presentan nuevos estímulos compuestos (Bloque 6), que aún varían en las mismas 2 dimensiones (de forma y de línea). Se requiere que los sujetos continúen prestando atención a la dimensión de forma previamente relevante y aprendan cuál de los dos nuevos ejemplares es correcto (el "cambio intradimensional").

Una vez que el sujeto ha completado un cambio intradimensional exitoso, seguido de una inversión (Bloque 7), nuevamente se cambian los estímulos compuestos. Para esta etapa (Bloque 8), se requiere que los sujetos cambien la atención a la dimensión previamente irrelevante (línea) y aprendan cuál de los dos ejemplares en esta dimensión ahora es correcto (el "cambio extradimensional"). En el Bloque 9 se vuelven a invertir las contingencias. Un ejemplo de la pantalla se encuentra en la figura 1B y los ejemplos de los bloques se encuentran en la Figura 2.

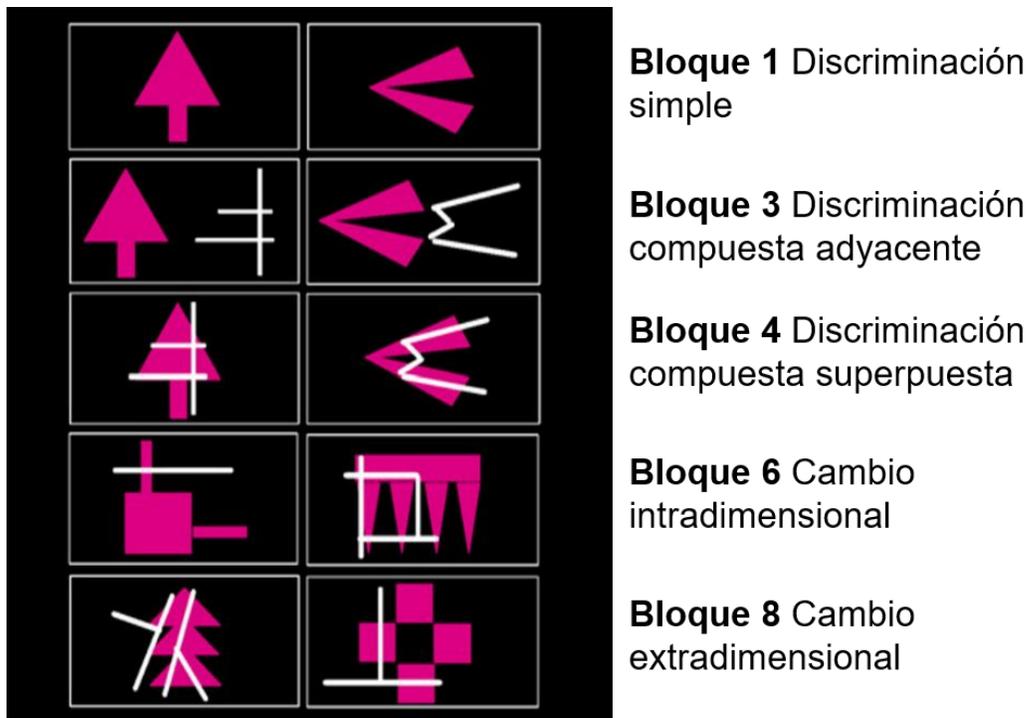


Figura 2. Ejemplos de dimensiones y bloques de la prueba IED. Se muestran los distintos bloques de IED sin incluir los bloques de inversión.

### SSP (*Spatial Span*)

Esta prueba basada en *The Corsi Block Tapping Task* (Corsi, 1972). Tiene como objetivo cuantificar la memoria visual a corto plazo con una serie de cajas que cambian de colores en secuencia, el participante debe recordar la secuencia y emularla para poder pasar de etapa. El máximo de cajas recordadas es de 8. Un ejemplo de la tarea se muestra en la Figura 1C.

### SOC (*Stockings of Cambridge*)

Esta prueba basada en la tarea Torre de Londres. Se muestran dos pantallas que contienen tres bolas de colores. Las pantallas se presentan de tal manera que pueden percibirse fácilmente como pilas de bolas de colores que se sostienen en medias o calcetines suspendidos de una viga. Esta disposición hace que los conceptos tridimensionales involucrados sean evidentes para el sujeto y se ajusten a las instrucciones verbales.

El sujeto debe usar las bolas en la pantalla inferior para copiar el patrón que se muestra en la pantalla superior. Las bolas se pueden mover una a la vez tocando la bola requerida, y luego tocando la posición a la que debe moverse. El tiempo necesario para completar el patrón y la cantidad de movimientos necesarios se toman como medidas de la capacidad de planificación del sujeto. Esta prueba tiene una variable de dificultad que son los movimientos mínimos para completar un problema. Un ejemplo de la prueba se encuentra en la Figura 1D.

### DMS (*Delayed Matching to Sample*)

Es una prueba de igualación a la muestra bajo 4 condiciones: 1) simultaneo, aquí el estímulo y las opciones de respuesta son presentadas a la par, 2) 0s, el estímulo desaparece y después de 0 segundos aparecen las opciones de respuesta, 3) 4s, aquí las opciones de respuesta aparecen 4

segundos después de que el estímulo muestra desaparece y 4) 12s, las opciones de respuesta aparecen 12 segundos posteriores a que el estímulo muestra desaparece. Es importante comentar que los participantes no tenían solo una oportunidad de acertar en la opción correcta ya que el mismo programa utiliza la retroalimentación de acierto-error hasta encontrar la opción correcta. Un ejemplo de la pantalla de la prueba se encuentra en la Figura 1E.

### *SWM (Spatial Working Memory)*

La prueba comienza con una serie de cuadrados de colores (cajas) que se muestran en la pantalla. El objetivo de esta prueba es que, mediante el proceso de eliminación, el participante debe encontrar una "ficha" azul en cada una de varias casillas y usarla para rellenar una columna vacía en el lado derecho de la pantalla, cada ensayo termina cuando el participante rellena la columna vacía. El número de cajas aumenta gradualmente de tres a ocho cajas. El color y la posición de las cajas utilizadas se cambian de ensayo en ensayo para desalentar el uso de estrategias de búsqueda estereotipadas. Un ejemplo de la pantalla se encuentra en la Figura 1F.

### *CGT (Cambridge Gambling Task)*

Es una tarea de toma de decisiones y toma de riesgo. En cada ensayo, el sujeto se presenta con una fila de diez casillas en la parte superior de la pantalla, algunas de las cuales son rojas y otras son azules. En la parte inferior de la pantalla hay rectángulos que contienen las palabras "Rojo" y "Azul". El sujeto debe adivinar si una ficha amarilla está oculta en un cuadro rojo o azul.

En las etapas de juego o apuesta, los sujetos comienzan con una serie de puntos que se muestran en la pantalla. Los sujetos pueden seleccionar una proporción de estos puntos (5%, 25%, 50%,

75% o 95%), mostrados en orden ascendente o descendente, para apostar por su confianza en la ubicación de la ficha amarilla. Un ejemplo de la pantalla se muestra en la Figura 1G.

Para el análisis del CANTAB se propuso realizarlos mediante dominios cognitivos (Fried, Hirshfeld-Becker, Petty, Batchelder & Biederman, 2015; Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000; Sahakian & Owen, 1992), con base en dichos artículos los dominios cognitivos analizados en este estudio fueron: memoria de corto plazo (SSP), memoria visual (DMS) y funcionamiento ejecutivo, que incluye, memoria de trabajo (SWM), planeación (SOC), flexibilidad cognitiva (IED) y toma de decisiones y riesgos (CGT).

## **5.5 Procedimiento**

La aplicación de los instrumentos de evaluación se realizó de manera individualizada acudiendo a la residencia de los pacientes y los controles o en su caso dentro de instalaciones universitarias. Después del primer contacto con los participantes, se acordaron citas posteriores reservando un espacio tranquilo y acorde a las necesidades de la evaluación.

El primer acercamiento con los participantes fue utilizado para explicar a los participantes el objetivo de la investigación; leyéndoles además el formato de consentimiento informado y recabando datos de información general, antecedentes heredofamiliares y si es el caso aplicar los cuestionarios CES-D y MoCA. Después del primer contacto se aplicaron las pruebas del CANTAB divididas en dos, dependiendo del desempeño de cada participante, así como las pruebas sensoriales y el SARA. El máximo de sesiones utilizadas fueron 4 de dos horas cada una, acordadas previamente con los pacientes y participantes control.

Es importante remarcar que debido a la lejanía de los hogares e incapacidades de transporte de los pacientes a la Ciudad de México muchos de ellos no realizaron las pruebas en su totalidad de los protocolos de CANTAB, por lo cual se tomaron en cuenta a aquellos pacientes que tuvieron pruebas aplicadas sin ningún tipo de interrupciones.

## 5.6 Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de los datos se realizó en dos partes, la construcción de la base de datos se realizó en Windows Office Excel en su versión 2016, posteriormente los análisis estadísticos y el ploteo se realizó en el programa *R statistics* en su versión 3.5.2 mediante la herramienta *R Studio*.

El análisis de frecuencias nos permitió conocer la distribución de los datos en las distintas pruebas aplicadas, así como los datos sociodemográficos más relevantes, como la edad, el sexo, la escolaridad; y si eran pacientes, el número de repeticiones CAG, año de inicio de la enfermedad y tiempo de evolución.

De acuerdo con la naturaleza de los puntajes obtenidos, su distribución y homogeneidad en las distintas variables dependientes, aquellas variables que no cumplieran el requisito de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks o Kolmogorov-Smirnov (dependiendo de la cantidad de la muestra por variable) se les realizó una transformación con base en un logaritmo base 10 si tenían sesgo positivo y transformación de variable espejo (o reflejo) para variables con sesgo negativo (Pek, Wong & Wong, 2018); debido a que los datos transformados no reflejan gráficamente la diferencia real se utilizó la media geométrica para solucionar este problema.

Para las variables en las cuales el CANTAB hiciera distintas mediciones (sean etapas, movimientos mínimos, demoras, número de cajas o proporciones) se utilizó el análisis estadístico

ANOVA para medidas repetidas, y se realizó un análisis post-hoc Bonferroni para observar diferencias intragrupales, cuando la comparación fuera entre los tres grupos; por el otro lado, cuando las comparaciones sólo se realizaban entre los grupos de pacientes con SCA se utilizó una prueba t de Student para muestras independientes.

Con base en la literatura se puede hacer la inferencia de que la edad de inicio, evolución de la enfermedad y las mutaciones genéticas pueden afectar directamente al desempeño cognitivo en pacientes de enfermedades poliglutamínicas, se utilizó un modelo de regresión lineal para explicar el efecto de estas variables sobre el desempeño en las pruebas neuropsicológicas y el deterioro motor.

## 6. RESULTADOS

Para conocer la distribución de las variables sociodemográficas entre los grupos se utilizó estadística descriptiva presentada en la Tabla 3.

**Tabla 3.**  
**Distribución de frecuencias y datos sociodemográficos de los grupos.**

GRUPO	n	Sexo		Edad			Escolaridad		
		Hombre	Mujer	media	D.E.	Rango		media	D.E.
						Mín	Máx		
SCA2	18	10	8	35.61	14.32	15	65	7.94	4.23
SCA3	16	7	9	41	12.42	19	59	11.81	3.01
CONTROL	21	10	11	35.47	12.45	15	65	11.28	3.52

Las variables características de la enfermedad, como la edad de inicio, tiempo de evolución y repeticiones CAG se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4.**  
**Distribución de variables propias de la SCA.**

GRUPO	n	Edad de inicio		Tiempo de evolución		CAG	
		media	D.E.	media	D.E.	media	D.E.
SCA2	18	26.55	10.01	9.05	7.58	43.93	3.53
SCA3	16	35.62	10.80	5.37	4.89	73.75	2.86

Inicialmente se realizó un análisis de Normalidad mediante Kolmogorov-Smirnov ( $n > 50$ ) o Shapiro-Wilks ( $n < 50$ ) a las variables y, si era el caso, a las mediciones, los resultados de este análisis se encuentran en la Tabla 5.

**Tabla 5.**  
**Pruebas de normalidad para las distintas variables de la investigación.**

Prueba	Variable	Medición	n	Prueba	p	Sesgo	Transformación
MoCA	N/A	N/A	48	SW	.322	Negativo	Reflejo
SARA	N/A	N/A	31	SW	.003	Positivo	LOG10
CES_D	N/A	N/A	26	SW	.284	Positivo	LOG10
MOT	Latencia	N/A	46	SW	.005	Positivo	LOG10
	Error	N/A	39	SW	<.001	Positivo	LOG10

<b>SSP</b>	Span	N/A	45	SW	.932	N/A	N/A
<b>DMS</b>	Latencia	Simultáneo	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		0s	51	KS	.006	Positivo	LOG10
		4s	51	KS	.012	Positivo	LOG10
		12s	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Respuestas correctas	Simultáneo	46	SW	<.001	Negativo	Reflejo
		0s	46	SW	.001	Negativo	Reflejo
		4s	46	SW	.001	Negativo	Reflejo
		12s	46	SW	.080	N/A	Reflejo
Probl. Result	N/A	54	KS	.153	N/A	N/A	
<b>SOC</b>	Tiempo inicial	2 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		3 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		4 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		5 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Tiempo subsecuente	2 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		3 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		4 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		5 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Media de movimientos	2 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		3 movs	54	KS	<.001	Positivo	LOG10
		4 movs	54	KS	.200	N/A	LOG10
		5 movs	54	KS	.089	N/A	LOG10
<b>SWM</b>	Errores de tipo Between	4 cajas	43	SW	<.001	Positivo	LOG10
		6 cajas	43	SW	.009	Positivo	LOG10
		8 cajas	43	SW	.059	N/A	LOG10
	Errores de tipo Within	4 cajas	43	SW	<.001	Positivo	LOG10
		6 cajas	43	SW	<.001	Positivo	LOG10
		8 cajas	43	SW	<.001	Positivo	LOG10
	Errores totales	4 cajas	43	SW	<.001	Positivo	LOG10
		6 cajas	43	SW	.006	Positivo	LOG10
		8 cajas	43	SW	.122	N/A	LOG10
	Estrategia	N/A	43	SW	<.001	Negativo	Reflejo
<b>IED</b>	Etapas superad.	N/A	51	KS	<.001	Negativo	Reflejo

	Intentos ajust.	N/A	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Errores ajust.	N/A	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Errores Pre-ED	N/A	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Errores EDS	N/A	51	KS	<.001	Negativo	Reflejo
		Bloque 1	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 2	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 3	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 4	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Errores con ajuste por etapa	Bloque 5	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 6	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 7	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 8	51	KS	<.001	Negativo	Reflejo
		Bloque 9	51	KS	<.001	Negativo	Reflejo
		Bloque 1	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 2	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 3	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 4	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
	Intentos con ajuste por etapa	Bloque 5	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 6	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 7	51	KS	<.001	Positivo	LOG10
		Bloque 8	51	KS	<.001	Negativo	Reflejo
		Bloque 9	51	KS	<.001	Negativo	Reflejo
<b>CGT</b>	Calidad de la decisión	Ascendente	22	SW	.001	Negativo	Reflejo
		Descendente	22	SW	<.001	Negativo	Reflejo
	Tiempo de deliberación	Ascendente	22	SW	.037	Positivo	LOG10
		Descendente	22	SW	<.001	Positivo	LOG10
	Riesgo tomado	Ascendente	22	SW	.398	N/A	N/A
		Descendente	22	SW	.027	Negativo	Reflejo
	Porporción global de la apuesta	Ascendente	22	SW	.131	N/A	N/A
		Descendente	22	SW	.059	N/A	N/A
	Ajuste de riesgo	Ascendente	22	SW	.265	N/A	N/A
		Descendente	22	SW	<.001	Positivo	LOG10
		9_1	22	SW	.293	N/A	N/A

	8_2	22	SW	.217	N/A	N/A
Aversión al	7_3	22	SW	.054	N/A	N/A
retardo	6_4	22	SW	<.001	Negativo	Reflejo

