



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

ORGANIZACIÓN Y LOCALIZACIÓN FUNCIONAL DE PROCESOS COGNITIVOS
EN PACIENTES CON LESIONES CEREBELOSAS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

AMANDA CHIRINO PÉREZ

TUTOR PRINCIPAL

JUAN FERNÁNDEZ RUIZ

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ

ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

ANTONIO PAULINO ZAINOS ROSALES

INSTITUTO DE FISIOLOGÍA CELULAR, UNAM;
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. NOVIEMBRE DE 2022



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.

A la memoria de mamá, y el desmedido amor que resguarda

“A veces siento el alma apretada contra tu voz ausente...”

A veces te presiento cercana”

-Llueve en este poema. Gabriel García Márquez

Agradecimientos

A los miembros de mi comité, **Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz, Dr. Oscar René Marrufo Meléndez, Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales y Dr. Jesús Ramírez Bermúdez**, por haber contribuido a este trabajo con sus valiosos comentarios y revisiones.

Al **Dr. José Ignacio Muñoz-López**, por su invaluable apoyo y supervisión durante la caracterización y trazado de las lesiones por infartos, así como por su amable consejo experto que ayudó al correcto desarrollo de este trabajo.

Al **Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”**, y a la **Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología, UNAM**, por la posibilidad otorgada para adquirir las imágenes por Resonancia Magnética incluidas en este estudio.

Reconocimiento

Este trabajo se realizó con el apoyo que **CONACYT (A1-S-10669)** y **DGAPA-PAPIIT-UNAM (IN214122)** otorgaron al Laboratorio de Neuropsicología Básica adscrito al Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina-UNAM, a cargo del Dr. Juan Fernández Ruiz; además de la beca de doctorado otorgada a Amanda Chirino Pérez por **CONACYT (697735)**.

Dedicatoria

A mi papá **Juan Antonio**, por enseñarme a vivir con curiosidad. A mi mamá **Rosa**, por enseñarme a construir con tenacidad. Y al equipo que ambos formaron, que impulsa con amor cada uno de mis pasos. Mis primeros y mejores maestros, gracias por enseñarme a amar la Psicología, mostrándome el ejercicio de esta profesión, con ética y pasión.

A mi esposo **Rubén**, por su incansable apoyo y por su amor sin límites. Mi audiencia favorita, mi compañero de intrigas cerebelosas, y mi lector más crítico. Gracias por llenar mi cabeza de nuevas dudas, nuevos debates, nuevos análisis, y nuevos artículos que leer a altas horas de la noche.

A mi hermano **Aarón**, porque siempre he seguido su sendero. Eres un pilar en mi vida, y mi impulso para ser una mejor persona.

A mi mentor, el **Dr. Juan Fernández Ruiz**, la persona que dio forma a mi vida académica, y a mi camino por las neurociencias. Mucho de lo que soy como profesionalista, se lo debo a usted. Le agradezco por todo el apoyo, las enseñanzas y las oportunidades que me ha brindado. No obstante, lo que más agradezco es haber coincidido en el camino con un excelente ser humano, como lo es usted.

Al **Dr. Oscar René Marrufo Meléndez**, porque sin su apoyo y confianza, este trabajo no hubiera sido posible. Le agradezco su tiempo y paciencia para resolver cualquier duda o problema que nos encontramos en el camino. Su ayuda ha sido invaluable, al igual que su calidad humana.

Al **Dr. Israel Vaca Palomares**, por ser un maestro y un amigo. Gracias por darme tu tiempo y apoyo para desarrollar este trabajo. A la **Lic. Diana Laura Torres**, porque su crecimiento profesional fue motor de este trabajo. A los doctores **Gabriel Ramírez García** y **Carlos Hernández Castillo**, quienes me enseñaron la importancia de compartir conocimiento, les agradezco los aprendizajes y la paciencia. A **Rosalinda, Oscar, Ángel, Gustavo y todos los miembros del Laboratorio de Neuropsicología**, un ejemplo de trabajo en equipo.

A la **Dra. Nicole Marie Iñiguez Ariza**, por enseñarme que la ciencia puede traer esperanza en los momentos más terribles. Siempre le estaré agradecida por mostrarme que el conocimiento derivado de la investigación cobra sentido cuando llega a manos de un buen ser humano, como lo es usted. Gracias por representar el valor de la clínica basada en evidencia. Gracias por cuidar de ella.

Este trabajo tiene especial dedicatoria para los **pacientes y voluntarios** que de forma altruista donaron su tiempo y parte de sus vidas para permitirnos aprender. Lo que más deseo es que este trabajo sea un esfuerzo digno de sus historias, y esté a la altura de su generosidad.

ÍNDICE

RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 EL SÍNDROME CEREBELOSO COGNITIVO AFECTIVO	11
1.2 ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN PATOLOGÍAS CEREBELOSAS	13
1.2.1 TRASTORNOS CEREBRO-CEREBELOSOS COMPLEJOS. ATAXIAS HEREDITARIAS	14
1.2.1.1 Ataxia espinocerebelosa tipo 10	15
1.2.2 LESIONES CEREBELOSAS FOCALES	17
1.2.2.1 Infartos	18
1.2.2.2 Tumores cerebelosos	19
1.2.2.3 Muestras mixtas vasculares y neoplásicas	20
1.3 ALTERACIONES COGNITIVAS EN ETAPAS CRÓNICAS TRAS UNA LESIÓN CEREBELOSA	22
1.4 LA FUNCIÓN CEREBELOSA ÚNICA Y SU PAPEL EN LA COGNICIÓN	23
1.5 TOPOGRAFÍA FUNCIONAL DEL CEREBELO COGNITIVO	34
1.6 LIMITACIONES EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL ROL DEL CEREBELO EN LA COGNICIÓN	38
2. MÉTODO	40
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
2.2 OBJETIVOS	42
2.3 HIPÓTESIS	43
2.4 DISEÑO	45
2.5 VARIABLES	45
2.6 PARTICIPANTES	46
2.7 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA	48
2.8 ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) ESTRUCTURAL	67
2.8.1 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES POR RM EN PACIENTES CON AEC10	67
2.8.2 GROSOR CORTICAL CEREBRAL EN AEC10	67
2.8.3 GROSOR CORTICAL CEREBELOSO EN AEC10	68
2.8.4 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES POR RM EN PACIENTES CON INFARTOS CEREBELOSOS	69
2.8.5 MAPEO SÍNTOMA-LESIÓN EN PACIENTES CON INFARTOS CEREBELOSOS	69
2.9 PROCEDIMIENTO	73
2.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
3. RESULTADOS	78
3.1 DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS	79
3.1.1 PACIENTES CON AEC10	79
3.1.1.1 Pacientes con y sin crisis epilépticas	79
3.1.2 PACIENTES CON INFARTOS CEREBELOSOS CRÓNICOS	82

3.2 DATOS NEUROPSICOLÓGICOS	86
3.2.1 PACIENTES CON AEC10	87
3.2.1.1 Tamizaje cognitivo y motor	87
3.2.1.2 Memoria visual	87
3.2.1.3 Memoria verbal	89
3.2.1.5 Desempeño motor/cognitivo y epilepsia	98
3.2.1.6 Desempeño motor/cognitivo y características clínicas	98
3.2.2 PACIENTES CON INFARTOS CEREBELOSOS CRÓNICOS	101
3.2.2.1 Tamizaje cognitivo	101
3.2.2.1.1 Desempeño cognitivo en las pruebas de tamizaje	102
3.2.2.1.2 Indicadores de la precisión diagnóstica en las pruebas de tamizaje cognitivo	104
3.2.2.2 Atención y memoria de trabajo	108
3.2.2.3 Memoria visual	111
3.2.2.4 Memoria verbal	113
3.2.2.5 Habilidades lingüísticas	115
3.2.2.6 Toma de decisiones	116
3.2.2.7 Funciones ejecutivas	118
3.2.2.8 Atribución emocional	120
3.2.2.9 Análisis de componentes principales	121
3.3 BASES NEURALES DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS	124
3.3.1 PACIENTES CON AEC10	124
3.3.2 PACIENTES CON INFARTOS CEREBELOSOS CRÓNICOS	126
3.3.2.1 Mapeo síntoma-lesión en la escala SCCA	127
3.3.2.2 Mapeo síntoma-lesión en la batería neuropsicológica extensa	131
4. DISCUSIÓN	138
<hr/>	
4.1 AEC10	138
4.1.1 DESEMPEÑO MOTOR Y SU RELACIÓN CON EL VOLUMEN DE MATERIA GRIS CEREBELOSA	138
4.1.2 DESEMPEÑO COGNITIVO	139
4.1.3 BASES NEURALES DEL DESEMPEÑO COGNITIVO	142
4.1.4 DESEMPEÑO COGNITIVO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	144
4.2 PACIENTES CON INFARTOS CEREBELOSOS	145
4.2.1 DESEMPEÑO MOTOR	146
4.2.2 DESEMPEÑO COGNITIVO	147
4.2.3 BASES NEURALES DEL DESEMPEÑO COGNITIVO	160
4.3 PATOLOGÍAS CEREBRO-CEREBELOSA COMPLEJA EN CONTRASTE CON LESIONES CEREBELOSAS FOCALES	164
5. CONCLUSIONES	167
<hr/>	
6. LIMITACIONES	170
<hr/>	
7. PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN	170
<hr/>	

8. REFERENCIAS	171
ANEXO 1	196
ANEXO 2	201
ANEXO 3	202
ANEXO 4	203
ANEXO 5	204
ANEXO 6	205
ANEXO 7	207

Resumen

Las secuelas cognitivas de las lesiones cerebelosas han sido descritas en patologías cerebro-cerebelosas, y en insultos agudos/subagudos; sin embargo, parecen ser transitorias en lesiones crónicas. La comprensión de estas secuelas ofrece bases para investigar la topografía funcional del cerebelo, e ilustrar mecanismos cerebelosos que modulan a la cognición. Este trabajo se enfocó en caracterizar el desempeño cognitivo de pacientes con una patología cerebro-cerebelosa y con lesiones cerebelosas crónicas, para describir regiones funcionales clínicamente significativas. La evaluación neuropsicológica incluyó a 17 pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 10 (AEC10), 27 pacientes con infartos cerebelosos crónicos, y dos grupos control homologados. Las deficiencias cognitivas en la AEC10 fueron correlacionadas con el grosor cortical cerebral y cerebeloso. En los infartos cerebelosos, los correlatos neurales de los déficits cognitivos fueron explorados con métodos multivariados de mapeo síntoma-lesión. La AEC10 mostró deficiencias mnésicas y ejecutivas típicamente descritas en las ataxias poliglutamínicas, las cuales se asociaron a cambios en el grosor del cerebelo posterior bilateral, y de cortezas frontales y temporales izquierdas. El perfil cognitivo de los pacientes con infartos crónicos estuvo impactado por alteraciones en el aprendizaje inverso y en la habilidad para cambiar de set, las cuales se asociaron al daño en dos clústers independientes del cerebelo posterior derecho. Se concluye que las lesiones cerebelosas focales son el modelo clínico preferible para explorar la organización de procesos cognitivos en la topografía cerebelosa. Se identificaron por primera vez regiones cerebelosas intra y trans lobulares que fueron clínicamente significativas para comprender mecanismos deficientes del aprendizaje basado en el error.

Palabras clave: Infartos cerebelosos crónicos, ataxia espinocerebelosa tipo 10, alteraciones cognitivas, mapeo síntoma-lesión, grosor cortical.

Abstract

Cognitive deficits that arise from damage to the cerebellum have been consistently described in cerebrotocerebellar pathologies, and in acute/subacute cerebellar injuries; however, they seem to be transient in chronic patients. The comprehension of these deficits offers grounds to investigate the functional topography of the cerebellum, and to illustrate the cerebellar mechanisms which modulates cognition. Here, we aimed to characterize the cognitive performance of patients with a cerebrotocerebellar pathology and with chronic cerebellar lesions. Neuropsychological assessment involved 17 patients with spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10), 27 patients with chronic cerebellar strokes, and two matched control groups. Cognitive impairments in SCA10 were correlated with cerebral and cerebellar cortical thickness. For cerebellar strokes, neural correlates of cognitive deficits were explored with multivariate lesion-symptom mapping methods. SCA10 showed memory and executive dysfunctions, typically related to polyglutamine ataxias. These impairments were associated with bilateral posterior cerebellar lobe cortical thickness, as well as with left frontal and temporal cortical thickness. The cognitive profile of patients with cerebellar strokes were impacted by reversal learning impairments and set-shifting disability, which were related to damage in two independent clusters of the right posterior cerebellum. We conclude that focal cerebellar lesions are the most suitable clinical model to explore the organization of cognitive processes in the cerebellar topography. This study identified, for the first time, intra and trans lobular cerebellar regions clinically significant to understand impaired error-based learning mechanisms.

1. Introducción

En las pasadas décadas, el estudio del cerebelo rebasó su histórica asociación con el control sensoriomotor, a medida que se acumulaba evidencia de la participación de esta estructura en una amplia gama de procesos cognitivos (Ivry & Baldo, 1992). Dicha evidencia abarca desde los trazados anatómicos en primates no humanos que revelaron conexiones recíprocas entre el cerebelo y las cortezas parietal y prefrontal (Kelly & Strick, 2003), hasta los numerosos estudios de neuroimagen que muestran activaciones de la corteza cerebelosa en voluntarios sanos durante diversas tareas cognitivas y afectivas (Allen et al., 1997).

En lo que respecta al dominio clínico, la constelación de síntomas neuropsicológicos derivados de un insulto cerebeloso ha sido operacionalizada bajo el nombre de “Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo” (SCCA; Schmahmann & Sherman, 1998). El SCCA se ha descrito tanto en patologías cerebro-cerebelosas complejas (ej. ataxias hereditarias), como en lesiones cerebelosas focales (ej. infartos); sin embargo, en el caso de las patologías complejas, no existe una ponderación adecuada de las interacciones entre las alteraciones cerebelosas y las alteraciones en estructuras extracerebelosas, y cómo ello supone que una alteración cerebro-cerebelosa es un modelo clínico cualitativamente diferente a las lesiones cerebelosas focales.

En el caso de las lesiones cerebelosas focales, sus limitaciones como modelo clínico se asocian en gran medida a la aparente mejoría espontánea de la sintomatología neuropsicológica, lo cual genera una brecha en el perfil cognitivo de pacientes con lesiones cerebelosas agudas en contraste con pacientes con lesiones cerebelosas crónicas (Alexander et al., 2012).

Independientemente del modelo clínico con el que se aborde la problemática, las secuelas cognitivas de los insultos cerebelosos ofrecen excelentes bases para investigar la topografía funcional del cerebelo, e ilustrar mecanismos cerebelosos que modulan a la cognición.

En este sentido, los estudios de neuroimagen que reportan activaciones cerebelosas durante tareas cognitivas, contribuyeron al esfuerzo por desarrollar mapas de topografía funcional (King et al., 2019; Stoodley et al., 2012; Stoodley & Schmahmann, 2009), los cuales pretenden responder a la cuestión de si el cerebelo se puede subdividir en un conjunto discreto de regiones que reflejen su contribución funcional a diversos dominios cognitivos.

A pesar de dichos esfuerzos, el estudio de la organización y localización funcional de procesos cognitivos en la topografía cerebelosa se ha desarrollado, primordialmente, a partir de hallazgos en voluntarios sanos, careciendo de respaldo clínico que demuestre fehacientemente que la lesión de un área cerebelosa mapeada como significativa para un procesos cognitivo, trae como consecuencia la desorganización de dicho proceso.

Una limitante importante de los estudios que intentan ofrecer un respaldo clínico para la topografía funcional del cerebelo cognitivo, es que utilizan criterios anatómicos gruesos para agrupar a los pacientes y comparar su desempeño en pruebas neuropsicológicas, por ejemplo, lesiones del vermis en contraste con lesiones hemisféricas, lesiones posteriores en contraste con lesiones anteriores, o un criterio de división lobular simple (Arsen et al., 2004; Levisohn et al., 2000a; Schmahmann et al., 2009; Tedesco et al., 2011). Al respecto, la implementación de nuevos métodos sofisticados para el mapeo síntoma-lesión se vuelve crucial en la

búsqueda de los límites funcionales del cerebelo, sin la restricción de una correspondencia exacta con los límites anatómicos.

Por otro lado, comprender cómo se organizan los procesos cognitivos en la topografía cerebelosa desde un punto de vista clínico, puede contribuir a reforzar teorías sobre una función cerebelosa única que permita el aprendizaje secuencial basado en error, tanto del movimiento voluntario, como de eventos de índole cognitiva estructurados espacio-temporalmente (Leggio & Molinari, 2015).

En las siguientes secciones se abordarán conceptos teóricos relacionados al estudio del SCCA en diferentes modelos clínicos, haciendo énfasis en las limitaciones que pueden representar cada uno de ellos. Además, se hará una revisión teórica sobre las hipótesis que intentan explicar la contribución del cerebelo a la cognición, y de los mapas funcionales que podrían dar un sustrato neural a dichas hipótesis. Esta revisión teórica pretende sentar las bases para comprender la necesidad de estudiar las secuelas cognitivas de lesiones cerebelosas, como un modelo clínico que permitirá profundizar en el rol del cerebelo en la cognición, y en las bases neurales que lo sustentan, de acuerdo a una topografía funcional.

1.1 El Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo

Los efectos clínicos de las lesiones cerebelosas fueron confinados durante mucho tiempo a las esferas del movimiento voluntario, la marcha y el equilibrio, dejando en un nivel anecdótico a los primeros reportes de caso que describían las consecuencias cognitivas y conductuales en pacientes con patología cerebelosa (Schmahmann, 1991). Esta postura sufrió un cambio importante después de que Schmahmann y Sherman en 1998 propusieron la existencia del Síndrome

Cerebeloso Cognitivo Afectivo.

De acuerdo a las revisiones propuestas por Schmahmann (2004) y Bodranghien et al. (2016), los síntomas neuropsicológicos clásicos que acompañan al SCCA incluyen la siguiente caracterización:

- a) Alteraciones en las funciones ejecutivas: Deficiencias en la planeación, en el cambio de un set motor o ideacional, en el razonamiento abstracto y en la memoria de trabajo. Disminución de la fluidez verbal, llegando en algunas ocasiones a desarrollar habla telegráfica o mutismo. Ideación perseverativa reflejada en acciones o pensamientos.
- b) Cognición espacial deteriorada: Desorganización visoespacial con intentos fallidos de copiar o dibujar un esquema, conceptualización desorganizada de figuras, alteraciones en la memoria visoespacial y en algunas ocasiones simultagnosia.
- c) Dificultades lingüísticas: Disprosodia, anomia leve y agramatismo. Alteraciones en la fluidez verbal.
- d) Cambios en la personalidad: Aplanamiento del afecto coexistiendo con comportamientos desinhibidos tales como exceso de familiaridad, acciones extravagantes e impulsivas, y comentarios humorísticos pero inapropiados y frívolos. Comportamientos regresivos, infantiles y rasgos obsesivo-compulsivos.

Estos autores señalan que el efecto neto de las alteraciones en el funcionamiento cognitivo tras una lesión cerebelosa desemboca en la reducción general del funcionamiento intelectual.

Además de la descripción clásica del SCCA, autores como Marien et al.

(2001) y O'Halloran et al. (2012) han recopilado alteraciones cognitivas adicionales, descritas en investigaciones con pacientes que sufrieron afectaciones cerebelosas sin distinguir a las muestras por su tiempo de evolución. A continuación, se presentan algunos de los hallazgos que se incorporan a las revisiones antes mencionadas:

- a) Secuenciación temporal: Problemas para juzgar la duración temporal y temporizar planes y acciones.
- b) Atención y procesamiento visoespacial: Dificultades para direccionar la atención selectiva y desempeñar tareas de atención visual basadas en la velocidad de respuesta.
- c) Aprendizaje: Alteraciones en el aprendizaje de habilidades motoras, aprendizaje procedural y por asociación.
- d) Memoria: Alteraciones en la memoria a largo plazo y en la memoria fonológica a corto plazo. Dificultades para adquirir y recordar nueva información visual y verbal, incluso ante la exposición repetida al material de estudio (curvas de aprendizaje).

Finalmente, de manera menos frecuente se han estudiado procesos propios de la cognición social en pacientes con trastornos cerebelosos, encontrándose alteraciones en la atribución emocional (Hoche et al., 2016) y en procesos de toma de decisiones (Clausi et al., 2009)

1.2 Alteraciones neuropsicológicas en patologías cerebelosas

La caracterización del SCCA dio pie a un incremento en el número de investigaciones que ofrecían evidencia clínica sobre alteraciones neuropsicológicas

en pacientes con patologías cerebelosas, incluyendo alteraciones aisladas en el cerebelo y trastornos cerebro-cerebelosos complejos. Algunas de las conclusiones más relevantes que se han obtenido de ambos tipos de estudios se mencionan a continuación.

1.2.1 Trastornos cerebro-cerebelosos complejos. Ataxias hereditarias

Debido a la significativa degeneración del cerebelo que acompaña a las ataxias hereditarias, éstas se han convertido en un referente para el estudio de las consecuencias cognitivas ocurridas tras un insulto al cerebelo (Hirono et al., 1991). De entre las ataxias hereditarias, los síndromes atáxicos cerebelosos de herencia autosómica dominante han sido los cuadros cuyo perfil cognitivo se ha estudiado más ampliamente.

Al respecto, han predominado los estudios que involucran a pacientes con ataxias espinocerebelosas (AEC) tipo 1, 2, 3 y 6. Estos trastornos se caracterizan por presentar patrones atróficos en el tallo cerebral y el cerebelo, acompañados, en distintos niveles, de alteraciones estructurales en la corteza cerebral (Durr, 2010).

Para la AEC3, se han descrito alteraciones en fluidez fonológica, memoria de trabajo verbal, memoria auditivo verbal, velocidad de respuesta durante tareas atencionales y flexibilidad cognitiva (Zawacki et al., 2002), así como deficiencias en atención visual y velocidad de procesamiento de información visual (Maruff et al., 1996). En la AEC6, Kawai et al. (2016) y Suenaga et al. (2008) han reportado deficiencias en memoria visual, fluidez verbal y funciones ejecutivas. De acuerdo con Bürk et al. (2003), la AEC1, AEC2 y AEC3 están asociadas a deficiencias en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, tanto del recuerdo inmediato como

diferido. Congruente a estos resultados, Le Pira et al. (2002) encontraron que pacientes con AEC2 presentaban afectaciones en funciones ejecutivas y en memoria verbal, incluyendo el recuerdo a corto y largo plazo, sin que existieran alteraciones en la memoria de reconocimiento. Por otro lado, Trojano et al. (1998) reportaron en pacientes con AEC1 un deterioro de la memoria verbal a corto plazo.

En resumen, los perfiles más comunes de ataxias hereditarias, incluyendo a los tipos 1, 2, 3 y 6, comparten la presencia de alteraciones en los dominios de atención, funcionamiento ejecutivo, habilidades viso-constructivas, memoria verbal y visual y velocidad de procesamiento. De forma complementaria, otros tipos de AEC menos comunes, como la AEC7, también involucran alteraciones mnésicas y ejecutivas (Chirino et al., 2018; Contreras et al., 2021; Velázquez-Pérez et al., 2015; ver anexo 2 y 3); lo que apunta a un paralelismo entre ciertas alteraciones cognitivas presentes en las AEC y el SCCA.

1.2.1.1 Ataxia espinocerebelosa tipo 10

La ataxia espinocerebelosa tipo 10 (AEC10) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la repetición expandida del pentanucleótido ATTCT en el intrón 9 del gen ATXN10. Los alelos patógenos van desde 800 a 4500 repeticiones de ATTCT (Matsuura et al., 2000), mientras que los alelos normales varían de 9 a 32 (J. Wang et al., 2010). La AEC10 se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelosa progresiva, disartria y disfagia (Domingues et al., 2019).

La primera descripción clínica de la AEC10 se realizó en una familia de ascendencia mexicana (Rasmussen et al., 2001). Aunque existen reportes de pacientes con AEC10 en América del norte (Bushara et al., 2013) y el este de Asia

(Naito et al., 2017), América Latina ha sido señalada como la región con mayor incidencia de esta enfermedad (H. A. G. Teive et al., 2011), donde dos subtipos de AEC10 parecen coexistir: el fenotipo “brasileño” y el fenotipo “mexicano”.

El fenotipo “brasileño” está asociado a una ataxia cerebelosa pura (H. a. G. Teive et al., 2004), mientras que el subtipo “mexicano” de AEC10 se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas junto con los síntomas propios de la ataxia cerebelosa (Rasmussen et al., 2001). La heterogeneidad de estos fenotipos podría estar relacionada con la composición repetida del alelo expandido, debido a que la presencia de interrupciones ATCCT entre los tractos ATTCT y ATCCC es un indicador de riesgo para desarrollar el fenotipo de AEC10 con epilepsia (McFarland et al., 2014).

A pesar de los avances en aspectos moleculares y neurológicos de la AEC10, a la fecha, se sabe muy poca acerca de sus consecuencias cognitivas. Solamente dos estudios previos han descrito alteraciones cognitivas en pacientes mexicanos y brasileños con AEC10; sin embargo, las evaluaciones cognitivas de ambos estudios estuvieron restringidas a mediciones del coeficiente intelectual (Rasmussen et al., 2001), o a un número muy limitado de pruebas neuropsicológicas (Moro et al., 2017).

En contraste, tal como se mencionó en el apartado anterior, en otros subtipos de AEC se han realizado extensas valoraciones neuropsicológicas, en las cuales se describen alteraciones específicas de ciertos dominios cognitivos, particularmente disfunciones mnésicas y ejecutivas (Bodranghien et al., 2016; Bürk et al., 2003; Gambardella et al., 1998; Roeske et al., 2013). Congruente a estos hallazgos, el perfil cognitivo de los pacientes con diferentes subtipos de AEC se han relacionado

a interrupciones en las vías fronto-ponto-cerebelosas (Le Pira et al., 2002; Reetz et al., 2018; Suenaga et al., 2008).

A pesar de la consistente descripción de alteraciones cognitivas en diferentes tipos de AEC, estudios previos se han centrado en el impacto que tiene la severidad de la ataxia en el funcionamiento físico de los pacientes con AEC10 (Konno et al., 2021; Santos et al., 2018); sin embargo, se necesita más información para profundizar en las consecuencias que un potencial deterioro cognitivo tiene en la vida de estos pacientes.

Es importante resaltar que, aunque la atrofia cerebelosa y extra cerebelosa ha sido adecuadamente caracterizada en la AEC10 (Arruda et al., 2020; Hernandez-Castillo et al., 2019), aún falta información sobre los correlatos neurales que sustentan a los potenciales cambios cognitivos en esta patología. En este sentido, el funcionamiento ejecutivo y el desempeño mnésico, debido a su recurrente afectación en la AEC, son dos puntos de partida excelentes para comenzar a profundizar en el perfil cognitivo de estos pacientes, y en las bases neurales que los sustentan.

1.2.2 Lesiones cerebelosas focales

La caracterización de las alteraciones cognitivas secundarias a un insulto cerebeloso, se ha intentado realizar de forma más precisa involucrando a pacientes con lesiones únicas en el cerebelo; incluyendo para ello a poblaciones de pacientes con lesiones cerebelosas secundarias a infartos o tumores. A continuación, se hará una revisión de algunos de los hallazgos más relevantes en estas poblaciones:

1.2.2.1 Infartos

La descripción de alteraciones cognitivas secundarias a infartos exclusivamente cerebelosos (Kalashnikova et al., 2005; Shin et al., 2017), incluyen alteraciones en procesos atencionales (amplitud mnésico atencional en dígitos directos y atención sostenida), funciones ejecutivas (fluidez verbal y planeación), habilidades viso espaciales (copia de figura compleja, copia de un cubo y test del dibujo del reloj), memoria (memoria inmediata y diferida en curvas de aprendizaje auditivo-verbal) y dificultades lingüísticas (anomias, agramatismo y disprosodia). Estos resultados derivaron del estudio de pacientes con infartos hemorrágicos e isquémicos, y resulta particularmente interesante que la localización de la lesión, y no el tipo de infarto, parece influir en las alteraciones cognitivas encontradas (Shin et al., 2017).

El perfil de alteraciones cognitivas descritas anteriormente, ha sido reiterado por otras investigaciones (Roca et al., 2013), que además ponen énfasis en la presencia de alteraciones en la memoria verbal de trabajo, el aprendizaje auditivo-verbal, el recuerdo diferido de información verbal (Hokkanen et al., 2006), las habilidades viso-constructivas, la flexibilidad cognitiva y la alternancia entre bloques semánticos (Neau et al., 2000).

Aunque han existido esfuerzos por utilizar medidas de resonancia magnética para asociar la localización de las lesiones secundarias a infartos cerebelosos con sus secuelas cognitivas, los alcances de dichos trabajos se han visto limitados por: 1) incluir muestras pequeñas de pacientes (no mayores a 18 participantes), 2) no contar con un grupo control para contrastar hallazgos cognitivos, y 3) utilizar divisiones anatómicas gruesas para la segmentación del cerebelo (ej. lóbulo anterior

en contraste con lóbulo posterior; Schmahmann et al., 2009; Stoodley et al., 2016).

Otra limitante importante es que la caracterización neuropsicológica de pacientes con infartos cerebelosos suele centrarse en el primer año y medio de recuperación tras el evento, habiendo una carencia de información sobre el estado cognitivo de los pacientes en fases muy crónicas mayores a los 3 años; lo cual resulta interesante de estudiar, en especial al ser una población que no suele ser objetivo de la rehabilitación neuropsicológica.

1.2.2.2 Tumores cerebelosos

El estudio de las consecuencias cognitivas por lesiones relacionados a tumores en el cerebelo, se ha centrado principalmente en población pediátrica (debido a la alta incidencia); encontrándose evidencia que apunta a la presencia de SCCA en estos pacientes (Levisohn et al., 2000b). Además de los impedimentos para acceder a una población que rebase la mayoría de edad, otra limitante importante del estudio con tumores es la dificultad para disociar los efectos cognitivos relacionados a la lesión *per se*, de los efectos relacionados al tratamiento (Law et al., 2017; Richter et al., 2007).

En el caso de población adulta, se han estudiado los efectos cognitivos de lesiones derivadas de tumores y hematomas en etapas pre y post quirúrgicas, encontrando un perfil cognitivo caracterizado por deficiencias en funciones ejecutivas y procesos atencionales, tales como memoria de trabajo y atención dividida (Gottwald et al., 2003, 2004); confirmando con ello ciertos aspectos del SCCA que se comparten con las lesiones cerebelosas derivadas de infartos.

Acorde con estos resultados, también han demostrado otras alteraciones

propias del SCCA en pacientes con tumores cerebelosos, por ejemplo, alteraciones en el procesamiento sintáctico y en la fluidez verbal fonológica (Fabbro et al., 2000; Molinari et al., 1997). Adicionalmente, De Ribaupierre et al. (2008) reportaron deficiencias en la memoria visual y verbal tras la resección de tumores cerebelosos, las cuales se presentan de forma independiente a la lateralización de la lesión.

1.2.2.3 Muestras mixtas vasculares y neoplásicas

Los infartos cerebelosos aislados proporcionan el mejor modelo clínico para estudiar el papel del cerebelo en la cognición, debido a que sus efectos patológicos no se generalizan tan fácilmente a los hemisferios cerebrales, como ocurre con la hidrocefalia tras un tumor cerebeloso, o con la atrofia cortical en una enfermedad neurodegenerativa (Kalashnikova et al., 2005).

A pesar de las ventajas que ofrecen las muestras de pacientes con infartos cerebelosos únicos, su bajo nivel de incidencia ha orillado a conformar muestras clínicas mixtas con infartos y tumores cerebelosos (Schweizer et al., 2010). Esta estrategia permite estudiar las secuelas cognitivas de las lesiones cerebelosas en muestras más grandes; sin embargo, los resultados pueden verse opacados por la interferencia de variables no controladas, como los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos, o las secuelas de las intervenciones quirúrgicas-oncológicas.

El ejemplo de un estudio con muestra mixta es el de Alexander et al. (2012), quienes estudiaron las consecuencias cognitivas de lesiones cerebelosas focales secundarias a la resección de tumores cerebelosos e infartos cerebelosos, encontrando alteraciones en tareas de fluidez verbal y control atencional.

Igualmente, Schweizer et al. (2010) encontraron que una muestra de pacientes con lesiones cerebelosas focales (post resección de tumor cerebeloso e infartos cerebelosos) mostraba dificultades para cambiar de tarea cuando las características de la tarea requerían la inhibición de un esquema previamente adoptado bajo una carga excesiva a la memoria de trabajo. Como una evidencia más, se encuentra el trabajo de Baillieux et al. (2010), quienes describen en una muestra mixta de 13 infartos y 5 tumores cerebelosos, anomalías generalizadas de tipo ejecutiva en el 50% de los pacientes y problemas de fluidez verbal en el 39% de los pacientes.

En resumen, la sumatoria de los hallazgos cognitivos en pacientes con lesiones cerebelosas focales puede ser sintetizada en la revisión de Alexander et al. (2012), quienes, tras analizar y comparar trabajos que se encargaron de caracterizar alteraciones cognitivas en muestras de pacientes con lesiones cerebelosas focales (incluyendo tumores e infartos), concluyeron que los pacientes adultos con una lesión aguda en el cerebelo suelen presentar deficiencias ejecutivas y atencionales, más comúnmente presentes tras una lesión derecha que izquierda.

De acuerdo a estos autores, el crisol de alteraciones que se ha descrito en pacientes con lesiones cerebelosas focales, incluyendo deficiencias en lenguaje, memoria, habilidades espaciales y resolución de problemas, puede ser explicado por las disfunciones ejecutivas y atencionales de base; es decir, los patrones de deficiencias cognitivas tras lesiones cerebelosas focales tendrían una explicación paralela a los efectos de las lesiones frontales: problemas generales en los dominios de atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, que conducirían a deficiencias en muchos otros dominios cognitivos.

1.3 Alteraciones cognitivas en etapas crónicas tras una lesión cerebelosa

La mayor parte de los estudios que caracterizan el perfil cognitivo de pacientes con lesiones cerebelosas se han centrado en la etapas agudas y subagudas de evolución tras la lesión, o bien, han pasado por alto la influencia del tiempo de evolución.

Tras hacer una comparación entre estudios que incluyeron a pacientes con lesiones cerebelosas focales en etapas agudas y crónicas de evolución, Alexander et al. (2012) concluyeron que las secuelas cognitivas de las lesiones cerebelosas parecen mejorar con el paso del tiempo, generalmente de forma rápida, volviéndose más sutiles hasta llegar a un nivel que se consideraría “subclínico”; con excepción de las alteraciones en fluidez verbal, memoria de trabajo y control atencional, las cuales prevalecen como las deficiencias residuales más consistentes tras el paso de la etapa aguda a la crónica.

De forma semejante a la impresionante capacidad de recuperación motora que se ha descrito tras insultos cerebelosos (D’Angelo & De Zeeuw, 2009), las deficiencias “no motoras” asociadas a patologías cerebelosas focales parecen presentar una mejoría significativa tras 12 meses posteriores a la lesión (O’Halloran et al., 2012). Schmahmann et al. (2007) han sugerido que las deficiencias emocionales y cognitivas que ocurren tras una lesión cerebelosa focal presentan una mejoría significativa entre 4 y 6 meses después de la lesión; sin embargo, es difícil tener una idea clara de la evolución y recuperación de las secuelas cognitivas tras insultos cerebelosos focales, debido a la escasa cantidad de estudios que detallan la recuperación y pronóstico cognitivos en pacientes con lesiones cerebelosas crónicas (O’Halloran et al., 2012).

Aunado a lo anterior, otra limitación importante es el grado de variabilidad en los perfiles de recuperación que presentan pacientes con lesiones en distintos lugares de la topografía cerebelosa (Schmahmann & Sherman, 1998).

O'Halloran et al. (2012) señalaron que las modificaciones al funcionamiento cerebeloso pueden conducir a cambios en la actividad y conectividad supratentorial, razón por lo que la evolución crónica de las alteraciones cognitivas tras un insulto cerebeloso debe ser analizadas a la luz del daño cerebeloso *per se*, y a la luz de los cambios corticales y de conectividad cortico-cerebelosa.

En síntesis, aunque investigaciones previas han reportado una “mejoría espontánea” en los pacientes crónicos, pocos estudios han abordada dicha mejoría desde el estudio de las bases neurales que le subyacen, ni con la inclusión de pruebas neuropsicológicas que permitan un análisis más detallado del desempeño cognitivo de los pacientes en etapas crónicas de evolución (Chirino-Pérez et al., 2022, ver anexo 4).

1.4 La función cerebelosa única y su papel en la cognición

A pesar de la escasa información que se tiene en torno al pronóstico a largo plazo de las secuelas cognitivas tras una lesión cerebelosa, el conjunto de hallazgos neuropsicológicos en pacientes con trastornos cerebro-cerebelosos complejos, y en pacientes con lesiones cerebelosas focales, sumados a los reportes de activación cerebelosa en una amplia gama de tareas cognitivas durante estudios de resonancia magnética funcional en voluntarios sanos (Moberget et al., 2014; Stoodley et al., 2012), han fortalecido la hipótesis de que el cerebelo juega un rol crucial en la mediación de procesos cognitivos.

Las activaciones cerebelosas han sido reportadas durante el desempeño de una amplia variedad de tareas cognitivas, correspondientes a paradigmas de lenguaje y lectura (procesamiento semántico y fonológico, lectura de pseudopalabras, generación de palabras y letras y fluidez verbal), procesamiento espacial (bisección de líneas, rotación mental de estímulos y navegación espacial), memoria de trabajo (manipulación y mantenimiento de información auditivo verbal) y funciones ejecutivas (planeación, monitorización, inhibición y flexibilidad cognitiva) (Stoodley, 2012).

Dichas activaciones cerebelosas se reportaron en conjunto con activaciones en regiones prefrontales y parietales, lo que da soporte a la idea del cerebelo como un nodo funcional que forma parte de una amplia red cortico-cerebelosa, misma que subyace al procesamiento cognitivo (Stoodley, 2012).

Aunque la activación del cerebelo en una amplia gama de tareas cognitivas durante paradigmas de resonancia funcional, se suma a la evidencia clínica que demuestra la participación del cerebelo en diversos procesos cognitivos, la comprensión de cuál es exactamente la aportación que hace el cerebelo a dichos procesos, es aún incompleta.

Reconociendo que los esfuerzos por comprender el rol que juega el cerebelo en la cognición aún permanecen en un estado incompleto, y que a la fecha existe una variedad de abordajes teóricos para intentar explicar al “cerebelo cognitivo”, Koziol et al. (2014) desarrollaron un artículo de consenso que se dio a la tarea de reunir diversos puntos de vista acerca del papel que desempeña el cerebelo en las funciones cognitivas, muchos de los cuales ofrecen paralelismos entre el rol motor y cognitivo del cerebelo. A continuación, se resumen algunos de los postulados

teóricos más relevantes que se exponen en dicha revisión, incluyendo al autor y premisa de cada postulado.

Modelos computacionales (Masao Ito): Los modelos computacionales aplicados al movimiento voluntario sostienen que cuando un miembro del cuerpo se mueve, la corteza motora primaria actúa como un controlador, mientras que el miembro del cuerpo conectado a un circuito del segmento neuronal es el objeto a controlar. En este caso, el papel del cerebelo es proveer de modelos internos que simulen al objeto a controlar. Usando modelos internos, la corteza motora primaria puede desarrollar el control del miembro del cuerpo sin tener una retroalimentación externa, haciendo hábil el movimiento sin necesitar de atención consciente. De forma análoga al movimiento, la cognición sigue un proceso similar. De acuerdo a esta postura, la corteza prefrontal actúa como un controlador que manipula una idea originada, por ejemplo, en la corteza temporo-parietal, la cual se convierte en el objeto a controlar. Cuando esta idea es representada en un modelo interno cerebeloso, el pensamiento o la idea van a proceder sin la necesidad de un control consciente, como en una intuición.

Automatización del procesamiento cognitivo (Narender Ramnani): El papel del cerebelo en la adquisición de habilidades motoras involucra la transición de un procesamiento “controlado” a uno “automático”, en el que los movimientos que inicialmente requerían solución de problemas y atención se vuelven más eficientes, estereotipados y resistentes a la retroalimentación en línea. Esta postura sostiene que existen procesos análogos que dan soporte a operaciones cognitivas altamente especializadas, las cuales, conforme se automatizan requieren mecanismos cerebelosos comparables a los motores.

Codificación de modelos internos (Hiroshi Imamizu): Los modelos internos son una representación neural del mundo externo, utilizados para generar predicciones a través de las señales de retroalimentación provenientes de estímulos externos o de diferentes partes del cerebro. Los modelos internos pueden convertir un sistema de retroalimentación en un circuito de pre alimentación, explicando cómo los movimientos voluntarios conscientes pueden pasar a un control automatizado a través de la repetición. Esta postura sostiene que el cerebelo adquiere o codifica modelos internos a través de las interacciones sensoriomotoras con el ambiente, y después utiliza estos modelos internos para proveer a la corteza cerebral de señales predictivas. De manera similar, los sistemas cognitivos (aprovechando las propiedades de los modelos internos cerebelosos) pueden conducir una simulación mental o un ensayo previo a realizar una acción, o previo a ejecutar el resultado de una cognición.

Dismetría del pensamiento (Jeremy Schmahmann): De acuerdo a esta postura, la arquitectura de los micro complejos cortico-nucleares están al servicio de un procesamiento único realizado por el cerebelo: la transformación cerebelosa universal. Mediante este procesamiento, el cerebelo integra de forma implícita representaciones internas con estímulos externos y respuestas autogeneradas (modo automático/ no consciente). Esta integración cerebelosa actúa como un amortiguador de oscilación optimizando el rendimiento según el contexto. De esta forma, el mismo procesamiento implícito regula procesos motores y cognitivos, y su afectación provoca disimetría en unos u otros por igual.

Teorías fundamentadas-cognición corpórea (Giovanni Pezzulo): Las teorías fundamentadas de la cognición asumen que tanto las habilidades de procesamiento

cognitivo (vehículo de la cognición) como el conocimiento cognitivo (contenido de la cognición) derivan de la acción y están fundamentadas en procesos sensoriomotores de predicción de acción y control. De acuerdo a esta postura, los procesos sensoriomotores pueden dar soporte a formas declarativas de conocimiento y a procesos cognitivos elevados, en parte porque el cerebelo permite capitalizar el aprendizaje procedural (modelo interno) para producir conocimiento declarativo que pueda ser utilizado en tareas cognitivas complejas, lo que ocurre a través de la solución de problemas corporeizada y la internalización del conocimiento fundamentado de forma sensoriomotora.

Las posturas teóricas arriba enlistadas comparten un esfuerzo común por aproximarse al cerebelo como un “mecanismo de aprendizaje supervisado”, el cual juega un rol importante en la cognición. Dichas posturas tienen como denominador común el concepto de modelo o representación interna ligado a la función única, motora y cognitiva, del cerebelo. Este importante concepto será retomado más adelante.

Los postulados teóricos antes mencionados, dejan claro que la pregunta central en torno al cerebelo no está ligada a si esta estructura tiene o no un rol en la cognición; en su lugar, la pregunta central se basa en entender de qué manera el cerebelo contribuye tanto al movimiento como al pensamiento, habiendo un interés por comprender los mecanismos análogos que soportan a las habilidades motoras y cognitivas (Koziol et al., 2014).

La base de esta pregunta de investigación se fundamenta en la idea de que los circuitos cerebelosos originalmente concebidos como parte del sistema motor, podrían haber sido adaptados por la selección natural para realizar tareas cognitivas

que necesitaban una arquitectura neuronal similar. Por lo tanto, la separación tradicional de estructuras propias de la cognición y estructuras propias del movimiento, es superada por la hipótesis de que las operaciones cognitivas, en lugar de reemplazar a las funciones motoras “prioritarias” en el cerebelo, fueron añadidas a ellas.

El caso del cerebelo puede ser ejemplo de un proceso evolutivo en que los mecanismos originalmente involucrados en una función (en este caso, el control motor) son adaptados a otras funciones, como las cognitivas (Noroozian, 2014). Derivado de las premisas anteriores, los consensos de investigación respecto al “cerebelo cognitivo” se han enfocado en encontrar una función cerebelosa única para el control motor y el control cognitivo.

Una de las piezas claves que han dado soporte a la idea de la función única, es el hecho de que la citoarquitectura cerebelosa es peculiarmente homogénea, mientras que paralelamente existe una conectividad cerebro-cerebelosa marcadamente heterogénea. Lo anterior significa que, aunque la corteza cerebelosa sea micro-anatómicamente similar, la comunicación cerebro-cerebelosa no es indistinta, ya que regiones delimitadas de la corteza cerebelosa están en estrecha comunicación con regiones delimitadas de la corteza cerebral, dentro de un bucle anatómico cerrado (Ramnani, 2006); por lo tanto, el cerebelo podría estar computando de manera homogénea, información heterogénea proveniente de la corteza cerebral (Koziol et al., 2014).

En torno a la hipótesis de una función única, se ha propuesto que la circuitería del cerebelo se encarga de codificar modelos internos, los cuales reproducen propiedades dinámicas de partes del cuerpo. Estos modelos son esenciales para

modular el movimiento de estas partes del cuerpo, puesto que permiten al cerebro el control preciso de las mismas, sin la necesidad de que haya una retroalimentación sensorial. De manera análoga, se ha propuesto que el cerebelo también es capaz de codificar modelos internos que reproducen propiedades esenciales de representaciones mentales en la corteza cerebral (Ito, 2008; Wolpert et al., 1995).

De acuerdo a Wolpert y Kawato (1998), los modelos internos cerebelosos pueden clasificarse en directos de pre-alimentación e inversos de supervisión o control. En la figura 1 se muestra el esquema de control que ambos tipos de modelos ejercen sobre el movimiento (Ito, 2008). En los modelos directos (panel A), de acuerdo a las instrucciones dadas por la corteza premotora o la corteza suplementaria (P), el controlador (CT) que se encuentra en la corteza motora envía comandos al objeto a controlar (CO; una parte del cuerpo dirigida por un centro motor inferior).

Adicionalmente, la corteza visual (VC) mediatiza la retroalimentación que va de la parte del cuerpo en cuestión a la corteza motora (CT), al igual que el sistema sensorial (SS); sin embargo, es posible prescindir de este último cuando los modelos internos funcionan de manera adecuada. Las flechas punteadas indican que las propiedades dinámicas del objeto a controlar (parte del cuerpo) se copian en un modelo interno que se encuentra en el cerebelo.

El panel B de la Figura 1 se muestra como los modelos internos directos imitan o simulan las propiedades dinámicas del objeto a controlar (CO o parte del cuerpo). Estos modelos internos generan señales de errores que derivan de la comparación de los outputs del CO (monitoreados por el sistema sensorial o SS) con los outputs del modelo interno cerebeloso. Esta comparación se lleva a cabo en

la oliva inferior (IO), y es enviada al modelo interno directo para ser modificada en caso de ser necesario. Los círculos representan uniones en las que las señales convergen o son retransmitidas.

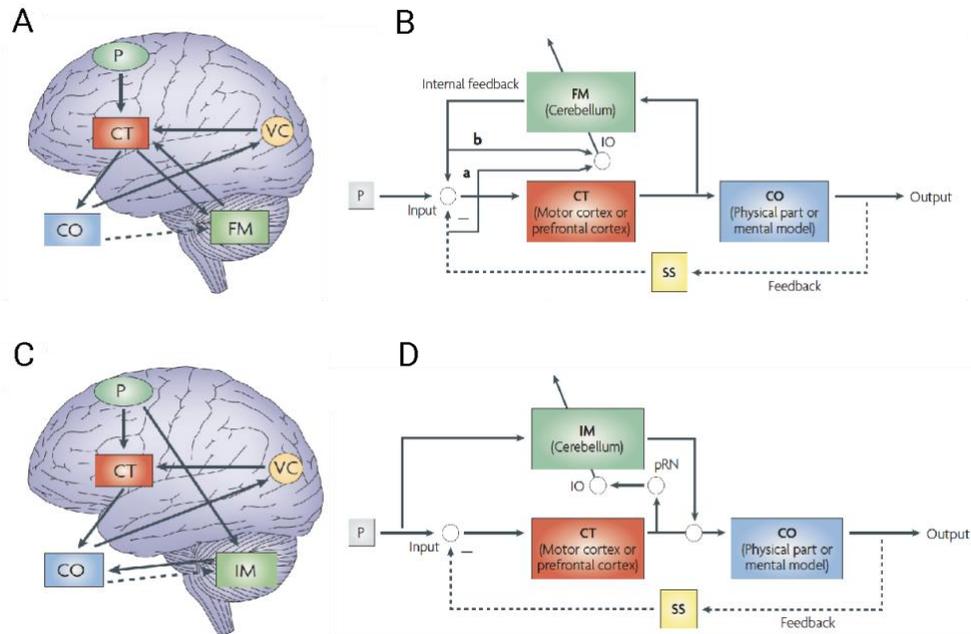
La base del aprendizaje supervisado que deriva de los modelos internos directos se fundamenta en la comparación entre las consecuencias que se predicen de una acción y el resultado real de la acción, de manera que los movimientos pueden ser refinados o mejorados en su precisión con la retroalimentación del modelo interno, sin la necesidad de tener una retroalimentación sensorial en el “mundo real”.

En los modelos internos inversos de supervisión/control, la retroalimentación no proviene del controlador CT (corteza motora); en su lugar proviene del mismo modelo interno. Como se observa en el panel C y D de la Figura 1, los comandos del CT y de los modelos internos se comparan para generar una retroalimentación de los errores. Aunque este sistema pueda parecer redundante al de los modelos internos directos, se ha propuesto que la diferencia radica en que mientras los modelos internos directos identifican errores en la trayectoria de un movimiento “en línea”, los modelos internos inversos llevan la dimensión del error al comando motor generado en el instructor frontal (P) (Wolpert & Kawato, 1998).

Los modelos internos inversos contribuyen al aprendizaje basado en la retroalimentación de errores. Si los modelos internos no tienen una congruencia perfecta se generará una discrepancia entre el resultado o consecuencia del objeto a controlar (outcome sensorial) y las señales dadas por el instructor (P), lo que conlleva a una modificación del modelo interno.

Figura 1

Representación esquemática de la función de los modelos internos en el control motor.



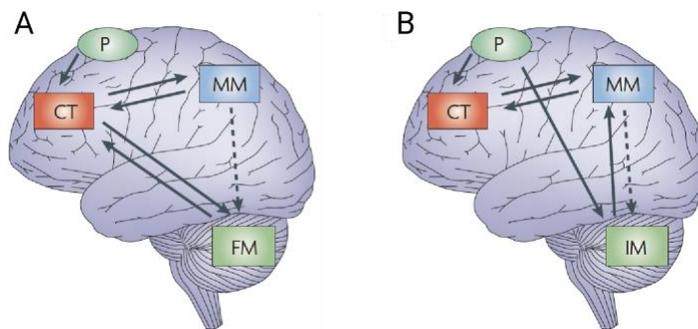
Nota. El panel A y B muestran a los modelos internos directos, y el panel C y D a los inversos. P = instructor representado por la corteza premotora o la corteza suplementaria. FM = Modelos internos directos. IM = Modelos internos inversos. SS = Retroalimentación sensorial. IO = Oliva inferior. pNR: núcleo rojo parvocelular. Tomado de Ito (2008).

De la misma forma en que los modelos internos cerebelosos predicen y supervisan el control motor, se ha propuesto que tienen un papel similar en las actividades mentales. En la figura 2 se representa al instructor (P) localizado en regiones frontales que incluyen al giro cingulado anterior. Este instructor regula al controlador (CT) localizado en la corteza prefrontal, la cual envía comandos y manipula la actividad neuronal de regiones de las cortezas posteriores temporo-parietales que contienen cogniciones o modelos mentales, los cuales son ahora el

objeto a controlar (MM). Al igual que en la figura anterior, la flecha punteada muestra que las propiedades del modelo mental u objeto a controlar son copiadas a los modelos internos cerebelosos.

Figura 2

Representación esquemática de la función de los modelos internos en el control de “actividades mentales”.



Nota. Instructor representado por el giro cíngulo anterior. CT = Controlador representado por la corteza prefrontal. MM = Modelos mentales representados por la actividad cognitiva de cortezas posteriores temporo-parietales. FM = Modelos internos directos. IM = Modelos internos inversos. Tomado de Ito (2008).

La idea de que las cogniciones o modelos mentales que dependen de las cortezas temporo-parietales pueden ser “el objeto a controlar”, se basa en el hecho de que existen proyecciones que van de la corteza prefrontal, a estas regiones posteriores (Fuster, 1980). Las regiones prefrontales tienen una comunicación directa con el cerebelo. A su vez, las fibras trepadoras del cerebelo transmiten señales que representan errores, los cuales inducen una depresión a largo plazo en las sinapsis entre las fibras paralelas y las células de Purkinje (Ito, 2001, 2006). Este

aprendizaje basado en el error es la base de la capacidad cerebelosa para formar y actualizar modelos internos.

La hipótesis de que los modelos internos están implicados en el control de actividades mentales implica que dichos modelos se forman durante ensayos repetidos de un pensamiento, que se refiere a un modelo mental determinado. Los modelos internos se codifican en el cerebelo como una imitación o simulación de los modelos mentales que dependen de las cortezas cerebrales posteriores (Ito, 2008).

De acuerdo a Ito (2008), los modelos directos cerebelosos de pre alimentación reemplazarían a los modelos mentales como el objeto a controlar en estos sistemas. Durante la manipulación de los modelos internos directos para la solución de un problema, se carecería de una conciencia explícita sobre el contenido de los pensamientos, ya que estos tomarían lugar en el cerebelo; sin embargo, se conservaría la conciencia sobre el acto de pensar debido a que el controlador de los modelos internos radica en la corteza prefrontal.

Si la solución del problema se consigue con la manipulación de los modelos internos cerebelosos, se realizaría una retroalimentación a la corteza prefrontal para dar término al pensamiento, con la experiencia subjetiva de haber resuelto el problema mediante una “intuición” (Ito, 2008).

En caso de utilizar un modelo interno inverso de supervisión/control, este reemplazaría a la corteza prefrontal como el controlador y permitiría proceder a una solución de la tarea cognitiva completamente implícita. La conclusión de estas propuestas es que los modelos internos cerebelosos darían lugar a aspectos implícitos e intuitivos del pensamiento (Ito, 2008).

En congruencia con la propuesta sobre el papel de los modelos internos cerebelosos en el control de actividades mentales y motoras, Gao et al. (2018) demostraron que la representación persistente de la información en la corteza frontal, durante la planeación motora, es dependiente del cerebelo.

En este estudio se demostró la existencia de actividad preparatoria, tanto en la corteza prefrontal como en los núcleos cerebelosos, segundos antes de que se iniciara el movimiento. La inhibición de la actividad en la corteza frontal abolió la actividad preparatoria en los núcleos cerebelosos. De forma recíproca, la actividad del núcleo fastigial demostró ser indispensable para sostener la actividad preparatoria en la corteza cerebral, lo cual, desde las hipótesis antes propuestas podría interpretarse como el involucramiento de las regiones frontales y cerebelosas en la codificación y comparación de modelos internos.

1.5 Topografía funcional del cerebelo cognitivo

El surgimiento de diversas posturas teóricas para explicar la “función única” del cerebelo, es un reflejo del creciente interés por ahondar en la comprensión de la mediación cerebelosa en los procesos cognitivos.

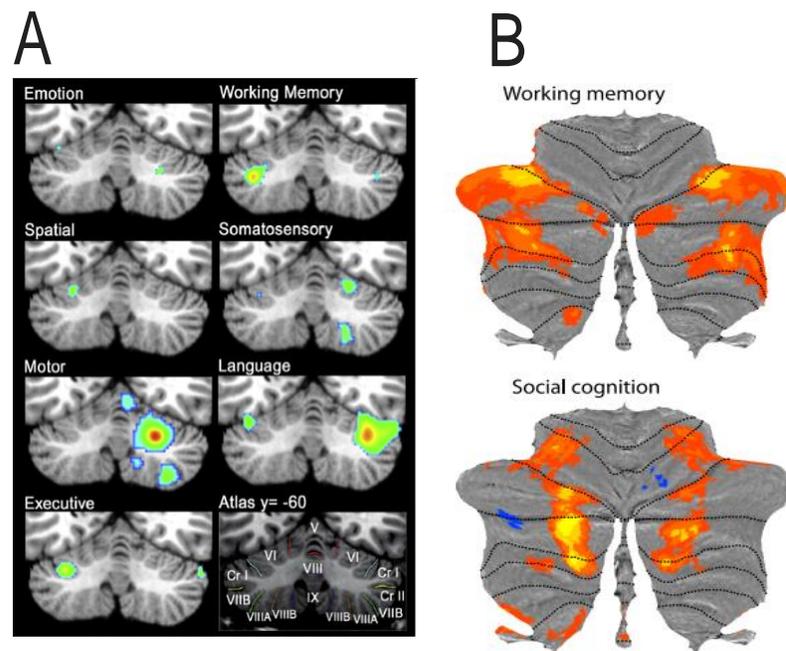
Con base en estas posturas teóricas, surgieron esfuerzos para desarrollar mapas funcionales que permitieran explicar la organización diferenciada de los procesos cognitivos en la topografía cerebelosa. La construcción preliminar de una topografía funcional cerebelosa, ha llevado a concluir que existe una dicotomía anterior-sensitivomotora/posterior-cognitiva en la organización de los límites anatómicos-funcionales del cerebelo (Stoodley & Schmahmann, 2009). Al respecto, se ha descrito una doble representación sensoriomotora en el lóbulo anterior y el

lóbulo VIII cerebeloso, y una triple representación de los dominios cognitivos en el cerebelo posterior (lóbulos VI-Crus I, Crus II-VIIB y lóbulo IX; Schmahmann, 2019).

Aunque la división anterior-motora y posterior-cognitiva es el paradigma dominante en cuanto a la “localización” de funciones en el cerebelo, se debe mencionar que no es el único abordaje al tema. A estos hallazgos se han sumado nuevas posturas que marcan diferencias funcionales a lo largo de la extensión medial a lateral del cerebelo (Diedrichsen & Zotow, 2015), las cuales no coinciden directamente con la división anatómica lobular del mismo (Figura 3).

Figura 3

Organización funcional de procesos cognitivos en el cerebelo



Nota. En el panel A se muestra el trabajo de Stoodley y Schmahmann (2009) exponiendo activaciones del lóbulo cerebeloso anterior durante tareas motoras, y activaciones cerebelosas posteriores durante tareas cognitivas. En el panel B se muestra el trabajo de Diedrichsen & Zotow

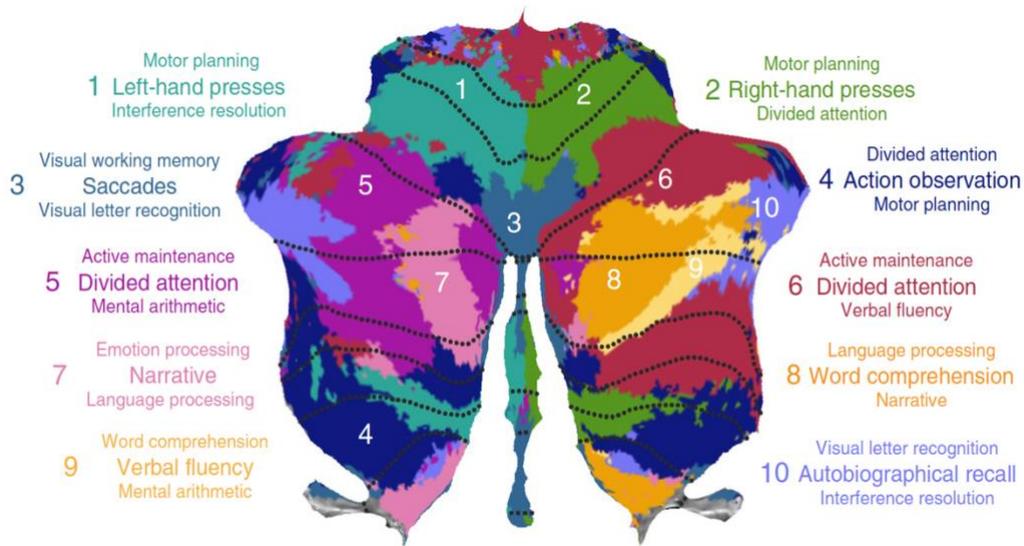
(2015) exponiendo una organización lateral-medial de las activaciones cerebelosas durante el desempeño de tareas cognitivas. Ambos trabajos se basan en estudios de resonancia magnética funcional en voluntarios sanos.

La peculiar homogeneidad que presenta la corteza cerebelosa en su organización citoarquitectónica, ha influido en que los estudios de neuroimagen y neuropsicología den prioridad a la identificación de regiones funcionales acorde a las divisiones micro anatómicas del cerebelo, las cuales incluyen a 10 lóbulos que van del eje superior al inferior. A pesar de esta tendencia, aún hay poca evidencia que demuestre una alta correspondencia entre los límites anatómicos y funcionales del cerebelo.

En un esfuerzo por explorar dicha correspondencia, King et al. (2019) desarrollaron una parcelación del cerebelo utilizando una amplia batería cognitiva durante varias sesiones de imágenes por resonancia magnética funcional. La nueva parcelación derivada de este trabajo no mostró coincidencia entre los límites lobulares anatómicos del cerebelo, y las subdivisiones funcionales encontradas para diferentes procesos cognitivos (Figura 4).

Figura 4

Parcelación funcional del cerebelo de acuerdo a 10 descriptores cognitivos



Nota. Se muestran los tres rasgos que mejor caracterizan a cada región y la ponderación de la fuerza de cada una se representa con el tamaño de la fuente. Tomado de King et al. (2019).

A pesar del desarrollo de atlas funcionales que intentan explicar cómo se organizan los procesos cognitivos en el cerebelo (coincidentes o no con la división anatómica), estos se han basado en estudios con voluntarios sanos, y a la fecha hay nula evidencia clínica que dé soporte a estas divisiones funcionales estudiando las bases neurales que subyacen a los cambios cognitivos en pacientes con lesiones cerebelosas focales.

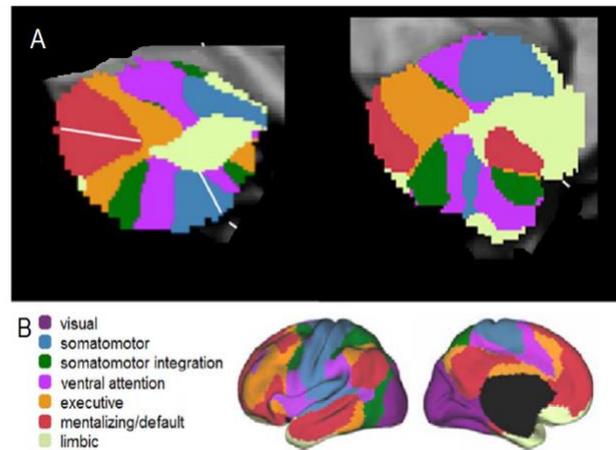
Finalmente, a los esfuerzos por entender cómo se organizan los procesos cognitivos en el cerebelo, se han sumado hallazgos de estudios con resonancia magnética funcional en estado de reposo con voluntarios sanos, los cuales reportan una representación cerebelosa de las redes funcionales descritas en la corteza cerebral (Buckner et al., 2011); es decir, estos resultados señalan que cada una de

las redes funcionales encontradas en la corteza cerebral (Yeo et al., 2011) presenta co-activaciones bien delimitadas de nodos cerebelosos (Figura 5).

Estos hallazgos con conectividad funcional claman dar soporte a una localización funcional altamente especializada en las redes de conectividad intrínseca cortico-cerebelosa, que sirven a diferentes dominios cognitivos (Guell et al., 2018).

Figura 5

Co-activaciones en nodos cerebelosos



Nota. (A) Corresponde a cada una de las redes funcionales descritas en la corteza cerebral (B).

Tomada de Buckner et al (2011).

1.6 Limitaciones en los estudios clínicos sobre el rol del cerebelo en la cognición

Las investigaciones clínicas que se han encargado de caracterizar y profundizar en el perfil cognitivo de pacientes con lesiones cerebelosas, particularmente en estado crónico, ofrecen conclusiones insuficientes para dar

sustento a los mapas de topografía funcional del “cerebelo cognitivo” desarrollados en voluntarios sanos; además, ofrecen insuficiente información para fundamentar la hipótesis de disfunciones cognitivas secundarias a alteraciones en la capacidad de codificar modelos internos.

Las limitaciones anteriores se deben a que los estudios neuropsicológicos en pacientes con lesiones o patologías cerebelosas, se han centrado en relacionar lesiones en extensas regiones del cerebelo con puntajes deficientes en tareas cognitivas (Schmahmann et al., 2009), habiendo un único estudio con 18 pacientes que utilizó medidas de resonancia magnética para identificar la asociación entre deficiencias cognitivas y lesiones anatómicas específicamente delimitadas en el cerebelo, utilizando una aproximación voxel por voxel (Stoodley et al., 2016). No obstante, dicho estudio no contrasta sus hallazgos cognitivos con un grupo control y no ofrece información sobre el tiempo de evolución de las lesiones cerebelosas.

En cuanto a los estudios que utilizan patologías cortico-cerebelosas complejas (ej. ataxias espinocerebelosas) para explorar las secuelas cognitivas de un insulto cerebeloso, y las bases neurales que las sustentan, debe considerarse que raramente ponderan el sesgo que las alteraciones extra cerebelosas pueden ejercer en el perfil cognitivo de estos pacientes.

Finalmente, cabe resaltar que hay una escasa comprensión acerca del perfil cognitivo de pacientes con lesiones cerebelosas en una etapa crónica; además existe poco consenso sobre la naturaleza “subclínica” de los síntomas cognitivos en estos pacientes, lo cual puede subestimar la presencia del SCCA, que ha sido ampliamente caracterizado en pacientes agudos y subagudos.

Un mejor entendimiento de los cambios cognitivos que acompañan a las

lesiones cerebelosas, y que prevalecen con el paso del tiempo, debe ir acompañado de pruebas neuropsicológicas lo suficientemente sensibles para identificar deficiencias cognitivas en estos pacientes; y también debe considerar la influencia primaria del insulto cerebeloso sumado a los cambios en la corteza cerebral, en el caso de las patologías cerebro-cerebelosas complejas. Solamente a partir de la adecuada caracterización cognitiva de pacientes con insultos cerebelosos, aunado a la adecuada selección de metodologías para mapear funciones, será posible generar evidencia clínica robusta que de sustento a la topografía funcional del cerebelo cognitivo.