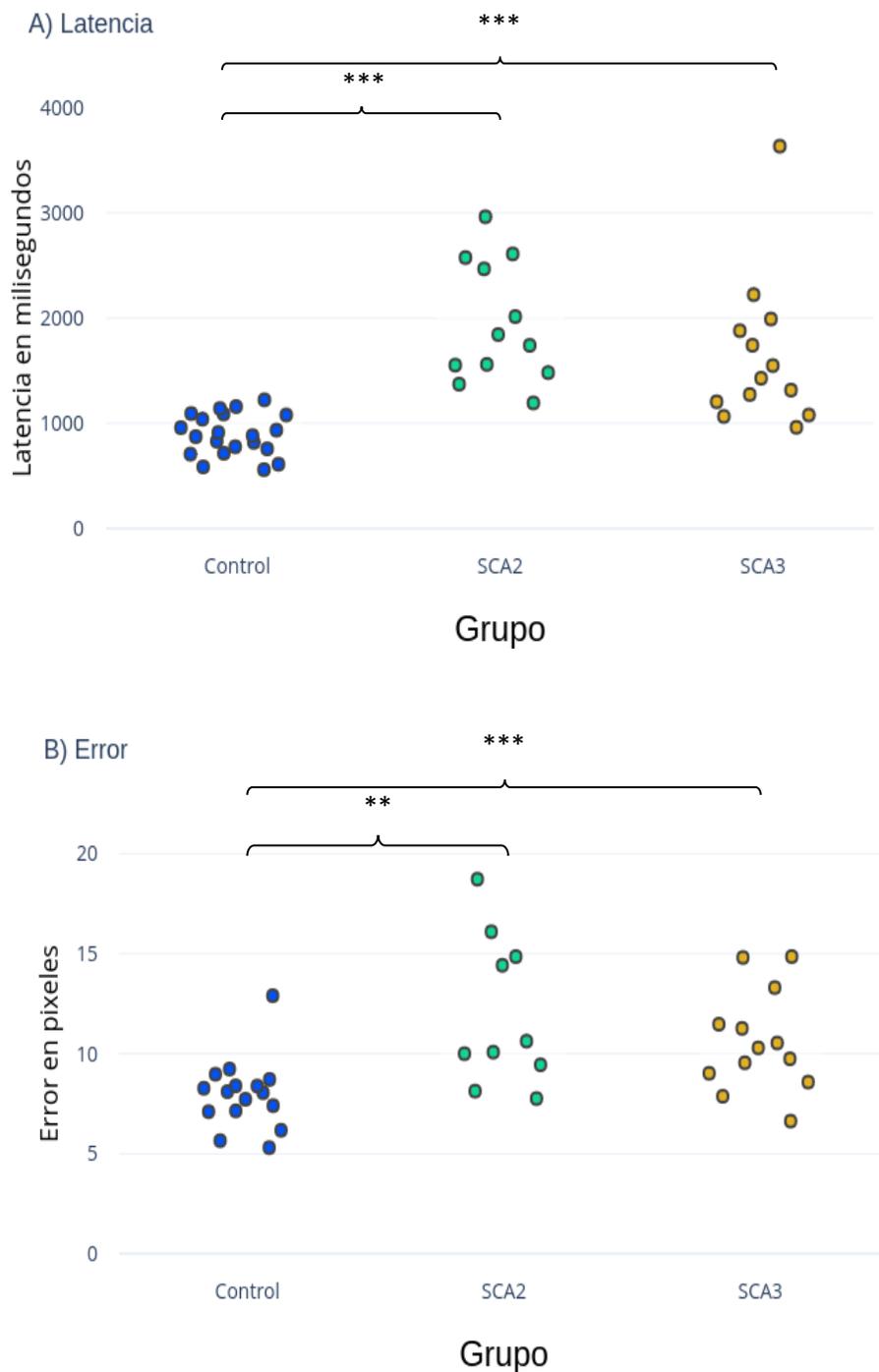
Abreviaciones: SW Shapiro-Wilks, KS Kolmogorov-Smirnov, N/A no aplica

Se realizó un análisis de diferencias para la variable de estado de ánimo (CES-D), el ANOVA arrojó que sí existen diferencias significativas entre los grupos  $F_{(2, 23)}=3.79$ ,  $p=.032$ ,  $1-\beta=.52$ ,  $f=.45$ , el análisis post-hoc demostró que sólo existen diferencias significativas  $p=.046$  entre el grupo de pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=9.93$ ,  $\sigma=4.65$ ) y el grupo de pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=18.16$ ,  $\sigma=11.01$ ).

Inicialmente en las diferencias cognitivas de tamizaje (MoCA), la prueba ANOVA arrojó que existen diferencias significativas entre los grupos  $F_{(2, 44)}=6.92$ ,  $p=.002$ ,  $1-\beta=.41$ ,  $f=.49$ . Posteriormente se realizó post-hoc con ajuste de Bonferroni, y los resultados arrojaron que existen diferencias significativas  $p=.003$  entre el grupo control ( $\bar{x}=27.10$ ,  $\sigma=1.76$ ) y los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=22.21$ ,  $\sigma=4.62$ ), y diferencias  $p=.017$  entre los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=22.21$ ,  $\sigma=4.62$ ) y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=25.92$ ,  $\sigma=4.19$ ), pero el análisis no mostró diferencias  $p=1.000$  entre el grupo control y los pacientes con SCA3, la gráfica de dispersión se encuentra en la Figura 3.

Debido a que el deterioro motor se evalúa sólo en pacientes con SCA, se realizó la comparación entre ambos tipos de SCA, la prueba SARA fue analizada mediante una  $t$  de Student para muestras independientes, encontrando que no existen diferencias significativas  $t_{(28.97)}=1.15$ ,  $p=0.26$ ,  $IC95\% [-2.42, 8.66]$ ,  $1-\beta=.53$ ,  $d=.41$ . Debido a esto se procedió a realizar un análisis de diferencias para cada uno de los reactivos de la prueba SARA, la única prueba significativa fue la de lenguaje SCA2( $\bar{x}=2.22$ ) SCA3( $\bar{x}=1.22$ )  $t_{(24)}=3.53$ ,  $p=0.002$ ,  $IC95\% [.096, .367]$ ,  $1-\beta=.54$ ,  $d=.90$





*Figura 4.* Diferencias intragrupos para las variables de latencia y errores de la prueba MOT. Se muestran las diferencias significativas mediante análisis post-hoc con ajuste de Bonferroni donde A) es la latencia, donde se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y ambos grupos de pacientes, y B) en los errores se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y ambos grupos de pacientes.

\* $p < .05$  \*\* $p < .005$  \*\*\* $p < .001$

## MEMORIA A CORTO PLAZO

Para este dominio cognitivo se analizó la prueba SSP (*Spatial Span*), la variable utilizada fue la longitud del *span* con una direccionalidad *bigger is better*, para saber si existían diferencias significativas se realizó un ANOVA de una vía, la prueba arrojó que existen diferencias significativas entre los grupos  $F_{(2, 42)} = 13.42, p < .001, 1 - \beta = 0.50, f = .61$ . En análisis Post-Hoc arrojó que existen diferencias significativas  $p < .001$  entre el grupo de pacientes con SCA2 ( $\bar{x} = 4.18, \sigma = 1.16$ ) y el grupo control ( $\bar{x} = 6.52, \sigma = 1.25$ ), así como diferencias significativas  $p = .002$  entre los pacientes de SCA2 ( $\bar{x} = 4.18, \sigma = 1.16$ ) y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x} = 6.08, \sigma = 1.25$ ), no se encontraron diferencias significativas  $p = 1.000$  entre el grupo control ( $\bar{x} = 6.52, \sigma = 1.25$ ) y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x} = 6.08, \sigma = 1.25$ ), la distribución se muestra en la Figura 5.

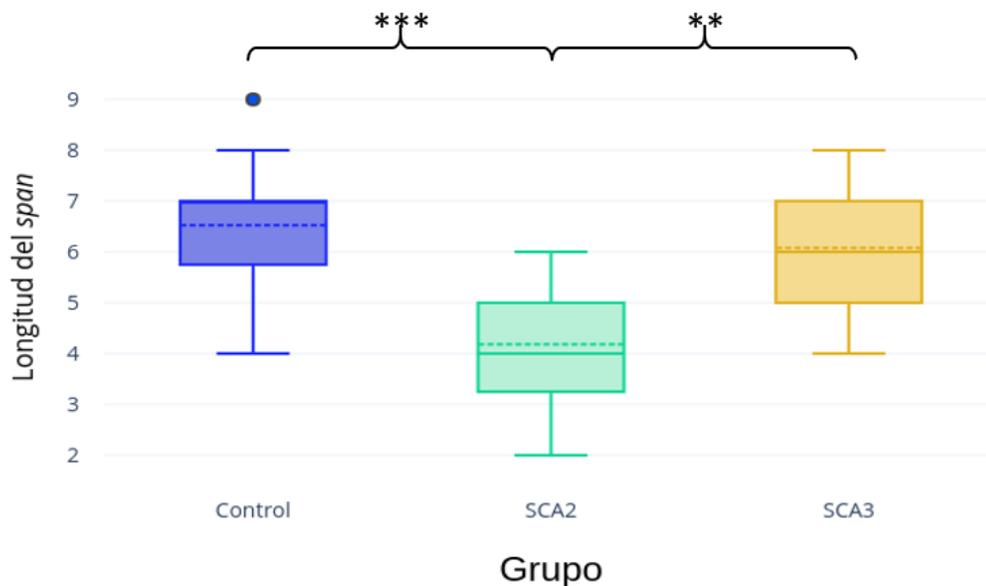


Figura 5. Diferencias intragrupos para la longitud del span de la prueba SSP. Se muestran las diferencias significativas mediante análisis post-hoc con ajuste de Bonferroni entre el grupo control y los pacientes con SCA2, y diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

\* $p < .05$  \*\* $p < .005$  \*\*\* $p < .001$

## MEMORIA VISUAL

Para este dominio cognitivo se utilizó la subprueba DMS (*Delayed Match to Sample*) y se utilizaron dos variables y sus mediciones repetidas a lo largo de la misma, por un lado, el tiempo que tardaron en responder los participantes ante la presentación de los estímulos respuesta (Latencia, medida en milisegundos) con una direccionalidad *lowest is better*, y por otro lado se analizaron las veces en las cuales los participantes seleccionaban la opción correcta como primera elección, esta variable tiene una direccionalidad *bigger is better*, ambas variables a través de los cuatro niveles de dificultad o también llamados demoras.

Inicialmente se realizó un ANOVA de medidas repetidas para saber los efectos de interacción entre la pertenencia a un grupo y el nivel de dificultad de la variable de latencia, el ANOVA arrojó que existe un efecto de interacción  $F_{(6, 129)} = 2.39, p = .032, 1 - \beta = 0.99, \eta^2_p = .33$ , en la Figura 6 se muestra el gráfico de medias de cada grupo a lo largo de los 4 niveles de dificultad y en la Tabla 6 se muestra en análisis Post-Hoc con ajuste de Bonferroni.

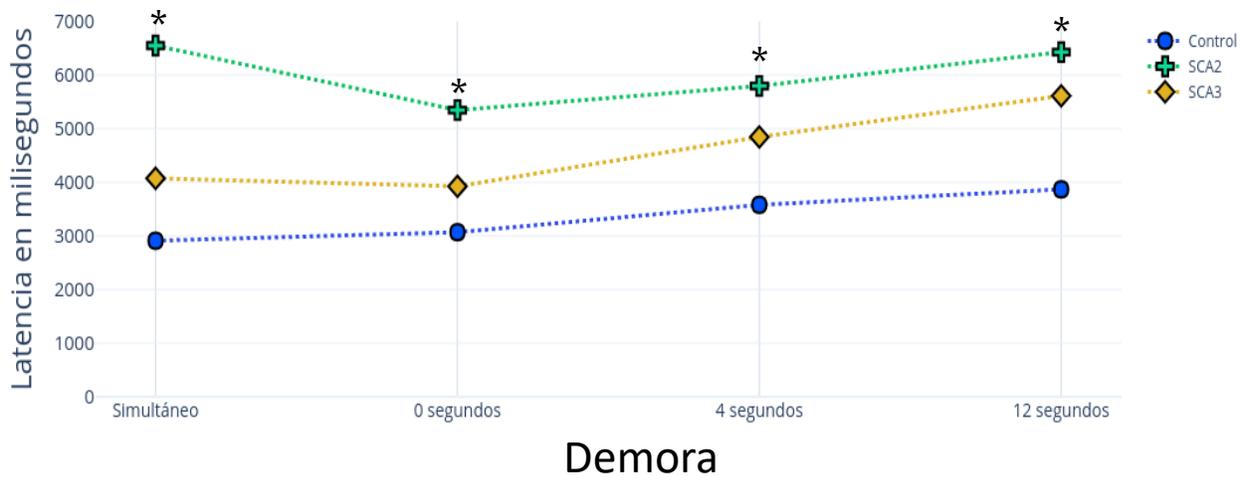


Figura 6. Gráfica de medias geométricas para la medida de latencia a través de los 4 grados de dificultad (demoras) en donde se encuentra un efecto de interacción.

\* Se encontraron diferencias significativas en el análisis post-hoc.

**Tabla 6.**  
**Comparaciones Post-Hoc mediante ajuste de Bonferroni para los grados de dificultad intragrupos de la variable latencia de la subprueba DMS**

Demora	Comparaciones entregrupos	Diferencia de medias $\pm$ D.E.	p	Intervalos de Confianza	
				Bajo	Alto
Simultáneo	<b>Control – SCA2</b>	<b>1.978 <math>\pm</math> .471</b>	<b>.000</b>	<b>.805</b>	<b>3.151</b>
	Control – SCA3	.702 $\pm$ .505	.514	-.555	1.959
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-1.276 <math>\pm</math> .498</b>	<b>.042</b>	<b>-2.517</b>	<b>-.035</b>
0 segundos	<b>Control – SCA2</b>	<b>2.824 <math>\pm</math> .604</b>	<b>.000</b>	<b>1.318</b>	<b>4.329</b>
	Control – SCA3	1.077 $\pm$ .648	.311	-.537	2.691
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-1.747 <math>\pm</math> .639</b>	<b>.027</b>	<b>-3.339</b>	<b>-.154</b>
4 segundos	<b>Control – SCA2</b>	<b>2.989 <math>\pm</math> .548</b>	<b>.000</b>	<b>1.623</b>	<b>4.355</b>
	Control – SCA3	-.341 $\pm$ .580	1.000	-1.806	1.123
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-3,330 <math>\pm</math> .580</b>	<b>.000</b>	<b>-4.776</b>	<b>-1.885</b>
12 segundos	<b>Control – SCA2</b>	<b>2,699 <math>\pm</math> .609</b>	<b>.000</b>	<b>1.181</b>	<b>4.216</b>
	Control – SCA3	.413 $\pm$ .653	1.000	-1.213	2.040
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-2.285 <math>\pm</math> .644</b>	<b>.003</b>	<b>-3.890</b>	<b>-.680</b>

Posteriormente se realizó el ANOVA de medidas repetidas para saber si existía un efecto de interacción entre los retrasos y la pertenencia a un grupo. El ANOVA arrojó que no existe efecto de interacción  $F_{(6, 129)} = 1.69, p = .127, 1 - \beta = 0.99, \eta^2_p = .28$  y que el efecto principal se encuentra en la pertenencia al grupo  $F_{(2, 43)} = 22.98, p < .001, 1 - \beta = 0.99, \eta^2_p = .48$ . Gráficamente los grupos se encuentran en la figura 7, el análisis post-hoc se encuentra en la Tabla 7.

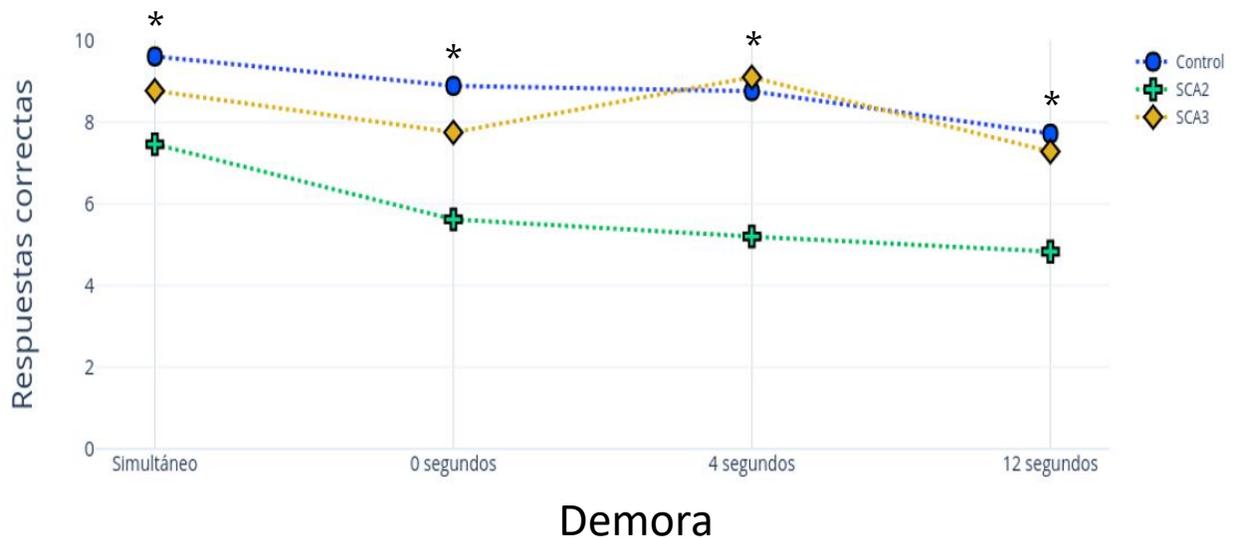


Figura 7. Gráfica de medias geométricas para la medida de respuestas correctas a través de los 4 grados de dificultad (retrasos) en donde se encuentra un efecto principal de grupo.

\* Se encontraron diferencias significativas en el análisis post-hoc.