2. Método

2.1 Planteamiento del problema

A pesar de las numerosas investigaciones que evidencian la participación del cerebelo en la cognición, la comprensión del rol que esta estructura juega en tareas cognitivas es aún limitada. Los esfuerzos por profundizar en la relación cerebelo-cognición han promovido el desarrollo de diversos estudios que intentan develar la localización y organización de los procesos cognitivos en la topografía cerebelosa de voluntarios sanos, teniendo como principal antecedente la evidencia clínica que consistentemente ha demostrado la existencia de alteraciones cognitivas resultantes tanto de patologías cerebelosas, como de lesiones cerebelosas adquiridas; sin embargo, prevalece poca claridad en torno a aspectos claves de la caracterización neuropsicológica en pacientes con insultos cerebelosos, y las bases neurales que le subyacen.

Una primera limitante en torno a este tema, es la diferenciación entre los perfiles cognitivos de pacientes con lesiones cerebelosas focales y pacientes con

patologías cerebro-cerebelosas complejas. La evidencia con la que se cuenta a la fecha no es concluyente para determinar si las patologías cerebro-cerebelosas complejas son un modelo clínico adecuado para explorar la topografía funcional del “cerebelo cognitivo”, en contraste con lesiones cerebelosas focales. Patologías complejas, como las ataxias espinocerebelosas, han sido ampliamente utilizadas para buscar un fundamento clínico que soporte los modelos de topografía funcional del cerebelo; no obstante, estos esfuerzos se ven limitados por la necesidad de determinar la influencia que los insultos extracerebelosos, principalmente de los hemisferios cerebrales, ejercen en el perfil cognitivo de estos pacientes.

Por otro lado, las secuelas cognitivas de las lesiones cerebelosas focales se han descrito principalmente en pacientes que cursan por etapas agudas y subagudas de evolución; sin embargo, los estudios con pacientes crónicos han descrito una mejoría espontánea de los síntomas neuropsicológicos, llegando a considerarlos leves o transitorios. Actualmente existe poca claridad acerca de la “mejoría espontánea” ocurrida en el perfil cognitivo de estos pacientes durante etapas crónicas, además de que existe limitada información sobre la topografía funcional que subyace a las deficiencias cognitivas persistentes.

De forma particular, existe una carencia de estudios que realicen un mapeo de los síntomas cognitivos en la topografía cerebelosa tras una lesión crónica, utilizando métodos cuantitativos que permitan realizar estadísticas inferenciales basadas en la superposición de voxels lesionados, para explicar cómo un cambio cognitivo puede asociarse a la lesión crónica de una región cerebelosa, que no necesariamente esté delimitada por las divisiones lobulares anatómicas clásicas.

El presente estudio pretende abordar la problemática previamente planteada en dos fases. Primero, poniendo a prueba el uso de una patología cerebro-cerebelosa compleja como un modelo clínico adecuado para explorar el rol del cerebelo en la cognición, mismo que permita corroborar la forma en que se organizan diferentes procesos cognitivos en la topografía cerebelosa; y segundo, utilizando las lesiones cerebelosas focales como un modelo óptimo para ofrecer evidencia clínica sobre la topografía funcional del cerebelo no motor, la cual permita relacionar deficiencias cognitivas particulares con lesiones crónicas focales en regiones intra y trans lobulares del cerebelo. Este estudio pretende cubrir, de forma paralela, algunas omisiones en el perfil cognitivo de pacientes con lesiones cerebelosas, ofreciendo mediciones más extensas en diversos dominios cognitivos, a través del empleo de una batería de evaluación cognitiva computarizada.

2.2 Objetivos

General

Caracterizar el perfil cognitivo de pacientes con una patología cerebro-cerebelosas compleja y de pacientes con lesiones adquiridas focalizadas en el cerebelo que cursen etapas crónicas de evolución, y describir las regiones funcionales clínicamente significativas que subyacen a dichos perfiles

Específicos

- a) Describir y comparar el desempeño de pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja, en una batería de evaluación cognitiva, con el desempeño de un grupo control homologado.

- b) Describir y comparar el desempeño de pacientes con lesiones adquiridas focalizadas en el cerebelo que cursen etapas crónicas de evolución, en una batería de evaluación cognitiva, con el desempeño de un grupo control homologado.
- c) Cuantificar la severidad de la ataxia en pacientes con una patología cerebro-cerebelosas compleja y en pacientes con lesiones cerebelosas crónicas adquiridas, a través de una escala de síntomas motores cerebelosos.
- d) Correlacionar el grosor cortical cerebral y cerebeloso con la severidad de la ataxia motora en pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja.
- e) Correlacionar el grosor cortical cerebral y cerebeloso con el deterioro cognitivo en pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja.
- f) Determinar regiones del cerebelo en que la superposición de las lesiones cerebelosas crónicas se asocie con la severidad de la ataxia motora en pacientes con lesiones adquiridas.
- g) Determinar regiones del cerebelo en que la superposición de las lesiones cerebelosas crónicas se asocie con un desempeño deficiente en tareas cognitivas en pacientes con lesiones adquiridas.

2.3 Hipótesis

- a) Los pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja, en comparación con los controles homologados, mostrarán un desempeño deficiente en tareas que involucren preponderantemente requerimientos mnésicos visuales y verbales, y en menor medida aspectos de funcionamiento ejecutivo.

- b) Los pacientes con lesiones adquiridas focalizadas en el cerebelo que cursen etapas crónicas de evolución, en comparación con los controles homologados, mostrarán un desempeño deficiente en tareas cognitivas que involucren funcionamiento ejecutivo, toma de decisiones, cognición espacial y atribución emocional, de forma similar a lo descrito por el SCCA.
- c) Los pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja mostrarán afectaciones motoras relacionadas a la ataxia cerebelosa, mientras que los pacientes con lesiones adquiridas focalizadas en el cerebelo que cursen etapas crónicas de evolución tendrán nulas o leves afectaciones motoras cerebelosas.
- d) La severidad de la ataxia motora en pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja estará asociada con el grosor cortical del llamado “cerebelo sensoriomotor” que incluye al lóbulo anterior y el lóbulo VIII A/B.
- e) Las puntuaciones mnésicas deficientes en pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja estarán asociadas con el grosor cortical en la corteza prefrontal y regiones mediales de la corteza temporal, mientras que los signos disejecutivos se estarán asociados con cambios en el grosor cortical del lóbulo posterior del cerebelo.
- f) La severidad de la ataxia motora en pacientes con lesiones adquiridas focalizadas en el cerebelo que cursen etapas crónicas de evolución estará asociada con insultos al lóbulo cerebeloso anterior.
- g) Las alteraciones cognitivas en pacientes con lesiones adquiridas focalizadas en el cerebelo que cursen etapas crónicas de evolución, se relacionarán principalmente con afectaciones del lóbulo cerebeloso posterior. Sin

embargo, de forma específica se espera una delimitación más clara de los dominios cognitivos en la topografía cerebelosa, marcada por la relación entre deficiencias cognitivas y regiones lesionadas traslapadas que no coincidirán de forma exacta con la división anatómica del cerebelo. Se espera encontrar que una misma región anatómica esté asociada a aspectos cognitivos compartidos por diferentes tareas neuropsicológicas, y no encontrar una relación directa de estructura-tarea.

2.4 Diseño

Diseño no experimental transversal de alcance correlacional-causal.

2.5 Variables

Organísmica: Cualidad de poseer una afectación cerebelosa, ya sea por cursar con una patología cerebro-cerebelosa compleja, o por haber adquirido una lesión focalizada en el cerebelo que se encuentre en una etapa crónica de evolución. Cabe resaltar que al tratarse de un estudio no experimental el investigador no posee control sobre la manipulación de la variable independiente, la cual solo se manifiesta como presente o ausente, y es responsable de la agrupación natural de los participantes.

Dependientes: 1) Puntuaciones derivadas del desempeño en pruebas neuropsicológicas correspondientes a diversos dominios cognitivos. 2) Puntuaciones de las escalas para medir severidad de los síntomas motores atáxicos. 3) Mediciones estructurales derivadas de la resonancia magnética.

2.6 Participantes

Se trató de un muestreo no probabilístico discrecional y por bola de nieve en el que participaron un total de 88 personas. El grupo de pacientes con una patología cerebro-cerebelosa compleja estuvo conformado por 17 pacientes (8 mujeres) que contaban con un diagnóstico molecular de AEC10 realizado por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN-MVS). Todos los pacientes tuvieron una repetición expandida del pentanucleótido ATTCT, pero el número exacto de repeticiones no pudo ser cuantificado en todos los casos. Nueve pacientes reportaron la presencia de crisis epilépticas (confirmada por familiares), y 7 de ellos reportaron tomar medicamentos para controlar estos episodios (valproato de magnesio). No existió información adicional disponible sobre la caracterización de las crisis epilépticas. El grupo control correspondiente consistió en un total de 17 voluntarios sanos homologados en edad, sexo y escolaridad con el grupo de pacientes con AEC10.

En el grupo de pacientes con lesiones adquiridas focalizadas en el cerebelo que cursaban por etapas crónicas de evolución, se incluyó a 27 pacientes con infartos cerebelosos (10 mujeres) registrados entre el año 2016 y 2018 en el servicio de consulta externa, especialidad “Clínica Vasculuar” del INNN-MVS. El grupo control consistió en 27 voluntarios sanos homologados en edad, sexo y escolaridad con el grupo de infartos cerebelosos.

Los procedimientos realizados en esta investigación fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), además de que fueron aprobados por el comité de ética y de investigación del INNN-MVS (No. 144/18). Tanto en el caso de los dos grupos clínicos, como en los dos grupos

controles correspondientes, se obtuvo el consentimiento informado de cada participante de acuerdo con la declaración de Helsinki (Datos clínicos y demográficos en Tabla 2 y 3).

Criterios de inclusión

Pacientes con AEC10: Contar con el diagnóstico molecular confirmado de AEC10.

Pacientes con infartos cerebelosos: 1) Infarto cerebeloso confirmado mediante estudios de neuroimagen (Tomografía Axial Computarizada, Imagen por Resonancia Magnética o ambos) y examen neurológico. 2) Regiones de afectación por el infarto localizadas únicamente en el cerebelo pudiendo incluir las regiones irrigadas por la arteria cerebelosa postero inferior, antero inferior o superior. 3) Primer infarto. 4) Evolución del infarto mayor a 4 meses.

Pacientes y controles sanos: Estar de acuerdo con las condiciones especificadas en el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes con AEC10: Poseer ataxias secundarias a alcoholismo, enfermedades inflamatorias o autoinmunes, enfermedades vasculares, neoplasias, tratamiento farmacológico u otras causas no hereditarias.

Pacientes con infartos cerebelosos: 1) Poseer infartos en regiones infra o supratentoriales diferentes al cerebelo. 2) Presentar cuadro de hidrocefalia no resuelta confirmado mediante estudios de neuroimagen y examen sintomatológico. 3) Contar con sistema de derivación ventrículo-peritoneal.

Pacientes y controles sanos: 1) Contar con marcapasos, placas o cualquier prótesis no compatible con el resonador. 2) Antecedentes de trastornos

psiquiátricos o neurológicos (en el caso de los pacientes que sean condiciones adicionales a la afectación cerebelosa). 3) Tener menos de 18 años cumplidos. 4) Estar embarazada. 5) Incapacidad para entender y ejecutar instrucciones básicas en una tarea de tamizaje motor.

2.7 Instrumentos de evaluación clínica y neuropsicológica

Pacientes y controles participaron en los mismos protocolos de evaluación, con excepción de algunas pruebas neuropsicológicas que se detallan más adelante.

Evaluación de los síntomas motores cerebelosos

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

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

Evaluación de la velocidad de articulación

Con el objetivo de cuantificar el impacto de la disartria cerebelosa en la velocidad de articulación del habla se implementó la prueba PATA (Friedman et al., 2010), solicitando al participante la repetición de la palabra “Pata” con la mayor velocidad y claridad posibles durante 10 segundos. La prueba se realiza en dos ocasiones, y para determinar la puntuación final se calcula el número promedio de palabras pronunciadas por el participante de forma correcta.

Evaluación del estado de ánimo depresivo

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

Evaluación cognitiva

Se realizó un tamizaje cognitivo con la prueba MoCA (Montreal Cognitive Assessment) y la Escala para la evaluación del SCCA; además, se implementó una batería compuesta por pruebas neuropsicológicas tradicionales “de lápiz y papel” con alta validez y confiabilidad (ver cada referencia), y subpruebas de la Batería Automatizada de Evaluación Neuropsicológica de Cambridge (CANTAB por sus siglas en inglés), la cual ha demostrado ser sensible en la identificación de pacientes neuropsicológicos y cuenta con adecuados estándares psicométricos (Robbins et al., 1994; Sahakian et al., 1988). Todas las pruebas del CANTAB se aplicaron en una tableta con pantalla táctil.

La batería de evaluación cognitiva aplicada al grupo de pacientes con AEC10 y su correspondiente grupo control homologado difirió respecto a la batería aplicada a pacientes con infartos cerebelosos crónicos y su respectivo grupo control. Esta diferencia se debió a la fragilidad mostrada por los pacientes con AEC10, cuyas condiciones de salud y tendencia a la fatiga hicieron que la aplicación de una batería cognitiva extensa fuera poco prudente. En su lugar, se decidió enfocar los esfuerzos en explorar a detalle dos dominios cognitivos que se encuentran típicamente afectados en las poblaciones con ataxias espinocerebelosas, y que no habían sido previamente descritos en la literatura sobre AEC10: memoria y funcionamiento ejecutivo. El mismo número de pruebas fue aplicado a todos los pacientes con AEC10, excepto por la prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT, por sus siglas en inglés), las pruebas de fluidez verbal y la prueba PATA, que fueron completadas por 14 de los 17 pacientes.

Las condiciones de salud de los pacientes con infartos cerebelosos

permitieron la aplicación de una batería neuropsicológica más extensa, la cual incluyó diversos dominios cognitivos. Los participantes completaron el mismo número de pruebas con excepción de la Escala del Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo (escala SCCA), PAL, PASAT, MTT y SSP-inverso (definidos más adelante), que fueron completados por 22 de los 27 pacientes con infartos cerebelosos.

La Tabla 1 muestra los dominios cognitivos y las pruebas aplicadas en el grupo de pacientes con AEC10 y el grupo de pacientes con infartos cerebelosos, así como también las mediciones derivadas de cada prueba.

Tabla 1

Dominios cognitivos evaluados y sus mediciones derivadas

DOMINIO COGNITIVO	MEDICIONES DERIVADAS	NIVEL DE MEDICIÓN	GRUPO EVALUADO
Atención y memoria de trabajo			
Motor Screening Task (MOT-CANTAB)	Total de errores	Razón	AEC10 e infartos cerebelosos
	Latencia de respuesta (ms)	Razón	
Dígitos directos e inversos (Ostrosky-Solís et al., 1997)	Número máximo de dígitos repetidos	Razón	Infartos cerebelosos
Spatial Span (SSP-CANTAB) directo e inverso	Secuencia máxima repetida	Razón	AEC10 e infartos cerebelosos
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT; Gronwall, 1977; Shucard et al., 2004)	Total de aciertos	Razón	Infartos cerebelosos
	Proporción de diadas	Razón	
	Proporción de chunks	Razón	
	Proporción de respuestas tardías	Razón	
Spatial Working Memory (SWM-CANTAB)	Total de errores	Razón	AEC10
Memoria visual			
Paired Associates Learning (PAL-CANTAB)	Total de errores ajustados	Razón	AEC10 e infartos cerebelosos
	Número de aciertos al primer intento	Razón	
	Promedio de errores para completar un nivel de dificultad	Razón	

	exitosamente		
	Número de niveles de dificultad completados con éxito	Razón	
Delayed Matching to Sample (DMS-CANTAB)	Total de respuestas correctas	Razón	AEC10
Memoria verbal			
Prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT-S; Miranda & Valencia, 1997)	Tasa de aprendizaje	Razón	AEC10 e infartos cerebelosos
	Interferencia proactiva	Razón	
	Interferencia retroactiva	Razón	
	Tasa de olvido	Razón	
	Memoria de reconocimiento	Razón	
	Falsos positivos	Razón	
	Falsos negativos	Razón	
	Curva de aprendizaje	Razón	
	Perseveraciones recurrentes	Razón	
Habilidades lingüísticas (componente ejecutivo)			
Fluidez verbal semántica y fonológica (animales y letra p; (Villodre et al., 2006)	Total de palabras	Razón	AEC10 e infartos cerebelosos
	Número de agrupaciones semánticas y fonológicas	Razón	
	Tamaño promedio de la agrupación	Razón	
	Número de saltos	Razón	
Toma de decisiones			
Game of Dice Task (GDT; Brand et al., 2005)	Frecuencia de elección de las opciones de apuesta	Razón	Infartos cerebelosos
	Saldo final	Razón	
Cambridge Gambling Task (CGT-CANTAB)	Calidad de la apuesta	Razón	Infartos cerebelosos
	Tiempo de deliberación	Razón	
	Tamaño de la apuesta	Razón	
Funciones ejecutivas			
Flexibilidad atencional-Intra Extra Dimensional Set Shift (IED-CANTAB)	Número de etapas completadas	Razón	AEC10 e infartos cerebelosos
	Número de errores	Razón	
Planeación-Stocking of Cambridge (SOC-CANTAB)	Movimientos promedio requeridos para completar la tarea	Razón	AEC10 e infartos cerebelosos

	Problemas resueltos en el mínimo de movimientos	Razón	
	Latencia de respuestas	Razón	
Inhibición (efecto Stroop)	Subcomponente de la prueba Multitasking test	Razón	Infartos cerebelosos
Monitorización (DMS-CANTAB)	Probabilidad de cometer un error tras un error previo en DMS	Razón	AEC10
Multitarea-Multitasking test (MTT-CANTAB)	Número de errores	Razón	Infartos cerebelosos
	Latencia de respuesta	Razón	
Atribución emocional			
Leer la mente en los ojos (Baron-Cohen et al., 2001)	Número de aciertos	Razón	Infartos cerebelosos

A continuación, se presenta una breve descripción de la estructura de cada prueba:

- Tamizaje cognitivo

MoCA: La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) es una prueba de cribado cognitivo que evalúa los dominios de funcionamiento ejecutivo, memoria verbal, habilidades visoespaciales, atención, memoria de trabajo, lenguaje, razonamiento abstracto y orientación en tiempo y lugar (Nasreddine et al., 2005). La puntuación total del MoCA (30 puntos) refleja el rendimiento cognitivo global. Una puntuación superior a 25 se considera normal.

Escala SCCA: La escala para la evaluación de SCCA (escala SCCA), es una prueba breve de tamizaje cognitivo que evalúa la presencia de SCCA. La escala incluye 10 ítems que involucran diferentes dominios cognitivos (fluidez semántica, fluidez fonológica, alternancia de categorías, memoria verbal, dígitos en orden directo e inverso, dibujo de un cubo, semejanzas y prueba Go-no-Go) y un tamizaje neuropsiquiátrico. El puntaje crudo total es 120. Cada tarea tiene un punto de corte

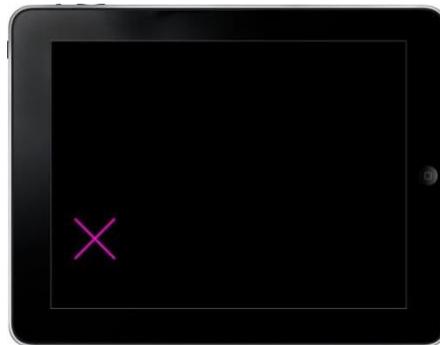
que conduce a la clasificación de las pruebas bajo las categorías de aprobado/reprobado. Cero, uno, dos y tres pruebas reprobadas o fallidas se consideraron como diagnóstico de ausencia, posible, probable y definitivo SCCA, respectivamente (Hoche et al., 2018).

- Atención y memoria de trabajo

MOT-CANTAB: Los participantes deben tocar el centro de una cruz que aparece y desaparece en diferentes ubicaciones de la pantalla táctil (Figura 6).

Figura 6

Prueba MOT en CANTAB



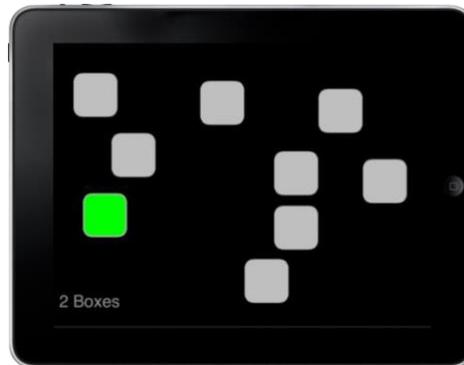
Dígitos directos e inversos: Se les lee a los participantes una serie de dígitos de creciente amplitud (desde 3 hasta 9) y se les pide que los repitan en el mismo orden (directo) o en orden inverso. Hay hasta 2 ensayos en cada longitud de secuencias y si los participantes fallan en ambos ensayos la prueba finaliza.

SSP-CANTAB directo e inverso: Prueba basada en los cubos de Corsi. Los participantes observan cuadros blancos que cambian de color brevemente en una secuencia variable. Al finalizar la secuencia deben de tocar los cuadros que cambiaron de color en el mismo orden (directo) o en orden inverso. La longitud de

las secuencias se incrementa a través de los ensayos desde 2 hasta 9. Hay hasta 3 ensayos de cada longitud de secuencias, y si se falla en los tres ensayos la prueba finaliza (Figura 7).

Figura 7

Prueba SSP en CANTAB



PASAT: Los participantes escuchan una grabación con números que van del 1 al 9 y se les pide que hagan una suma consecutiva y no acumulativa de los mismos (sumar el número que escuchan al número que escucharon previamente). La grabación nunca se detiene y la tarea se realiza en dos bloques. El primero con un intervalo inter estímulo de 3 segundos. Después de una pausa de 3 minutos se realiza el segundo bloque con un intervalo inter estímulo de 2 segundos. Cada bloque tiene un total de 60 números. El número total de respuestas tardías (respuestas en que la voz del participante se sobrepone a la voz de la grabación dictando el número del siguiente ensayo) es restado del número total de respuestas correctas, habiendo una penalización por una deficiente velocidad de procesamiento.

Además del total de respuestas correctas, se calculó la proporción de

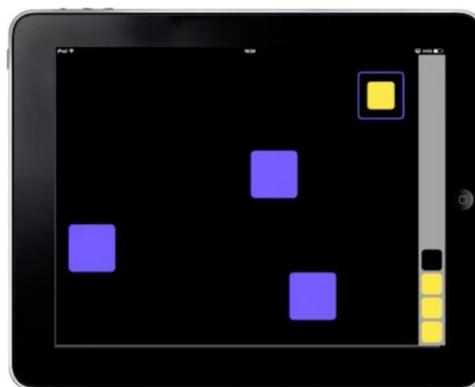
respuestas correctas que conformaron diadas; es decir, un par de respuestas correctas producidas de forma consecutiva. Esta medida se considera un reflejo de la capacidad de desempeñar la tarea de acuerdo a las instrucciones, sin tomar en cuenta el desempeño total en la tarea. Una puntuación elevada en esta medida se asocia a una capacidad indemne de la memoria de trabajo (Fisk & Archibald, 2001).

Finalmente, se calculó el porcentaje de chunks, definidos como la proporción de respuestas correctas que siguieron a una “No respuesta” o respuesta omisa. Esta medida es un reflejo del uso de una estrategia compensatoria para obtener una puntuación mayor en el PASAT. Los participantes con una mayor proporción de chunks ignoran ítems para poder manipular la información de manera más asequible y con menos sobrecarga a la memoria de trabajo (Shucard et al., 2004).

SWM-CANTAB: Es una tarea de búsqueda autodirigida que requiere mantener y manipular información viso espacial (Figura 8).

Figura 8

Prueba SWM en CANTAB



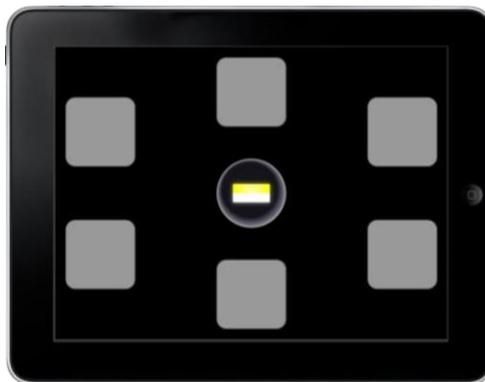
- Memoria visual

PAL-CANTAB: Se presentan cajas en la pantalla que se abren en un orden

aleatorio mostrando estímulos visuales que están escondidos adentro. Posteriormente, cada estímulo se presenta en el centro de la pantalla y los participantes deben de tocar la caja en la que el estímulo estaba originalmente escondido. Si se cometen errores, las cajas se vuelven a abrir para mostrar la localización de los estímulos. Hay hasta 4 oportunidades por cada ensayo y los ensayos muestran 2, 4, 6 y 8 estímulos en orden creciente (Figura 9).

Figura 9

Prueba PAL en CANTAB

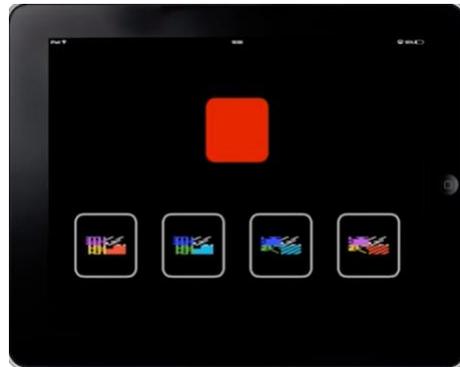


DMS-CANTAB: Esta tarea proporciona una medida de la capacidad de emparejamiento visual y de memoria visual de reconocimiento a corto plazo. A los participantes se les muestra un patrón visual en la pantalla, y después de una breve demora, 4 patrones de elección aparecen debajo de la muestra. Los participantes tienen que tocar el patrón que coincida exactamente con la muestra. En algunos ensayos se presenta la muestra y los patrones de elección simultáneamente, y en otros hay una demora (0, 4, o 12 segundos) antes de que aparezcan las 4 opciones múltiples (Figura 10). Además del número de ensayos con respuestas correctas, se puede calcular la probabilidad de cometer un error después de haber cometido un

error en el ensayo previo. Esta última medida explora el mecanismo cognitivo que supervisa los errores y recalibra el rendimiento de las tareas, por lo cual se retoma en las variables correspondientes a las funciones ejecutivas.

Figura 10

Prueba DMS en CANTAB



- Memoria verbal

RAVLT-S: La prueba consiste en 15 sustantivos que son presentados durante 5 ocasiones (lista A). Después de cada presentación los participantes tienen que repetir todos los sustantivos que puedan recordar (intentos A1, A2, A3, A4 y A5). Posteriormente, se presenta una lista de interferencia (lista B) y los participantes deben realizar el recuerdo libre de la misma. Después de ello, se requiere el recuerdo libre e inesperado de la lista A, sin que ésta vuelva a ser leída. Pasados 20 minutos se pide nuevamente este recuerdo libre e inesperado de la lista A. La prueba concluye con una tarea de reconocimiento en la que los participantes deben discriminar sustantivos de la lista A de una lista que contiene las palabras de la lista B y 14 sustantivos distractores.

A partir del desempeño en esta prueba se calcularon los puntajes

correspondientes a la tasa de aprendizaje (TDA), que se interpreta como la ganancia de ítems que hay a lo largo de 5 intentos; la interferencia proactiva (ITP), que hace referencia al grado en que los ítems aprendidos de la lista A perjudican el nuevo aprendizaje de la lista B; la interferencia retroactiva (ITR), que se entiende como el grado en que el nuevo aprendizaje de los ítems de la lista B perjudican el recuerdo de los ítems de la lista A; la tasa de olvido (TDO), que se interpreta como la pérdida de la información adquirida de la lista A posterior a 20 minutos; y finalmente la memoria de reconocimiento (REC), que hace referencia al porcentaje de ítems que se logran identificar correctamente como familiares de entre un lista que contiene ítems familiares y no familiares (Malloy-Diniz et al., 2007). La aplicación de esta prueba se realizó siguiendo los protocolos descritos en la literatura (Lezak et al., 2012).

- Habilidades lingüísticas

Fluidez semántica: Se le pide a los participantes que digan tantas palabras como les sea posible en 1 minuto que empiecen con la letra “P” (en la fluidez fonológica), o tantos nombres de animales como puedan (en la fluidez semántica). Las mediciones derivadas referidas en la Tabla 1 permiten calcular, además del total de palabras correctas (descontando errores y perseveraciones), las siguientes puntuaciones: 1) Número de agrupaciones. En la fluidez semántica son 3 o más palabras consecutivas de la misma categoría (animales de granja, de bosque, de selva, etc.). En la fluidez fonológica, son 3 o más palabras sucesivas que rimen, comiencen con la misma letra o sean homónimas. 2) Tamaño promedio del clúster, es la suma de todas las palabras agrupadas divididas entre el número total de agrupaciones. 3) Número de saltos, es el número de transiciones entre palabras

agrupadas y no agrupadas (incluyendo palabras sueltas).

- Toma de decisiones

CGT: Se presenta en cada ensayo una fila de 10 cajas, algunas son rojas y otras azules, y en una de ellas está escondida una ficha amarilla. Los participantes deben adivinar si la ficha amarilla está escondida en una caja roja o en una azul. Se inicia el juego con 100 puntos y se debe apostar cierto porcentaje de estos puntos. Un recuadro a un lado de la pantalla muestra la proporción de la apuesta que se puede realizar. La tarea tiene dos condiciones, la de apuesta ascendente donde la cantidad que pueden apostar empieza siendo muy pequeña y va incrementando cada 5 segundos hasta que el participante haga la apuesta, y la condición descendente, en la que la cantidad a apostar comienza siendo muy grande y va disminuyendo cada 5 segundos. La proporción de distribución de los colores varía entre los ensayos pudiendo ser 6:4 (6 rojos y 4 azules), 7:3 (7 rojos y 3 azules), 8:2 o 9:1. La tarea consta de un total de 72 ensayos (Figura 11).

Figura 11

Prueba CGT en CANTAB

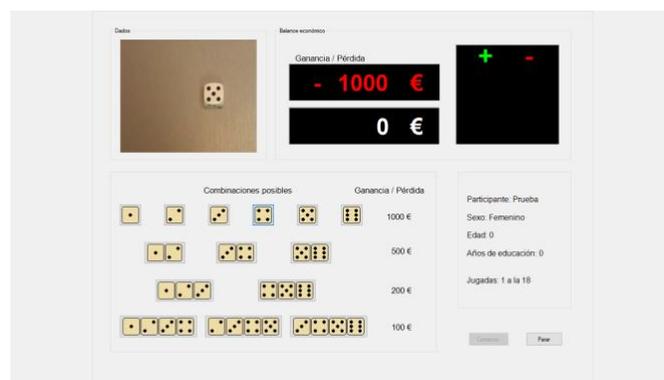


GDT: Se les pide a los participantes que incrementen lo máximo posible un

capital inicial de 1000 pesos, haciendo apuestas, durante 18 lanzamientos de un dado. Antes de que se lance el dado, los participantes tienen que adivinar cuál número va a salir de entre una serie de opciones que incluyen a diferentes números solos, o la combinación de dos, tres o cuatro números. Cada elección está asociada a una ganancia o pérdida. Apostar a un solo número ofrece una ganancia o pérdida de 1000 pesos. La combinación de dos números ofrece una ganancia o pérdida de 500 pesos, tres números 200 pesos y 4 números 100 pesos. La combinación de 1 y 2 números se considera una apuesta de riesgo debido a que hay más del 50% de probabilidades de perder. La combinación de 3 y 4 números se considera una apuesta segura debido a que hay más del 50% de probabilidades de ganar. Después de cada tiro del dado, los participantes reciben una retroalimentación sobre si ganaron o perdieron, y sobre el incremento o disminución de su capital (Figura 12).

Figura 12

Prueba GDT



- Funciones ejecutivas

IED-CANTAB: Los participantes deben utilizar una retroalimentación para

inferir una regla que determine cuál de los dos estímulos visuales desplegados en la pantalla es correcto. Después de 6 respuestas correctas el estímulo y/o la regla cambian. Inicialmente la prueba solo involucra estímulos simples construidos a partir de una sola dimensión sensorial (por ejemplo, dos figuras rosas que difieren en su forma). Posteriormente, los estímulos se vuelven compuestos (líneas blancas superpuestas a figuras rosas). Los cambios en las reglas son inicialmente intra dimensionales (ej. las figuras rosas permanecen siendo la única dimensión relevante), y posteriormente se vuelven extra dimensionales (ej. las líneas blancas se vuelven la dimensión relevante). Esta prueba está basada en el “Wisconsin Card Sorting Test” pero tiene la ventaja de utilizar estímulos abstractos y no involucrar un requerimiento de emparejamiento visoperceptual (Figura 13). La prueba está conformada por un total de 9 etapas que se describen a continuación:

En la etapa inicial de discriminación simple (SD), se muestran dos formas simples con un relleno de color sólido (primera dimensión), y los participantes tienen que aprender cuál de las dos es la correcta tocándola. Posteriormente, en la etapa de Inversión Simple (SR), la elección previamente incorrecta se convierte en la correcta y viceversa (inversión de las contingencias). En la etapa 3, Discriminación compuesta con elementos separados (C-D), se introduce una segunda dimensión (líneas blancas) con un estímulo de cada dimensión emparejado para formar un estímulo compuesto. En la etapa 4, Discriminación Compuesta con elementos superpuestos (CD), la segunda dimensión se presenta superpuesta a la primera dimensión. En ambas etapas los participantes deben responder al estímulo correcto que se había establecido en las etapas anteriores (centrándose en las formas de color sólido e ignorando las líneas blancas). En la etapa 5, Inversión de

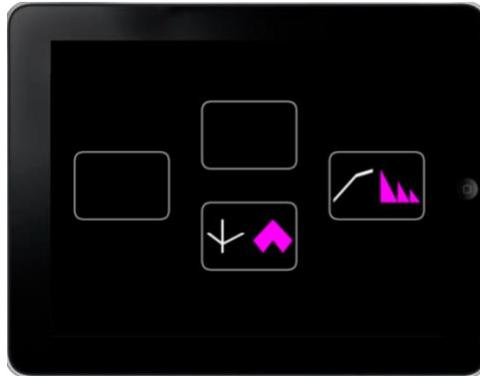
Discriminación Compuesta (CDR), se invierten las contingencias de la etapa 4.

En la etapa 6, Cambio intradimensional (IDS), se presentan nuevos estímulos compuestos (formas y líneas), y la clave para descubrir la regla se centra en la forma de color sólido (primera dimensión). La etapa 7 es la Inversión del Cambio Intradimensional (IDR); es decir, la inversión de las contingencias presentadas en la etapa anterior. En la penúltima etapa, Cambio Extradimensional (EDS), los participantes tienen que cambiar su atención de la primera dimensión (formas) a la segunda dimensión (líneas blancas), y aprender cuál estímulo de esta nueva dimensión (línea blanca) es el correcto. Finalmente, en la etapa 9 (EDR) se invierten las contingencias de la etapa anterior EDS.

Como se mencionó anteriormente, después de seis respuestas correctas, los estímulos y/o la regla cambian y los participantes avanzan a una nueva etapa. Si este criterio no se alcanza después de 50 intentos, la prueba finaliza. Dado que hay menos oportunidades de cometer errores si los participantes fallan en cualquier etapa, se calcula una puntuación ajustada sumando 25 errores por cada etapa que no se intentó debido a una falla.

Figura 13

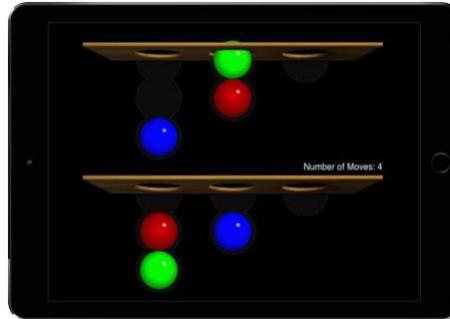
Prueba IED en CANTAB



SOC-CANTAB: La pantalla se divide en una porción inferior y en otra superior. En ambas hay un modelo de 3 pelotas de diferentes colores acomodadas dentro de 3 sacos. Los participantes deben de mover las pelotas de la parte inferior para que queden acomodadas como las de la parte superior en el menor número de movimientos posibles. En una fase distinta de la tarea los participantes deben de copiar los movimientos que hace la computadora en la parte superior de la pantalla. Estos movimientos simulan a los movimientos hechos previamente por los participantes y permiten que el tiempo que tardan los sujetos en hacer un movimiento sea descontado de las medidas de tiempo de planeación. Esta tarea es equivalente a la Torre de Londres (Figura 14).

Figura 14

Prueba SOC en CANTAB



MTT-CANTAB: En cada ensayo, una flecha aparece del lado derecho o izquierdo de la pantalla, y se le pide al participante que toque el botón que está a la derecha o a la izquierda de la pantalla, según corresponda. En las etapas de entrenamiento los participantes aprenden a tocar el botón de acuerdo a la dirección de la flecha o de acuerdo al lado de la pantalla en la que aparezca la flecha, ignorando la dirección. Durante la etapa de evaluación, cada ensayo es precedido por una señal que indica si el participante debe tocar el botón que corresponde a la dirección o al lado en que aparece la flecha. En un bloque de ensayos se aplica consistentemente la regla de dirección, en otro la regla de lado y en un tercer bloque las reglas se mezclan de forma aleatoria. En algunos ensayos, la dirección de la flecha y el lado de la pantalla en que aparece la flecha son incongruentes. En esta tarea es posible calcular el costo de responder a un bloque con una regla consistente versus responder a una mezcla de reglas. De la misma forma se puede calcular el costo de responder a información congruente en contraste con información incongruente (efecto Stroop) (Figura 15).

Figura 15

Prueba MTT en CANTAB



- Atribución emocional

Leer la mente en los ojos: En esta tarea los participantes observan fotografías que muestran ojos de personas y deben de usar esa información para establecer qué es lo que las personas de la fotografía pueden estar pensando o sintiendo, eligiendo entre 4 posibles respuestas (Figura 16).

Figura 16

Prueba “Leer la mente en los ojos”

alegre

Compasivo / a



Irritado/a

Aburrido/a

2.8 Adquisición y análisis de las imágenes por Resonancia Magnética (RM) estructural

Todos los individuos pertenecientes al grupo de pacientes con infartos cerebelosos crónicos accedieron a participar en el estudio de resonancia magnética. En el caso del grupo con AEC10, solo 16 de los 17 pacientes accedieron a participar en la adquisición de las imágenes.

2.8.1 Adquisición de imágenes por RM en pacientes con AEC10

Las imágenes del grupo de pacientes con AEC10 fueron adquiridas en el Instituto de Neurobiología de la UNAM en Juriquilla, Querétaro, utilizando un escáner de 3 Teslas (General Electric MR750 Discovery) con una antena de cabeza de 32 canales. La adquisición consistió en una secuencia SPGR T1-3D, con TE/TR de 3.18/8.16 ms, FOV de 256 x 256 mm; y una matriz de adquisición y reconstrucción de 256 x 256, resultando en una resolución isométrica de 1 x 1 x 1 mm³.

2.8.2 Grosor cortical cerebral en AEC10

El pre-procesamiento de las imágenes incluyó la reorientación al espacio MNI, la eliminación de ruido (Manjón et al., 2010) y la corrección de inhomogeneidades en la intensidad de señal (Zhang et al., 2001). El procesamiento de la reconstrucción cortical se realizó utilizando FreeSurfer 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>). El pipeline incluyó los siguientes pasos: corrección de movimiento, corrección de intensidades no uniformes, transformación Talairach automatizada, extracción del cráneo, segmentación del tejido, reconstrucción de la superficie cortical por teselación triangular, inflación de la

superficie cortical, mapeado esférico al sistema de coordenadas estándar y parcelación de la corteza cerebral según el atlas de Desikan-Killiany. La precisión de la reconstrucción cortical fue inspeccionada visualmente, y se realizaron correcciones manuales menores. Las relaciones lineales entre el grosor cortical y las puntuaciones motoras y cognitivas deficientes se evaluaron utilizando el “Query Design Estimate Contrast” incluido en FreeSurfer. Se realizó una prueba t en el vector de cada vértice utilizando el modelo lineal general. La corrección para múltiples comparaciones se llevó a cabo con la Tasa de Falsos Descubrimiento (FDR, por sus siglas en inglés; $q < 0,05$). La edad fue incluida como una covariable en el modelo debido a que se ha reportado previamente su influencia en la evolución de la enfermedad y en el grosor cortical (Lemaitre et al., 2012).

2.8.3 Grosor cortical cerebeloso en AEC10

El grosor cortical de los diferentes lóbulos del cerebelo fue obtenido utilizando la herramienta CERES (CEREbellum Segmentation) del sistema automatizado de Volumetría volBrain (<http://volbrain.upv.es>). La segmentación de los lóbulos se basa en una adaptación del método llamado *Optimized Patch Match Label Fusion* (OPAL) (Giraud et al., 2016; Ta et al., 2014), el cual consiste en una segmentación basada en parches multi-atlas (Rousseau et al., 2011) con una técnica de fusión de etiqueta no local que produce segmentaciones rápidas y precisas usando una biblioteca de casos segmentados manualmente, los cuales fueron desarrollados originalmente para el hipocampo. La adaptación para la anatomía del cerebelo utiliza una biblioteca de casos registrados no linealmente, ofreciendo una herramienta eficiente de segmentación automatizada (Romero et al., 2017).

En resumen, la fase de pre-procesamiento de CERES incluye la transformación de las imágenes a un espacio de geometría e intensidades común, seguido de la fase de segmentación previamente descrita, y una etapa de post-procesamiento que permite asegurar la regularidad de las diferentes etiquetas asociadas a los lóbulos cerebelosos.

Para determinar la relación entre el grosor cortical de cada lóbulo cerebeloso y los puntajes motores y cognitivos deficientes en los pacientes con AEC10, se realizaron correlaciones parciales de Pearson o de Spearman (según fuera apropiado), controlando a la edad como covariable y corrigiendo los resultados con FDR.

2.8.4 Adquisición de imágenes por RM en pacientes con infartos cerebelosos

Las imágenes de todos los pacientes con infartos cerebelosos fueron adquiridas en el INNN-MVS en la CDMX, utilizando un equipo 3T Skyra (Siemens, Erlangen) con una antena de cabeza de 20 canales. La adquisición incluyó secuencias MPRAGE T1-3D con TR/TE de 3.2 s/2.45 ms, y secuencias SPACE T2-3D con TR/TE de 3.2 s/ 409 ms. Ambas secuencias tuvieron un FOV de 256 x 256 mm; y una matriz de adquisición y reconstrucción de 256 x 256, resultando en una resolución isométrica de 1 x 1 x 1 mm³.

2.8.5 Mapeo síntoma-lesión en pacientes con infartos cerebelosos

El pre-procesamiento de todas las imágenes fue implementado en FSL 6.0.1 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) y MATLAB_R2018a (The MathWorks, Inc., MA, USA), utilizando SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>). Los pasos del pre-procesamiento incluyeron la orientación al espacio MNI, la eliminación

de ruido, corrección de inhomogeneidades, extracción del cráneo y establecimiento del origen de las imágenes en la comisura anterior (Manjón et al., 2010; Smith, 2002).

Para la imagen T1 y T2 de cada paciente, el cerebelo fue aislado y recortado utilizando el toolbox SUIT 3.4 (http://www.diedrichsenlab.org/imaging/suit_function.htm#suit_isolate_seg). Posteriormente, se dibujaron máscaras binarias de las áreas lesionadas por los infartos utilizando la segmentación semi-automática de ITK-SNAP 3.8.0 (<http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>). El trazado de las máscaras fue supervisado y corregido por un Neuroradiólogo especialista del INNN (Dr. José Ignacio Muñoz López). El cerebelo fue normalizado al espacio del atlas SUIT (Diedrichsen, 2006), ignorando el área de lesión producida por el infarto más un margen adicional de 5 mm. Las máscaras de la lesión fueron normalizadas utilizando los mismos parámetros de deformación. Los pasos claves del preprocesamiento se encuentran ilustrados en el anexo 1.

Después del pre-procesamiento, se realizó un mapeo de síntoma-lesión multivariado basado en regresión de vectores de soporte (SVR-LSM, por sus siglas en inglés), para investigar los correlatos neurales de las disfunciones cognitivas crónicas en pacientes con infartos cerebelosos. El SVR-LSM modela las puntuaciones cognitivas basado en el estatus binario de lesión de cada voxel cerebeloso (lesionado o no lesionado). El modelo asigna un peso (valor beta) a cada voxel en la máscara binaria de acuerdo a su contribución a la predicción de un puntaje cognitivo. Posteriormente, cada valor beta es evaluado a través de permutaciones para obtener un mapa de voxeles asociados a una significancia estadística.

Los parámetros establecidos para el SVR-LSM fueron los siguientes: superposición mínima de lesiones = 3 (al menos el 10% de la muestra), 10000 permutaciones, y valor P asociado a voxel < 0.005 . La edad, los años escolaridad y el tiempo de evolución posterior al infarto cerebeloso se utilizaron como covariables. Se emplearon hiperparámetros fijos (costo = 30 y gamma = 5), tal como fue recomendado en la publicación inicial de SVR-LSM (Zhang et al., 2014) y en posteriores publicaciones (Wiesen et al., 2019).

Todos los análisis se condujeron con el toolbox para SVR-LSM de DeMarco y Turkeltaub (DeMarco & Turkeltaub, 2018), el cual fue implementado en MATLAB_R2018a, utilizando LibSVM (Chang & Lin, 2011) como la librería de machine learning para realizar la regresión de vectores de soporte. SPM12 se utilizó para la manipulación de las imágenes.

El toolbox de DeMarco y Turkeltaub ofrece la ventaja de haber introducido una corrección para múltiples comparaciones a nivel de clúster basada en permutaciones, además de ofrecer la posibilidad de hacer regresiones del volumen de la lesión en las puntuaciones cognitivas y los mapas de lesión. Ambos aspectos implican una mejoría que permite superar las limitaciones de aproximaciones metodológicas previas (DeMarco & Turkeltaub, 2018; Mirman et al., 2018).

Sin embargo, debido a que los métodos univariados, tales como el mapeo síntoma lesión basado en voxel (VBLSM, por sus siglas en inglés), siguen siendo ampliamente utilizados a pesar de sus importantes limitaciones (DeMarco & Turkeltaub, 2018; Zhang et al., 2014), se replicaron los análisis de SVR-LSM utilizando un toolbox para VBLSM y un toolbox multivariado alternativo (con y sin optimización de hiperparámetros); lo anterior con el objetivo de corroborar los

resultados.

Cabe señalar que se prefirieron los análisis multivariados con SVR-LSM respecto a los análisis univariados con VBLSM, debido a que los análisis multivariados permitieron identificar el patrón de asociación lesión-comportamiento de forma simultáneamente, en lugar de examinar la relación cerebro-comportamiento en cada vóxel, asumiendo erróneamente que el estatus de lesión cada voxel es independiente al estatus de su voxel vecino.

La aproximación suplementaria al análisis multivariado con SVR-LSM se llevó a cabo con el toolbox original de Zhang et al., 2014. Este toolbox se implementó en MATLAB_R2018a y se basó en LibSVM3 como librería de machine learning. SPM12 se utilizó para la manipulación de las imágenes.

Los parámetros establecidos para los análisis fueron: superposición mínima de lesiones = 3 (al menos el 10 % de la muestra), 10000 permutaciones, valor P asociado a voxel < 0.005. La edad, los años de escolaridad y el tiempo posterior al infarto se incluyeron como covariables en el modelo. Se aplicaron las correcciones “Direct total lesion volume control” y FDR. Los análisis ejecutados con este toolbox se condujeron con los mismos hiperparámetros fijos previamente descritos, y con optimización de hiperparámetros utilizando un “grid search” y un esquema de “five-fold cross-validation”. Los rangos utilizados para explorar los hiperparámetros óptimos fueron de 1 a 80 para costo y de 0.1 a 20 para gamma (Wiesen et al., 2019).

Finalmente, se realizaron múltiples análisis univariados para corroborar los resultados multivariados con la metodología univariada más utilizada en mapeo síntoma-lesión; es decir, VBLSM. Los análisis univariados se llevaron a cabo con el software NiiStat (<https://www.nitrc.org/projects/niistat/>), estableciendo los mismos

parámetros que para el SVR-LSM. El modelo lineal general permitió comparar el desempeño cognitivo entre pacientes con y sin lesión en cada voxel cerebeloso, incluyendo como covariables a la edad, los años de escolaridad, el tiempo posterior al infarto y el volumen de la lesión.

Los resultados de todos los análisis del mapeo síntoma-lesión fueron proyectados en el mapa plano de SUIT (Diedrichsen y Zotow, 2015) para su visualización.

2.9 Procedimiento

En el caso del grupo de pacientes con AEC10, y sus respectivos controles homologados, la aplicación de los instrumentos de evaluación se realizó de manera individualizada acudiendo a la residencia de cada participante. Posterior al primer contacto con los participantes, se acordó una cita en sus domicilios reservando un espacio tranquilo y acorde a las necesidades de la evaluación. La primera sesión de acercamiento fue utilizada para explicar a los participantes el objetivo de la investigación; leyéndoles además el formato de consentimiento informado, y en caso de estar de acuerdo se les pidió que lo firmaran ellos y un familiar como testigo.

Las sesiones de evaluación tuvieron una duración máxima de una hora y se acudió hasta en 3 ocasiones al domicilio de los participantes para completar el protocolo, habiendo una variabilidad en el número de sesiones por factores fuera de control experimental (condiciones de vida de cada individuo, dinámica del hogar, grados de fatiga diferenciales entre cada participante, etc.).

Para el estudio de resonancia magnética se acordaron viajes en grupo a la ciudad de Juriquilla, cubriendo los gastos de traslado de los pacientes y un familiar.

La obtención de las imágenes varió un par de meses posterior a la evaluación. El diagnóstico genético fue obtenido antes de la realización de este trabajo como parte de un protocolo de investigación previo, brindando en ese momento el consejo genético pertinente.

En el caso del grupo de pacientes con infartos cerebelosos, y su respectivo grupo control, todos los participantes fueron evaluados en el Departamento de Neuroimagen del INNN-MVS. Posterior al primer contacto telefónico con los participantes, se acordó una cita en el instituto. En el caso de los pacientes, se les pidió que acudieran a esta cita acompañados de un familiar responsable. Durante esta primera cita se les explicó el objetivo de la investigación; leyéndoles además el formato de consentimiento informado, y en caso de estar de acuerdo se les pidió que lo firmaran ellos y su familiar como testigo. Adicional a la primera cita, se requirieron hasta dos citas más, con una duración máxima de una hora y media cada una, para completar la batería de pruebas clínicas y neuropsicológicas, además de la adquisición de las imágenes por RM que se llevaron a cabo en el mismo lugar.

De todas las pruebas se obtuvieron registros adecuados para su posterior cuantificación. Cabe destacar que las maniobras del instrumento SARA fueron ejecutadas por una persona entrenada, y video grabadas con consentimiento de los pacientes y sus familiares para poder obtener posteriormente una calificación confiable. De la prueba PATA se obtuvieron registros permanentes mediante una audio grabación, la cual fue analizada con el software de audio de plataforma cruzada para grabación y edición multipista "Audacity®", esto con el objetivo de ralentizar la frecuencia del sonido y conseguir un conteo confiable.

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

2.10 Análisis estadístico

La normalidad de los residuos estandarizados se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilks. Posteriormente, se realizaron pruebas *t* de Student para grupos independientes o pruebas *U* de Mann-Whitney, con el objetivo de comparar los rasgos clínicos, demográficos y las puntuaciones cognitivas entre los grupos de pacientes (AEC10 e infartos cerebelosos crónicos) y sus correspondientes controles. Las diferentes mediciones derivadas de la fluidez verbal semántica y fonológica fueron comparadas entre los grupos utilizando análisis de covarianza (ANCOVAs) o el test de Quade, según fuera apropiado. En ambos casos, las puntuaciones de la prueba Pata fueron utilizadas como covariable para controlar el efecto de la velocidad de articulación en la fluidez verbal. Para las pruebas anteriores, el tamaño del efecto se calculó con la *d* de Cohen, el estadístico *r* o con eta cuadrada (η_p^2) parcial, según fue apropiado.

Las puntuaciones derivadas del CANTAB que contaban con diferentes niveles de dificultad (ej. variados períodos de demora antes de evaluar el recuerdo de un estímulo), fueron comparadas entre los grupos utilizando análisis de varianza (ANOVAs) mixtos. En dichos análisis, los niveles de dificultad fueron incluidos como factor intrasujeto, y el grupo (pacientes vs controles) fue incluido como factor entre sujeto. La esfericidad de los datos se puso a prueba con el test de Mauchly, y

cuando existieron violaciones a este supuesto, se aplicó una corrección de Huynh-Feldt. Los efectos de interacción significativos se analizaron con comparaciones post-hoc por pares utilizando ajustes de Bonferroni. Las variables que presentaron distribuciones sesgadas de los datos fueron transformadas con logaritmo base 10 antes de correr los ANOVAs mixtos. El tamaño del efecto fue calculado con η_p^2 parcial.

Finalmente, se realizó una corrección para múltiples comparaciones utilizando FDR en las medidas derivadas de cada uno de los dominios cognitivos (atención y memoria de trabajo, memoria visual, memoria verbal, habilidades lingüísticas, toma de decisiones y funciones ejecutivas).

Adicionalmente, en el caso de los pacientes con AEC10, las puntuaciones cognitivas que mostraron un deterioro significativo fueron comparadas entre el grupo de pacientes con y sin epilepsia, utilizando la prueba t para grupos independientes, o la prueba U de Mann-Whitney, según fue apropiado.

Por otro lado, los análisis de correlación se realizaron con el coeficiente de Pearson o el coeficiente rho de Spearman, y cuando fue necesario, se realizaron correlaciones parciales paramétricas y no paramétricas. El problema de múltiples correlaciones fue abordado con correcciones FDR.

En el caso de los pacientes con infartos cerebelosos crónicos, se realizaron análisis adicionales que se describen a continuación. La primera parte de estos análisis estuvo dirigida a explorar la precisión diagnóstica de la escala SCCA, debido a que constituye un instrumento de evaluación neuropsicológica relativamente nuevo, cuyo desempeño ha sido pocas veces explorado en poblaciones de pacientes cerebelosos, y nulamente explorado en muestras de

pacientes con infartos cerebelosos en etapas crónicas de evolución.

Debido a estos antecedentes, se exploró y contrastó la precisión diagnóstica de la escala SCCA con una escala ampliamente usada y probada para el cribado cognitivo de poblaciones neuropsicológicas; es decir, el MoCA. Para ello, se comparó el área bajo la curva (ABC) ROC (receiver operating characteristic) de ambos instrumentos de cribado cognitivo. El error estándar (EE) de la curva fue calculado de acuerdo a la metodología descrita previamente (DeLong et al., 1988).

La precisión de las cuatro etiquetas diagnósticas arrojadas por la escala SCCA (ausencia, posible, probable y definitivo SCCA) se exploró con los intervalos de razón de verosimilitud y una prueba de chi-cuadrada seguida de un análisis post-hoc. Para calcular la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa y el odds ratio, se seleccionó el punto de corte asociado al diagnóstico de ausencia/presencia de alteraciones cognitivas en el MoCA (puntaje deficiente ≤ 25) y la escala SCCA (pruebas fallidas ≥ 3).

Las comparaciones entre el MoCA y la escala SCCA con respecto a la sensibilidad entre pacientes y la especificidad entre voluntarios sanos se realizaron con la prueba de McNemar. Finalmente, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la validez de convergencia entre la prueba MoCA y la escala SCCA.

La segunda parte de los análisis adicionales llevados a cabo en el grupo de pacientes con infartos cerebelosos estuvo dirigida a explorar las dimensiones subyacentes a las evaluaciones cognitivas utilizando un análisis de componentes principales (ACP), con una metodología similar a la presentada en García-Grimshaw et al. (2022, ver anexo 5). Esta reducción de dimensiones se llevó a cabo debido a

la gran cantidad de variables dependientes derivadas de la batería neuropsicológica aplicada al grupo con infartos cerebelosos. Antes de realizar el ACP, las puntuaciones cognitivas fueron transformadas a puntuaciones z. Para facilitar la interpretación de los resultados, aquellas puntuaciones cuyos valores altos indicaron un peor desempeño fueron invertidas para asegurar que en todos los casos un valor alto representara un mejor desempeño. Los componentes con autovalores (eigenvalues) ≥ 1 fueron separados, y se les aplicó una rotación varimax, arrojando resultados ortogonales. Se identificaron y extrajeron las puntuaciones derivadas de cada componente principal con autovalores ≥ 1 . Cada uno de estos componentes principales fue interpretado de acuerdo a los requerimientos cognitivos que subyacen a las puntuaciones neuropsicológicas que los conformaron, considerando a aquellos que tuvieron cargas factoriales > 0.4 .

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS-25, MATLAB_R2018a y MedCalc-18.2.1. Los valores $P < 0.05$ (dos colas) se consideraron significativos después de las correcciones FDR ($q = 0.05$). Para la exploración de la precisión diagnóstica en la escala SCCA se reportaron intervalos de confianza (IC) con un nivel de confianza del 95%.

3. Resultados

Los estadísticos descriptivos que se muestran en esta sección están expresados como media \pm error estándar de la media (EEM) para las pruebas paramétricas, y como mediana (Rango Intercuartil [RIQ]) para las pruebas de Mann-Whitney.

3.1 Datos clínicos y demográficos

A continuación, se muestran los datos clínicos y demográficos del grupo de pacientes con AEC10 y el grupo de pacientes con infartos cerebelosos, así como sus correspondientes grupos controles.

3.1.1 Pacientes con AEC10

Los pacientes con AEC10 y su correspondiente grupo control estuvieron homologados en edad, años de escolaridad y puntuaciones en la escala CES-D. La proporción de hombres y mujeres en ambos grupos fue equivalente. La prueba SARA mostró un rango variado de afectación motora cerebelosa (Tabla 2).

3.1.1.1 Pacientes con y sin crisis epilépticas

Los pacientes con AEC10 que reportaron crisis epilépticas ($n = 9$) y aquellos que no las reportaron ($n = 8$), no mostraron diferencias significativas en la edad ($t(15) = 0.62$, $P = 0.53$; Epilepsia: 47.88 ± 9.31 , Sin epilepsia: 50.75 ± 9.40), escolaridad ($t(15) = 0.76$, $P = 0.45$; Epilepsia: 9.77 ± 2.10 , Sin epilepsia: 10.75 ± 3.10), duración de la enfermedad ($t(15) = -0.10$, $P = 0.91$; Epilepsia: 19.22 ± 3.14 , Sin epilepsia: 18.75 ± 3.10), edad de inicio de la enfermedad ($t(15) = 0.78$, $P = 0.44$; Epilepsia: 28.88 ± 6.52 , Sin epilepsia: 31.62 ± 7.81) o distribución del sexo entre los participantes (Test exacto de Fisher $P = 0.63$).

Los 14 pacientes que completaron las pruebas RAVLT, fluidez verbal y PATA estuvieron homologados con sus correspondientes controles respecto a características clínicas y demográficas. Este subgrupo de pacientes también fue categorizado con base en la presencia ($n = 7$) o ausencia ($n = 7$) de crisis epilépticas. No existieron diferencias entre los grupos respecto a la edad ($t(12) = 1.20$, $P = 0.25$;

Epilepsia: 45.14 ± 2.37 , Sin epilepsia: 50.57 ± 3.83), escolaridad ($t(12) = 0.28$, $P = 0.78$; Epilepsia: 10.14 ± 0.85 , Sin epilepsia: 10.57 ± 1.25), duración de la enfermedad ($t(12) = 0.26$, $P = 0.79$; Epilepsia: 17.28 ± 3.21 , Sin epilepsia: 18.57 ± 3.57), edad de inicio de la enfermedad ($t(12) = 0.92$, $P = 0.37$; Epilepsia: 28.00 ± 2.73 , Sin epilepsia: 31.85 ± 3.18) o distribución del sexo entre los participantes (Test exacto de Fisher $P = 0.59$; Epilepsia: 4 mujeres, Sin epilepsia: 2 mujeres).

Tabla 2*Características clínicas y demográficas de los controles sanos y el grupo de pacientes con AEC10*

	Controles (n = 17, 7 mujeres)		AEC10 (n = 17, 8 mujeres)			
	Media(DE)	Mediana(RIQ)	Media(DE)	Mediana(RIQ)	Prueba estadística	Valor P
Edad durante la evaluación^a	48.52(10.27)	49.00(12.00)	49.23(9.18)	51.00(11.00)	$t_{(32)} = -0.21$	0.834
Escolaridad^a	10.82(2.89)	12.00(3.00)	10.23(2.58)	9.00(3.00)	$t_{(32)} = 0.62$	0.537
Edad de inicio de la enfermedad^a	-----	-----	30.17(7.07)	30.00(10.00)	-----	-----
Duración de la enfermedad^a	-----	-----	19.00(8.85)	19.00(13.50)	-----	-----
Longitud de repetición del ATTCT (n = 9)	-----	-----	2753.33(840.18)	2861.00(1778.00)	-----	-----
SARA	-----	-----	17.44(6.24)	17.00(9.00)	-----	-----
CES-D	10.26(9.55)	5.00(10.00)	14.33(7.81)	12.00(11.00)	$U = 70.50$	0.081

Nota. AEC10 = Ataxia Espinocerebelosa Tipo 10. SARA = Escala para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia. CES-D = Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. DE = Desviación Estándar. RIQ = Rango Intercuartil. ^aDatos expresados en años.

3.1.2 Pacientes con infartos cerebelosos crónicos

Los pacientes con infartos cerebelosos y su correspondiente grupo control estuvieron homologados en edad, años de escolaridad y puntuaciones en la escala CES-D. La proporción de hombres y mujeres fue la misma en ambos grupos. La prueba SARA mostró mínima o nula afectación motora cerebelosa en el grupo de pacientes (Tabla 3). Respecto a las características de los infartos cerebelosos, 3 fueron hemorrágicos y 24 isquémicos, con un total de 8 infartos en el hemisferio cerebeloso izquierdo, 13 en el derecho y 6 bilaterales.

Tabla 3

Características clínicas y demográficas de los controles sanos y el grupo de pacientes con infartos cerebelosos crónicos

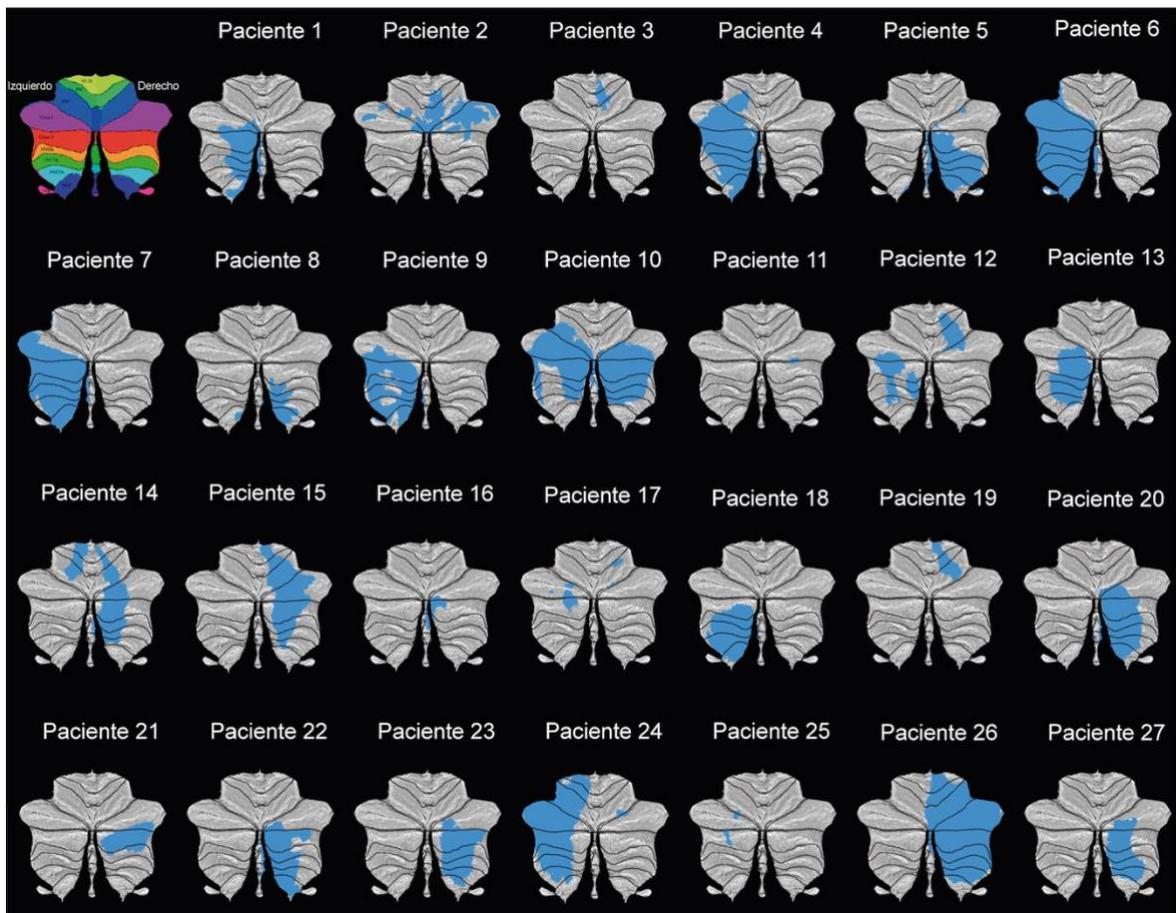
	Controles (n = 27, 10 mujeres)		Infartos (n = 27, 10 mujeres)		Prueba estadística	Valor P
	Media(DE)	Mediana(RIQ)	Media(DE)	Mediana(RIQ)		
Edad durante la evaluación^a	45.85±11.49	43.58(17.92)	47.75±12.69	46.92(15.67)	t(52)=-0.57	0.567
Escolaridad^a	13.33±4.54	12.00(8.00)	12.41±4.59	12.00(7.00)	t(52)=-0.74	0.460
Edad durante el infarto^a	-----	-----	42.39±13.81	40.83(16.92)	-----	-----
Tiempo post-infarto^a	-----	-----	6.34±4.65	2.83(7.66)	-----	-----
SARA	-----	-----	2.63±2.47	2.00(3.50)	-----	-----
CES-D	8.85±5.75	7.00(5.00)	10.22±6.94	9.00(5.00)	U = 306.00	0.309

Nota. SARA = Escala para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia. CES-D = Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. DE = Desviación Estándar. RIQ = Rango Intercuartil. ^aDatos expresados en años.

Las zonas del cerebelo afectadas por los infartos se pueden observar sombreadas en azul en la Figura 17.