**Tabla 7.**  
**Comparaciones Post-Hoc mediante ajuste de Bonferroni para los grados de dificultad (retrasos) de la variable respuestas correctas de la subprueba DMS**

Retraso	Comparaciones entregupos	Diferencia de medias $\pm$ D.E.	p	Intervalos de Confianza	
				Bajo	Alto
Simultáneo	<b>Control – SCA2</b>	<b>.111 <math>\pm</math> .025</b>	<b>.000</b>	<b>.049</b>	<b>.172</b>
	Control – SCA3	.038 $\pm$ .027	.493	-.029	.104
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-.073 <math>\pm</math> .026</b>	<b>.024</b>	<b>-.138</b>	<b>-.008</b>
0 segundos	<b>Control – SCA2</b>	<b>.114 <math>\pm</math> .023</b>	<b>.000</b>	<b>.057</b>	<b>.170</b>
	Control – SCA3	.048 $\pm$ -.066	.160	-.012	.109
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-.066 <math>\pm</math> .024</b>	<b>.027</b>	<b>-.125</b>	<b>-.006</b>
4 segundos	<b>Control – SCA2</b>	<b>.111 <math>\pm</math> .020</b>	<b>.000</b>	<b>.061</b>	<b>.161</b>
	Control – SCA3	-.020 $\pm$ .020	1.000	-.074	.033
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-.131 <math>\pm</math> .021</b>	<b>.000</b>	<b>-.184</b>	<b>-.079</b>
12 segundos	<b>Control – SCA2</b>	<b>-.090 <math>\pm</math> .024</b>	<b>.002</b>	<b>.031</b>	<b>.150</b>
	Control – SCA3	.015 $\pm$ .026	1.000	-.049	.079
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-.075 <math>\pm</math> .025</b>	<b>.014</b>	<b>-.138</b>	<b>-.012</b>

Las bondades que ofrece esta prueba es la capacidad de ser analizada desde otro punto de vista, para este caso se puede calcular el análisis mediante la Teoría de Detección de Señales (TDS; Wixted, 2009), la cual básicamente habla sobre la capacidad que tienen las personas de ser sensibles a los errores de acuerdo a su acierto o error en el ítem anterior, las medidas de la TDS permiten analizar si los participantes cometen más errores debido a un error anterior, influenciado por una carga emocional (familiaridad), o si solamente cometen errores debido a lo novedoso que representa el estímulo. Las variables que explican el desempeño desde este supuesto teórico son  $A'$  y  $B''$ , donde  $A'$  es la sensibilidad que tienen los participantes a cometer un error, este índice va de 0 a 1, donde más cerca este de 1 es que se cometieron más errores, y por otro lado  $B''$  es un índice de la fuerza del error, que nos indica si el participante cometió muchos errores (cercano a -1.00) o sólo cometió errores cuando la respuesta anterior era incorrecta (+1.00).

Se realizaron ANOVA para saber si existían diferencias significativas en ambos índices, la prueba arrojó que: sí existen diferencias en el índice  $A'$   $F_{(2, 36)}=19.91, p<.001, 1-\beta=.68, f=.72$  donde en análisis Post-Hoc demostró que existen diferencias significativas  $p<.001$  entre el grupo control ( $\bar{x}=0.10, \sigma=0.19$ ) y los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=0.48, \sigma=0.20$ ), así como diferencias significativas entre el grupo control ( $\bar{x}=0.10, \sigma=0.19$ ) y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=0.51, \sigma=0.27$ ). También se encontraron diferencias significativas para el índice  $B''$   $F_{(2, 52)}=6.17, p=.004, 1-\beta=.46, f=.43$  donde el análisis Post-Hoc arrojó que existen diferencias significativas  $p=.010$  entre el grupo control ( $\bar{x}=-0.60, \sigma=0.47$ ) y los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=-0.17, \sigma=0.26$ ) y también existen diferencias significativas  $p=.033$  entre los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=-0.22, \sigma=0.51$ ) y el grupo control ( $\bar{x}=-0.60, \sigma=0.47$ ). En la Figura 8 se muestran las distribuciones de ambas variables de cada uno de los tres grupos.

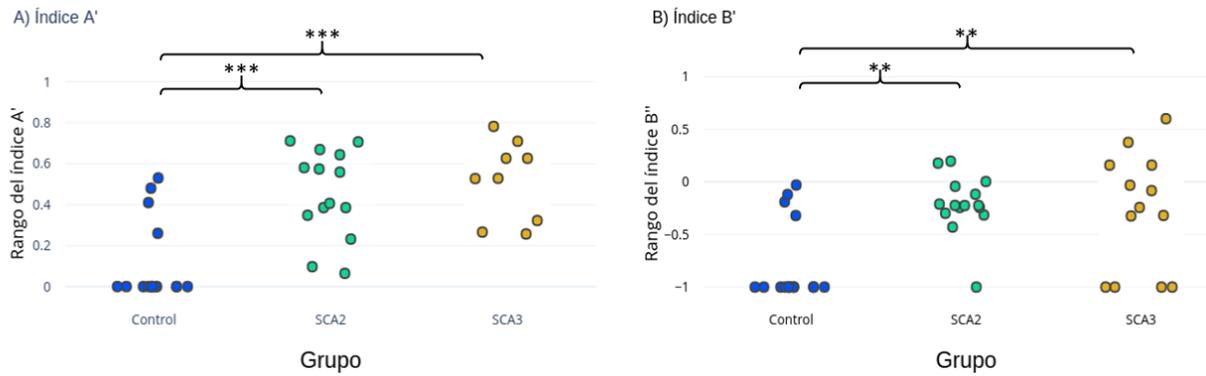


Figura 8. Análisis Post-hoc con ajuste de Bonferroni para los índices A' y B'' de la prueba DMS. A) índice A', la prueba post hoc demostró que existen diferencias significativas entre el grupo control y ambos grupos de pacientes, y B) índice B'', se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y ambos grupos de pacientes.  
 $*p < .05$   $**p < .005$   $***p < .001$

## FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO

### Planeación

Para este dominio cognitivo se utilizó la subprueba SOC (*Stocking of Cambridge*) que se asemeja mucho a la prueba Torre de Londres para medir planeación de una serie de movimientos con el fin de copiar un modelo muestra. Las variables que se utilizaron para medir este dominio cognitivo fueron: 1) número de problemas resueltos en el mínimo de movimientos, con una direccionalidad *bigger is better*, 2) media de tiempo inicial (tiempo que tardaron los participantes en planificar los movimientos y mover la primera esfera), 3) media de tiempo subsecuente (tiempo que tardaron entre mover la primera esfera y completar el problema), y 4) media de movimientos para completar el problema con direccionalidad *lowest is better*. Esta subprueba tiene un nivel de dificultad reflejado en el número de movimientos mínimos requeridos para resolver un ensayo que va de 2 a 5 movimientos mínimos. El total de problemas fue igual a 20.

Inicialmente se realizó un análisis de varianza para saber si existían diferencias significativas en el número total de problemas resueltos con el mínimo de movimientos por los

participantes, la prueba ANOVA arrojó que sí existen diferencias significativas  $F_{(2, 51)}=13.21$ ,  $p<.001$ ,  $1-\beta=.65$ ,  $f=.58$  donde el análisis Post-Hoc demostró que existen diferencias significativas  $p<.001$  entre el grupo control ( $\bar{x}=8.24$ ,  $\sigma=1.92$ ) y el grupo de pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=5.39$ ,  $\sigma=1.94$ ), así como diferencias significativas  $p<.001$  entre este último grupo y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=8.67$ ,  $\sigma=2.35$ ). La distribución de los tres grupos se encuentra en la Figura 9.

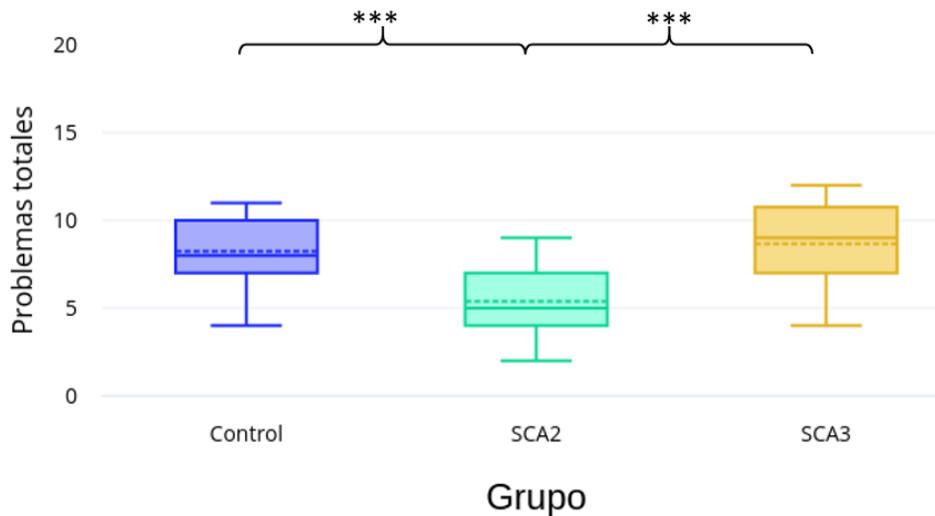


Figura 9. Comparaciones Post-hoc con ajuste de Bonferroni para la variable de problemas resueltos en el mínimo de movimientos de la prueba SOC. El análisis arrojó que existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes con SCA2, y también diferencias entre ambos grupos de pacientes.

\* $p<.05$  \*\* $p<.005$  \*\*\* $p<.001$

Para el tiempo inicial, se realizó un ANOVA de medidas repetidas considerando el nivel de dificultad (número de movimientos mínimos requeridos) y la pertenencia a un grupo. El ANOVA arrojó que no existe un efecto de interacción  $F_{(6, 105)}= 2.01$ ,  $p=.070$ ,  $1-\beta= 0.99$ ,  $\eta^2_p=.33$  y tampoco existe un efecto principal de grupo  $F_{(2, 35)}= 0.38$ ,  $p=.681$ ,  $1-\beta= 0.93$ ,  $\eta^2_p=.14$ . La gráfica de medias se encuentra en la Figura 10a.

Posteriormente se realizó ANOVA de medidas repetidas para la variable de tiempo subsecuente (tiempo de resolución del problema) a través de los 4 niveles de dificultad. El ANOVA arrojó que no existe un efecto de interacción  $F_{(6, 60)}= 1.29$ ,  $p=.276$ ,  $1-\beta= 0.99$ ,  $\eta^2_p=.35$  y tampoco

existe un efecto principal de grupo  $F_{(2, 20)} = 2.64, p = .096, 1 - \beta = 0.99, \eta^2_p = .51$ . La gráfica de medias se encuentra en la Figura 10b.

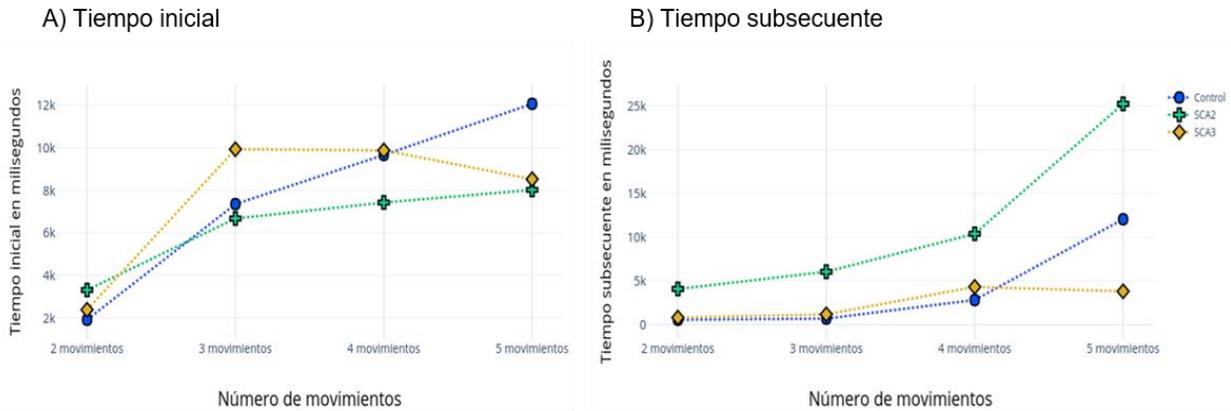


Figura 10. Gráfica de medias geométricas para tiempo inicial (A) y tiempo subsecuente (B) de la prueba SOC, en la cual se encontró que no existe efecto de interacción y tampoco efecto principal de grupo.

Por último, se realizó un ANOVA de medidas repetidas para saber si existían un efecto de interacción entre la pertenencia a un grupo y el nivel de dificultad de la tarea. La prueba arrojó que no existen un fenómeno de interacción  $F_{(6, 60)} = 2.27, p = .052, 1 - \beta = 0.99, \eta^2_p = .53$  pero sí un efecto principal de grupo  $F_{(6, 16)} = 10.42, p = .001, 1 - \beta = 0.74, \eta^2_p = .62$ . El comportamiento gráfico de los datos se encuentra en la Figura 11 y el análisis post-hoc con ajuste de Bonferroni se muestra en la Tabla 8.

**Tabla 8.**  
**Comparaciones Post-Hoc mediante ajuste de Bonferroni para los grados de dificultad (movimientos) intragrupos de la variable media de movimientos de la subprueba SOC**

Movimientos	Comparaciones entregrupos	Diferencia de medias $\pm$ D.E.	p	Intervalos de Confianza	
				Bajo	Alto
2 movimientos	Control – SCA2	-0.059 $\pm$ .027	.131	-.130	.013
	Control – SCA3	-0.002 $\pm$ 0.31	1.000	-.082	.082
	SCA2 – SCA3	.059 $\pm$ 0.33	.278	-.029	.146
3 movimientos	Control – SCA2	-0.082 $\pm$ 0.38	.145	-.185	.021
	Control – SCA3	.005 $\pm$ .044	1.000	-.112	.122
	SCA2 – SCA3	.087 $\pm$ .047	.252	-.039	.212

4 movimientos	Control – SCA2	$-.064 \pm .041$	.412	-.173	.045
	<b>Control – SCA3</b>	<b>.128 ± 0.46</b>	<b>.043</b>	<b>.003</b>	<b>.252</b>
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>.191 ± .050</b>	<b>.004</b>	<b>.058</b>	<b>.325</b>
5 movimientos	<b>Control – SCA2</b>	<b>-.176 ± .051</b>	<b>.010</b>	<b>-.313</b>	<b>-.039</b>
	Control – SCA3	$-.029 \pm .059$	1.000	-.185	.128
	SCA2 – SCA3	$.176 \pm .063$	.097	-.021	.315

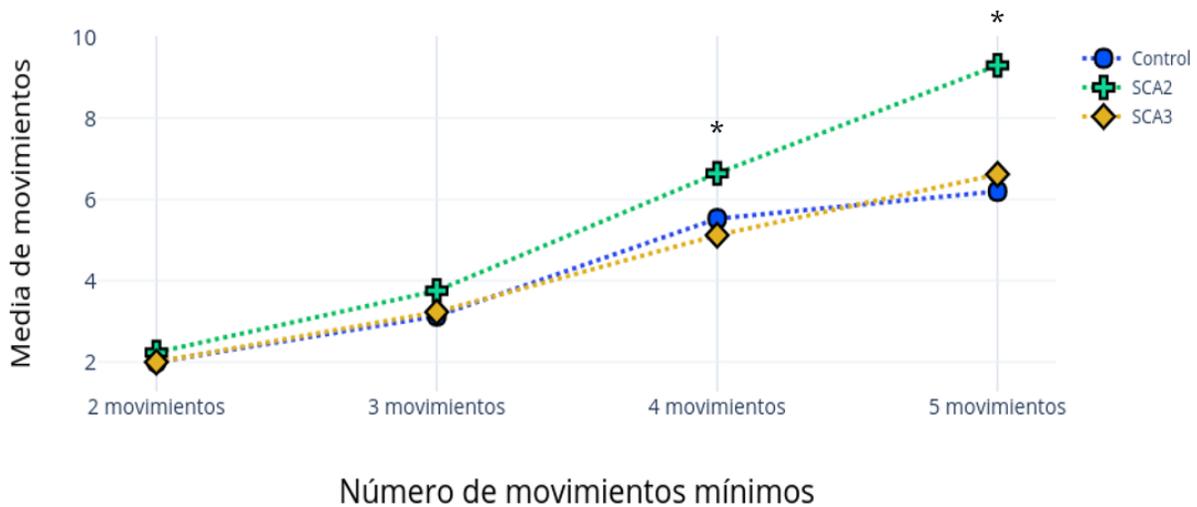


Figura 11. Gráfica de media geométrica para la medida de media de movimientos utilizados a través de los 4 grados de dificultad (movimientos mínimos) en donde se encontró un efecto principal de grupo.

\* Se encontraron diferencias significativas en el análisis post-hoc.

## Memoria de trabajo

Este dominio se midió a través de la prueba SWM (Spatial Working Memory) donde el participante debe buscar una ficha, una vez encontrada debe buscar nuevamente con la consigna de no buscar en una casilla previamente visitada. Las variables utilizadas para esta prueba fueron 1) Errores de tipo *between*, que son los errores que comete el participante al buscar una ficha en una casilla donde previamente ya había estado, 2) Errores de tipo *within*, son aquellos que comete el participante al buscar la ficha en una casilla previamente visitada y que estaba vacía, 3) Errores totales, son todos aquellos que comete el participante al buscar en una casilla que seguramente no contiene la ficha y 4) Estrategia, es un puntaje obtenido de acuerdo al tipo de búsqueda que realiza

el participante, una estrategia eficaz sería aquella que utiliza el participante al comenzar la búsqueda desde la última caja en la que encontró la ficha, si se inicia desde una caja distinta la estrategia será ineficaz, esta medida se obtiene apartir de las veces en las cuáles el participante buscó en una caja distinta a la última, en los niveles de 6 y 8 cajas.

Inicialmente se realizó el ANOVA de medidas repetidas para los errores *between* para saber si existía un efecto de interacción entre el nivel de dificultad y el grupo; la prueba arrojó que no existe un efecto de interacción  $F_{(4, 80)} = 0.17, p = .955, 1 - \beta = 0.98, \eta^2_p = .09$ , pero sí existe un efecto principal de grupo  $F_{(2, 40)} = 8.63, p < .001, 1 - \beta = 1, \eta^2_p = .30$ . EL comportamiento gráfico de los grupos se muestra en la Figura 12 y el análisis post-hoc se muestra en la Tabla 9.

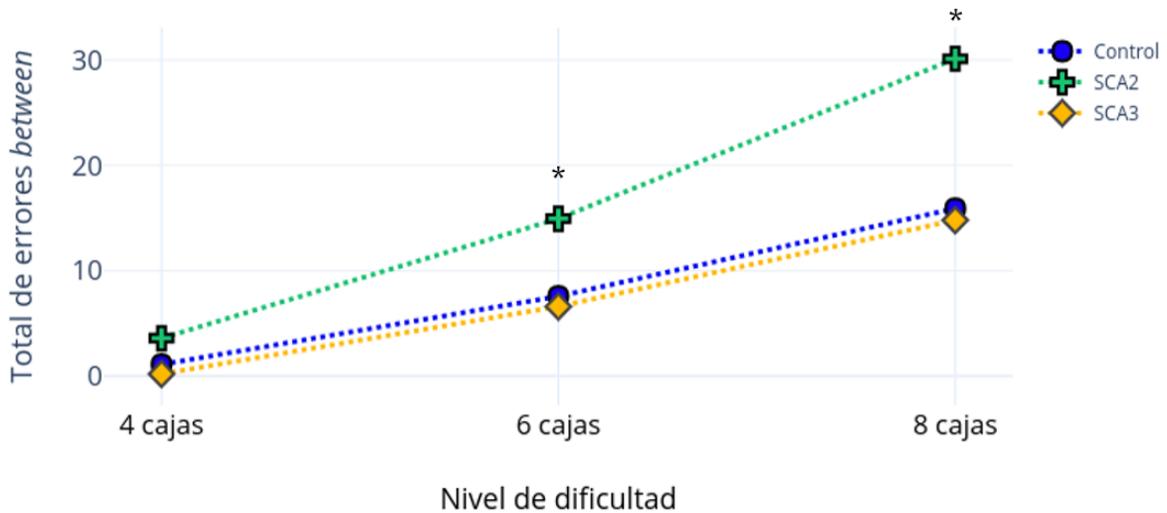


Figura 12. Gráfica de media geométrica para la medida de errores tipo between utilizados a través de los 3 grados de dificultad (número de cajas) en donde se encontró un efecto principal de grupo.

\* Se encontraron diferencias significativas en el análisis post-hoc.

**Tabla 9.**  
**Comparaciones Post-Hoc mediante ajuste de Bonferroni para los grados de dificultad (cajas) intragrupos de la variable media errores between de la subprueba SWM**

Cajas	Comparaciones entregupos	Diferencia de medias $\pm$ D.E.	p	Intervalos de Confianza	
				Bajo	Alto

4 cajas	<b>Control – SCA2</b>	<b>-.318 ± .106</b>	<b>.014</b>	<b>-.584</b>	<b>-.052</b>
	Control – SCA3	-.146 ± .162	1.000	-.260	.552
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>.464 ± .166</b>	<b>.024</b>	<b>.049</b>	<b>.879</b>
6 cajas	<b>Control – SCA2</b>	<b>-.397 ± .145</b>	<b>.027</b>	<b>-.759</b>	<b>-.035</b>
	Control – SCA3	.112 ± .221	1.000	-.440	.664
	SCA2 – SCA3	.509 ± .226	.090	-.056	1.074
8 cajas	<b>Control – SCA2</b>	<b>-.358 ± .113</b>	<b>.009</b>	<b>-.639</b>	<b>-.076</b>
	Control – SCA3	.394 ± .176	1.000	-.393	.466
	SCA2 – SCA3	.394 ± .176	.091	-.045	.833

En segunda instancia se realizó el análisis de medidas repetidas para los errores de tipo *within*, en ellos se muestra que no existe un efecto de interacción  $F_{(3,41, 68,29)} = 1.12, p = .350, 1 - \beta = 0.94, \eta^2_p = .23$ , y tampoco se muestra un efecto principal de grupo  $F_{(2, 40)} = 1.14, p = .328, 1 - \beta = 0.98, \eta^2_p = .23$ . Para la tercera variable, el ANOVA de medidas repetidas arrojó que no existe un efecto de interacción entre el nivel de dificultad y la pertenencia a un grupo  $F_{(3,19, 63,93)} = 3.48, p = .019, 1 - \beta = 0.91, \eta^2_p = .41$  y tampoco tiene un efecto principal de grupo  $F_{(2,40)} = 1.14, p = .328, 1 - \beta = 0.96, \eta^2_p = .23$ .

Por último, se realizó un ANOVA de una vía para saber si existían diferencias significativas en la estrategia utilizada por los participantes, la prueba arrojó que no existen diferencias significativas  $F_{(2, 40)} = 2.19, p = .125, 1 - \beta = .59, f = .31$  por lo cual los participantes tienden a iniciar la ejecución de la tarea en el mismo lugar.

### Flexibilidad Cognitiva

Este dominio cognitivo se midió a través de la subprueba IED (Intra-Extra Dimensional Set Shift). Las variables utilizadas para este dominio fueron: 1) Total de etapas superadas con una direccionalidad *bigger is better*, 2) Total de errores ajustados, son los errores que cometió el sujeto cuando la regla no había cambiado con una direccionalidad *lowest is better*, se hace un ajuste por los participantes que no completaron una etapa para continuar, 3) Total de intentos ajustados con

una direccionalidad *lowest is better*, es el número total de intentos con un ajuste de las etapas que no se completaron, 4) Errores pre-ED, son los errores que cometió del Bloque 1 al Bloque 7 con una direccionalidad *lowest is better*, 5) Errores EDS, son los errores que cometió el participante en el Bloque 8 con una direccionalidad *lowest is better*, 6) Errores con ajuste por cada bloque no completado, se suman 25 puntos a cada bloque que el participante con completo y 7) Intentos con ajuste por cada bloque que el participante no completo, se suman 50 puntos por cada bloque no superado. Inicialmente se obtuvieron los porcentajes de los participantes que pasaron cada una de las etapas, lo cual se puede ver en la Figura 13.

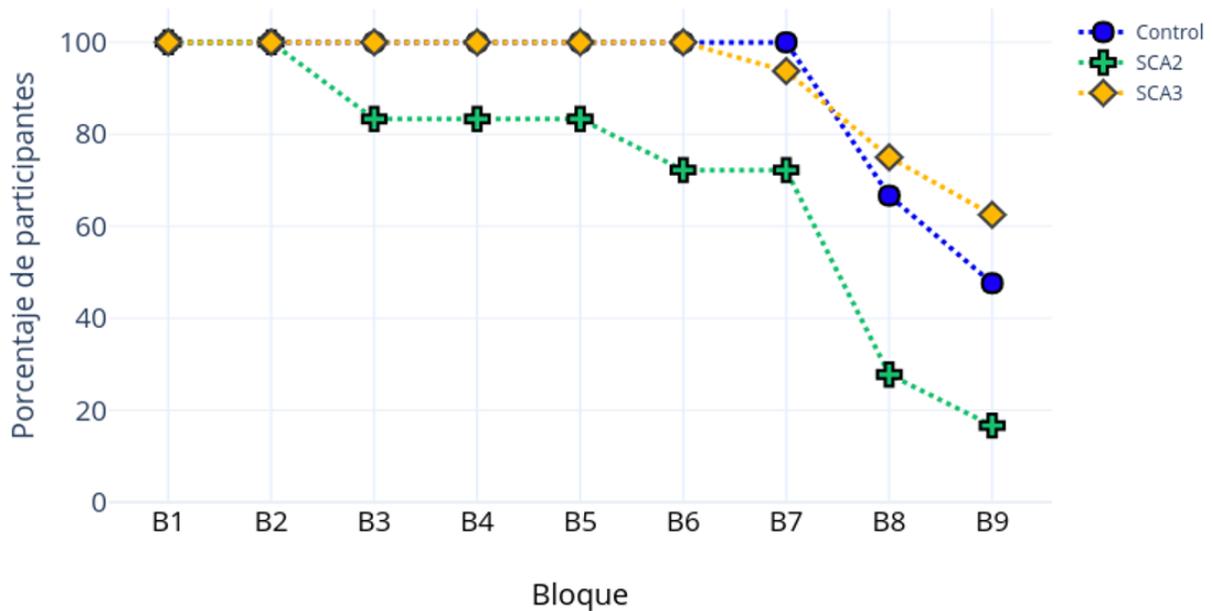


Figura 13. Gráfica de porcentajes de participantes que pasaron cada uno de los 9 bloques de la prueba IED.

Posteriormente se realizó un análisis de varianza para saber si existían diferencias entre las etapas completadas por cada uno de los grupos, se encontraron diferencias significativas entre los grupos  $F_{(2, 52)}=8.46, p=.001, 1-\beta=.42, f=.48$ . Por lo cual se decidió realizar un análisis Post-hoc mediante ajuste de Bonferroni, obteniendo que existen diferencias entre el grupo control ( $\bar{x}=8.19$ )

y el grupo de pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=5.90$ ),  $p=.003$ ,  $IC95\%$   $[0.53, 2.49]$ , y entre los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=6.50$ ) y pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=8.25$ ),  $p=.002$ ,  $IC95\%$   $[-3.10, -0.52]$ .

Luego se realizó una ANOVA para saber si existían diferencias significativas en el total de errores ajustados y total de intentos ajustados, la prueba arrojó que si existen diferencias significativas en el total de intentos  $F_{(2, 52)}=6.17$ ,  $p=.003$ ,  $1-\beta=.35$ ,  $f=.41$  donde el análisis Post-Hoc arrojó que existen diferencias significativas  $p=.015$  entre el grupo control ( $\bar{x}=122.71$ ,  $\sigma=33.22$ ) y los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=93.39$ ,  $\sigma=22.01$ ), así como diferencias entre este último grupo y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=111.14$ ,  $\sigma=39.22$ ), también se encontraron diferencias significativas para la variable de total de errores  $F_{(2, 52)}=6.18$ ,  $p=.003$ ,  $1-\beta=.44$ ,  $f=.44$  donde el análisis Post-Hoc arrojó que existen diferencias significativas  $p=.007$  entre el grupo control ( $\bar{x}=40.57$ ,  $\sigma=18.80$ ) y los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=75.72$ ,  $\sigma=52.05$ ), así como diferencias significativas entre este último grupo y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=34.38$ ,  $\sigma=22.10$ ). LA distribución de los puntajes de cada variable, de ellos tres grupos se encuentra en la Figura 14.

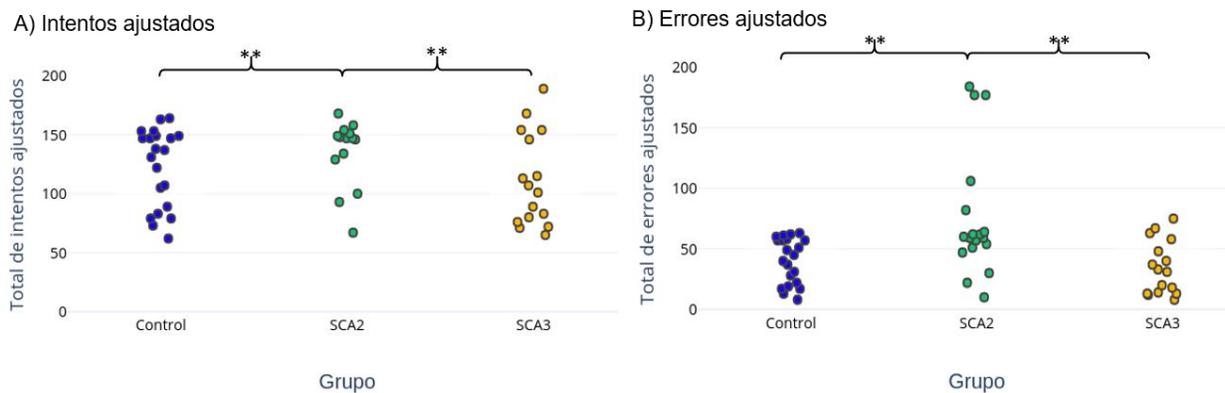


Figura 14. Gráfica del análisis post-hoc para las variables de intentos y errores ajustados. Donde: A) en la variable de intentos ajustados se encuentran diferencias entre el grupo control y SCA2, y entre el grupo de pacientes con SCA2 y los pacientes con SCA3, y B) en la variable de errores ajustados se encuentran diferencias entre el grupo control y los pacientes con SCA2, y entre el grupo de pacientes con SCA2 y los pacientes de SCA3.

\* $p < .05$  \*\* $p < .005$  \*\*\* $p < .001$

Para continuar se realizaron los análisis pertinentes para saber si existían diferencias en los errores pre-ED y errores EDS, el ANOVA arrojó que no existen diferencias significativas para los

errores pre-ED  $F_{(2, 31)}=1.24, p=.296, 1-\beta=.63, f=.21$  y tampoco para los errores EDS  $F_{(2, 51)}=1.97, p=.149, 1-\beta=.61, f=.21$

Por último, se decidió realizar un ANOVA de medidas repetidas para la variable de intentos y errores, con sus respectivos ajustes por bloque no completado. Para la variable de intentos, el ANOVA arrojó que no existe un efecto de interacción  $F_{(5.14, 133.84)}= 1.59, p=.165, 1-\beta= 0.98, \eta^2_p=.24$  pero sí se encontró un efecto principal de grupo  $F_{(2, 52)}= 7.56, p=.001, 1-\beta= 0.90, \eta^2_p=.53$  la gráfica de medias se encuentra en la Figura 15 y el análisis post-hoc en la Tabla 10.

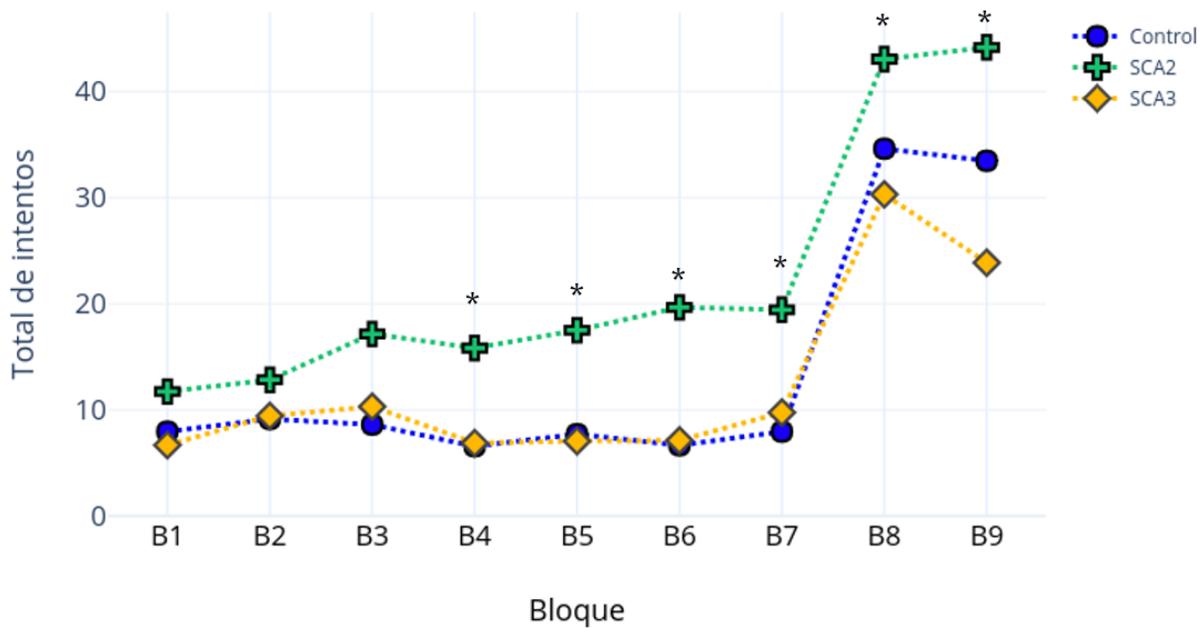


Figura 15. Gráfica de media geométrica para la medida de intentos utilizados a través de los 9 bloques en donde se encontró un efecto principal de grupo.

\* Se encontraron diferencias significativas en el análisis post-hoc.