Figura 17

Infartos cerebelosos crónicos individuales de los 27 pacientes que conforman la muestra



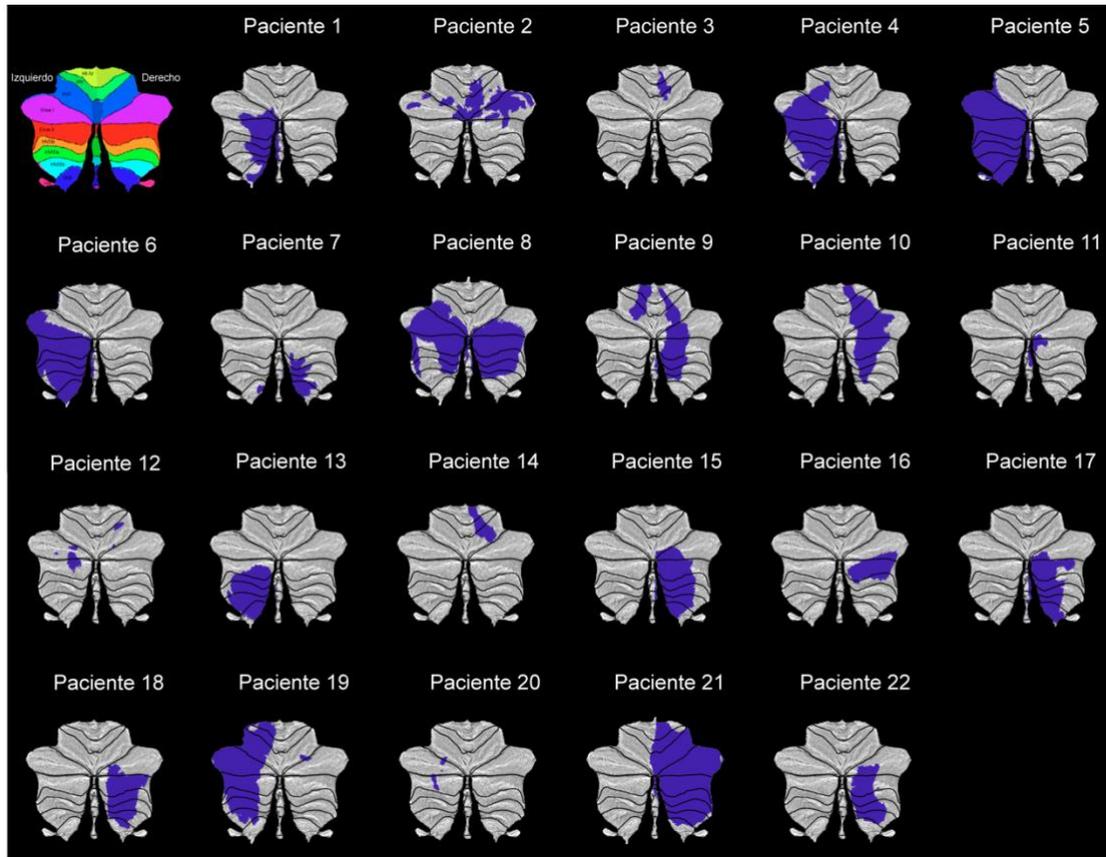
Nota. Los infartos están delineados sobre la representación plana del cerebelo humano desarrollada por Diedrichsen y Zotow (2015). El tejido infartado está sombreado en azul.

El subgrupo de pacientes con infartos cerebelosos crónicos que completaron la escala SCCA y las pruebas PAL, PASAT, MTT y SSP-inverso no mostraron diferencias respecto a su correspondiente grupo control en la edad ($t(42) = -0.12$, $P = 0.899$; Controles: 46.77 ± 12.94 , Pacientes: 47.27 ± 13.10), la escolaridad ($U = 227.50$, $P < 0.729$; Controles: $12.00(5.00)$, Pacientes: $12.00(7.50)$) o la puntuación en la escala CES-D ($U = 206.00$, $P < 0.396$; Controles: $7.50(6.50)$, Pacientes: $8.50(6.00)$). La edad en la que ocurrió el infarto en este grupo de pacientes fue de 42.09 ± 13.82 años, y el tiempo de evolución tras el infarto fue de 5.18 ± 4.35 años. La proporción de hombres y mujeres fue la misma en ambos grupos (8 mujeres).

Las zonas del cerebelo afectadas por los infartos en este subgrupo de 22 pacientes se pueden observar sombreadas en violeta en la Figura 18.

Figura 18

Infartos cerebelosos crónicos individuales de los 22 pacientes que conforman la submuestra que completó la escala SCCA, y las pruebas PAL, PASAT, MTT y SSP-inverso



Nota. Los infartos están delineados sobre la representación plana del cerebelo humano desarrollada por Diedrichsen y Zotow (2015). El tejido infartado está sombreado en violeta.

3.2 Datos neuropsicológicos

A continuación, se presenta el desempeño cognitivo del grupo de pacientes con AEC10 y el grupo de pacientes con infartos cerebelosos crónicos, en contraste con sus respectivos grupos control.

3.2.1 Pacientes con AEC10

En primera instancia se expondrán los resultados del desempeño cognitivo mostrado por los pacientes con AEC10 en los dominios de memoria visual, memoria verbal y funciones ejecutivas. Además, se detallará su desempeño en pruebas de tamizaje cognitivo y motor.

3.2.1.1 Tamizaje cognitivo y motor

En la prueba MOT, los pacientes con AEC10 (1838.80/1192.15) mostraron respuestas más lentas ($U = 19.00$, $P < 0.001$, $P_{FDR} < 0.001$, $r = 0.74$) en comparación con los controles (1065.11/228.30); sin embargo, la precisión de la puntería para emitir las respuestas fue similar en ambos grupos ($U = 100.50$, $P = 0.051$, $P_{FDR} = 0.051$, $r = 0.33$; Fig. 19A,B). En la prueba MoCA, los pacientes (21.82 ± 0.84) tuvieron puntuaciones menores ($t(32) = 5.15$, $P < 0.001$, $d = 1.77$) a los controles (26.52 ± 0.34 ; Fig. 19C). Un 76.47% de los pacientes mostraron puntuaciones por debajo del punto de corte clínico en el MoCA (≥ 26).

3.2.1.2 Memoria visual

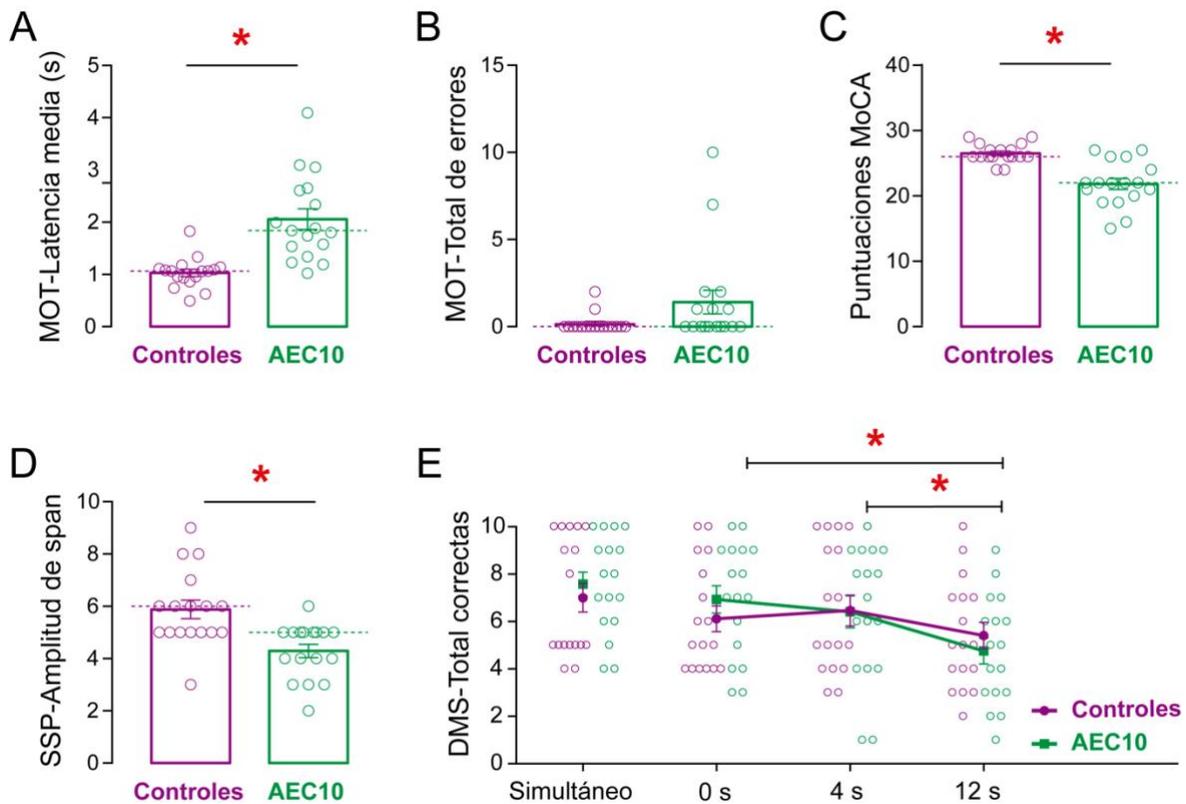
El total de respuestas correctas en los ensayos de emparejamiento simultáneo de la prueba DMS no mostró diferencias entre los grupos ($U = 138.00$, $P = 0.822$, $r = 0.03$); sin embargo, el ANOVA mixto encontró una interacción significativa entre el grupo y el recuerdo con demora ($F(2,64) = 3.40$, $P = 0.039$, $P_{FDR} = 0.039$, $\eta_p^2 = 0.09$), sin que existiera un efecto de grupo significativo ($F(1,32) = 0.003$, $P = 0.960$, $\eta_p^2 < 0.001$). El análisis de los efectos principales simples reveló que los pacientes tuvieron un peor desempeño en la demora más prolongada; es

decir, a los 12 segundos de espera (4.76 ± 0.55), comparado con la demora de 0 segundos ($P < 0.001$, 6.94 ± 0.57), y de 4 segundos ($P = 0.003$, 6.41 ± 0.67); ver Figura 19E.

En la amplitud visoespacial mnésico-atencional medida con la tarea SSP-directo, los pacientes (4.2 ± 0.25) mostraron alteraciones en su desempeño ($t(32) = 3.65$, $P = 0.001$, $P_{FDR} = 0.002$, $d = 1.26$) en relación con los controles (5.88 ± 0.35); ver Figura 19D.

Figura 19

Desempeño del grupo control y del grupo de pacientes con AEC10 en las pruebas de tamizaje motor/cognitivo y de memoria visual/visoespacial.



Nota. (A) Tiempo promedio en segundos que se requirió para tocar la pantalla de la aparición del

estímulo “X” en la prueba MOT. (B) Número de respuestas incorrectas en la prueba MOT. (C) Puntuación total en la prueba MoCA. (D) Secuencia más larga exitosamente recuperada en la prueba SSP-directo. (E) Número de respuestas correctas en los ensayos simultáneo y con demora de la prueba DMS. Los datos son expresados como media \pm EEM. Las líneas punteadas representan la mediana. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$).

3.2.1.3 Memoria verbal

Respecto a la prueba de RAVLT-S, la amplitud de la memoria inmediata fue menor ($t(26.64) = 2.51$, $P = 0.018$, $P_{FDR} = 0.038$, $d = 0.92$) en los pacientes (4.00 ± 0.43) en comparación con los controles (5.66 ± 0.50); ver Figura 20A. El ANOVA mixto conducido para el número de ítems recordado del ensayo A1 al A5 mostró un efecto significativo de grupo ($F(1,27) = 12.07$, $P = 0.002$, $P_{FDR} = 0.016$, $\eta_p^2 = 0.30$; Controles: 9.52 ± 0.33 ; AEC10: 7.58 ± 0.36), pero no existió interacción entre el grupo y los ensayos A1 a A5 ($F(3.03, 81.96) = 0.82$, $P = 0.48$, $\eta_p^2 = 0.03$).

Este resultado implicó que los pacientes tuvieron una curva de aprendizaje más lenta que los controles (Figura 20H); sin embargo, no existieron diferencias de grupo en la tasa de aprendizaje ($t(27) = 0.12$, $P = 0.903$, $P_{FDR} = 0.903$, $d = 0.04$) debido a que tanto pacientes como controles fueron capaces de incrementar el volumen de información de un ensayo a otro (Figura 20B).

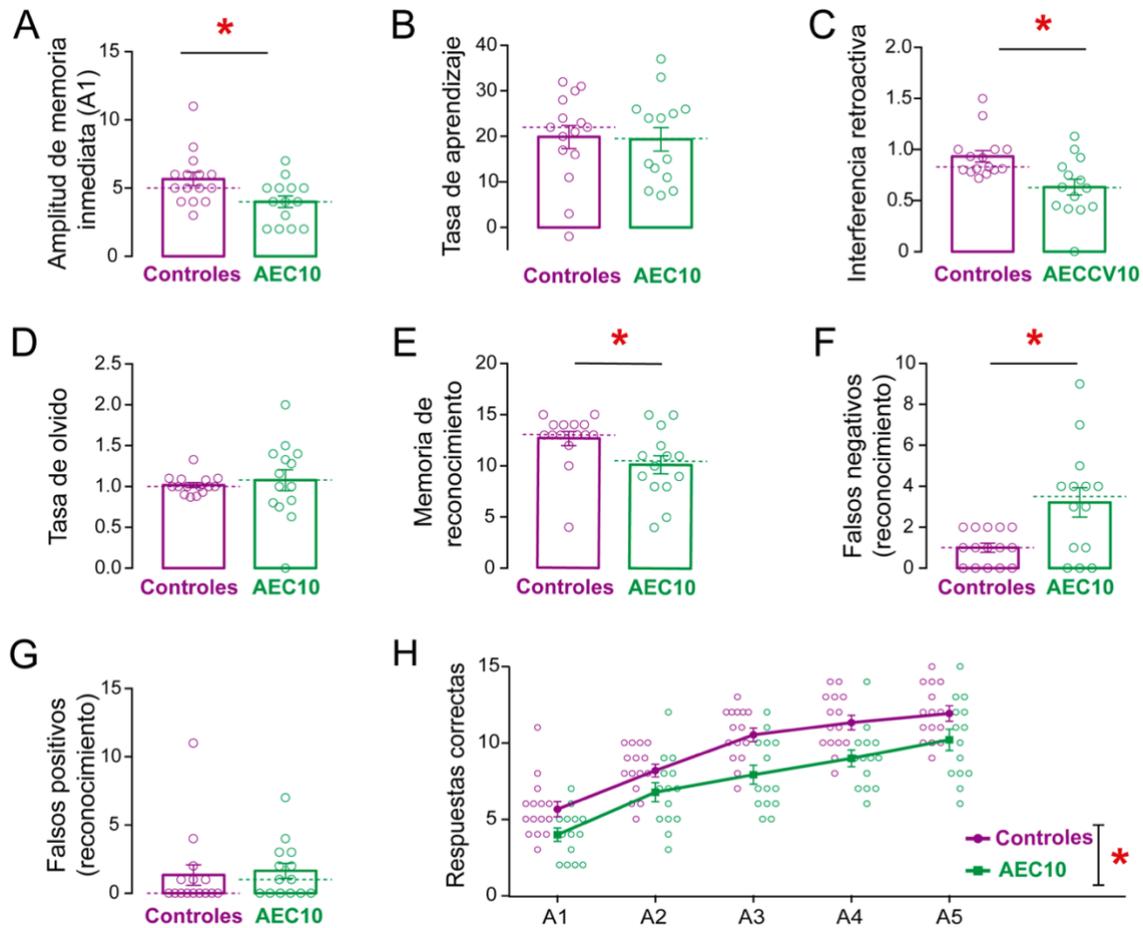
Por otro lado, los pacientes (0.63 ± 0.07) fueron más susceptible a la interferencia retroactiva ($t(27) = 2.94$, $P = 0.007$, $P_{FDR} = 0.028$, $d = 1.08$) comparados con los controles (0.89 ± 0.04); ver Figura 20C. No existieron diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta a la tasa de olvido ($U = 93.50$, $P = 0.612$, $P_{FDR} = 0.699$, $r = 0.09$; Fig. 20D). En contraste, lo análisis

revelaron que los pacientes (10.50/4.50) se desempeñaron significativamente peor que los controles (13.00/1.00) en la memoria de reconocimiento ($U = 54.50$, $P = 0.026$, $P_{FDR} = 0.041$, $r = 0.41$; Fig. 20E).

Las alteraciones en la memoria de reconocimiento se debieron a que los pacientes generaron un mayor número de respuestas incorrectas falso negativas ($U = 52.50$, $P = 0.019$, $P_{FDR} = 0.038$, $r = 0.43$; Controles: 1.00/2.00; AEC10: 3.50/3.50); aunque, el número de respuestas falso positivas no difirió entre los grupos ($U = 83.50$, $P = 0.310$, $P_{FDR} = 0.413$, $r = 0.18$; Figura 20F-G).

Figura 20

Desempeño del grupo control y del grupo de pacientes con AEC10 en la prueba de memoria verbal (RAVLT)



Nota. (A) Total de respuestas correctas recordadas durante el primer ensayo (A1). (B) Ganancia de sustantivos recordados durante 5 ensayos. (C) Efecto de interferencia de una lista de sustantivos previamente aprendida sobre el aprendizaje de una nueva lista. (D) Pérdida de información adquirida después de 20 minutos. (E) Número de sustantivos que fueron correctamente identificados como familiares de una lista que contenía sustantivos familiares y no familiares. (F) Rechazos espurios de información familiar. (G) Reconocimiento espurio de información no familiar. (H) Número de palabras correctas recordadas durante cada ensayo de codificación (A1 a A5). Los datos son expresados como media \pm EEM. Las líneas punteadas representan la mediana. $*P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$).

3.2.1.4 Funciones ejecutivas

En la tarea DMS, los pacientes (0.33/0.42) fueron más propensos a realizar respuestas erróneas después de cometer un error previo ($U = 67.00$, $P = 0.004$, $P_{FDR} = 0.016$, $r = 0.49$) en comparación con los controles (0.14/0.10; Figura 21A).

Respecto a la tarea IED, el número de etapas que alcanzaron el criterio de éxito (6 respuestas correctas consecutivas) fue significativamente menor entre los pacientes respecto a los controles ($U = 45.50$, $P < 0.001$, $P_{FDR} = 0.002$, $r = 0.64$; Controles: 9.00/1.00; AEC10, 7.00/0.00; Figura 21B). Para profundizar en este hallazgo, el total de errores ajustados cometido a través de las 9 etapas que conforman esta tarea, fue analizado con un ANOVA mixto. En este análisis se encontró un efecto significativo de grupo ($F(1, 32) = 11.06$, $P = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.25$; Controles: 0.32 ± 0.03 , AEC10: 0.53 ± 0.04) y una interacción significativa entre grupo y etapas completadas ($F(3.26, 104.33) = 4.70$, $P = 0.003$, $P_{FDR} = 0.016$, $\eta_p^2 = 0.12$; Figura 21C). Las comparaciones post-hoc por pares revelaron que los pacientes cometieron un mayor número de errores que los controles en las etapas 8 ($P < 0.001$; Controles: 0.88 ± 0.11 , AEC10: 1.41 ± 0.02) y 9 ($P < 0.001$; Controles: 0.65 ± 0.16 ; AEC10: 1.29 ± 0.08).

Debido a que un número importante de pacientes no pudo completar la etapa 8 de la tarea (EDS), la diferencia entre grupos que se encontró en el número de aciertos durante la etapa 9 (EDR) podría estar relacionado con el puntaje ajustado para las etapas no intentadas debido a fallas. Finalmente, para disociar las deficiencias de los pacientes en el cambio intra y extra dimensional, se realizó un ANOVA mixto para comparar los errores ajustados en las etapas 6 y 8 (IDS y EDS). Este análisis mostró un efecto de interacción significativo grupo X etapa ($F(1, 32) =$

13.43, $P = 0.001$, $P_{FDR} = 0.008$, $\eta_p^2 = 0.29$; Figura 21D), determinado por el peor desempeño de los pacientes únicamente en la etapa de cambio extra dimensional EDS ($P < 0.001$; Controles: 11.29 ± 2.55 , AEC10: 25.70 ± 1.42). La etapa de cambio intradimensional IDS no mostró diferencias entre los grupos ($P = 0.18$; Controles: 0.82 ± 0.15 , AEC10: 2.82 ± 1.47).

El ANOVA mixto realizado con el número promedio de movimientos requeridos para resolver los problemas con distintos niveles de dificultad planteados en la tarea SOC, mostró un efecto de grupo significativo, ya que los pacientes necesitaron más movimientos para dar solución a la tarea ($F(1, 32) = 7.97$, $P = 0.008$, $P_{FDR} = 0.018$, $\eta_p^2 = 0.021$; Controles: 4.52 ± 0.26 , AEC10: 4.99 ± 0.29 ; Figura 21E). No se encontró una interacción significativa entre el grupo y el nivel de dificultad de la tarea ($F(1.96, 62.71) = 1.14$, $P = 0.325$, $\eta_p^2 = 0.03$).

Por otro lado, también se encontró un efecto significativo de grupo ($F(1,32) = 8.33$, $P = 0.007$, $P_{FDR} = 0.021$, $\eta_p^2 = 0.20$; Controles: 1.88 ± 0.09 , AEC10: 1.38 ± 0.11), pero no un efecto de interacción ($F(3, 96) = 1.26$, $P = 0.29$, $\eta_p^2 = 0.03$) cuando se realizó el análisis para la cantidad de problemas resueltos con el mínimo número de movimientos requeridos, lo cual apoyó la conclusión de una deficiente habilidad de planeación entre los pacientes (Figura 21F). Cabe destacar que estos resultados no fueron condicionados por una conducta impulsiva, debido a que no existieron diferencias entre los grupos respecto al tiempo promedio de planeación que se tomaron antes de iniciar los intentos de resolución de la tarea ($F(1, 32) = 3.01$, $P = 0.09$, $P_{FDR} = 0.147$, $\eta_p^2 = 0.08$; Figura 21G).

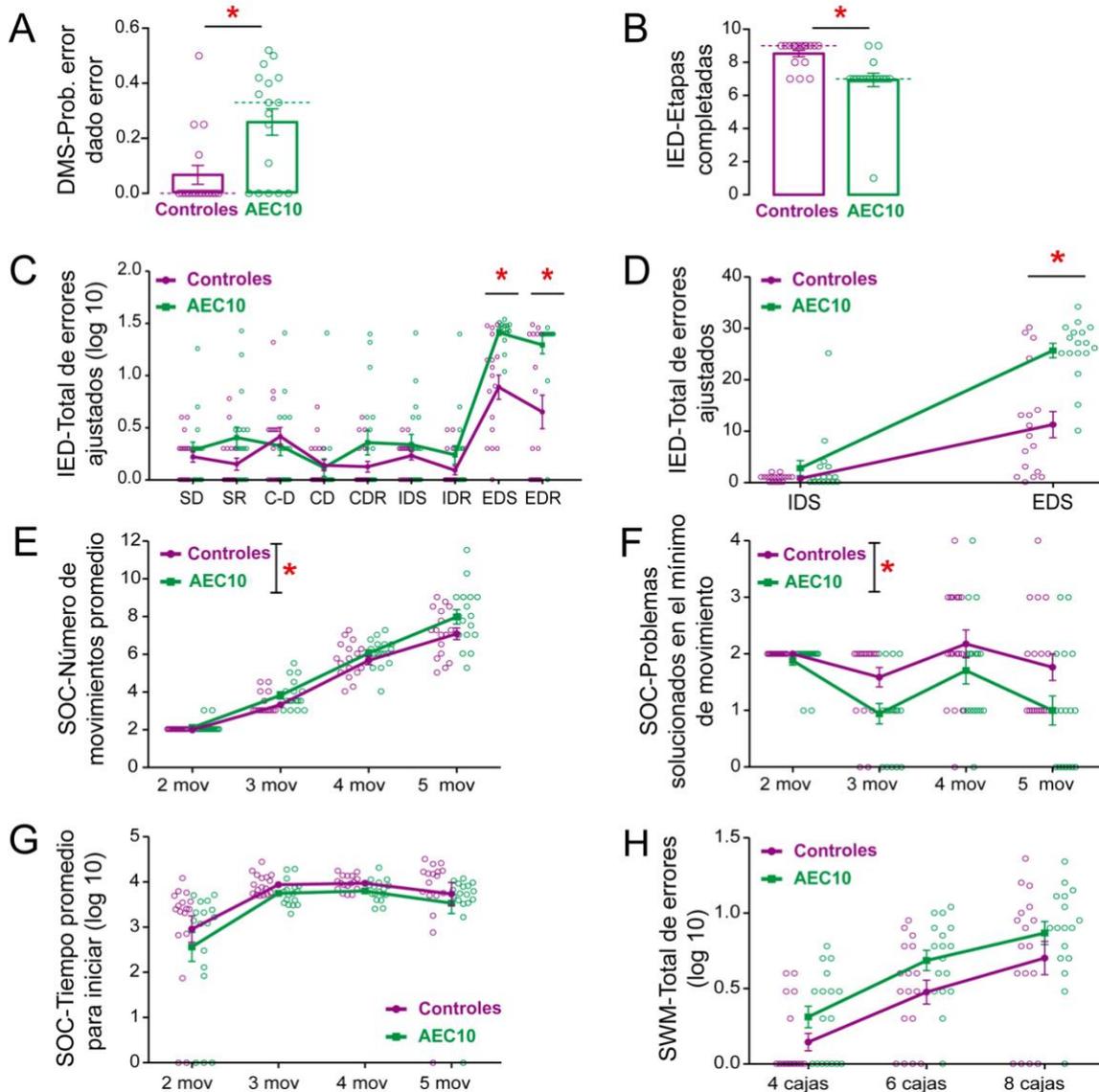
En términos de la memoria de trabajo visoespacial, el ANOVA mixto realizado con el total de errores en los diferentes niveles de dificultad de la tarea SWM (4, 6 y

8 cajas), no mostró efectos significativos de grupo ($F(1, 32) = 3.98, P = 0.054, P_{FDR} = 0.123, \eta_p^2 = 0.11$), ni de interacción ($F(2, 64) = 0.09, P = 0.90, \eta_p^2 = 0.003$); ver Figura 21H.

Finalmente, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con AEC10 y el grupo control en lo que respecta a la fluidez fonológica y semántica (Tabla 4). Todos los análisis realizados con las puntuaciones de fluidez verbal fueron controlados para las puntuaciones de PATA debido a que los pacientes (18.88 ± 1.07) tuvieron una tasa de articulación más lenta ($t(27) = 7.83, P < 0.001, d = 2.94$) que los controles (35.60 ± 1.80).

Figura 21

Desempeño del grupo control y del grupo de pacientes con AEC10 en las pruebas de funciones ejecutivas



Nota. (A) Probabilidad de que ocurra un error cuando el ensayo previo fue incorrecto en la tarea DMS. (B) Número de etapas en la que los participantes consiguieron 6 respuestas correctas consecutivas durante la tarea IED. (C) Número de errores ajustados (logaritmo base 10) en cada etapa de la tarea IED. (D) Número de errores ajustados en las etapas de cambio intra y extra dimensional durante la tarea IED. (E) Número promedio de movimientos requeridos para solucionar

un problema en cada nivel de dificultad de la tarea SOC. (F) Número de problemas resueltos con el mínimo número de movimientos requeridos en cada nivel de dificultad de la tarea SOC. (G) Promedio de milisegundos (logaritmo base 10) tomados para comenzar la solución de un problema en cada nivel de dificultad de la tarea SOC. (H) Número de errores (logaritmo base 10) cometidos en cada nivel de dificultad durante la tarea SWM. Los datos son expresados como media \pm EEM. Las líneas punteadas representan la mediana. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$). SD: Discriminación simple. SR: Inversión Simple. C-D: Discriminación compuesta con elementos separados. CD: Discriminación compuesta con elementos superpuestos. CDR: Inversión de la discriminación compuesta. IDS: Cambio intradimensional. IDR: Inversión del cambio intradimensional. EDS: Cambio extradimensional. EDR: Inversión del cambio extradimensional.

Tabla 4

Comparación del desempeño en la fluidez verbal entre controles y pacientes con AEC10

Tarea de fluidez verbal	Controls		AEC10		Valor $F_{(GDL1, GDLF2)}$	Valor P	η_p^2
	Media±EMM	Mediana(RIQ)	Media±EMM	Mediana(RIQ)			
Semántica							
Palabras correctas	21.00±1.40	20.00(6.00)	15.85±1.41	18.00(8.50)	$F_{(1,26)}=0.09$	0.75	0.004
Número de agrupaciones	3.20±0.45	2.00(3.00)	2.57±0.40	2.00(1.00)	$F_{(1,26)}=1.02$	0.32	0.03
Tamaño promedio de agrupación*	2.81±0.34	2.60(1.50)	2.46±0.28	2.14(1.25)	$F_{(1,27)}>0.001$	0.98	>0.001
Número de saltos	12.20±1.06	12.00(6.00)	9.85±1.17	9.50(8.00)	$F_{(1,26)}=0.08$	0.76	0.003
Fonológico							
Palabras correctas	43.06±1.96	44.00(11.00)	25.71±2.37	22.50(6.00)	$F_{(1,26)}=4.11$	0.05	0.13
Número de agrupaciones	2.26±0.48	3.00(2.00)	1.64±0.30	2.00(1.25)	$F_{(1,26)}=3.06$	0.09	0.10
Tamaño promedio de agrupación*	2.59±0.51	2.25(1.00)	2.41±0.41	2.50(2.13)	$F_{(1,26)}=0.42$	0.52	0.01
Número de saltos	36.80±2.17	38.00(14.00)	19.78±3.03	16.50(8.25)	$F_{(1,27)}=1.77$	0.19	0.06

Nota. *Test de Quade. AEC10 = Ataxia Espinocerebelosa Tipo 10. EMM = Error Estándar de la Media. RIQ = Rango Intercuartil. GDL = Grados de Libertad.

3.2.1.5 Desempeño motor/cognitivo y epilepsia

No existieron diferencias significativas entre los pacientes que reportaron y no reportaron crisis epilépticas en lo que respecta a las puntuaciones de SARA o las puntuaciones de las pruebas cognitivas deficientes; es decir, aquellas puntuaciones en que el grupo de pacientes con AEC10 había tenido peor desempeño respecto al grupo control (Tabla 5).

3.2.1.6 Desempeño motor/cognitivo y características clínicas

Las puntuaciones cognitivas deficientes en los pacientes con AEC10 no mostraron correlaciones significativas con la edad de inicio de la enfermedad, la duración de la enfermedad, las puntuaciones en SARA o las puntuaciones en la escala de depresión (CES-D). Sin embargo, la severidad de la ataxia medida con SARA estuvo significativamente relacionada con la edad de inicio de la enfermedad ($r = 0.51$, $P = 0.047$, $P_{FDR} = 0.047$) y la duración de la enfermedad ($r = 0.67$, $P = 0.003$, $P_{FDR} = 0.006$).

Tabla 5

Comparación de las puntuaciones motoras y cognitivas deficientes entre pacientes con AEC10 que reportaron y no epilepsia

DOMINIOS	Epilepsia (n = 8, 3 mujeres)*		Sin epilepsia (n = 9, 5 mujeres)*		Prueba estadística	Valor P	Tamaño del efecto
	Medio±EEM	Mediana(RIQ)	Media±EMM	Mediana(RIQ)			
Motor							
SARA	15.50±2.18	16.50(6.88)	19.16±2.04	20.00(11.50)	t(15)=-1.22	0.239	d=-0.59
Pata (n=14)	19.14±1.62	21.00(8.00)	18.62±1.52	18.88(7.50)	t(12)=0.23	0.820	d=0.12
Tamizaje							
MoCA	22.50±1.05	22.00(6.00)	21.22±1.32	22.00(6.00)	t(15)=0.74	0.469	d=0.36
MOT-Latencia promedio (s)	2073.31±236.97	1917.30(1005.85)	2044.00±324.27	1741.00(1409.61)	t(15)=0.07	0.944	d=0.03
Memoria visual y visoespacial							
DMS-Total correctas (12 s)	4.62±0.53	5.00(2.75)	4.88±0.96	4.00(5.00)	t(12.31)=-0.24	0.815	d=-0.11
SSP (directo)-Amplitud de span	4.37±0.32	5.00(1.75)	4.22±1.20	4.00(1.50)	t(15)=0.29	0.775	d=-0.14
Memoria verbal (n=14)							
RAVLT-Interferencia retroactiva	0.52±0.11	0.44(0.34)	0.74±0.09	0.63(0.46)	t(12)=-1.49	0.162	d=-0.79
RAVLT-Memoria de reconocimiento	9.00±1.02	9.00(3.00)	11.28±1.39	11.00(6.00)	t(12)=-1.32	0.211	d=-0.70

RAVLT-Falsos negativos (reconocimiento)	3.28±0.86	4.00(3.00)	3.14±1.22	3.00(5.00)	$t(12)=0.09$	0.926	$d=0.05$
RAVLT-Respuestas correctas en la curva de aprendizaje	6.94±0.60	6.80(3.40)	8.22±0.64	8.00(2.40)	$t(12)=-1.45$	0.172	$d=-0.77$
Funciones ejecutivas							
DMS-Prob. de error dado error	0.20±0.06	0.26(0.35)	0.30±0.07	0.40(0.43)	$U=21.00$	0.144	$r=-0.35$
IED-Etapas completadas	7.50±0.32	7.00(1.50)	6.44±0.68	7.00(0.00)	$U=27.00$	0.244	$r=0.28$
IED-Total errores ajustados (etapa 8)	25.25±2.96	28.50(13.25)	26.11±0.87	26.00(3.00)	$t(15)=-0.29$	0.787	$d=-0.13$
IED-Total errores ajustados (etapa 9)	20.00±3.35	25.00(12.00)	25.44±0.44	25.00(0.00)	$U=24.00$	0.083	$r=-0.42$
SOC-Movimientos promedio	4.91±0.17	5.00(0.56)	5.06±0.16	5.25(0.69)	$t(15)=-0.65$	0.525	$d=-0.30$
SOC-Problemas resueltos con el mínimo de movimientos	1.34±0.21	1.12(0.81)	1.41±0.15	1.50(0.75)	$t(15)=-0.28$	0.782	$d=-0.13$

Nota. AEC10 = Ataxia Espinocerebelosa Tipo 10. EMM = Error Estándar de la Media. RIQ = Rango Intercuartil. SARA = Scale for the assessment and rating of ataxia. MoCA = Montreal Cognitive Assessment. MOT = Motor Screening. DMS = Delayed Matching to Sample. SSP = Spatial Span. RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test. IED = Intra Extra Dimensional Set Shift. SOC = Stockings of Cambridge.

3.2.2 Pacientes con infartos cerebelosos crónicos

A continuación se expondrán los resultados del desempeño cognitivo mostrado por los pacientes con infartos cerebelosos crónicos en los dominios de atención y memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual, habilidades lingüísticas, funciones ejecutivas, toma de decisiones y atribución emocional. Además, se detallará y comparará el desempeño de este grupo en pruebas de tamizaje cognitivo, las cuales incluyeron a la prueba MoCA y la escala SCCA.

3.2.2.1 Tamizaje cognitivo

En esta sección se profundizará en el desempeño de los pacientes en la prueba MoCA, contrastando dicho desempeño con los resultados en la escala SCCA. Debe recordarse que la escala SCCA es un instrumento de evaluación neuropsicológico relativamente nuevo, y que es pionero en el esfuerzo por construir instrumentos dirigidos específicamente a poblaciones con afectaciones cerebelosas. Dicho esfuerzo reconoce que la valoración de estos pacientes puede involucrar requerimientos particulares que no son abordados por instrumentos ortodoxos de valoración neuropsicológica, los cuales suelen estar dirigidos a síndromes corticales.

Por las razones anteriores, se consideró de importancia contrastar el desempeño de pacientes con lesiones cerebelosas focales en esta escala, con el desempeño que mostraron en una prueba ampliamente difundida para el tamizaje cognitivo, como es el caso de la prueba MoCA.

3.2.2.1.1 Desempeño cognitivo en las pruebas de tamizaje

Los estadísticos descriptivos de ambas pruebas de tamizaje están detallados en la Figura 22. Respecto a las puntuaciones totales en MoCA y la escala SCCA, los pacientes (MoCA: 25.00/3.25; SCCA-S: 88.18 \pm 2.88) mostraron un peor desempeño que el grupo control (MoCA: 28.00/3.00; SCCA-S: 103.54 \pm 1.80). Además, los pacientes (3.36 \pm 0.57) tuvieron puntuaciones fallidas o reprobatorias en un mayor número de subpruebas que conformaban a la escala SCCA, comparados con el grupo control (1.09 \pm 0.20; Figura 22A).

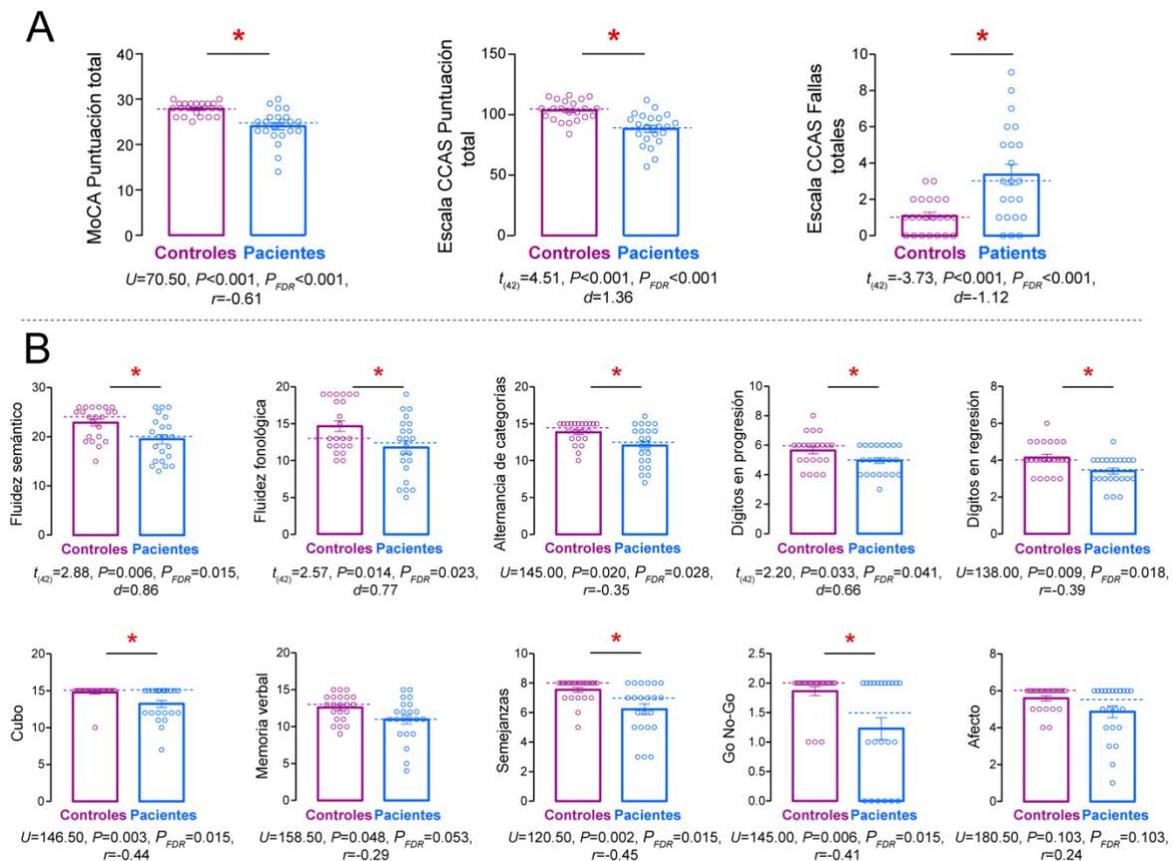
Los análisis individuales en cada una de las subpruebas de la escala SCCA revelaron que los pacientes presentaron desempeño pobre en comparación con los controles en la fluidez semántica (Controles: 22.86 \pm 0.70, Pacientes: 19.50 \pm 0.93) y fonológica (Controles: 14.68 \pm 0.73, Pacientes: 11.77 \pm 0.86), alternancia de categorías (Controles: 14.50/2.00, Pacientes: 12.50/4.50), dígitos en orden directo (Controles: 5.63 \pm 0.23, Pacientes: 4.95 \pm 0.20) e inverso (Controles: 4.00/1.25, Pacientes: 3.50/1.00), dibujo de un cubo en respuesta a una instrucción verbal (Controles: 15.00/0.00, Pacientes: 15.00/3.00), semejanzas (Controles: 8.00/1.00, Pacientes: 7.00/5.00), y la prueba Go no-Go (Controles: 2.00/1.00, Pacientes: 1.50/2.00; Figura 22B).

Al igual que en los pacientes con AEC10, los análisis del total de palabras generados en la subprueba de fluidez verbal fueron controlados con las puntuaciones de la prueba Pata como covariable, debido a que los pacientes (29.11 \pm 7.90) tuvieron una tasa de articulación más lenta ($t(42) = 3.77$, $P = 0.001$, $d = 1.13$) en comparación con los controles (37.31 \pm 1.37). Estos análisis no mostraron

diferencias significativas entre los grupos para la fluidez fonológica, la fluidez semántica o la alternancia de categorías (Figura 23).

Figura 22

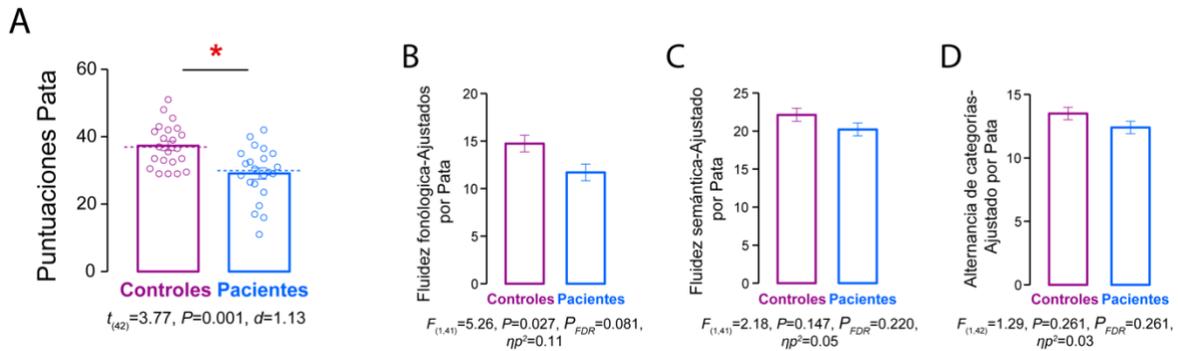
Análisis comparativo del desempeño en la prueba MoCA y la escala SCCA entre voluntarios sanos y pacientes con infartos cerebelosos crónicos



Nota. (A) Puntajes totales crudos y número de subpruebas fallidas en la prueba MoCA y en la escala SCCA. (B) Subpruebas cognitivas incluidas en la escala SCCA. Los datos son expresados como media \pm EEM. Las líneas punteadas representan la mediana. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$). MoCA = Montreal Cognitive Assessment. SCCA = Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo.

Figura 23

Desempeño de controles sanos y pacientes con infartos cerebelosos crónicos en la fluidez verbal controlada por velocidad de articulación



Nota. (A) Prueba Pata, (B) Fluidez fonológica, (C) Fluidez semántica, (D) Alternancia de categorías ajustados por las puntuaciones en Pata. Los datos son expresados como media ± EEM. Las líneas punteadas representan la mediana. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$).

3.2.2.1.2 Indicadores de la precisión diagnóstica en las pruebas de tamizaje cognitivo

El desempeño de los pacientes y su respectivo grupo control está detallado en la Figura 24A-C. Todas las subpruebas de la escala SCCA que mostraron diferencias significativas entre los grupos tuvieron un área bajo la curva ROC mayor a 0.5 (Figura 24D), lo que implica que ambos instrumentos tuvieron una habilidad para discriminar entre pacientes y controles mayor que el azar (fluidez semántica: ABC (EE) = 0.71 (0.07), $P = 0.005$, $P_{FDR} = 0.008$; fluidez fonológica: ABC (EE) = 0.68 (0.08), $P = 0.024$, $P_{FDR} = 0.027$; alternancia de categorías: ABC (EE) = 0.70 (0.07), $P = 0.011$, $P_{FDR} = 0.015$; dígitos en progresión: ABC (EE) = 0.66 (0.07), $P = 0.031$, $P_{FDR} = 0.031$; dígitos en regresión: ABC (EE) = 0.71 (0.07), $P = 0.002$, $P_{FDR} = 0.005$; cubo: ABC (EE) = 0.69 (0.06), $P = 0.001$, $P_{FDR} = 0.004$; semejanzas: ABC

(EE) = 0.75 (0.06), $P < 0.001$, $P_{FDR} = 0.002$; Go No-Go: ABC (EE) = 0.70 (0.06), $P < 0.001$, $P_{FDR} = 0.005$).

Por otro lado, las puntuaciones totales de la prueba MoCA (ABC/EE = 0.85/0.06) y la escala SCCA (ABC/EE = 0.84/0.06) tuvieron áreas bajo la curva ROC significativamente mayores a 0.5 (MoCA: $P < 0.001$; escala SCCA: $P < 0.001$). La comparación de las curvas ROC no mostró diferencias entre el MoCA y la escala SCCA ($P = 0.813$), lo que implicó una precisión similar para ambos instrumentos (Figura 24E). El valor máximo del índice de Youden J indicó que el punto de corte óptimo para la prueba MoCA fue ≤ 25 con un IC de $\leq 23 - \leq 26$, y para la escala SCCA el punto de corte ideal fue con un número de subpruebas fallidas ≤ 3 con un IC de $\leq 1 - \leq 3$. Los puntos de corte calculados con las curvas ROC coincidieron con los puntos de corte originales de ambas pruebas, por lo que se les consideró adecuados para evaluar a esta cohorte de pacientes con infartos cerebelosos crónicos.

Respecto a los diferentes criterios diagnósticos que ofrece la escala SCCA, se encontró una asociación significativa entre la cualidad de poseer un infarto cerebeloso crónico y las posibilidades de diagnóstico de SCCA con esta nueva escala ($\chi^2(3) = 10.57$, $P = 0.014$, V de Cramer = 0.49); particularmente, los pacientes fueron más proclives que los voluntarios sanos ($P = 0.001$, $P_{FDR} = 0.005$) a tener un diagnóstico de definitivo SCCA (Figura 24F) con una razón de verosimilitud por intervalo (IC) de 6.0 (1.51–23.74). Los diagnósticos de “Posible” y “Probable” SCCA tuvieron una razón de verosimilitud (IC) de 0.50 (0.17–1.42) y 0.60 (0.16–2.21), respectivamente. Estos resultados sugieren que ambas etiquetas diagnósticas

(“Posible” y “Probable”) tuvieron una habilidad de discriminación pobre entre pacientes con infartos cerebelosos crónicos y controles sanos.

Tomando en consideración el diagnóstico de ausencia/presencia de alteraciones cognitivas, tanto de la prueba MoCA (puntuación deficiente ≤ 25), como de la escala SCCA (subpruebas fallidas ≥ 3), el número de pacientes clasificados con alteraciones cognitivas fue mayor que el número de voluntarios sanos utilizando ambos instrumentos, MoCA (Pacientes = 15, Controles = 1, $\chi^2=19.25$, $P < 0.001$, Vde Cramer = 0.66) y la escala SCCA (Pacientes = 12, Controles = 2, $\chi^2=10.47$, $P < 0.001$, Vde Cramer = 0.48).

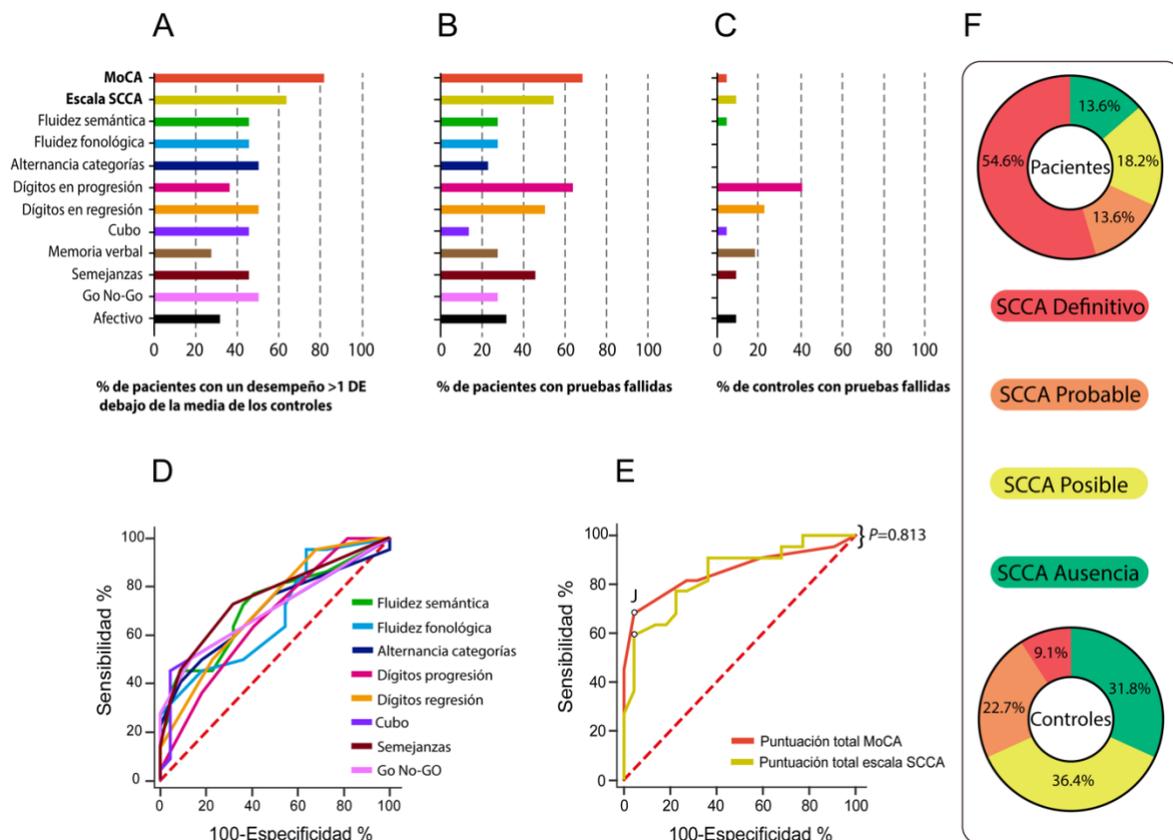
Con la dicotomía de ausencia/presencia de alteraciones cognitivas, los indicadores cuantitativos para el desempeño de la prueba MoCA fueron los siguientes: sensibilidad = 68.18% (IC 45.12–86.13%), especificidad = 95.45% (IC 77.15–99.88%), razón de verosimilitud + = 15.00 (IC 2.16–103.97), razón de verosimilitud - = 0.33 (IC 0.18–0.61), precisión = 81.81% (IC 67.28–91.80%), y odds ratio = 45.00 (IC 4.99–405.15), significativamente diferente de 1 ($P < 0.001$, PFDR = 0.002). Para la escala SCCA los indicadores fueron los siguientes: sensibilidad = 54.54% (IC 32.21–75.61%), especificidad = 90.90% (IC 70.83–98.87%), razón de verosimilitud + = 6.00 (IC 1.51–23.74), razón de verosimilitud - = 0.50 (IC 0.31–0.80), precisión = 72.72% (IC 57.21–85.04%), y odds ratio = 12.00 (IC 2.24–64.28), significativamente diferente de 1 ($P = 0.003$, PFDR = 0.003).

No se encontraron diferencias significativas al comparar ambos instrumentos respecto a la sensibilidad (P -exacta = 0.250) entre los pacientes (MoCA = 68.00%, escala SCCA = 54.54%), y la especificidad (P -exact = 1) entre los controles (MoCA = 95.45%, escala SCCA = 90.90%). Además, la puntuación total de los pacientes

en la prueba MoCA mostró correlaciones significativas con el número de pruebas fallidas ($r = -0.79$, $P < 0.001$) y la puntuación total en la escala SCCA ($r = 0.76$, $P < 0.001$).

Figura 24

Indicadores del desempeño en la prueba MoCA y la escala SCCA



Nota. Porcentaje de pacientes con un desempeño deficiente en MoCA y en cada una de las subpruebas de la escala SCCA comparados con (A) el desempeño del grupo control (considerando como deficiente un desempeño por debajo de una desviación estándar de la media del grupo control), y (B) los puntos de corte de cada instrumento y las subpruebas de la escala SCCA. (C) Porcentaje de controles con puntuaciones fallidas en la prueba MoCA y en cada una de las subpruebas de la escala SCCA. (D) Curvas ROC distinguiendo entre el grupo control y el grupo de pacientes con

infartos cerebelosos crónicos, utilizando cada una de las subpruebas de la escala SCCA cuyas puntuaciones crudas mostraron diferencias entre los grupos. (E) Comparaciones de las curvas ROC utilizando las puntuaciones de la prueba MoCA y la escala SCCA. Las curvas ROC grafican la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) en función de la tasa de falsos positivos (100-especificidad). La línea roja punteada representa un área bajo la curva de 0.5. El punto “J” representa el índice de Youden; es decir, el punto con la combinación más alta de sensibilidad y especificidad. (F) Porcentaje de pacientes y controles con el diagnóstico de “Definido”, “Probable”, “Posible” y “Ausencia” de SCCA derivado de la escala SCCA. MoCA = Montreal Cognitive Assessment. SCCA = Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo.

3.2.2.2 Atención y memoria de trabajo

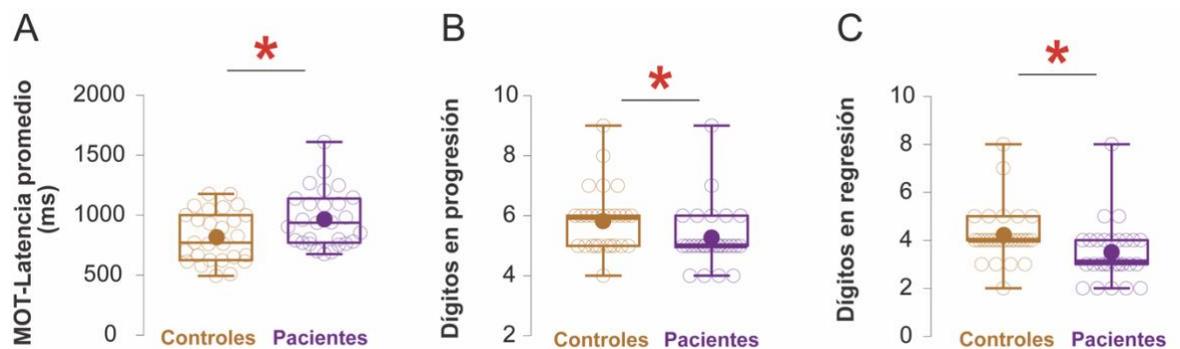
En el tamizaje motor (MOT) se encontró que los pacientes tuvieron un número de errores similar a los controles ($U = 352.00$, $P = 0.667$, $P_{FDR} = 0.667$, $r = -0.05$; Figura 25A), lo que apunta a una capacidad conservada para seguir instrucciones básicas e interactuar con una pantalla táctil; sin embargo, la latencia de respuestas de los pacientes fue significativamente más baja que los controles, lo que podría ser explicado por las alteraciones sensoriomotoras que suelen acompañar a las lesiones cerebelosas (Controles: 770.80/375.10 ms, Pacientes: 937.90/368.40 ms; $U = 234.00$, $P = 0.024$, $P_{FDR} = 0.040$, $r = -0.31$).

La amplitud de la memoria verbal a corto plazo medida con la prueba de dígitos en orden directo, se mostró reducida en los pacientes respecto a los controles (Controles: 6.00/1.00, Pacientes: 5.00/1.00; $U = 230.50$, $P = 0.012$, $P_{FDR} = 0.028$, $r = -0.34$; Figura 25B); sin embargo, los grupos no mostraron diferencia en su desempeño en la modalidad visoespacial medida con la prueba SSP en orden directo ($t(52) = 0.68$, $P = 0.500$, $P_{FDR} = 0.554$, $d = 1.77$).

De forma similar, la memoria de trabajo de los pacientes solo estuvo afectada en la modalidad verbal medida con la prueba de dígitos en orden inverso (Controles: 4.00/1.00, Pacientes: 3.00/1.00; $U = 216.50$, $P = 0.007$, $P_{FDR} = 0.028$, $r = -0.37$; Figura 25C). En contraste, los pacientes resultaron indemnes en el desempeño de la memoria visoespacial de trabajo durante la tarea SSP en orden inverso ($t(42) = 0.80$, $P = 0.425$, $P_{FDR} = 0.531$, $d = 0.24$).

Figura 25

Desempeño de controles y pacientes con infartos cerebelosos crónicos en las pruebas de atención y memoria de trabajo



Nota. (A) Motor Screening (MOT), (B) Dígitos en progresión, y (C) Dígitos en regresión. El punto dentro de la caja representa la media. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$).

Las deficiencias que mostraron los pacientes en la prueba PASAT, reflejadas en un menor número de respuesta correctas tanto en el intervalo interestímulo de 3 s (Controles: 48.04 ± 2.14 , Pacientes: 39.18 ± 3.18) como en el de 2 s (Controles: 41.59 ± 1.96 , Pacientes: 30.45 ± 2.69 ; Efecto de Grupo: $F(1,42) = 8.35$, $P = 0.006$, $P_{FDR} = 0.028$, $\eta_p^2 = 0.16$; Figura 26A), corroboraron las alteraciones en la memoria de trabajo observadas en la prueba de dígitos en orden inverso.

Para ahondar en dichas deficiencias, se analizó la proporción de pares de respuestas correctas consecutivas dadas por ambos grupos (díadas), y se encontró que el número de díadas correctas producido por los pacientes durante el ensayo con un intervalo interestímulo de 2 segundos (0.53 ± 0.05), fue significativamente menor ($F(1,42) = 6.68$, $P = 0.013$, $P_{FDR} = 0.028$, $\eta_p^2 = 0.14$) al de los controles (0.73 ± 0.03 ; Figura 26B). El número de díadas producidas puede interpretarse como el grado en que los procesos de la memoria de trabajo se utilizan, de manera que los pacientes parecen tener una menor capacidad para mantener información auditivo-verbal en contextos muy demandantes.

Adicionalmente, se analizó el porcentaje de respuestas correctas que siguieron a una omisión, ya que esto es una medida directa del uso de una estrategia compensatoria que le quita carga a la memoria de trabajo para obtener una puntuación mayor en el PASAT. Los resultados indicaron que los pacientes tendieron a ignorar algunos ítems para agrupar la información en porciones más asequibles (y evitar desempeñar muchas tareas cognitivas simultáneamente). El mayor número de agrupaciones o chunks realizadas por los pacientes (0.27 ± 0.03), en comparación con los controles (0.13 ± 0.02), sugiere que los pacientes no se desempeñaron de acuerdo a la instrucción original de la tarea e intentaron compensar con esta estrategia de “chunking” que redujera la carga a la memoria de trabajo ($F(1,42) = 6.57$, $P = 0.014$, $P_{FDR} = 0.028$, $\eta_p^2 = 0.14$; Figura 26C).

Finalmente, cabe destacar que el análisis de la proporción de respuestas correctas tardías mostró un efecto de interacción significativo entre la velocidad de presentación de los estímulos (2 o 3 segundos) y el grupo ($F(1,42) = 4.98$, $P = 0.031$, $P_{FDR} = 0.044$, $\eta_p^2 = 0.10$; Figura 26D), determinado por un mayor número de

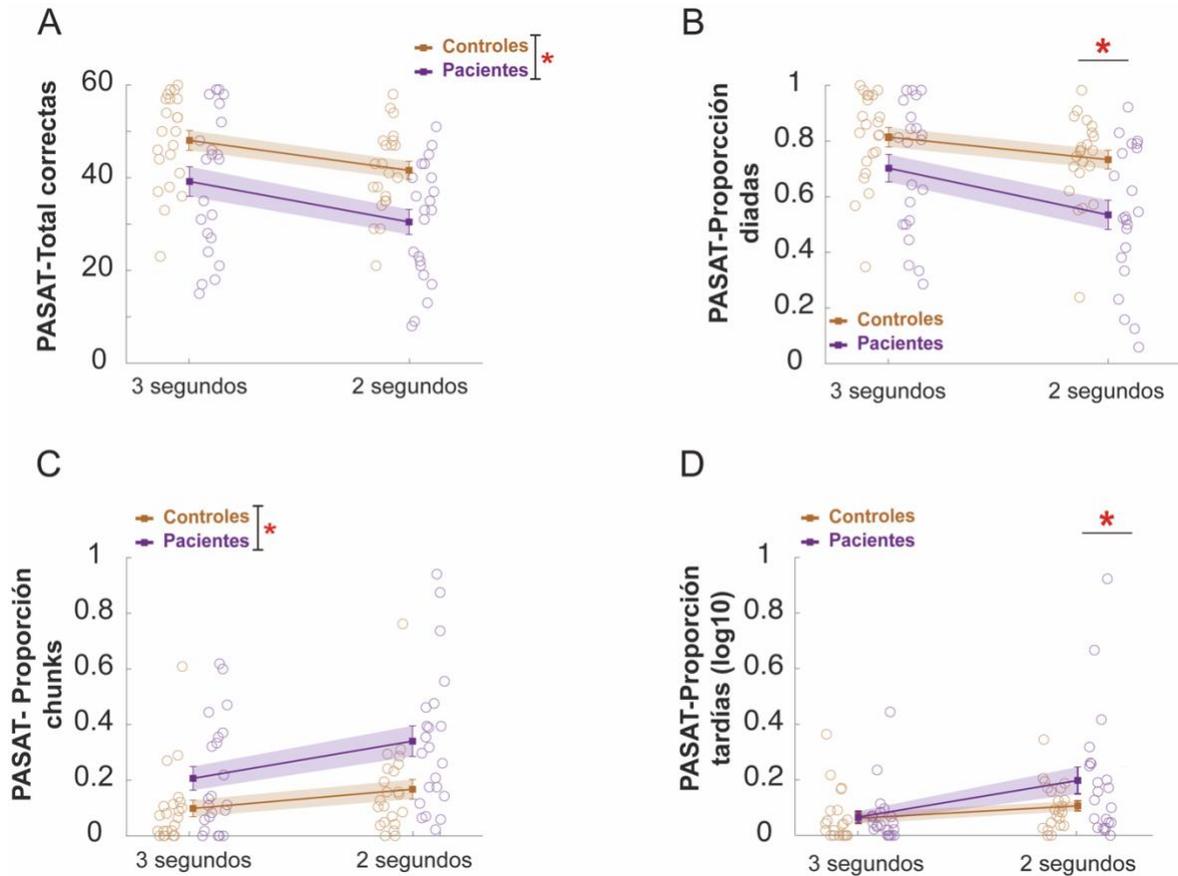
respuestas tardías generado por los pacientes (0.03 ± 0.01) en comparación con los controles (0.02 ± 0.01), durante la condición de 3 segundos.

3.2.2.3 Memoria visual

No se encontraron diferencias entre el desempeño de los pacientes y el de los controles en ninguna de las variables derivadas de la prueba PAL, incluyendo el efecto de grupo en el total de errores ajustados ($F(1,42) = 1.23, P = 0.274, \eta_p^2 = 0.02$), el número de aciertos al primer intento ($t(42) = 0.42, P = 0.671, d = 0.13$), el promedio de errores para completar un nivel de dificultad exitosamente ($U = 230.00, P = 0.773, r = -0.04$), y el número de niveles de dificultad completados con éxito ($U = 210.50, P = 0.292, r = -0.15$).

Figura 26

Desempeño de controles y pacientes con infartos cerebelosos crónicos en la prueba PASAT.



Nota. (A) Total de respuestas correctas. (B) Proporción de respuestas correctas que corresponden a didadas. (C) Proporción de respuestas correctas que corresponden a chunks. (D) Proporción de respuestas correctas que fueron emitidas de forma tardía. Las barras y sombras representan el error estándar de la media (EEM). * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$). Las puntuaciones señaladas con “log 10” fueron transformadas con el logaritmos base 10 para corregir el sesgo de sus distribuciones.

3.2.2.4 Memoria verbal

Los pacientes mostraron un desempeño adecuado en la prueba RAVLT. Por ejemplo, en la Figura 27A se puede observar que la curva de aprendizaje fue igualmente eficiente en pacientes y controles ($F(1,42) = 8.35$, $P = 0.006$, $P_{FDR} = 0.028$, $\eta_p^2 = 0.16$). El resto de las medidas no mostraron diferencias entre los grupos (tasa de aprendizaje: $t(51) = 0.35$, $P = 0.726$, $P_{FDR} = 0.829$, $d = 0.09$; tasa de olvido: $U = 281.00$, $P = 0.293$, $P_{FDR} = 0.492$, $r = -0.14$; interferencia proactiva: $U = 294.00$, $P = 0.010$, $P_{FDR} = 0.492$, $r = -0.35$; falsos negativos: $U = 322.00$, $P = 0.577$, $P_{FDR} = 0.769$, $r = -0.07$).

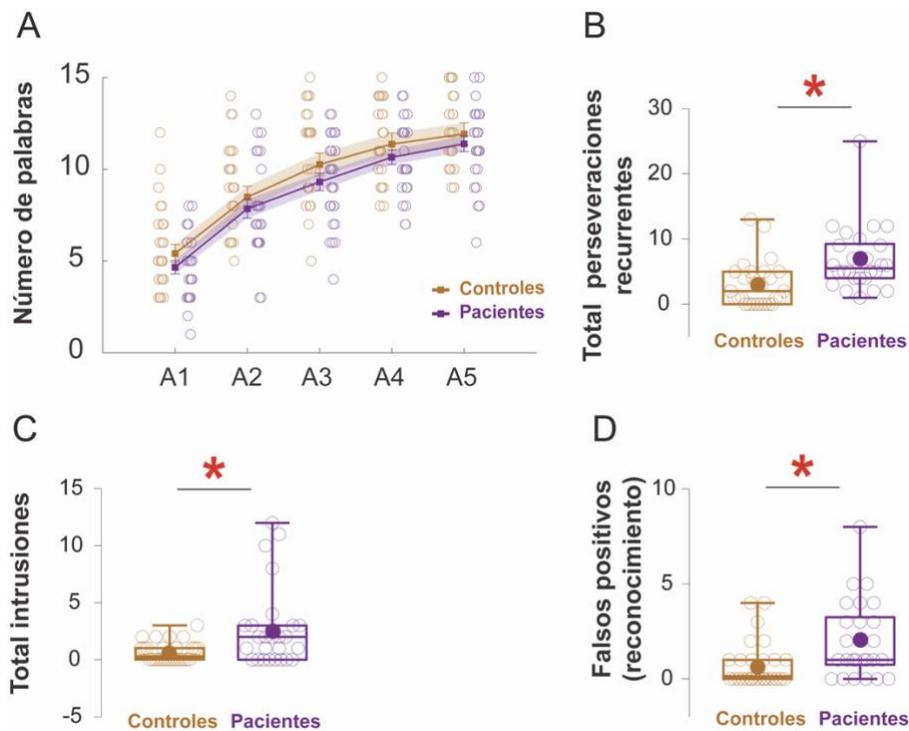
Sin embargo, el número de perseveraciones recurrentes que generaron los pacientes en esta tarea (5.50/5.25) fue mayor en comparación con los controles (2.00/5.00; $U = 153.50$, $P < 0.001$, $P_{FDR} < 0.001$, $r = -0.49$; Figura 27B). El mismo efecto se describió en el número de intrusiones (Controles: 0.00/1, Pacientes: 2.00/3.00; $U = 213.00$, $P = 0.019$, $P_{FDR} = 0.025$, $r = -0.32$; Figura 27C). De igual forma, antes de corregir con FDR el valor P , el desempeño en la memoria de reconocimiento de los pacientes (12.50/3.25) fue significativamente menor ($U = 222.00$, $P = 0.019$, $P_{FDR} = 0.076$, $r = -0.32$) al de los controles (14/3.25). Aunque esta diferencia en la memoria de reconocimiento no sobrevivió la corrección estadística, la razón de esta tendencia se mantuvo significativa debido a que los pacientes (1.00/2.50) generaron un mayor número de falsos positivos en comparación con los controles (0.00/1.00) durante la fase de memoria de reconocimiento ($U = 200.50$, $P = 0.005$, $P_{FDR} = 0.040$, $r = -0.39$; Figura 27D).