**Tabla 10.**

**Comparaciones Post-Hoc mediante ajuste de Bonferroni para las diferentes etapas de la prueba IED en la variable de intentos**

Etapa	Comparaciones entregupos	Diferencia de medias $\pm$ D.E.	p	Intervalos de Confianza
-------	--------------------------	---------------------------------	---	-------------------------

				Bajo	Alto
Bloque 1	Control – SCA2	-3.77 ± 2.60	.487	-10.350	2.811
	Control – SCA3	1.26 ± .2.78	1.000	-5.533	8.063
	SCA2 – SCA3	5.03 ± 2.84	.248	-2.004	12.074
Bloque 2	Control – SCA2	-3.69 ± 2.72	.546	-10.441	3.060
	Control – SCA3	-.295 ± 2.81	1.000	-7.269	6.680
	SCA2 – SCA3	3.39 ± 2.91	.750	-10.617	3.825
Bloque 3	Control – SCA2	-8.54 ± 3.52	.057	-17.278	.183
	Control – SCA3	-1.69 ± 2.91	1.000	-10.713	7.326
	SCA2 – SCA3	6.85 ± 3.77	.226	-2.485	16.193
Bloque 4	<b>Control – SCA2</b>	<b>9.26 ± .3.50</b>	<b>.033</b>	<b>-17.937</b>	<b>-.587</b>
	Control – SCA3	-.304 ± 3.50	1.000	-9.266	8.659
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>8.95 ± .3.75</b>	<b>.042</b>	<b>-.321</b>	<b>18.238</b>
Bloque 5	<b>Control – SCA2</b>	<b>9.78 ± 3.32</b>	<b>.015</b>	<b>-18.013</b>	<b>-1.559</b>
	Control – SCA3	.652 ± .3.43	1.000	-7.848	9.151
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-10.43 ± 3.55</b>	<b>.015</b>	<b>1.637</b>	<b>19.238</b>
Bloque 6	<b>Control – SCA2</b>	<b>-13.00 ± 3.74</b>	<b>.003</b>	<b>-22.269</b>	<b>-3.731</b>
	Control – SCA3	-.458 ± 3.81	1.000	-10.034	9.117
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>12.54 ± 4.00</b>	<b>.009</b>	<b>2.627</b>	<b>22.456</b>
Bloque 7	<b>Control – SCA2</b>	<b>-11.49 ± 4.06</b>	<b>.020</b>	<b>-21.541</b>	<b>-1.443</b>
	Control – SCA3	-1.79 ± 4.19	1.000	-12.180	8.584
	SCA2 – SCA3	9.62 ± 4.34	.090	-1.055	20.444
Bloque 8	Control – SCA2	-8.43 ± 4.61	.220	-19.855	2.982
	Control – SCA3	4.30 ± 4.76	1.000	-7.490	16.103
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>12.74 ± 4.93</b>	<b>.038</b>	<b>.529</b>	<b>24.957</b>
Bloque 9	Control – SCA2	-10.69 ± 5.96	.237	-25.444	4.063
	Control – SCA3	9.60 ± 6.16	.376	-5.641	24.843
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>20.29 ± 6.37.</b>	<b>.007</b>	<b>4.510</b>	<b>36.074</b>

Para la variable de errores, el ANOVA arrojó que no existe un efecto de interacción  $F_{(5,36, 139.53)} = 1.09$ ,  $p = .367$ ,  $1 - \beta = 0.97$ ,  $\eta^2_p = .20$ , pero sí un efecto principal de grupo  $F_{(2, 52)} = 8.02$ ,

$p=.001$ ,  $1-\beta=0.92$ ,  $\eta^2_p=.50$  en la Figura 16 se observa la gráfica de medias a lo largo de las 9 etapas y en la Tabla 12 se encuentra el análisis post-hoc con ajuste de Bonferroni.

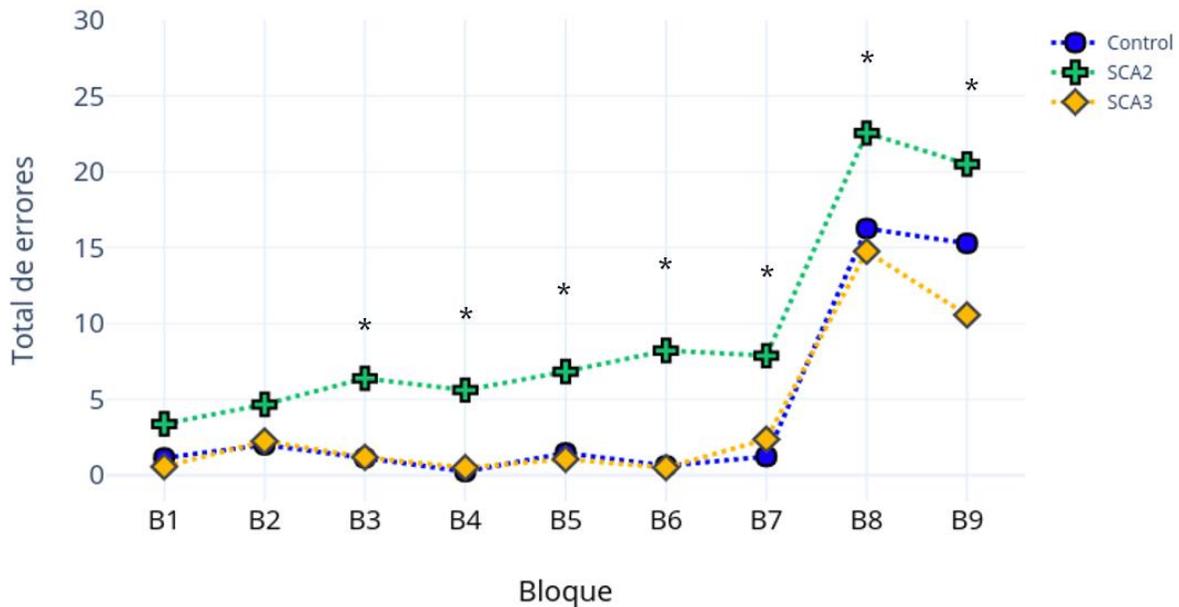


Figura 16. Gráfica de media geométrica para la medida de errores utilizados a través de los 9 bloques en donde se encontró un efecto principal de grupo.

\* Se encontraron diferencias significativas en el análisis post-hoc.

**Tabla 12.**  
**Comparaciones Post-Hoc mediante ajuste de Bonferroni para las diferentes etapas de la prueba IED en la variable de errores**

Etapa	Comparaciones entregupos	Diferencia de medias $\pm$ D.E.	p	Intervalos de Confianza	
				Bajo	Alto
Bloque 1	Control – SCA2	-2.24 $\pm$ 1.48	.410	-5.922	1.430
	Control – SCA3	.580 $\pm$ 1.53	1.000	-3.217	4.378
	SCA2 – SCA3	2.82 $\pm$ 1.58	.244	-1.106	6.759
Bloque 2	Control – SCA2	-2.66 $\pm$ 1.49	.240	-6.363	1.029
	Control – SCA3	-.250 $\pm$ 1.54	1.000	-4.068	3.568
	SCA2 – SCA3	2.41 $\pm$ 1.59	.410	-1.537	6.370
Bloque 3	<b>Control – SCA2</b>	<b>-5.24 <math>\pm</math> 2.02</b>	<b>.045</b>	<b>-10.397</b>	<b>-.095</b>
	Control – SCA3	.607 $\pm$ 2.15	1.000	-5.992	4.652

	SCA2 – SCA3	4.57 ± 2.22	.135	-.934	10.087
	<b>Control – SCA2</b>	<b>-5.37 ± 1.98</b>	<b>.028</b>	<b>-10.284</b>	<b>-.462</b>
Bloque 4	Control – SCA3	-.262 ± 2.05	1.000	-5.335	4.812
	SCA2 – SCA3	5.11 ± 2.12	.059	-.142	10.364
	<b>Control – SCA2</b>	<b>-5.35 ± 1.85</b>	<b>.017</b>	<b>-9.947</b>	<b>-.768</b>
Bloque 5	Control – SCA3	.414 ± 1.91	1.000	-4.328	5.155
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-5.77 ± 1.98</b>	<b>.016</b>	<b>.861</b>	<b>10.680</b>
	<b>Control – SCA2</b>	<b>-7.60 ± 2.15</b>	<b>.003</b>	<b>-12.927</b>	<b>-2.279</b>
Bloque 6	Control – SCA3	.119 ± 2.22	1.000	-5.381	5.619
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>7.72 ± 2.30</b>	<b>.004</b>	<b>2.027</b>	<b>13.417</b>
	<b>Control – SCA2</b>	<b>-6.65 ± 0.12</b>	<b>.012</b>	<b>-12.102</b>	<b>-1.199</b>
Bloque 7	Control – SCA3	-1.13 ± 2.27	1.000	-6.769	4.495
	SCA2 – SCA3	5.51 ± 2.35	.070	-.317	11.345
	Control – SCA2	-6.31 ± 2.88	.098	-13.441	.806
Bloque 8	Control – SCA3	1.48 ± 2.97	1.000	-5.872	8.848
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>7.80 ± 3.08</b>	<b>.043</b>	<b>.185</b>	<b>15.426</b>
	Control – SCA2	-5.21 ± 3.64	.477	-14.240	3.812
Bloque 9	Control – SCA3	4.72 ± 3.79	.647	-4.601	14.048
	<b>SCA2 – SCA3</b>	<b>-9.93 ± 3.90</b>	<b>.042</b>	<b>.283</b>	<b>19.592</b>

### Toma de decisiones

Para este dominio cognitivo se utilizó la prueba CGT (Cambridge Gambling Task) Para este análisis se tomaron las siguientes variables 1) Calidad de la decisión tomada, esta variable mide la proporción (0-1) de decisiones tomadas por el participante en el cual eligió el color de la mayoría de cuadros, 2) Latencia, tiempo que se tomaba entre la presentación de los cuadros y la elección de la apuesta, 3) Riesgo tomado, es la proporción de puntos apostados por el sujeto cuando este eligió el color de cajas de la mayoría, 4) Proporción global de la apuesta, es la proporción de apuesta tomada por el participante independientemente si eligió o no el color de la mayoría, 5) El ajuste de riesgo, es la variable que mide la sensibilidad al riesgo de los participantes de acuerdo a

su automonitoreo de ensayos anteriores, y 6) Aversión al retardo, que es una medida en la cual se disocia entre la toma de decisiones y la impulsividad. Todas las variables fueron medidas de acuerdo con si la apuesta se presentó de manera ascendente o descendente, y si era el caso, total.

Inicialmente se analizó la Calidad de la decisión tomada, el ANOVA arrojó que sí existen diferencias significativas en la proporción de elecciones de los participantes para orden ascendente  $F_{(2, 32)}=3.41, p=.043, 1-\beta=.50, f=.41$  donde la única diferencia significativa  $p=.046$  arrojada por el análisis Post-Hoc se encuentra entre el grupo control ( $\bar{x}=0.81, \sigma=0.15$ ) y los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=0.98, \sigma=0.02$ ), por otro lado, para la variable de orden descendente no se encontraron diferencias significativas  $F_{(2, 32)}=3.41, p=.043, 1-\beta=.59, f=.35$ , la Figura 14 muestra la distribución de ambas variables para las tres grupos.

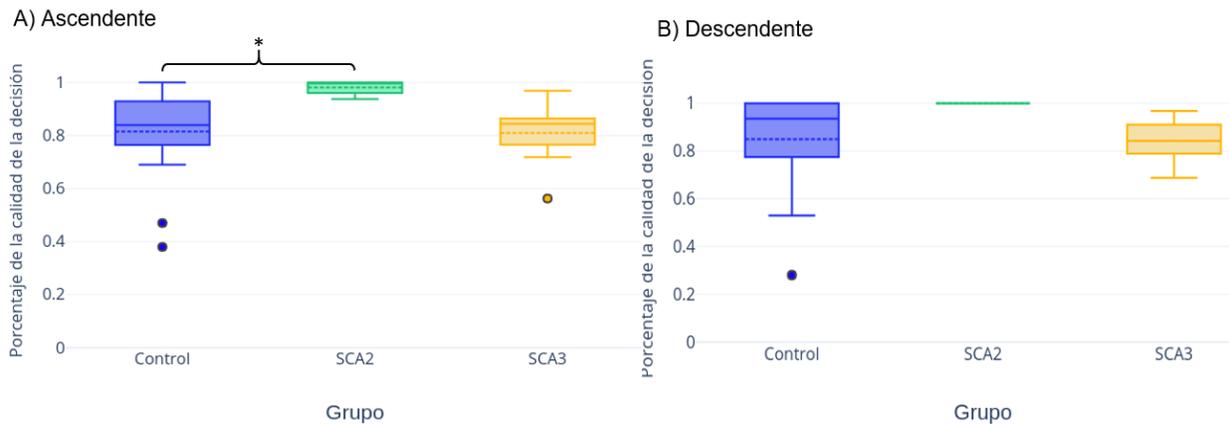


Figura 14. Comparaciones intragrupos para la calidad de la decisión tomada en ambas condiciones de CGT. A) orden ascendente, se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con SCA2 y B) orden descendente, No se encontraron diferencias significativas  
 $*p<.05$   $**p<.005$   $***p<.001$

Posteriormente se realizó el análisis para saber si existían diferencias en el tiempo de deliberación de los participantes, por lo cual el ANOVA arrojó que sí existen diferencias en ambas condiciones: tanto para ascendente  $F_{(2, 32)}=7.43, p=.002, 1-\beta=.35, f=.57$  donde el análisis Post-Hoc demostró que existen diferencias significativas entre el grupo control ( $\bar{x}=3225.03, \sigma=1155.08$ ) y los pacientes con SCA2 ( $\bar{x}=3116.66, \sigma=396.32$ ) así como diferencias significativas

$p=.017$  entre este último y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=5061.41$ ,  $\sigma=1385.14$ ), y para la condición de orden descendente también se encontraron diferencias significativas  $F_{(2, 26)}=5.11$ ,  $p=.013$ ,  $1-\beta=.49$ ,  $f=.51$  por lo que el análisis Post-Hoc encontró diferencias significativas  $p=.019$  sólo entre el grupo control ( $\bar{x}=2794.86$ ,  $\sigma=1297.16$ ) y los pacientes con SCA3 ( $\bar{x}=4747.17$ ,  $\sigma=2205.15$ ). La distribución de los tres grupos para ambas condiciones de la variable de tiempo de deliberación se encuentra en la Figura 15.

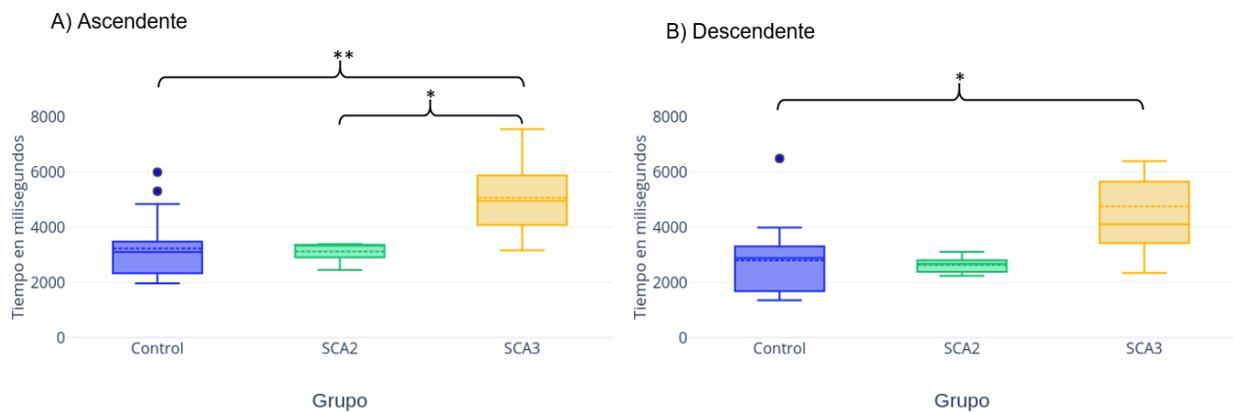


Figura 15. Comparaciones intragrupos para el tiempo de deliberación en ambas condiciones de CGT. A) orden ascendente, se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con SCA3, así como entre ambos grupos de pacientes y B) orden descendente, se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de SCA3 y el grupo control.  
 $*p<.05$   $**p<.005$   $***p<.001$

Se realizó una ANOVA para saber si existían diferencias entre los grupos en la variable de riesgo tomado, la prueba arrojó que no existen diferencias entre la proporción de riesgo tomado por los grupos en orden ascendente  $F_{(2, 30)}=0.724$ ,  $p=.493$ ,  $1-\beta=.69$ ,  $f=.29$  y tampoco en orden descendente  $F_{(2, 30)}=0.463$ ,  $p=.634$ ,  $1-\beta=.64$ ,  $f=.14$ . Posteriormente se realizaron los análisis pertinentes para la apuesta global de los participantes de los tres grupos, por lo cual la prueba ANOVA arrojó que no existen diferencias entre los porcentajes de apuesta global de los participantes en orden ascendente  $F_{(2, 30)}=1.63$ ,  $p=.212$ ,  $1-\beta=.35$ ,  $f=.17$  ni para orden descendente  $F_{(2, 30)}=1.63$ ,  $p=.212$ ,  $1-\beta=.82$ ,  $f=.17$ . Para la variable de riesgo ajustado la prueba ANOVA

demonstró que no existían diferencias entre los grupos en orden ascendente  $F_{(2, 30)}=.724, p=.493, 1-\beta=.99, f=.59$  ni en orden descendente  $F_{(2, 19)}=3.32, p=.058, 1-\beta=.50, f=.50$ .