Los resultados en la prueba RAVLT-S sugieren una alteración en los procesos de monitoreo o auto supervisión, sin que ello afecte de forma directa en

los procesos de codificación, almacenamiento o evocación de información auditiva verbal.

Figura 27

Desempeño de controles y pacientes con infartos cerebelosos crónicos en la prueba RAVLT-S



Nota. (A) Número de palabras correctas recordadas durante cada ensayo de codificación (A1 a A5). (B). Total de perseveraciones recurrentes ocurridas durante los ensayos de codificación y evocación inmediata, de interferencia y demorada. (C) Total de intrusiones ocurridas durante los ensayos de codificación y evocación inmediata, de interferencia y demorada. (D) Reconocimiento espurio de información no familiar. El punto dentro de la caja representa la media. Las barras y sombras representan el error estándar de la media (EEM). * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$).

3.2.2.5 Habilidades lingüísticas

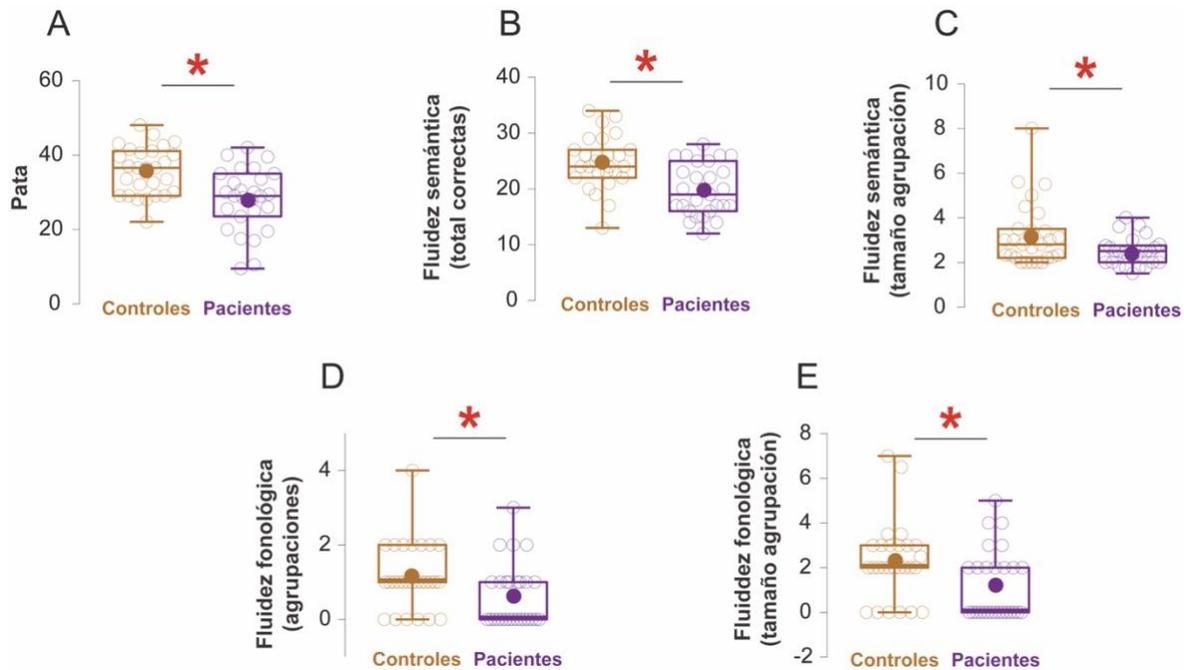
Debido a que la velocidad de articulación de los pacientes (28.11 ± 1.62) fue menor a la de los controles (35.74 ± 1.24 ; $t(52) = -3.74$; $P < 0.001$, $d = -1.02$), se utilizaron las puntuaciones de Pata como covariables en los análisis de fluidez verbal (Figura 28A).

En lo que respecta a la fluidez semántica, los pacientes (19.85 ± 0.89) generaron una menor cantidad de palabras correctas, respecto a los controles (24.78 ± 0.91 ; $F(1,51) = 7.90$, $P = 0.007$, $P_{FDR} < 0.001$, $\eta^2 = 0.13$; Figura 28B); además, aunque no existieron diferencias entre pacientes y controles respecto al número de agrupaciones semánticas ($F(1,51) = 0.649$, $P = 0.424$, $P_{FDR} = 0.530$, $\eta_p^2 = 0.01$), el tamaño promedio de las agrupaciones fue menor en los pacientes (2.47 ± 0.12) respecto a los controles (3.22 ± 0.27 ; $F(1,51) = 7.62$, $P = 0.008$, $P_{FDR} = 0.026$, $\eta_p^2 = 0.13$; Figura 28C). Finalmente, el número de saltos entre agrupaciones semánticas no mostró diferencia entre los grupos ($F(1,51) < 0.001$, $P = 0.993$, $P_{FDR} = 0.993$, $\eta_p^2 < 0.001$).

En cuanto a la fluidez fonológica, los pacientes mostraron afectaciones en el número de agrupaciones generadas (Controles: 1.14 ± 0.17 , Pacientes: 0.62 ± 0.16 ; $F(1,51) = 6.44$, $P = 0.014$, $P_{FDR} < 0.035$, $\eta_p^2 = .11$; Figura 28D), y en el tamaño promedio de las agrupaciones fonológicas (Controles: 3.23 ± 0.28 , Pacientes: 2.47 ± 0.12 ; $F(1,51) = 7.63$, $P = 0.008$, $P_{FDR} < 0.001$, $\eta_p^2 = .13$; Figura 28E). No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al total de palabras generadas ($F(1,51) = 2.15$, $P = 0.149$, $P_{FDR} = 0.212$, $\eta_p^2 = 0.04$), ni el número de saltos entre agrupaciones fonológicas ($F(1,51) < 0.001$, $P = 0.993$, $P_{FDR} = 0.993$, $\eta_p^2 < 0.001$).

Figura 28

Desempeño de controles y pacientes con infartos cerebelosos crónicos en las pruebas de fluidez semántica y fonológica



Nota. (A) Velocidad de articulación medida por la prueba Pata. (B) Total de palabras correctas generadas en la fluidez verbal semántica. (C) Tamaño promedio de las agrupaciones semánticas. (D) Número de agrupaciones fonológicas. (E) Tamaño promedio de las agrupaciones fonológicas. El punto dentro de la caja representa la media. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$).

3.2.2.6 Toma de decisiones

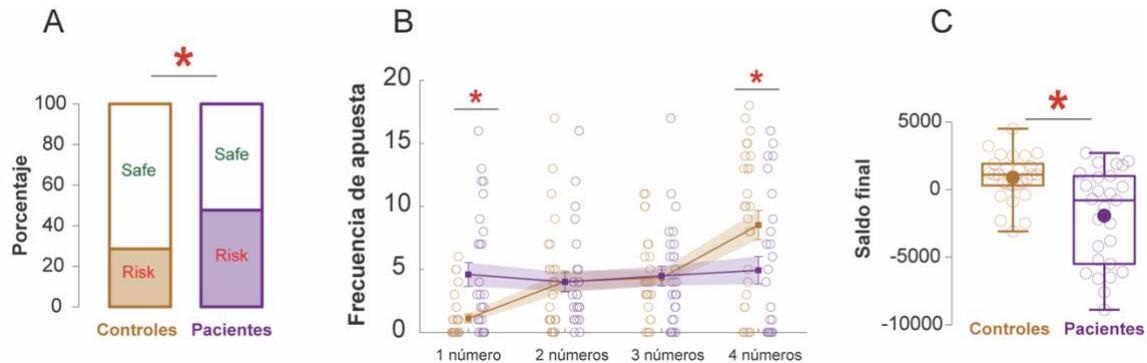
En la tarea CGT, los pacientes demostraron ser capaces de identificar adecuadamente contextos de riesgo (Calidad de la apuesta: $F(1,52) = 0.665$, $P = 0.418$, $\eta_p^2 = 0.01$), mostrando preferencia por los contextos seguros en la toma de decisión. El ajuste al riesgo fue adecuado ($F(1,50) = 0.782$, $P = 0.381$, $\eta_p^2 = 0.01$), y no se mostraron impulsivos (Tamaño de la apuesta en ascendente y descendente: $F(1,51) = 0.335$, $P = 0.566$, $\eta_p^2 < 0.001$).

Cabe resaltar que en la tarea CGT, los contextos de riesgo nunca fueron asociados a recompensas. En contraste, en la tarea GDT, los contextos de riesgo fueron asociados a infrecuentes recompensas altas, seguidas de castigos significativos y frecuentes. En estos casos, a pesar de que los pacientes habían demostrado ser capaces de evadir el riesgo, su toma de decisión se vio severamente afectada mostrando ahora una preferencia poco adaptativa por el riesgo ante una promesa muy débil de tener una recompensa muy grande. Los controles eligieron apuestas consideradas de riesgo en el 28.6% de los ensayos; mientras que los pacientes lo hicieron el 47.7% de las veces ($\chi^2(1) = 37.04$, $P < 0.001$, $P_{FDR} < 0.001$ V de Cramer = 0.20; Figura 29A).

De forma particular, se encontró un efecto de interacción significativo entre la elección de apuesta y el grupo ($F(2.16,112.70) = 5.01$, $P = 0.007$, $P_{FDR} < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.09$; Figura 29B). El análisis de los efectos simples demostró que los pacientes (0.56 ± 0.08) tuvieron una preferencia ($P = 0.001$) por apostar a la elección más riesgosa (1 número) en comparación con los controles (0.21 ± 0.05), que prefirieron la opción más segura (4 números) un mayor número de ocasiones (Controles: 0.081 ± 0.08 , Pacientes: 0.52 ± 0.09 ; $P = 0.028$). El estilo de apuesta con preferencia al riesgo mostrado por los pacientes ocasionó que terminaran el juego con una deuda promedio (-2014.81 ± 673.18), mientras que los controles lo hicieron con un saldo positivo promedio (870.37 ± 33.53) significativamente mayor ($t(52) = 3.84$, $P < 0.001$, $P_{FDR} < 0.001$, $d = 1.04$; Figura 29C).

Figura 29

Desempeño de controles y pacientes con infartos cerebelosos crónicos en la prueba Game of Dice Task (GDT)



Nota. (A) Porcentaje de ensayos en que los participantes prefirieron hacer apuestas seguras (3 y 4 números) y riesgosas (1 y 2 números). (B) Frecuencia en que se seleccionó cada opción de apuesta. (C) Saldo final con el que los participantes terminaron la tarea. Las barras y sombras representan el error estándar de la media (EEM). El punto dentro de la caja representa la media. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$).

3.2.2.7 Funciones ejecutivas

El efecto de interferencia Stroop se analizó contrastando entre los grupos el número de errores cometidos en las condiciones congruentes e incongruentes de la tarea MTT, lo cual arrojó nulas diferencias estadísticamente significativas en la interacción grupo x condición ($F(1,42) = 0.82$, $P = 0.369$, $\eta_p^2 = 0.36$) y en el efecto de grupo ($F(1,42) = 3.86$, $P = 0.056$, $P_{FDR} = 0.072$, $\eta_p^2 = 0.08$).

En la tarea IED los pacientes (9.00/2.00) completaron un menor número de etapas en comparación con los controles (9.00/0.00; $U = 239.00$, $P = 0.004$, $P_{FDR} = 0.018$, $r = -0.40$; Figura 24A). Al analizar el número de errores ajustados, fue llamativo que los pacientes cometieron un mayor número de errores en comparación

con los controles ($F(3.43,178.54) = 2.86, P = 0.032, P_{FDR} = 0.048, \eta_p^2 = 0.05$) en las etapas correspondientes al aprendizaje inverso (Etapa 5 CDR: $P = 0.029$; Etapa 7 IDR: $P = 0.046$; Etapa 9 EDR: $P = 0.005$), pero no en las etapas asociadas a la flexibilidad cognitiva (Etapa 6 IDS y Etapa 8 EDS; Figura 24B).

Respecto a la planeación, los pacientes (0.62 ± 0.02) requirieron un número significativamente mayor de movimientos ($F(1,52) = 8.50, P = 0.005, P_{FDR} = 0.018, \eta_p^2 = 0.14$; Figura 24C) en comparación con los controles (0.58 ± 0.02) para solucionar los problemas planteados en los 4 niveles de dificultad de la tarea SOC. De igual forma, los controles (2.16 ± 0.07) fueron capaces de resolver un número significativamente mayor de problemas ($F(1,52) = 8.20, P = 0.006, P_{FDR} = 0.018, \eta_p^2 = 0.13$) que los pacientes (1.78 ± 0.07) con el número mínimo de movimientos requeridos (Figura 24D).

A pesar de que los pacientes tuvieron una planeación poco eficiente, no dieron señales de un comportamiento impulsivo ya que pasaron el mismo tiempo que los controles tratando de encontrar una estrategia de solución adecuada, tal como fue medido por el tiempo promedio para iniciar la solución de problemas (Efecto de Grupo: $F(1,52) = 0.86, P = 0.357, P_{FDR} = 0.357, \eta_p^2 = 0.01$).

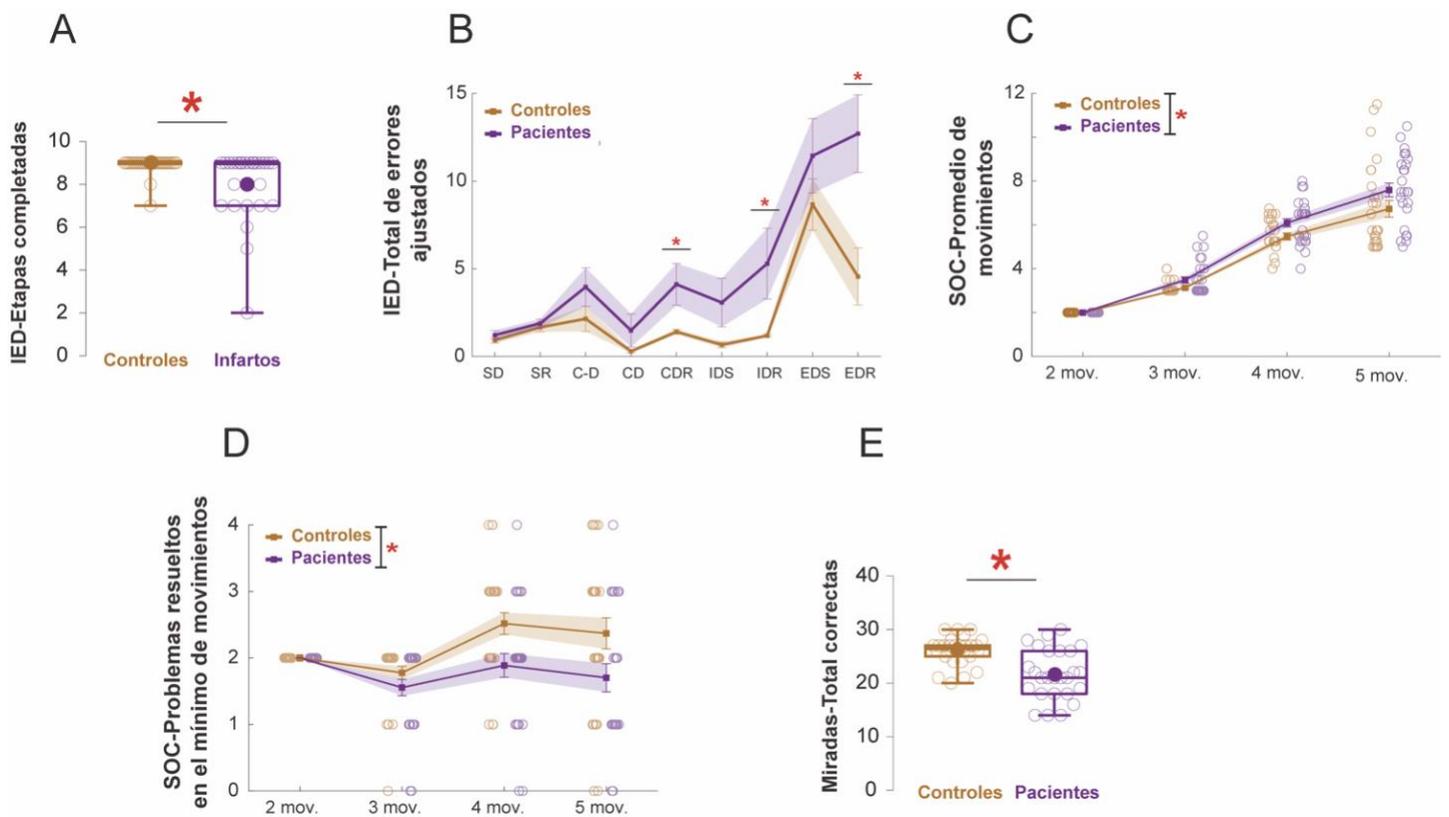
Finalmente, ambos grupos mostraron un desempeño similar en la capacidad de multitarea, la cual se analizó contrastando entre los grupos el número de errores cometidos en las condiciones de requerimientos simples y múltiples de la tarea MTT (Efecto de Interacción condición x Grupo: $F(1,42) = 2.80, P = 0.102, P_{FDR} = 0.247, \eta_p^2 = 0.06$).

3.2.2.8 Atribución emocional

En la tarea de “Leer la mente en los ojos”, los pacientes (21.65 ± 0.91) tuvieron un peor desempeño respecto a los controles (26.07 ± 0.51), el cual se manifestó en un número significativamente menor de aciertos ($t(39.52) = 4.21, P < 0.001, d = 1.16$; Figura 30E).

Figura 30

Desempeño de controles y pacientes con infartos cerebelosos crónicos en las pruebas de funciones ejecutivas y atribución emocional



Nota. (A) Número de etapas completadas en la prueba IED. (B) Total de errores ajustados en cada una de las nueve etapas de la prueba IED. (C) Promedio de movimientos necesarios para resolver los problemas planteados en cada nivel de dificultad de la prueba SOC. (D) Número de problemas

resueltos en el mínimo de movimientos requeridos durante cada nivel de dificultad de la prueba SOC. (E) Total de aciertos en la prueba “Leer la mente en los ojos”. Las barras y sombras representan el error estándar de la media (EEM). El punto dentro de la caja representa la media. * $P < 0.05$ tras corrección FDR ($q = 0.05$). IED = Intra Extra Dimensional Set Shift. SOC = Stocking of Cambridge.

3.2.2.9 Análisis de componentes principales

Se realizó un ACP con las puntuaciones derivadas de las diferentes pruebas incluidas en la batería neuropsicológica aplicada a los pacientes con infartos cerebelosos crónicos. Lo anterior se realizó debido a la gran cantidad de mediciones derivadas de esta batería.

El ACP se realizó sólo en aquellas pruebas que mostraron potencial para ser factorizadas, lo cual se determinó por una puntuación en el índice de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) mayor a 0.5. En todas las pruebas incluidas se produjo una solución ortogonal de 2 componentes, con excepción de la prueba IED que produjo una solución de 3 componentes. La varianza total explicada por dichos componentes se enlista a continuación: 93.83% en PASAT, 81.75% en PAL, 67.80% en fluidez verbal, 81.80% en SOC, 55.86% en CGT, 78.04% en IED y 95.93% en MTT. La figura 25 muestra con un asterisco las mediciones que tuvieron la carga más alta (> 0.40) en cada componente. Los componentes de cada prueba fueron interpretados de acuerdo a su significado cognitivo, como se enlista a continuación, junto con el porcentaje de varianza explicado por cada uno (Figura 31).

El PASAT estuvo conformado por un componente de memoria de trabajo (76.22%) y otro de velocidad de procesamiento (17.61%). La prueba PAL incluyó un componente de desempeño mnésico general (65.42%), y otro componente que

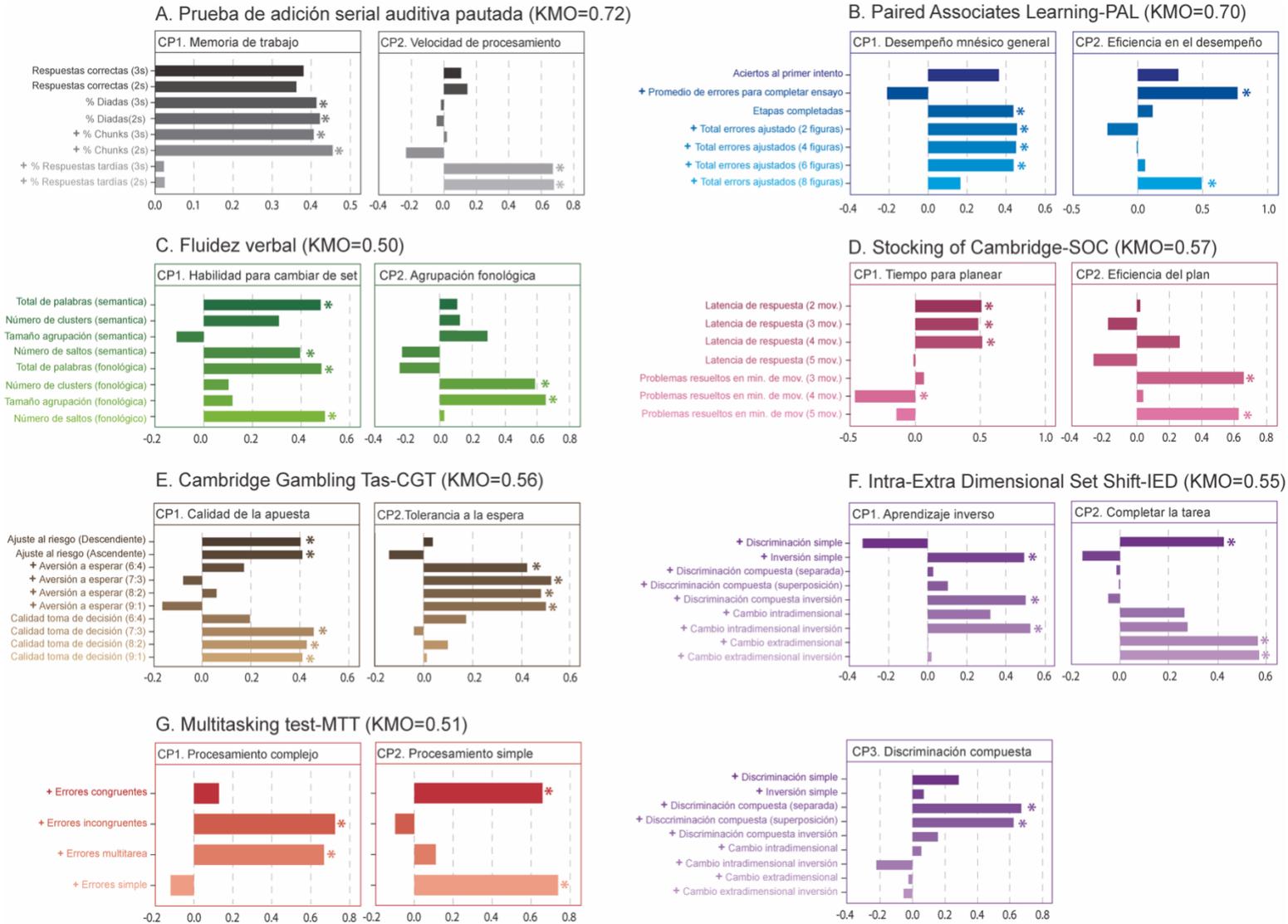
reflejaba la eficacia en los requerimientos mnésicos más demandantes de la prueba (16.33%). En la fluidez verbal se produjo un componente interpretado como la habilidad para desengancharse de categorías semánticas y fonológicas, y brincar a nuevas categorías (44.87%) como una estrategia para agilizar la producción de un mayor número de palabras. Además, se generó un componente específico para la producción de palabras en clústers fonológicos (22.93%).

La prueba SOC incluyó un componente relacionado al tiempo requerido para generar una estrategia de solución antes de ejecutar un plan (30.92%), y otro componente asociado a la eficacia del plan ideado (24.94%). En el caso de la prueba CGT, se aisló un componente asociado a la calidad de la toma de decisión (46.15%), y uno relacionado a la tolerancia para dar una respuesta; es decir, no mostrar aversión a la espera (27.56%).

En cuanto a la prueba IED, los tres componentes generados incluyeron al aprendizaje inverso (45.79%), la habilidad para completar la tarea hasta la última etapa (21.01%), y la capacidad de ejecutar adecuadamente los ensayos que incluían una discriminación compuesta de los estímulos (11.25%). Finalmente, en MTT se generó un componente de procesamiento de información compleja con efecto Stroop y multitarea (61.37%), y otro de información simple (34.55%).

Figura 31

Cargas de los componentes derivados del ACP



Nota. *Puntuaciones que cargaron más alto (> 0.40) en cada componente. Las puntuaciones que fueron invertidas para facilitar su interpretación están marcadas con una +

3.3 Bases neurales de las alteraciones cognitivas

A continuación, se presentan los análisis de asociación entre las deficiencias cognitivas en los pacientes con AEC10 y el grosor cortical cerebral/cerebeloso. También se reportan los análisis de mapeo síntoma-lesión realizados en el grupo de pacientes con infartos cerebelosos.

3.3.1 Pacientes con AEC10

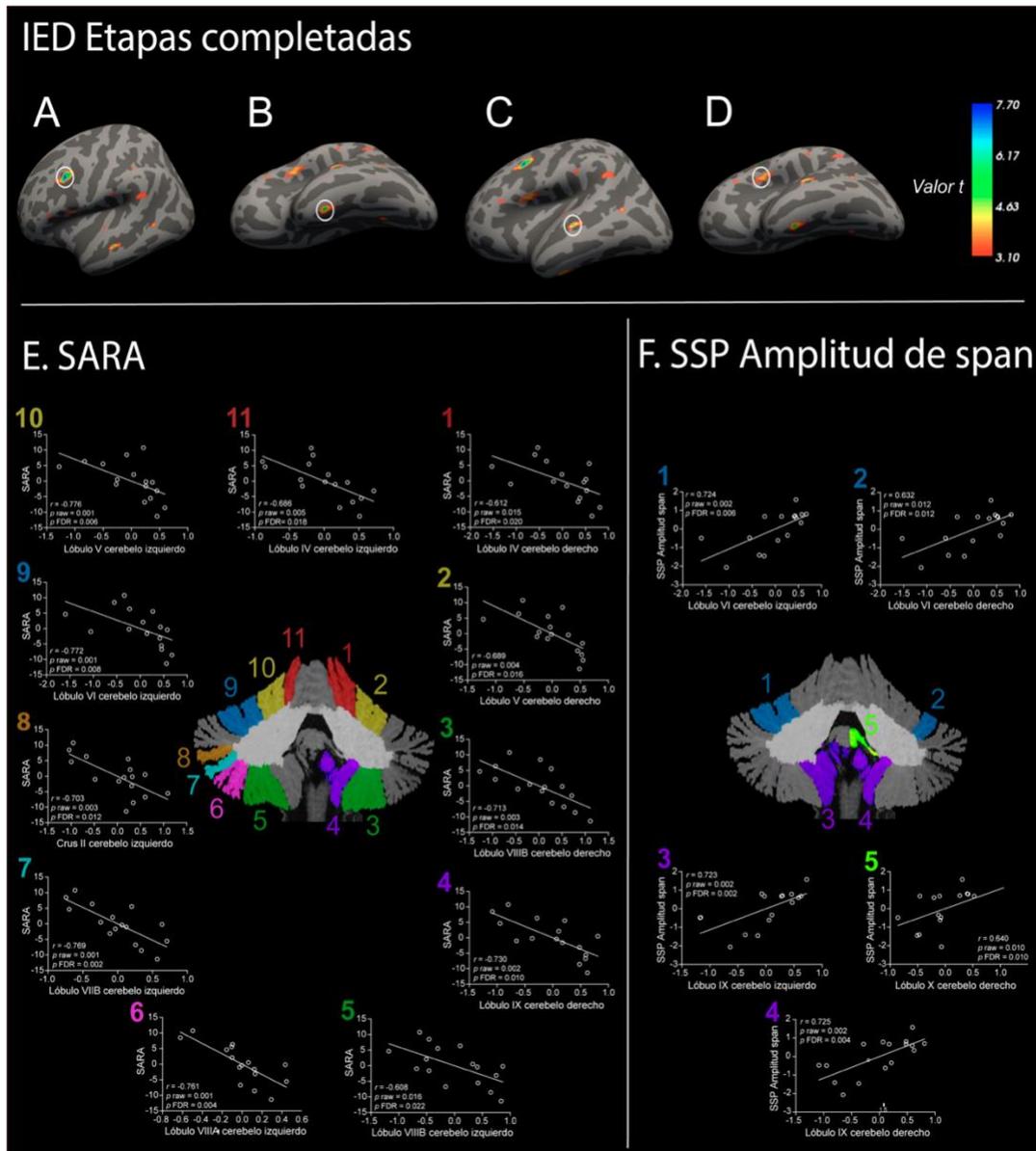
Los análisis de grosor cortical se desarrollaron para determinar si las alteraciones cognitivas en los pacientes con AEC10 podían ser explicadas por un deterioro específico en regiones circunscritas del cerebelo que se han asociado previamente a ciertos procesos cognitivos en la topografía funcional del cerebelo humano. Como una explicación alternativa a estas deficiencias, también se exploraron las asociaciones entre el deterioro cognitivo y el grosor cortical cerebral.

Los resultados mostraron relaciones positivas significativas entre el número de etapas completadas en la tarea IED y el grosor cortical en los giros izquierdos frontal medio caudal, temporal inferior, temporal medio, opercular y cingulado (Figura 32A-D). El grosor cortical de algunas regiones adicionales también se encontraron asociadas a esta puntuación cognitiva (Tabla 6).

Respecto a los lóbulos cerebelosos, se encontró una correlación significativa positiva entre la amplitud del span de memoria visoespacial (SSP-directo) y el grosor cortical de los lóbulos cerebelosos bilaterales VI, IX, y el lóbulo derecho X (Figura 32E). Las puntuaciones en SARA mostraron una correlación significativa negativa con el grosor cortical de múltiples lóbulos cerebelosos, como se muestra en la Figura 32F.

Figura 32

Regiones cerebrales que mostraron relaciones significativas (después de correcciones FDR) entre el grosor cortical y el número de etapas completadas en la tarea IED.



Nota. (A) Giro frontal medio caudal izquierdo. (B) Giro temporal inferior izquierdo. (C) Giro temporal medio izquierdo. (D) Giro opercular. El panel inferior muestra los lóbulos cerebelosos con correlaciones significativas (después de correcciones FDR) del grosor cortical con (E) Puntuaciones en SARA y (F) Amplitud del span mnésico-atencional visoespacial en la tarea SSP directo. Los ejes

X y Y en los diagramas de dispersión están expresados como residuales debido a que las correlaciones parciales fueron ajustadas con la edad como covariable.

Tabla 6

Regiones cerebrales que mostraron relaciones significativas entre el grosor cortical y las etapas completadas en la tarea IED por los pacientes con AEC10

Valor máximo de clúster	Vértice máximo	Tamaño(mm ²)	Coordenadas Talairach			Localización cortical
			X	Y	Z	
7.6999	108120	134.88	-35.0	11.1	32.9	Giro frontal medio izquierdo
5.0544	40203	53.45	-43.3	-14.1	-34.3	Giro temporal inferior izquierdo
4.9183	93843	26.72	-49.8	-23.0	-12.8	Giro temporal medio izquierdo
4.1948	37859	40.69	-45.6	10.0	2.6	Giro opercular izquierdo
4.0190	91436	5.45	-31.4	-57.3	-9.8	Giro fusiforme izquierdo
4.0011	61462	5.12	-56.9	-57.4	4.8	Giro temporal medio izquierdo
3.9377	123153	5.23	-39.3	19.4	31.1	Giro frontal medio caudal izquierdo
3.8556	89076	1.82	-12.8	-54.1	9.0	Giro istmocingulado izquierdo

Las coordenadas representan el valor máximo de clúster en el espacio Talairach.

3.3.2 Pacientes con infartos cerebelosos crónicos

En la siguiente sección se mostrarán los resultados del mapeo síntoma-lesión realizado con las puntuaciones cognitivas de los pacientes con infartos cerebelosos crónicos derivados de la escala SCCA y de la batería neuropsicológica extensa.