Por último, se analizó la variable de aversión al retardo por lo cual se realizó un ANOVA de medidas repetidas para saber si existía un efecto de interacción entre el nivel de proporción y la pertenencia a un grupo, el análisis demostró que no existe efecto de interacción  $F_{(4,82, 79.56)}=1.26, p=.350, 1-\beta=0.93, \eta^2_p=.30$  y tampoco se muestra un efecto principal de grupo  $F_{(4,82, 79.56)}=1.26, p=.350, 1-\beta=0.91, \eta^2_p=.13$ . La gráfica de medias se presenta en la Figura 16.

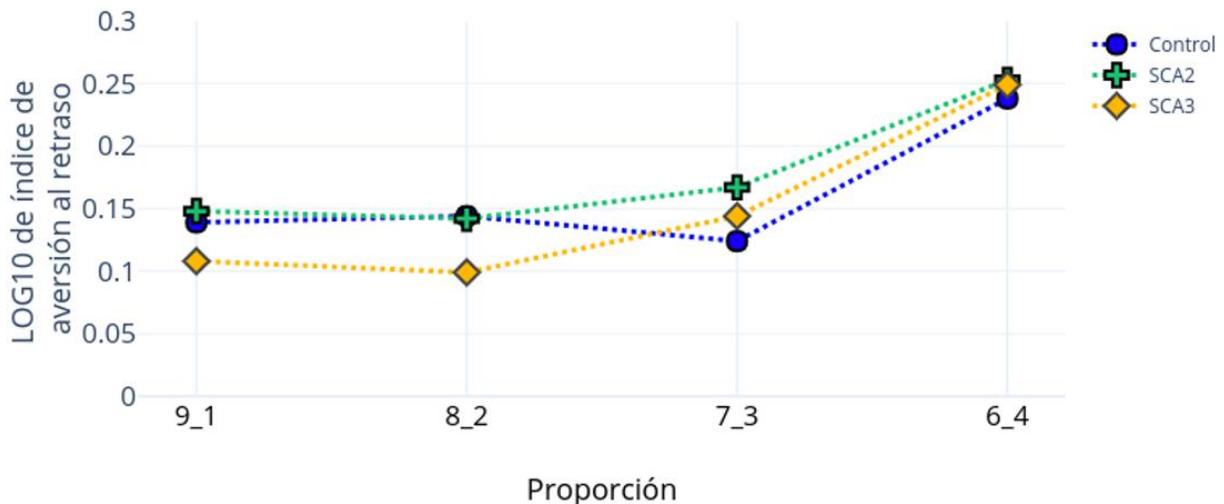


Figura 16. Medias de LOG10 de aversión al retardo en los diferentes niveles de proporción. No se encontró efecto de interacción y tampoco un efecto principal de grupo.

Debido a que la prueba control MOT tiene diferencias significativas, se decidió realizar un análisis de correlación entre la variable de latencia y el deterioro motor para dar una posible explicación al resultado de esta variable, por lo cual el estadístico de correlación producto-momento de Pearson arrojó que sí existe una correlación entre dichas variables  $R=.643, p=.002, 1-\beta=1, p=.78$ , debido a este resultado se procedió a realizar un análisis de correlación para saber en qué variables significativas de la prueba CANTAB tenía una relación con la variable de

deterioro motor SARA, dando así una explicación de los síntomas motores propios de la enfermedad, los resultados se encuentran en la Tabla 12.

**Tabla 12.**

**Tabla de correlación producto momento de Pearson para la variable de deterioro motor y las variables significativas.**

Prueba	Variable	SARA		
		r	1-β	p
MOT	Latencia	<b>.643**</b>	<b>.99</b>	<b>.80</b>
	Error	.306		
SSP	Longitud del span	<b>-.581**</b>	<b>.99</b>	<b>.76</b>
DMS	Latencia simultánea	<b>.685**</b>	<b>.99</b>	<b>.82</b>
	Latencia 0s	<b>.529**</b>	<b>.96</b>	<b>.72</b>
	Latencia 4s	<b>.419**</b>	<b>.83</b>	<b>.62</b>
	Latencia 12s	.367		
	R.C. simultánea	-.163		
	R.C. 0s	<b>-.410*</b>	<b>.95</b>	<b>.64</b>
	R.C. 4s	-.254		
	R.C. 12s	-.373		
	A'	.022		
	B''	.217		
SOC	Problemas resueltos	<b>-.372*</b>	<b>.94</b>	<b>.60</b>
	M.M. 2movs	-.139		
	M.M. 3movs	-.107		
	M.M. 4movs	-.160		
	M.M. 5movs	.009		
IED	Etapas concluidas	.129		
	Errores ajustados	.139		
	Intentos ajustados	.143		
SWM	Errores between 4 cajas	.290		
	Errores between 6 cajas	.227		
	Errores between 8 cajas	-.044		
CGT	C.D. ascendente	-.072		
	T.D. ascendente	-.029		
	T.D. descendente	-.031		

Abreviaturas: R.C. respuestas correctas de DMS, M.M. media de movimientos, C.D. calidad de la decisión y T.D. tiempo de deliberación.

\*p<0.05, \*\*p<.005

Posteriormente se realizó un análisis de predicción para saber si las variables propias de la enfermedad como lo son el tiempo de evolución, los ripletes CAG y la edad de inicio, predecían el deterioro cognitivo y motor, por lo cual se realizó una regresión lineal, se encontró que el modelo mejor usado sería aquel que contenga el tiempo de evolución, la cantidad de ripletes CAG y la edad de inicio explicando un 36% del fenómeno total para el deterioro cognitivo, posteriormente el modelo que mejor se adecua para el deterioro motor es aquel que contenga solo el tiempo de evolución y la cantidad de ripletes CAG, obteniendo un 28% de la varianza total, los resultados se encuentran en la Tabla 13.

**Tabla 13.**  
**Regresión lineal para las variables de deterioro cognitivo de tamizaje (MoCA) y deterioro motor (SARA)**

	Modelos	F	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>	B	Error estándar	β	p	1-β	F <sup>2</sup>
<b>MoCA</b>	<b>Modelo 1<sup>a</sup></b>	6.37 <sub>(1, 20)</sub>	.49	.20	16.6	3.04	.49	.020	.96	.96
	<b>Modelo 2<sup>b</sup></b>	6.07 <sub>(2, 19)</sub>	.39	.32	19.08	3.08	.46	.009	.61	.63
	<b>Modelo 3<sup>c</sup></b>	3.82 <sub>(3,18)</sub>	.39	.29	19.17	3.22	.43	.027	.68	.63
	<b>Modelo 4<sup>d</sup></b>	2.79 <sub>(4, 17)</sub>	.39	.35	19.26	3.32	.38	.060	.75	.63
<b>SARA</b>	<b>Modelo 1<sup>a</sup></b>	1.28 <sub>(1, 24)</sub>	.05	.01	19.35	5.35	-.22	.268	.52	.05
	<b>Modelo 2<sup>b</sup></b>	4.53 <sub>(2, 23)</sub>	.28	.22	11.83	5.50	-.12	.022	.60	.38
	<b>Modelo 3<sup>c</sup></b>	2.99 <sub>(3, 22)</sub>	.29	.19	11.47	5.64	-.17	.050	.68	.40
	<b>Modelo 4<sup>d</sup></b>	2.29 <sub>(4, 21)</sub>	.30	.17	11.78	5.73	-.11	.093	.75	.42

<sup>a</sup> Predictores: CAG

<sup>b</sup> Predictores: CAG y tiempo de evolución

<sup>c</sup> Predictores: CAG, tiempo de evolución y edad de inicio

<sup>d</sup> Predictores: CAG, tiempo de evolución, edad de inicio y escolaridad

## 7. DISCUSIÓN

El deterioro cognitivo ha sido un rasgo clínico estudiado en las enfermedades poliglutamínicas, para este caso en la ataxia espinocerebelosa (SCA) en sus tipos 2 y 3. El objetivo principal de esta investigación se centró en investigar este signo clínico en población mexicana diagnosticados de dicho síndrome, pero también considerando la muerte celular, como daño principal y su impacto en regiones corticales y subcorticales, lo que provoca los signos motores, no motores y cognitivos, característicos de la enfermedad.

El análisis de regresión demostró que las variables genéticas (repeticiones CAG) y cronológicas (edad de inicio y tiempo de evolución) de la enfermedad afectan de manera significativa el desempeño cognitivo y el deterioro motor de los participantes con SCA (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017; Bettencourt & Lima, 2011). Un posible acercamiento al deterioro cognitivo podría ser que gracias a los problemas genéticos que afectan al cerebelo y su relación tan estrecha con vías corticales da como resultado síndromes muy específicos del deterioro cognitivo como lo puede ser el Síndrome Cognitivo Afectivo Cerebeloso (Bürk, Globas, Bosch, Gräber, Abele, Brice, et al., 1999; Vaca-Palomares, Díaz, Rodríguez-Labrada, Medrano-Montero, Aguilera-Rodríguez, Vázquez-Mojena, et al., 2015) lo cual es congruente a lo largo de las pruebas analizadas. Por otro lado debido al deterioro cerebelar y su impacto en regiones mesencefálicas, el deterioro de vías sensoriales y aferentes motoras como lo son las extrapiramidales, se tiene como resultado un deterioro motor similar en ambos subtipos de SCA (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015; D'Abreu, França, Paulson & Lopes-Cendes, 2009).

## **Signos motores**

Para este caso, la investigación encontró que en forma general no se encuentra alguna diferencia en el deterioro motor de los dos tipos de SCA, pero al hacer un análisis más detallado, se puede observar que el dominio en el cual se encuentran diferencias es en el signo del lenguaje, donde los pacientes con SCA2 presentan más dificultades para producir el habla, lo que provoca la incompreensión de pocas o muchas palabras, en comparación a los pacientes con SCA3, la explicación propuesta sería que las conexiones cerebelosas-corticales entre el hemisferio cerebeloso derecho con el hemisferio cerebral izquierdo y su participación en la fluidez del lenguaje se encuentran más deterioradas, lo que provoca que los pacientes con SCA2 presenten una mayor índice de disartria el cual es un signo característico y constante de dichos pacientes (Nieto-Barco, Wollman & Barroso, 2004; Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada & Fernandez-Ruiz, 2017)

## **Signos no motores**

Para este punto, la variable de estado anímico depresivo arrojó diferencias significativas, los pacientes tienden a sentirse en melancolía y/o depresión de acuerdo con el instrumento CES-D, aunque esta variable cohabita con muchas más variables que pueden afectar el estado de ánimo de los participantes ya sean pacientes o controles; dentro de los resultados se observa que los participantes se mantienen en estados bajos de depresión con un rango de 2 a 32 puntos de los 60 posibles, pero resulta interesante que los pacientes con SCA3 tiendan a sentirse más tristes o melancólicos, esto es similar a lo reportado por González-Zaldívar, Vázquez-Mojena, Laffita-Mesa, Almaguer-Mederos, Rodríguez-Labrada, Sánchez-Cruz & Velázquez-Pérez en el 2015, la variación en este estudio es que los síntomas depresivos son más comunes en SCA3 que en SCA2.

## Signos cognitivos

Ahora bien, debido a la muerte celular y su impacto en la cognición global, el presente estudio se dividió en dos grandes dominios, que son la memoria y el funcionamiento ejecutivo. De acuerdo con la literatura, la SCA2 presenta un deterioro cognitivo mayor en contraste con otros subtipos de SCA (Boll-Woehrlen, Rodríguez-Ibarra, Martínez Ruano y Rodríguez Ortiz, 2016), lo cual es un aporte de esta investigación.

### *Memoria*

El Síndrome Cognitivo Afectivo Cerebeloso establece que existe una estrecha relación entre la cognición y el funcionamiento del cerebelo como resultado de las vías cerebelo-corticales (Schmahmann & Sherman, 1998 en Lindsay & Storey, 2017). Debido a los estudios de imagen en pacientes con SCA2, los pacientes demuestran una deficiencia en tareas mnésicas cuando el cerebelo se encuentra deteriorado, impactando en pérdida de materia gris en cortezas parietales y temporales (Baldaçara, Currie, Hadjivassiliou, Hoggard, Jack, Jackowski, et al., 2015; Hernandez-Castillo, Galvez, Mercadillo, Diaz, Campos-Romo, Fernandez-Ruiz, 2015), esto es una explicación a la correlación negativa existente entre el puntaje de la prueba SARA y la longitud del *span*. También el desempeño en respuestas correctas en los pacientes con SCA2 apoya la participación del cerebelo en procesos mnésicos debido a que dichos pacientes tienden a cometer menos respuestas correctas en comparación con los otros dos grupos.

Aunado a esto, para la memoria visual, los pacientes que presentan una alteración motora cerebelar alta correlacionan positivamente con el tiempo de elección de la respuesta; los análisis de la prueba DMS arrojaron que el grupo de pacientes con SCA2 tiene un peor desempeño a comparación del grupo control y los pacientes con SCA3 en las variables de latencia, estas

diferencias significativas se logran distinguir a lo largo de las cuatro demoras (simultáneo, 0s, 4s y 12s) demostrando que los paciente con SCA2 tienden a tardar más en la elección de su respuesta y aumenta de acuerdo al nivel de demora, esto apoyaría la propuesta de que los pacientes con SCA2 presentan dificultades en el acceso a la información almacenada, por lo cual su tiempo de elección es mayo que el resto de los grupos.

Al realizar la correlación con el deterioro motor cerebeloso, se encuentran relaciones positivas significativas en la latencia de la demora simultánea, de 0 segundos y 4 segundos. La demora de 4 segundos y 12 segundos hablaría de una posible deficiencia en el acceso o recuperación de la información (procesos mnésicos), pero en contraste, las diferencias encontradas en la demora simultánea y de 0 segundos y su relación con el deterioro motor cerebelar, más que un proceso mnésico, podría verse relacionado con deficiencias sensoriales gracias a la desmielinización de vías sensoriales (Velázquez-Pérez, Rodríguez-Labrada y Fernandez-Ruiz, 2017).

La prueba DMS tiene dos índices que permitieron saber la sensibilidad que tienen los participantes a cometer errores en general y después de haber cometido un error. La prueba DMS otorga una retroalimentación sobre si la opción seleccionada es correcta o incorrecta en todos los ensayos. Gracias a la teoría de detección de señales y los índices A' y B'' se puede decir que los participantes con SCA2 y SCA3 son más sensibles a cometer errores y estos errores son cometidos por que los estímulos le parecen familiares (carga emocional), en contraste con el grupo control.

#### *Funcionamiento ejecutivo*

Debido a lo planteado con anterioridad, en el dominio de memoria de trabajo, los pacientes con SCA2 tienden a ser más perseverantes en el pensamiento, ya que al parecer las zonas

responsables del manejo de la información se encuentran alteradas, lo que conlleva a los pacientes a cometer más errores de tipo *between*, lo que es congruente con lo reportado por Lindsay y Storey en 2017.

Para el dominio de planeación, los pacientes con SCA2 tienen un peor desempeño ya que tienden a realizar menos problemas en el número mínimo de movimientos y también realizan más movimientos para la resolución de problemas en comparación con los pacientes con SCA3 y el grupo control, lo que hablaría de la degeneración de vías frontoestriales del cerebelo a la corteza prefrontal, dando como resultado una disminución en la planificación o secuenciación de movimientos (Schmahmann & Sherman, 1998 en Lindsay & Storey, 2017; Bürk, Globas, Bosch, Gräber, Abele, Brice, et al., 1999; Vaca-Palomares, Díaz, Rodríguez-Labrada, Medrano-Montero, Aguilera-Rodríguez, Vázquez-Mojena, et al., 2015). Y también la disminución de materia gris y blanca en corteza frontal y prefrontal, en pacientes postmortem, apoyan este planteamiento (Bürk, Globas, Bosch, Gräber, Abele, Brice, et al., 1999; Vaca-Palomares, Díaz, Rodríguez-Labrada, Medrano-Montero, Aguilera-Rodríguez, Vázquez-Mojena, et al., 2015; Lindsay & Storey, 2017).

En tercer puesto se tiene el dominio de flexibilidad cognitiva, mediante la prueba IED. En esta prueba se muestra un claro descenso de los participantes pertenecientes al grupo de SCA2 a lo largo de los nueve bloques en comparación con el resto de los grupos. Los pacientes con SCA2 muestran una media de etapas completadas inferior en contraste con el grupo control y los pacientes con SCA3, por lo cual estos pacientes muestran una clara disminución en cambios dimensionales de la prueba, tanto de manera directa como en su versión inversa en sus versiones simples y compuestas. Esto es apoyado por las medidas repetidas de los nueve bloques, los pacientes con SCA2 presentan un aumento tanto en los errores como en los intentos, para el cambio intradimensional y extradimensional. Por otro lado, los pacientes con SCA2 tienden a realizar más

intentos y más errores a lo largo de toda la prueba en comparación con el grupo de pacientes con SCA3 y el grupo control, lo que habla de un funcionamiento deficiente de los procesos frontales, lo que impacta de manera directa a la flexibilidad cognitiva (Bürk, Globas, Bosch, Gräber, Abele, Brice, et al., 1999; Vaca-Palomares, Díaz, Rodríguez-Labrada, Medrano-Montero, Aguilera-Rodríguez, Vázquez-Mojena, et al., 2015). Cuando se habla de cambio intradimensional y extradimensional, los participantes de los tres grupos tienden a comportarse del mismo modo, cometiendo errores pre ED y errores EDS de manera similar lo cual habla de que no existe alguna diferencia en el aprendizaje inverso o comprensión de la tarea y en la flexibilidad cognitiva como tal.

Por último, para toma de decisiones, medido a través de CGT se nota una diferencia en la tendencia de los resultados ya que ahora el grupo de pacientes con SCA3 tiene un desempeño distinto a los otros dos grupos. Los pacientes con SCA3 presentan un mayor tiempo de deliberación para elegir su apuesta en ambas condiciones, en contraste con el grupo de pacientes con SCA2 y el grupo control. También estos pacientes tienden a apostar por el color predominante de cajas, por lo cual deciden no tomar riesgos en su apuesta. Esta prueba arroja un índice de la aversión al retardo que básicamente indica que tanto los participantes toman una decisión de manera impulsiva, esto a pesar de no ser significativo en los 4 niveles de proporción, se nota una clara tendencia a que entre más equitativa sea la proporción, más impulsiva es la decisión de los participantes en los tres grupos. A pesar de que existen estas diferencias en la prueba CGT no representarían una posible afectación cortical y por defecto cognitiva, los pacientes con SCA3 tienden a tener un comportamiento menos arriesgado y más de planeación en la toma de sus decisiones y no necesariamente hablar de una afectación frontal.

Los datos sobre los errores a pesar de la retroalimentación (DMS A' y B'', y los errores tipo between) podrían hablar de una posible alteración en el automonitoreo de los participantes con SCA2, esto apoyado por los déficits en estructuras frontales como lo son la ínsula y la corteza dorsomedial. Esto podría suponer en déficits de la cognición social y el autoregulamiento del yo (Sokolovsky, Cook, Hunt, Giunti & Cipolotti, 2010).

El presente trabajo contribuye a la discusión sobre si la afectación motora y cognitiva guardan una relación y no pueden tratarse como diferentes, los datos encontrados sobre estos temas son polarizados pero los presentes resultados comprueban que el deterioro motor puede relacionarse con tareas de tipo mnésico, con la relación de los puntajes de SARA y tareas de *span* e igualación a la muestra, e incluso en posibles resultados de una afectación de la cognición social, debido a las deficiencias encontradas en el automonitoreo de pacientes con SCA2 (Koziol, Budding, Andreasen, D'Arrigo, Bulgheroni, Imamizu, Ito, Manto, Marvel, Parker, Pezzulo, Rumnani, Riva, Schmahmann, Vandervet & Yamazaki, 2015; Buckner, 2013).

Por último, y sin ser menos importante, los datos presentan un comportamiento peculiar en los pacientes de SCA3, haciendo parecer que fueran pacientes control, pero esto por supuesto se opone a los hallazgos encontrados (Wang, Jao, Soong, Wu, Shyu, Wang & Wu, 2015; Schmahmann & Sherman 1998; Schmahmann & Caplan, 2006; Schmahmann, 2004), debido a que existen pruebas empíricas sobre que el deterioro cognitivo se encuentra presente en pacientes con esta variante de SCA, pero de acuerdo al aporte de esta investigación, pareciera que se comportan como un grupo de SCA6, que son considerados como un tipo de SCA donde el deterioro cognitivo es mínimo simulando a un comportamiento de grupo control o es menor en comparación con otras SCA's (Moriarty, Cook, Hunt, Adams, Cipolotti, & Giunti, 2016; Jacobi, du Montcel, Bauer, Giunti, Cook, Labrum, Parkinson, Durr, Brice, Charles, et al., 2015)

## **7.1 Conclusiones**

Los pacientes pertenecientes al grupo de SCA2 presentan un mayor deterioro cognitivo en comparación al grupo control e incluso a los pacientes con SCA3, en memoria de corto plazo, memoria visual, memoria de trabajo, planificación y flexibilidad cognitiva lo que resulta de una alteración en: polo frontal, corteza prefrontal dorsolateral, corteza orbitofrontal lateral, corteza prefrontal medial superior e inferior, regiones temporales y parietales, así como estructuras subcorticales como el núcleo estriado y núcleo subtalámico. Aunado a esto, el cerebelo guarda una estrecha relación con el dominio cognitivo de tipo mnésico, por lo cual se apoya aún más la existencia del síndrome cognitivo afectivo cerebeloso en pacientes con SCA2.

Los pacientes con SCA3 muestran un comportamiento similar a un grupo control, lo que habla de una posible degeneración cerebelar y cortical en menor grado en comparación a los grupos de SCA2. Aunque dichos pacientes muestran niveles más altos del estado de ánimo depresivo.

Por último, se propone una posible relación del cerebelo y su impacto en desmielinización de vías sensorial, pero se apoya la relación de esta estructura en procesos mnésicos. También, se aporta una posible afectación de los pacientes con SCA2 en la cognición social, debido a que presentan una regulación de sí mismo a la baja en comparación a su grupo control.

## **7.2 Limitaciones y sugerencias**

Debido a la inaccesibilidad a la población, para futuras investigaciones se plantea realizar un estudio con más participantes en cada una de las muestras, utilizando las mismas herramientas electrónicas para controlar los signos motores propios de la enfermedad. Así como la ampliación y replicación del estudio con otro tipo de SCA, y de acuerdo con la literatura, con SCA10 y SCA21 que son las más reportadas en deterioro cognitivo.

En el ámbito psicológico valdría la pena realizar más estudios sobre otras variables psicológicas que tengan el sentido convergente que la depresión, como lo puede ser los estilos de afrontamiento, la calidad de vida o incluso otras escalas de estado anímico depresivo.

Por último, se sugiere para futuras investigaciones, indagar la variable de lenguaje (comprensión, expresión, fluidez verbal...) pero con herramientas que puedan ayudar a diferenciar entre la variable de lenguaje y una posible disartria.

## 8. REFERENCIAS

- Almaguer-Mederos LE, Almaguer-Gotay D, Aguilera-Rodríguez R, González-Zaldívar Y, Cuello-Almarales D, Laffita-Mesa J, et al. (2017). Association of glutathione S-transferase omega polymorphism and spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci* 372:324–8.10.1016/j.jns.2016.11.075
- Alonso E, Martinez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, Gutierrez R, White M, Ruano L, Fragos-Benitez M. et al. (2007). Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord.*;22(7):1050–1053. doi: 10.1002/mds.21470.
- Alves-Cruzeiro JM, Mendonça L, Pereira de Almeida L, Nóbrega C. (2016). Motor dysfunctions and neuropathology in mouse models of spinocerebellar ataxia type 2: a comprehensive review. *Front Neurosci* (2016) 10:572.10.3389/fnins.2016.00572
- Auburger G, Sen NE, Meierhofer D, Başak AN, Gitler AD. (2017). Efficient prevention of neurodegenerative diseases by depletion of starvation response factor ataxin-2. *Trends Neurosci* 40:507–16.10.1016/j.tins.2017.06.004
- Auburger GW. (2012). Spinocerebellar ataxia type 2. *Handb Clin Neurol* 103:423–36.10.1016/B978-0-444-51892-7.00026-7
- Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Patterson MC, Michels VV. (1998). Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeats expansion. *Am J Med Genet* 79:383
- Baldarçara L, Currie S, Hadjivassiliou M, Hoggard N, Jack A, Jackowski AP, et al. (2015). Consensus paper: radiological biomarkers of cerebellar diseases. *Cerebellum* 14(2):175–96.10.1007/s12311-014-0610-3
- Bettencourt, C., & Lima, M. (2011). Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 35. doi:10.1186/1750-1172-6-35
- Boll Woehrlen, MC., Rodríguez-Ibarra, SN., Ochoa, Martínez-Ruano, L., & Rodríguez-Ortíz, U. (2016). Taxonomía de las ataxias. *Algoritmo de la falta de ritmo. Arch Neurocién (Mex)* 21(3).
- Braga-Neto P, Felicio AC, Pedroso JL, Dutra LA, Bertolucci PH, Gabbai AA, et al. (2011). Clinical correlates of olfactory dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Parkinsonism & related disorders.*;17(5):353–6. Epub 2011/03/04. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.004.
- Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, Fetoni V, Mariotti C, Migone N, Di Donato S. et al. (2004). Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol.*;61(5):727–733. doi: 10.1001/archneur.61.5.727.
- Bryer A, Krause A, Bill P, Davids V, Bryant D, Butler J, Heckmann J, Ramesar R, Greenberg J. (2003). The hereditary adult-onset ataxias in South Africa. *J Neurol Sci.*;216(1):47–54. doi: 10.1016/S0022-510X(03)00209-0.
- Buckner, R (2013). The Cerebellum and Cognitive Function:25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron* (8)3: 807-815
- Buhmann C, Bussopulos A, Oechsner M. (2003). Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. *Mov Disord.*;18(2):219–221. doi: 10.1002/mds.10322.
- Bürk K, Globas C, Bosch S, Gräber S, Abele M, Brice A, et al. (1999). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain* 122:769–77.10.1093/brain/122.4.769

- Carvalho DR, La Rocque-Ferreira A, Rizzo IM, Imamura EU, Speck-Martins CE. (2008). Homozygosity enhances severity in spinocerebellar ataxia type 3. *Pediatr Neurol.*;38(4):296–299. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.006.
- Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T, et al. (2007). Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet.*;10(1):19–26.
- Charles P, Camuzat A, Benammar N, Ma J, Xie S, Zhang Y, et al. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology* (2007) 69(21):1970–5. 10.1212/01.wnl.0000269323.21969.db
- Chou AH, Yeh TH, Ouyang P, Chen YL, Chen SY, Wang HL. (2008). Polyglutamine-expanded ataxin-3 causes cerebellar dysfunction of SCA3 transgenic mice by inducing transcriptional dysregulation. *Neurobiol Dis.*; 31:89–101.
- Corsi, P. M. 1972. Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*,34 (02),819B. (University Microfilms No. AAI05-77717).
- Costa, M., & Paulson, H. L. (2011). Toward understanding Machado-Joseph disease. *Progress in neurobiology*, 97(2), 239-57. 10.1016/j.pneurobio.2011.11.006
- Coutinho P. & Andrade C. (1978). Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology*;28(7):703–709.
- D'Agata F, Caroppo P, Boghi A, Coriasco M, Caglio M, Baudino B, et al. (2011). Linking coordinative and executive dysfunctions to atrophy in spinocerebellar ataxia 2 patients. *Brain Struct Funct* 216:275–88. 10.1007/s00429-011-0310-4
- D'Abreu A, Franca MC, Paulson HL, Lopes-Cendes I. (2010). Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Relat Disord.*;16(1):2–7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.012.
- De Joanna G, De Rosa A, Salvatore E, Castaldo I, De Luca N, Izzo R, et al. (2008). Autonomic nervous system abnormalities in spinocerebellar ataxia type 2: a cardiovascular neurophysiologic study. *J Neurol Sci* 275:60–3. 10.1016/j.jns.2008.07.015
- Di Fabio R, Santorelli F, Bertini E, Balestri M, Cursi L, Tessa A, et al. (2012). Infantile childhood onset of spinocerebellar ataxia type 2. *Cerebellum* 11(2):526–30. 10.1007/s12311-011-0315-9
- Durr A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 9(9):885–94. 10.1016/S1474-4422(10)70183-6
- Eichler L, Bellenberg B, Hahn HK, Koster O, Schols L, Lukas C. (2011). Quantitative assessment of brain stem and cerebellar atrophy in spinocerebellar ataxia types 3 and 6: impact on clinical status. *AJNR Am J Neuroradiol.*;32:890–897.
- Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, et al. (2010). Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 466:1069–75. 10.1038/nature09320
- Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. (1999). Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* 97:306–10. 10.1007/s004010050989

- Etchebehere EC, Cendes F, Lopes-Cendes I, Pereira JA, Lima MC, Sansana CR, Silva CA, Camargo MF, Santos AO, Ramos CD, Camargo EE. (2001). Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol.*; 58:1257–1263.
- Fernandez-Ruiz J, Velasquez-Perez L, Diaz R, Drucker-Colín R, Pérez-González R, Canales N, et al. (2007). Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychologia* 45(12):2692–8.10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.006
- Fried, R., Hirshfeld-Becker, D., Petty, C., Batchelder, H., & Biederman, J. (2015). How Informative Is the CANTAB to Assess Executive Functioning in Children With ADHD? A Controlled Study. *Journal of Attention Disorders*, 19(6), 468–475. <https://doi.org/10.1177/1087054712457038>
- Friedman JH, Fernandez HH, Sudarsky LR. (2003). REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3) *Mov Disord.*;18:1520–2.
- Garrard P, Martin NH, Giunti P, et al. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia: a preliminary characterization. *J Neurol.* 2008;255(3):398–405.
- Gierga K, Burk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C, et al. (2005). Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol* 109:617–31.10.1007/s00401-005-1014-8
- González-Zaldívar, Y., Vázquez-Mojena, Y., Laffita-Mesa, J. M., Almaguer-Mederos, L. E., Rodríguez-Labrada, R., Sánchez-Cruz, G., ... Velázquez-Pérez, L. (2015). Epidemiological, clinical, and molecular characterization of Cuban families with spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Cerebellum & Ataxias*, 2, 1. <http://doi.org/10.1186/s40673-015-0020-4>
- Gordon CR, Joffe V, Vainstein G, Gadoth N. (2003). Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease) *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 74:1403–6.
- Gwinn-Hardy K, Singleton A, O’Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, et al. (2001). Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. *Arch Neurol*; 58:296–9.
- Hayes S, Turecki G, Brisebois K, Lopes-Cendes I, Gaspar C, Riess O, et al. (2000). CAG repeat length in RAI1 is associated with age at onset variability in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Hum Mol Genet* 9:1753–8.10.1093/hmg/9.12.1753
- Hernandez-Castillo CR, Galvez V, Mercadillo R, Diaz R, Campos-Romo A, Fernandez-Ruiz J. (2015). Extensive white matter alterations and its correlations with ataxia severity in SCA 2 patients. *PLoS One* 10(8): e0135449.10.1371/journal.pone.0135449
- Hernandez-Castillo CR, Galvez V, Mercadillo RE, Díaz R, Yescas P, Martinez L, et al. (2015). Functional connectivity changes related to cognitive and motor performance in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 30(10):1391–9.10.1002/mds.26320
- Horimoto Y, Matsumoto M, Yuasa H, Kojima A, Nokura K, Katada E, Yamamoto T, Yamamoto H, Mitake S. (2008). Brainstem in Machado-Joseph disease: atrophy or small size? *Eur J Neurol.*; 15:102–105
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. et al (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 237. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Inagaki A, Iida A, Matsubara M, Inagaki H. (2005). Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxia type 2: a study of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Neurol* 12(9):725–8.10.1111/j.1468-1331.2005.01011.x

- Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, Giunti P, Cook A, Labrum R, Parkinson MH, Durr A, Brice A, Charles P, Marelli C, Mariotti C, Nanetti L, Panzeri M, Rakowicz M, Sulek A, Sobanska A, Schmitz-Hübsch T, ... & Klockgether T. (2015). Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2015 Nov;14(11):1101-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00202-1. Epub 2015 Sep 13. PubMed PMID: 26377379.
- Jacobi H, Hauser T-K, Giunti P, Globas C, Bauer P, Schmitz-Hübsch T, et al. (2012). Spinocerebellar Ataxia Types 1, 2, 3 and 6: The Clinical Spectrum of Ataxia and Morphometric Brainstem and Cerebellar Findings. *The Cerebellum.*;11(1):155–66. doi: 10.1007/s12311-011-0292-z
- Jacobi H, Reetz K, du Montcel ST, Bauer P, Mariotti C, Nanetti L, et al. (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. *Lancet Neurol* 12(7):650–8.
- Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. (2001) Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG)n. *Arch Neurol.*;58:899–904.
- Jiang H, Tang BS, Xu B, Zhao GH, Shen L, Tang JG, Li QH, Xia K. (2005). Frequency analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias in mainland Chinese patients and clinical and molecular characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Chin Med J (Engl)*;118(10):837–843.
- Jung BC, Choi SI, Du AX, Cuzzocreo JL, Ying HS, Landman BA, et al. (2012). MRI shows a region-specific pattern of atrophy in spinocerebellar ataxia type 2. *Cerebellum* 11(1):272–9. doi:10.1007/s12311-011-0308-8
- Kanai K, Kuwabara S, Arai K, Sung JY, Ogawara K, Hattori T. (2003). Muscle cramp in Machado-Joseph disease: altered motor axonal excitability properties and mexiletine treatment. *Brain.*;126(Pt 4):965–973.
- Kanai K. & Kuwabara S. (2009) Motor nerve hyperexcitability and muscle cramps in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 66(1):139. doi:10.1001/archneurol.2008.515
- Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I. et al. (1994). CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet.*;8(3):221–228. doi: 10.1038/ng1194-221
- Kawai Y, Takeda A, Abe Y, Washimi Y, Tanaka F, Sobue G. (2004). Cognitive impairments in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol.*; 61:1757–60
- Klinke, I., Minnerop, M., Schmitz-Hübsch, T., Hendriks, M., Klockgether, T., Wüllner, U., & Helmstaedter, C. (2010). Neuropsychological Features of Patients with Spinocerebellar Ataxia (SCA) Types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum (London, England)*, 9(3), 433–442. <http://doi.org/10.1007/s12311-010-0183-8>
- Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., ... Yamazaki, T. (2014). Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum (London, England)*, 13(1), 151–177. doi:10.1007/s12311-013-0511-x
- Kraft S, Furtado S, Ranawaya R, Parboosingh J, Bleoo S, McElligott K, Bridge P, Spacey S, Das S, Suchowersky O. (2005). Adult onset spinocerebellar ataxia in a Canadian movement disorders clinic. *Can J Neurol Sci.*;32(4):450–458.
- Krishna N, Mohan S, Yashavantha BS, Rammurthy A, Kiran Kumar HB, Mittal U, Tyagi S, Mukerji M, Jain S, Pal PK. et al. (2007). SCA 1, SCA 2 & SCA 3/MJD mutations in ataxia syndromes in southern India. *Indian J Med Res.*;126(5):465–470.
- Laffita-Mesa J, Rodríguez Pupo JM, Moreno Sera R, Vázquez Mojena Y, Kourí V, Laguna-Salvia L, et al. (2013). De novo mutations in ataxin-2 gene and ALS risk. *PLoS One* 8(8): e70560. doi:10.1371/journal.pone.0070560

- Laffita-Mesa JM, Velázquez-Pérez LC, Santos Falcón N, Cruz-Mariño T, González Zaldívar Y, Vázquez Mojena Y, et al. (2012). Unexpanded and intermediate CAG polymorphisms at the SCA2 locus (ATXN2) in the Cuban population: evidence about the origin of expanded SCA2 alleles. *Eur J Hum Genet* 20(1):41–9.10.1038/ejhg.2011.154
- Le Pira F, Zappala G, Saponara R, Domina E, Restivo D, Reggio E, et al. (2002). Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *J Neurol Sc* 201(1–2):53–7.10.1016/S0022-510X(02)00194-6
- Li PP, Sun X, Xia G, Arbez N, Paul S, Zhu S, et al. (2016). ATXN2-AS, a gene antisense to ATXN2, is associated with spinocerebellar ataxia type 2 an amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 80:600–15.10.1002/ana.24761
- Lindsay, E., & Storey, E. (2017). Cognitive Changes in the Spinocerebellar Ataxias Due to Expanded Polyglutamine Tracts: A Survey of the Literature. *Brain Sciences*, 7(7), 83. <http://doi.org/10.3390/brainsci7070083>
- Lo, R. Y., Figueroa, K. P., Pulst, S. M., Perlman, S., Wilmot, G., Gomez, C., ... Kuo, S.-H. (2016). Depression and Clinical Progression in Spinocerebellar Ataxias. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, 87–92. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.021>
- Mascalchi M, Diciotti S, Giannelli M, Ginestroni A, Soricelli A, Nicolai E, et al. (2014). Progression of brain atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: a longitudinal tensor-based morphometry study. *PLoS One* 9(2): e89410.10.1371/journal.pone.0089410
- McCann C, Holohan EE, Das S, Derva A, Larkin A, Lee JA, et al. (2011). The ataxin-2 protein is required for microRNA function and synapse-specific long-term olfactory habituation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(36):E655–62.10.1073/pnas.1107198108
- Mercadillo RE, Galvez V, Díaz R, Hernández-Castillo CR, Campos-Romo A, Boll M, et al. (2014). Parahippocampal gray matter alterations in spinocerebellar ataxia type 2 identified by voxel-based morphometry. *J Neurol Sci* 347(1):50–8.10.1016/j.jns.2014.09.018
- Montes Brown J, Estévez Báez M, Almaguer Medero LE. (2011). Manifestaciones disautónomicas en sujetos presintomáticos y enfermos de ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Mex Neurosci* 12(2):76–81.
- Montes-Brown J, Gilberto MB, Andrés MG, Mario FB, Luis VP. (2010). Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta Neurol Scand* 122:329–35.10.1111/j.1600-0404.2009.01320.x
- Montes-Brown J, Machado A, Estevez M, Carricarte C, Velázquez-Pérez L. (2012). Autonomic dysfunction in presymptomatic spinocerebellar ataxia type-2. *Acta Neurol Scand* 125(1):24–9.10.1111/j.1600-0404.2011.01494.x
- 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 ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gomez CM, Barkhaus PE, Blindauer KA, Labuda M, Pandolfo M, Koob MD. et al. (1998). Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology*;51(6):1666–1671.
- Nakano KK, Dawson DM, Spence A. (1972). Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology*;22(1):49–55.
- Nandagopal R, Moorthy SG. (2004). Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3. *Postgrad Med J*;80(944):363–365. doi: 10.1136/pgmj.2003.015297.

- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. & Chertkow, H. (2005), The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53: 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Ogawa M. (2004). Pharmacological treatments of cerebellar ataxia. *Cerebellum*.;3(2):107–111. doi: 10.1080/147342204100032331.
- Orozco DG, Estrada R, Perry T, Araña J, Fernández R, Gonzalez-Quevedo A, et al. (1989). Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci* 93:37–50.10.1016/0022-510X (89)90159-7
- Paulson, H. (2009). The spinocerebellar ataxias. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 29(3), 227-37.
- Paulson, H. (2012). Machado-Joseph Disease/Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Handbook of Clinical Neurology* / Edited by P.J. Vinken and G.W. Bruyn, 103, 437–449. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00027-9>
- Pek, J., Wong, O., & Wong, A. (2018). How to Address Non-normality: A Taxonomy of Approaches, Reviewed, and Illustrated. *Frontiers in psychology*, 9, 2104. doi:10.3389/fpsyg.2018.02104
- Pulst S, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velazquez L, et al. (2005). Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain* 128(Pt 10):2297–303.10.1093/brain/awh586
- Qureshy A, Kawashima R, Imran MB, Sugiura M, Goto R, Okada K, et al. (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol* 84(3):1656–66.
- Radloff L. (1977). The CES–D Scale: A self–report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measure* 1:385–401.
- Ramocki MB, Chapieski L, McDonald RO, Fernandez F, Malphrus AD. (2008). Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with cognitive regression in childhood. *J Child Neurol* (2008) 23:999–1001.10.1177/0883073808315622
- Restivo DA, Giuffrida S, Rapisarda G, Antonuzzo A, Saponara R, Reggio A, et al. (2000). Central motor conduction to lower limb after transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Clin Neurophysiol* 111(4):630–5.10.1016/S1388-2457(99)00305-3
- Restivo DA, Lanza S, Giuffrida S, Le Pira F, Drago MT, Di Mauro R, et al. (2004). Cortical silent period prolongation in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Funct Neurol* 19(1):37–41
- Reynaldo-Arminan RD, Reynaldo-Hernandez R, Paneque-Herrera M, Prieto-Avila L, Perez-Ruiz E. (2002). Mental disorders in patients with spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Rev Neurol* 35(9):818–21.
- Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Canales-Ochoa N, Polo LG, Valencia RH, Cruz GS, et al. (2011). Subtle rapid eye movement sleep abnormalities in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *Mov Disord* 26:347–50.10.1002/mds.23409
- Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Perez L, Seifried-Oberschmidt C, Seifried-Oberschmidt C, Peña-Acosta A, Canales-Ochoa N, et al. (2014). Executive deficit in spinocerebellar ataxia type 2 is related to expanded CAG repeats: evidence from antisaccadic eye movements. *Brain Cogn* 91:28–34.10.1016/j.bandc.2014.07.00
- Rosenberg RN. (1992). Machado-Joseph disease: an autosomal dominant motor system degeneration. *Mov Disord*.;7:193–203.

- Ross O, Rutherford N, Baker M, Soto-Ortolaza AI, Carrasquillo MM, DeJesus-Hernandez M, et al. (2011). Ataxin-2 repeat-length variation and neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 20:3207–12. doi:10.1093/hmg/ddr227
- Rub U, Seidel K, Ozerden I, Gierga K, Brunt ER, Schöls L, et al. (2007). Consistent affection of the central somatosensory system in spinocerebellar ataxia type 2 and type 3 and its significance for clinical symptoms and rehabilitative therapy. *Brain Res Rev* 53:235–49. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.08.003
- Saccà F, Puorro G, Brunetti A, Capasso G, Cervo A, Coccozza S, et al. (2015). A randomized controlled pilot trial of lithium in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol* 262(1):149–53. doi:10.1007/s00415-014-7551-0
- Sahakian, B. J., & Owen, A. M. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85(7), 399-402.
- Sakai T & Kawakami H. (1996). Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology*;46:846–847
- Sanchez-Cruz G, Velazquez-Perez L, Gomez-Pena L, Martinez-Gongora E, Castellano-Sanchez G, Santos-Falcon N. (2001). Dysautonomic features in patients with Cuban type 2 spinocerebellar ataxia. *Rev Neurol* 33(5):428–34.
- Scherzed W, Brunt E, Heinsen H, de Vos R, Seidel K, Bürk K, et al. (2012). Pathoanatomy of cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) and type 3 (SCA3). *The Cerebellum*;11(3):749–60. doi:10.1007/s12311-011-0340-8
- Schmahmann JD, Caplan D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain: a journal of neurology*;129(2):290–2.
- Schmahmann JD, Sherman JC. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: a journal of neurology*;121 (Pt 4) (4):561–79. Epub 1998/05/13.
- Schmahmann JD. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*;16(3):367–78.
- Schmidt T, Lindenberg KS, Krebs A, Schols L, Laccone F, Herms J, Rechsteiner M, Riess O, Landwehrmeyer GB. (2002). Protein surveillance machinery in brains with spinocerebellar ataxia type 3: redistribution and differential recruitment of 26S proteasome subunits and chaperones to neuronal intranuclear inclusions. *Ann Neurol*. Mar;51(3):302–10.
- Schmitt I, Linden M, Khazneh H, Evert BO, Breuer P, Klockgether T, Wuellner U. (2007). Inactivation of the mouse *Atxn3* (ataxin-3) gene increases protein ubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun*;362(3):734–739. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.062.
- Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. (2008). Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 71(13):982–9. doi:10.1212/01.wnl.0000325057.33666.72
- Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, Giunti P, Labrum R, Dürr A, et al. (2011). Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord* 26:870–6. doi:10.1002/mds.23698
- Schols L, Amoiridis G, Buttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. (1997). Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol*;42(6):924–932. doi:10.1002/ana.410420615.
- Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 3(5):291–304. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9.

- Seidel K, Siswanto S, Brunt ER, den Dunnen W, Korf HW, Rüb U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathol* (2012) 124(1):1–21.10.1007/s00401-012-1000-x
- Seidel K, Siswanto S, Fredrich M, Bouzrou M, den Dunnen WFA, Özerden I, et al. (2016). On the distribution of intranuclear and cytoplasmic aggregates in the brainstem of patients with spinocerebellar ataxia type 2 and 3. *Brain Pathol* (2016) 27(3):345–55.10.1111/bpa.12412
- Shakkottai, VG. & Fogel, BL. (2013). Clinical Neurogenetics: Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia. *Neurologic Clinics* 31(4) <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.006>.
- Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K, Yamada M. (2009). Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology*;32(3):176–183. doi: 10.1159/000195686.
- Simon D, Zheng K, Velázquez L, Santos N, Almaguer L, Figueroa KP, et al. Mitochondrial complex I gene variant associated with early age of onset in SCA2. (2007). *Arch Neuro* 64:1042–4.10.1001/archneur.64.7.1042
- Sokolovsky, N., Cook, A., Hunt, H., Giunti, P., & Cipelotti, 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
- Storey E, du Sart D, Shaw JH, Lorentzos P, Kelly L, McKinley Gardner RJ, Forrest SM, Biros I, Nicholson GA. (2000). Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia. *Am J Med Genet.*;95(4):351–357. doi: 10.1002/1096-8628(20001211)95:4<351:AID-AJMG10>3.0.CO;2-R
- Sweeney, JA, Kmiec, JA & Kupfer, DJ. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry* 48(7): 674-684 doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00910-0
- Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, et al. (2011). Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Rep* 2011.10.1136/bcr.01.2011.3685
- Teive HA, Munhoz RP, Raskin S, Werneck LC. (2008). Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.*;66(3B):691–694. doi: 10.1590/S0004-282X2008000500015.
- Teive, H. A. G., & Arruda, W. O. (2009). Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(3), 180–187. <http://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30300002>
- Teive, H., & Arruda, W. O. (2009). Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias. *Dementia & neuropsychologia*, 3(3), 180-187.
- Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rüb U, Nolte D, et al. (2006). Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology* 67(11):1966–72.10.1212/01.wnl.0000247054.90322.14
- Vaca-Palomares I, Díaz R, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, Aguilera-Rodríguez R, Vázquez-Mojena Y, et al. (2015) Strategy use, planning, and rule acquisition deficits in spinocerebellar ataxia type 2 patients. *J Int Neuropsychol Soc* 21(3):214–20.10.1017/S1355617715000132
- Vale J, Bugalho P, Silveira I, Sequeiros J, Guimaraes J, Coutinho P. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol.*;17(1):124–8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02757. x.
- van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, Maat-Kievit JA, Dooijes D, Notermans NC, Lindhout D. et al. (2002). Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology.*;58(5):702–708.

- Velazquez Perez L, Sanchez Cruz G, Canales Ochoa N, Rodríguez Labrada R, Rodríguez Díaz J, Almaguer Mederos L, et al. (2007). Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci* 263:158–64.10.1016/j.jns.2007.07.013
- Velázquez-Pérez L & Rodríguez-Labrada R. (2012). Early Manifestations of Spinocerebellar Ataxias Type 2. Holguín: Ediciones Holguín.
- Velázquez-Pérez L, Díaz R, Pérez-González R, Canales N, Rodríguez-Labrada R, Medrano J, et al. (2009). Motor decline in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *PLoS One* 4(4):5398–402.10.1371/journal.pone.0005398
- Velázquez-Pérez L, Fernandez-Ruiz J, Diaz R, González RP, Ochoa NC, Cruz GS, et al. (2006). Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. *J Neurol* 253(9):1165–9.10.1007/s00415-006-0183-2
- Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Chanfrau J, García-Rodríguez JC, Sánchez-Cruz G, Aguilera-Rodríguez R, Rodríguez-Labrada R, et al. (2011). Oral zinc sulphate supplementation for six months in SCA2 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurochem Res* 36(10):1793–800.10.1007/s11064-011-0496-0
- Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Medrano-Montero J, Sanchez-Cruz G, Aguilera-Rodríguez R, et al. (2014). Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 13(5):482–9.10.1016/S1474-4422(14)70027-4
- Velázquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Sanchez-Cruz G, Fernandez-Ruiz J, Montero JM, et al. (2010). Progression markers of spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. *J Neurol Sci* 290:22–6.10.1016/j.jns.2009.12.013
- Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Cruz-Rivas EM, Fernández-Ruiz J, Vaca-Palomares I, Lilia-Campins J, et al. (2014). Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum* 3(5):568–79.10.1007/s12311-014-0574-3
- Velázquez-Pérez L, Rodriguez-Labrada R, Torres-Vega R, Medrano Montero J, Vázquez-Mojena Y, Auburger G, et al. (2016). Abnormal corticospinal tract function and motor cortex excitability in non-ataxic SCA2 mutation carriers: a TMS study. *Clin Neurophysiol* 127(8):2713–9.10.1016/j.clinph.2016.05.003
- Velazquez-Perez L, Sánchez-Cruz G, Rodriguez-Labrada R, Velazquez-Manresa M, Hechavarria-Pupo R, Almaguer-Mederos L. (2016). Postural instability in prodromal spinocerebellar ataxia type 2: insights into cerebellar involvement before onset of permanent ataxia. *Cerebellum* 16(1):279–81.10.1007/s12311-016-0771-3
- Velázquez-Pérez L, Seifried C, Abele M, Wirjatijasa F, Rodríguez-Labrada R, Santos-Falcón N, et al. (2009). Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 120(3):632–5.10.1016/j.clinph.2008.12.040
- Velázquez-Pérez L, Voss U, Rodríguez-Labrada R, Auburger G, Canales Ochoa N, Sánchez Cruz G, et al. (2011). Sleep disorders in spinocerebellar ataxia type 2 patients. *Neurodegener Dis* 8:447–54.10.1159/000324374
- Velázquez-Pérez, L. C., Rodríguez-Labrada, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2017). Spinocerebellar Ataxia Type 2: Clinicogenetic Aspects, Mechanistic Insights, and Management Approaches. *Frontiers in Neurology*, 8, 472. <http://doi.org/10.3389/fneur.2017.00472>
- Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Labrada, R. & Laffita-Mesa, J. M. (2017). Prodromal spinocerebellar ataxia type 2: Prospects for early interventions and ethical challenges. *Mov Disord.*, 32: 708-718. doi:10.1002/mds.26969

- Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Labrada, R., García-Rodríguez, J.C. et al. (2011). A comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum* (2011) 10: 184. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0265-2>
- Wang, T. Y., Jao, C. W., Soong, B. W., Wu, H. M., Shyu, K. K., Wang, P. S., & Wu, Y. T. (2015). Change in the cortical complexity of spinocerebellar ataxia type 3 appears earlier than clinical symptoms. *PloS one*, 10(4), e0118828. doi: 10.1371/journal.pone.0118828
- Yu Z, Zhu Y, Chen-Plotkin AS, Clay-Falcone D, McCluskey L, Clay-Falcone D, et al. (2011). PolyQ repeat expansions in ATXN2 associated with ALS are CAA interrupted repeats. *PLoS One* 6(3): e17951.10.1371/journal.pone.0017951
- Zhao Y, Tan EK, Law HY, Yoon CS, Wong MC, Ng I. (2002). Prevalence and ethnic differences of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Singapore. *Clin Genet.*;62(6):478–481. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.620610.x.