3.3.2.1 Mapeo síntoma-lesión en la escala SCCA

El análisis topológico inicial de las lesiones reveló una amplia cobertura de la corteza cerebelosa, mostrando mayor incidencia de los infartos en los lóbulos cerebelosos Crus II, VIIb y VIIIa del hemisferio derecho (Figura 33B).

El análisis SVR-LSM con el toolbox de DeMarco & Turkeltaub (2018) mostró que un peor desempeño en la escala SCCA estuvo asociado a daño en el lóbulo cerebeloso posterior derecho, particularmente en las porciones laterales del lóbulo VI y Crus I, habiendo también una pequeña extensión del clúster al lóbulo cerebeloso anterior derecho (Figura 33C).

El análisis de SVR-LSM para las subpruebas de fluidez semántica y dibujo de un cubo también produjeron clústers significativos en porciones laterales del lóbulo VI derecho y Crus I derecho (Figura 33C). Por otro lado, el desempeño en la alternancia de categorías se vio impactado cuando el daño producido por los infartos involucró porciones laterales del lóbulo VIIB, Crus I y Crus II derechos (Figura 33C). No se encontraron clústers significativos asociados con el desempeño en la prueba MoCA o con ninguna otra subprueba incluida en la escala SCCA.

Las regiones cerebelosas clínicamente significativas, identificadas con el análisis de SVR-LSM, fueron parcialmente replicadas con aproximaciones metodológicas suplementarias para el mapeo síntoma-lesión.

Por ejemplo, aunque el SVR-LSM desarrollado con el toolbox original de Zhang et al. (2014) resultó en clústers más extensos y distribuidos, se encontró un claro sobrelape de regiones entre los resultados obtenidos con este toolbox alternativo, y los resultados principales obtenidos con la versión actualizada de DeMarco & Turkeltaub (2018). Esta coincidencia de resultados entre ambos toolbox

se centró en las porciones hemisféricas del lóbulo cerebeloso posterior derecho, como un área clínicamente significativa para determinar alteraciones en las puntuaciones totales de la escala SCCA, y en las puntuaciones de las subpruebas de fluidez semántica, alternancia de categorías y dibujo de un cubo. Adicionalmente, el toolbox original expuso un clúster significativo para la fluidez fonológica (Figura 34C). Los análisis realizados con la optimización de hiperparámetros encontraron resultados casi idénticos, solo que con clústers más grandes (Figura 34D).

De forma semejante, el mapeo univariado con VBLSM reveló que un mayor número de puntuaciones cognitivas deficientes, incluido el MoCA, estuvieron asociados a daño en el hemisferio cerebeloso derecho. Para el dibujo de un cubo, los clústers significativos fueron llamativamente similares a los resultados obtenidos con el toolbox actualizado para SVR-LSM de DeMarco & Turkeltaub (2018), lo que incluyó a porciones laterales del lóbulo VI y Crus I. Además, las puntuaciones deficientes en la alternancia de categorías reflejaron daño a porciones laterales del Crus II derecho, tal como en el análisis de SVR-LSM (Figura 34E).

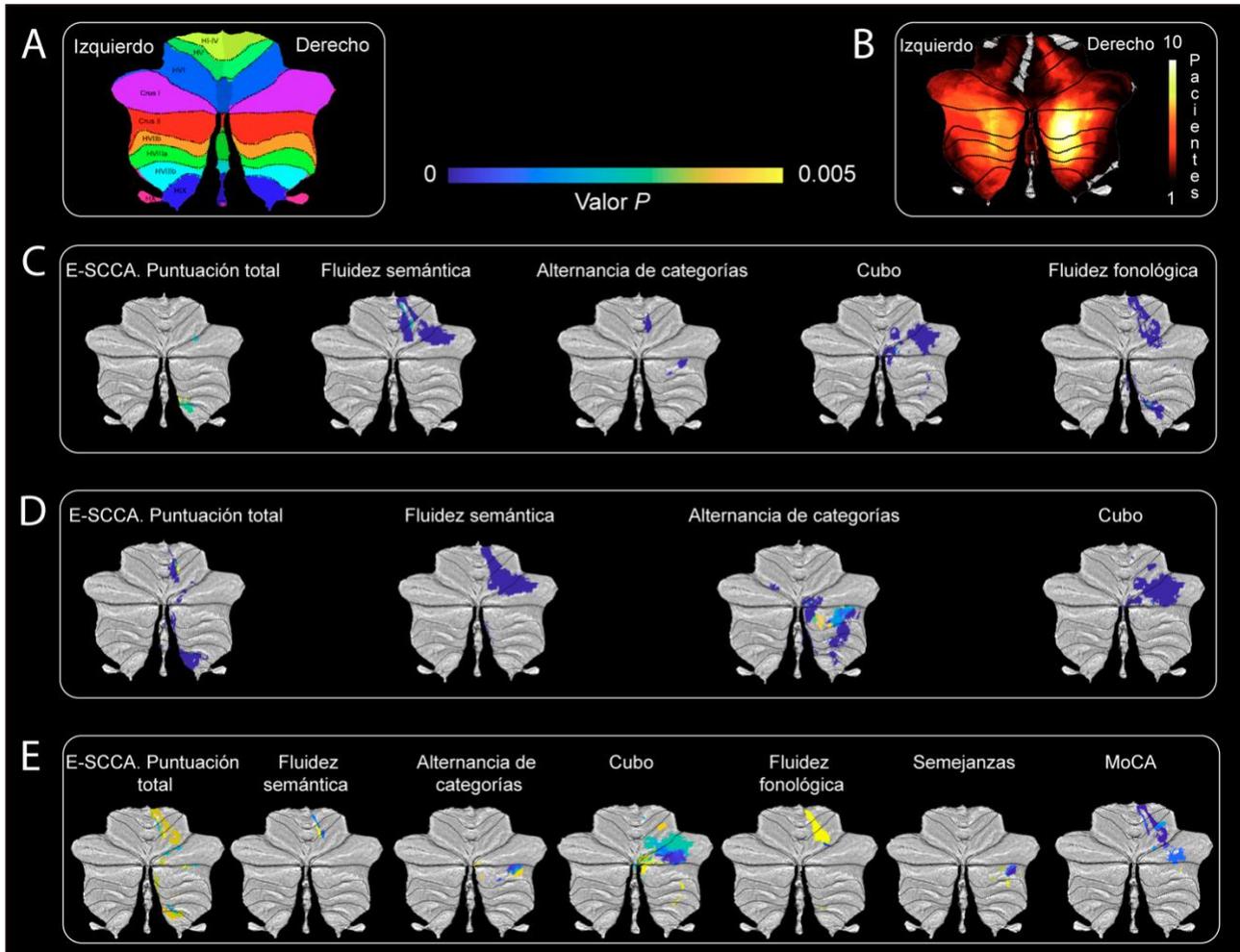
Las puntuaciones totales deficientes en la escala SCCA se asociaron con lesiones en clústers más amplios que el observado con el toolbox actualizado para SVR-LSM. Por el contrario, el desempeño deficiente en la fluidez semántica y fonológica se relacionó con clústers más pequeños que se extendieron a porciones laterales de los lóbulos derechos I-IV, V y VI. En el caso de la fluidez fonológica, estos resultados se traslaparon en gran medida con el clúster generado utilizando el toolbox original para SVR-LSM.

En resumen, las principales diferencias entre las metodologías alternas para realizar el mapeo síntoma-lesión consistieron en la producción de clústers más

umbralizados de 0 a 0.005 (violeta a amarillo), mostrando el peso de los valores beta significativos después de permutaciones. E-SCCA = Escala del Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo.

Figura 34

Resultados del mapeo síntoma-lesión basado en diferentes aproximaciones metodológicas complementarias



Nota. (A) Representación plana del cerebelo humano desarrollada por Diedrichsen y Zotow (2015). La “H” representa a las porciones hemisféricas, en contraste con las porciones del vermis sombreadas en la parte media del mapa plano. (B) Topografía de la lesión de 22 infartos cerebelosos mostrando el número de lesiones sobrelapadas por voxel con un mapa de colores cálidos. (C) y (D) Resultados del mapeo síntoma-lesión multivariado basado en regresión de vectores de soporte

desarrollado con el toolbox original de Zhang et al. (2014), que incluyó a la tasa de Falsos Descubrimientos como estrategia para la corrección de múltiples comparaciones y un “control de volumen total directo”. (C) Hiperparámetros fijos de costo = 30 y gamma = 5. (D) Hiperparámetros optimizados realizados con un esquema de “grid search” y “five-fold cross-validation”. (E) Resultados del análisis univariado VBLSM. Para (C), (D) y (E), los valores *P* están umbralizados de 0 a 0.005 (violeta a amarillo), mostrando el peso de los valores beta significativos después de permutaciones (C y D). E-SCCA = Escala del Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo.

3.3.2.2 Mapeo síntoma-lesión en la batería neuropsicológica extensa

El pobre desempeño en la fluidez semántica y las deficiencias en el aprendizaje inverso mostraron asociaciones con regiones intra y trans lobulares del lóbulo cerebeloso posterior derecho, particularmente en regiones correspondientes a los hemisferios cerebelosos y regiones paravermianas.

De forma particular, el análisis con SVR-LSM mostró que un peor desempeño en el componente “habilidad de cambiar”, junto con el número reducido de palabras generadas en la fluidez semántica, se asociaron a las lesiones en porciones laterales derechas del lóbulo cerebeloso VI y Crus I, extendiéndose a pequeñas porciones del lóbulo cerebeloso anterior derecho (Figura 35C). Teniendo en consideración que el lóbulo cerebeloso anterior ha sido considerado como el “cerebelo motor”, los análisis fueron repetidos con ambas puntuaciones ajustadas para velocidad de articulación (medida con la prueba Pata); sin embargo, como se observa en la Figura 35C, los resultados se mantuvieron consistentes con y sin el ajuste de las puntuaciones Pata.

El análisis de SVR-LSM en las puntuaciones de aprendizaje inverso (medido con el número de errores realizados en la etapa 5 de la tarea IED), produjo un clúster

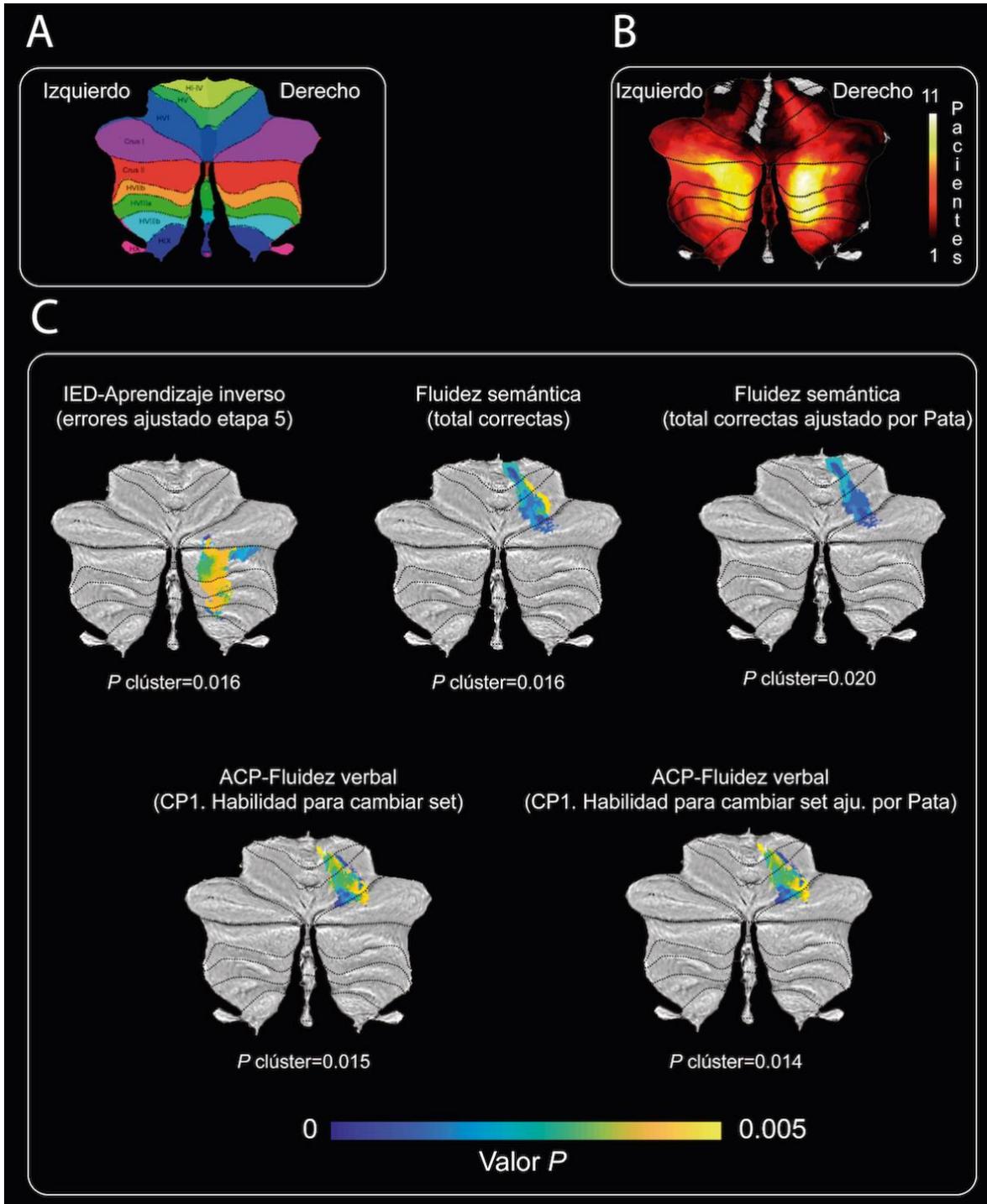
significativo en el lóbulo posterior derecho del cerebelo, involucrando el daño en porciones laterales de los lóbulos Crus I, Crus II, VIIb, VIIIa y VIIIb (Figura 35C). Los análisis de SVR-LSM no revelaron clústers significativos asociados a ninguna otra medida cognitiva.

Para probar la consistencia de los resultados utilizando diferentes aproximaciones metodológicas en mapeo síntoma-lesión, se realizaron los mismos análisis alternativos utilizando los toolbox complementarios que se aplicaron con la escala SCCA. Los análisis mostraron que cuando se empleó el toolbox original de Zhang et al. (2014) con (Figura 36C) y sin optimización (Figura 36D) de hiperparámetros, y cuando se corrió el análisis univariado con VBLSM (Figura 36E), se encontraron resultados muy semejantes a los encontrados con el análisis principal desarrollado con el toolbox de DeMarco & Turkeltaub (2018).

Este patrón de resultados implicó que el aprendizaje inverso se asoció en todos los casos a la lesión de áreas en porciones laterales de los lóbulos Crus I, Crus II, VIIb, VIIIa y VIIIb; mientras que las puntuaciones relacionadas al cambio de set en la fluidez semántica, y el desempeño global en esta tarea, se asociaron a la lesión del lóbulo derecho Crus I y VI, abarcando porciones del lóbulo cerebeloso anterior, aun cuando las puntuaciones fueron controladas para considerar la variabilidad aportada por la velocidad de articulación. Al igual que lo descrito para el análisis del mapeo síntoma-lesión con la escala SCCA, las diferencias en los análisis alternativos radicaron, en este caso, en la producción de clústers más grandes y más dispersos en comparación con el toolbox de DeMarco & Turkeltaub (2018), cuyas implementaciones metodológicas le permiten generar resultados más robustos.

Figura 35

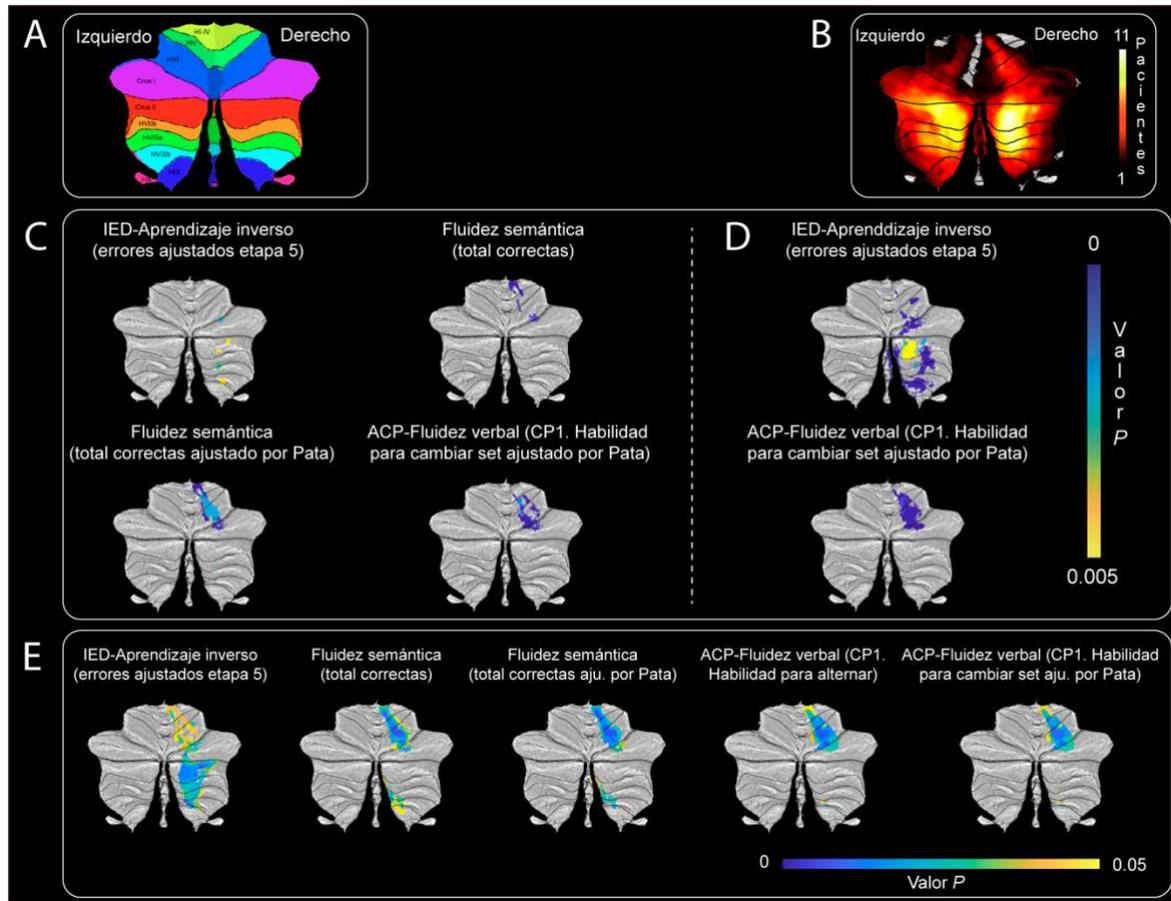
Resultados del mapeo síntoma-lesión



Nota. Resultados del mapeo síntoma-lesión. (A) Representación plana del cerebelo humano desarrollada por Diedrichsen y Zotow (2015). La “H” representa a las porciones hemisféricas, en contraste con las porciones del vermis sombreadas en la parte media del mapa plano. (B) Topografía de la lesión de 27 infartos cerebelosos mostrando el número de lesiones sobrelapadas por voxel con un mapa de colores cálidos. (C) Resultados del mapeo síntoma-lesión multivariado basado en regresión de vectores de soporte desarrollado con el toolbox actualizado de DeMarco & Turkeltaub (2018). Los valores P están umbralizados de 0 a 0.005 (violeta a amarillo), mostrando el peso de los valores beta significativos después de permutaciones. IED = Intra Extra Dimensional Set Shift. ACP = Análisis de componentes principales. CP = Componente Principal.

Figura 36

Resultados del mapeo síntoma-lesión basado en diferentes aproximaciones metodológicas complementarias



Nota. (A) Representación plana del cerebelo humano desarrollada por Diedrichsen y Zotow (2015). La “H” representa a las porciones hemisféricas, en contraste con las porciones del vermis sombreadas en la parte media del mapa plano. (B) Topografía de la lesión de 27 infartos cerebelosos mostrando el número de lesiones sobrelapadas por voxel con un mapa de colores cálidos. (C) y (D) Resultados del mapeo síntoma-lesión multivariado basado en regresión de vectores de soporte desarrollado con el toolbox original de Zhang et al. (2014), que incluyó a la tasa de Falsos Descubrimientos como estrategia para la corrección de múltiples comparaciones y un “control de volumen total directo”. (C) Hiperparámetros optimizados realizados con un esquema de “grid search” y “five-fold cross-validation”. (D) Hiperparámetros fijos de costo = 30 y gamma = 5. (E) Resultados

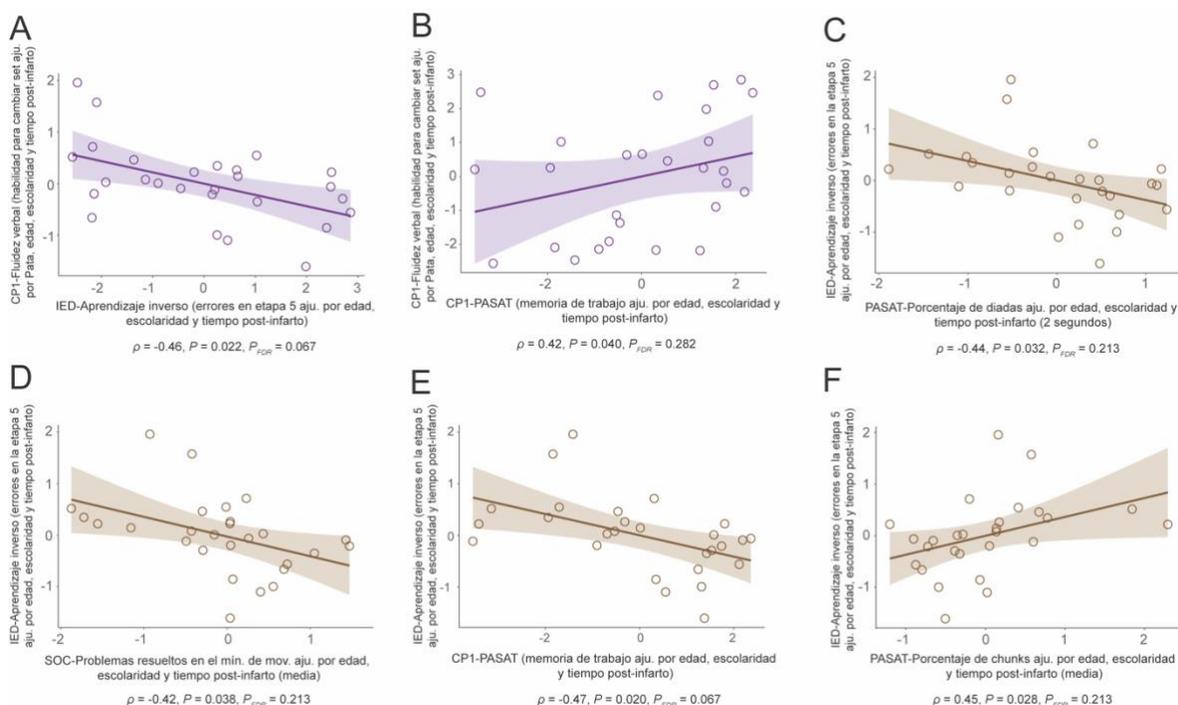
del análisis univariado VBLSM. Para (C), (D) y (E), los valores *P* están umbralizados de 0 a 0.005 (violeta a amarillo), mostrando el peso de los valores beta significativos después de permutaciones (C y D). IED = Intra Extra Dimensional Set Shift. ACP = Análisis de componentes principales. CP = Componente Principal.

Para cerrar esta sección, es necesario mencionar que aunque el aprendizaje inverso y la habilidad para cambiar parecen dos procesos cognitivos complementarios, los cuales incluyen la habilidad para desengancharse de estímulos que ya no son recompensados y cambiar a un nuevo estímulo, es interesante que ambos procesos estuvieran asociados al daño en dos clústers cerebelosos espacialmente distantes.

La correlación negativa significativa entre el aprendizaje inverso y la habilidad para cambiar entre estímulos (Figura 37A), corroboró la complementariedad de ambos procesos, cuyas alteraciones estuvieron asociadas a regiones disociadas del cerebelo. Tanto el aprendizaje inverso como la habilidad para cambiar de set mostraron una correlación significativa con las puntuaciones de memoria verbal de trabajo derivadas del PASAT; además, el aprendizaje inverso también mostró correlación con el desempeño en la planeación medido por la prueba SOC (Figura 37B-F). Cabe destacar que para los análisis de correlación entre estas pruebas, las puntuaciones cognitivas fueron corregidas para la edad, escolaridad y tiempo de evolución post-infarto. En el caso de la habilidad para cambiar entre categorías de la fluidez verbal semántica, se incluyó a la velocidad de articulación como covariable.

Figura 37

Análisis de correlación



Nota. Los diagramas de dispersión muestran la correlación del componente principal asociado a la habilidad para cambiar entre categorías en la fluidez verbal con (A) el aprendizaje inverso medido por el IED, y (B) el componente principal asociado al desempeño en memoria de trabajo medido por el PASAT. Los siguientes diagramas de dispersión muestran la asociación del aprendizaje inverso medido por la prueba IED con (C) el porcentaje de diadas producido en el ensayo con intervalo interestímulo de 2 segundos en PASAT, (D) los problemas resueltos en el mínimo de movimientos durante la prueba SOC, (E) el componente principal asociado al desempeño en memoria de trabajo medido por el PASAT, y (F) el porcentaje de chunks producidos en la prueba PASAT. Los ejes X y Y en los diagramas de dispersión están expresados como residuales debido a que todas las puntuaciones fueron ajustadas (aju.) por edad, escolaridad y tiempo de evolución post-infarto. La habilidad para cambiar entre categorías en la fluidez verbal también se ajustó por velocidad de articulación, medida por la prueba Pata.

4. Discusión

4.1 AEC10

En este trabajo se aplicó una batería neuropsicológica extensa para hacer una caracterización inicial de los posibles déficits cognitivos específicos de dominio en una cohorte de pacientes con AEC10. Los resultados mostraron alteraciones en la memoria visual y visoespacial a corto plazo, capacidad reducida en la memoria verbal de trabajo, capacidad de almacenamiento disminuida en la memoria verbal, y alteraciones en el monitoreo, planeación y flexibilidad cognitiva. Estos cambios cognitivos fueron independientes de la presencia de crisis epilépticas y de la severidad de la ataxia; sin embargo, estuvieron relacionados a las variaciones del grosor cortical en regiones específicas del cerebro y cerebelo. Este trabajo se consolida como el primero en explorar las bases neurales que subyacen a las alteraciones cognitivas resultantes de la AEC10.

4.1.1 Desempeño motor y su relación con el volumen de materia gris

cerebelosa

La escala SARA reveló que todos los pacientes tuvieron un rango variable de alteraciones relacionadas a la ataxia cerebelosa. De forma congruente a estudios previos con ataxias espinocerebelosas (Arruda et al., 2020; J. Wang et al., 2010), los resultados de este estudio mostraron que la mayor severidad en los síntomas motores atáxicos estuvo asociada a un inicio más temprano de los síntomas, y a una mayor duración de la enfermedad.

Las puntuaciones en la escala SARA no mostraron correlaciones con el grosor cortical cerebral; sin embargo, estuvieron correlacionadas con el grosor del lóbulo cerebeloso anterior y posterior, de forma bilateral, incluyendo regiones

elocuentes del lóbulo anterior cuya menor densidad de materia gris ha sido asociada a un peor desempeño motor cerebeloso en estudios previos (Hernandez-Castillo et al., 2019). En resumen, al igual que en otros subtipos de ataxia espinocerebelosa, los resultados de este estudio confirmaron que la severidad de la ataxia motora en la AEC10 se asocia a la extensión de la neurodegeneración cerebelosa, y no cerebral.

4.1.2 Desempeño cognitivo

Respecto al desempeño cognitivo, los hallazgos de este estudio sugieren que la prueba de tamizaje MoCA es útil para detectar signos de declive cognitivo en la AEC10. La evaluación del estatus cognitivo utilizando pruebas neuropsicológicas más complejas incluidas en el CANTAB, fue posible debido a que la tarea MOT demostró que los pacientes con AEC10 tuvieron una adecuada comprensión de instrucciones básicas y una precisión correcta en el uso de la pantalla táctil.

En la memoria visual, el adecuado emparejamiento simultáneo de estímulos registrado durante la prueba DMS, descartó que los pacientes con AEC10 tuvieran alteraciones primarias de la percepción visual. Sin embargo, en la condición de emparejamiento demorado, los pacientes mostraron un pobre desempeño cuando el set de estímulos para ejecutar el reconocimiento se presentó con 12 segundos de demora, tras la presentación del estímulo-objetivo.

Estos resultados sugirieron un declive de la huella mnésica cuando se le pidió a los pacientes que retuvieran la información durante tiempos más prolongados de espera. En contraste, la tasa de olvido no estuvo afectada durante menores tiempos de demora (0 ó 4 segundos), lo que refuerza la hipótesis de deficiencias en la

memoria de reconocimiento visual a corto plazo, con procesos perceptuales básicos preservados (Owen et al., 1995).

Los pacientes con AEC10 también mostraron un desempeño deficiente en la prueba SSP en orden directo. Esta prueba involucra procesos de almacenamiento visoespacial a corto plazo, y también, control ejecutivo (Vandierendonck et al., 2004).

En resumen, los resultados en las pruebas DMS y SSP demostraron que las alteraciones mnésicas de los pacientes con AEC10 involucran afectaciones tanto en la capacidad de la memoria visual, como en la capacidad de la memoria visoespacial a corto plazo. En contraste, la memoria verbal a corto plazo no estuvo afectada en estos pacientes.

Respecto a la memoria verbal, la curva de aprendizaje de los pacientes, lenta pero ascendente, sugirió que su capacidad de aprendizaje verbal estaba preservada; es decir, podían codificar un volumen de información relativamente disminuido a través de los ensayos, y recuperarla en el largo plazo; sin embargo, el amplio número de respuestas falso negativas en la tarea de reconocimiento sugirió que la capacidad de almacenamiento estaba reducida, lo cual favoreció el enlentecimiento del proceso de aprendizaje (Vakil & Blachstein, 1993).

Respecto al funcionamiento ejecutivo, este estudio encontró que los pacientes con AEC10 mostraron deficiencias en la monitorización de errores. Por otro lado, en la prueba IED, los pacientes mostraron un desempeño adecuado en la condición de aprendizaje inverso gracias a que fueron capaces de identificar adecuadamente cuando las contingencias de reforzamiento cambiaban; no obstante, los pacientes fallaron cuando la alternancia en la tarea involucró un

cambio en la dimensión perceptual de los estímulos, y no simplemente un cambio en la recompensa.

Esta disociación sugirió que el control inhibitorio relacionado a recompensas estaba preservado en este grupo clínico (proceso dependiente de la corteza orbitofrontal), mientras que el control inhibitorio relacionado a la dimensión sensorial de los estímulos (dependiente de la corteza prefrontal dorsolateral), se encontraba afectado, ejerciendo a su vez un impacto negativo en los cambios atencionales y la flexibilidad cognitiva (Dias et al., 1996).

La planeación, que es otra función ejecutiva típicamente asociada a la corteza prefrontal dorsolateral (Morris et al., 1997), también se encontró afectada en los pacientes con AEC10. Esta alteración se reflejó en la preferencia de los pacientes por realizar estrategias “ensayo y error” para la solución de problemas, ante la incapacidad para generar una estrategia más sofisticada que incluyera la simulación mental de escenarios posibles para la solución de un problema secuencial. A pesar de esta incapacidad para anticipar una estrategia de solución, no existieron evidencias de que esta dificultad estuviera condicionada por una conducta impulsiva.

Finalmente, en este estudio no se encontraron afectaciones en la fluidez verbal, lo que es contrastante a los hallazgos preliminares de Moro et al. (2017). Es probable que a diferencia de Moro et al, el presente trabajo no encontró alteraciones en la fluidez semántica ni fonológica porque se aplicaron correcciones a estas puntuaciones, considerando como covariable a la velocidad de articulación.

Teniendo en cuenta que la disartria es un signo clínico que típicamente acompaña a las alteraciones cerebelosas, es imprescindible considerar que la

producción de un menor número de palabras en las tareas de fluidez puede estar influida por causas de índole motora, por lo cual, la corrección de las puntuaciones se vuelve fundamental.

En resumen, los hallazgos cognitivos en esta cohorte de pacientes con AEC10 asemejan a las alteraciones mnésicas y ejecutivas típicamente descritas en otros subtipos más estudiados de ataxias espinocerebelosas (Bürk et al., 2003; Chirino et al., 2018; Kawai et al., 2008). Estas alteraciones son parcialmente consistentes con el SCCA, el cual ha sido vinculado a daño en el lóbulo cerebeloso posterior (Stoodley et al., 2016).

Un ejemplo de las coincidencias entre los hallazgos de este estudio y los síntomas asociados al SCCA, son las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, incluyendo el deterioro en la planeación y la flexibilidad atencional, así como también las alteraciones en el procesamiento visoespacial; sin embargo, es importante destacar que dichas alteraciones podrían deberse a insultos en la corteza prefrontal, que han sido previamente descritos en estos pacientes (Hernandez-Castillo et al., 2019). Además, el perfil cognitivo de esta cohorte es acompañado por alteraciones mnésicas, las cuales no corresponden a las secuelas cognitivas ocurridas tras un insulto al cerebelo (Hoche et al., 2018).

4.1.3 Bases neurales del desempeño cognitivo

De manera congruente a las manifestaciones visoespaciales y ejecutivas del SCCA, las alteraciones en memoria de trabajo visoespacial, medidas con la tarea SSP en orden directo, estuvieron relacionadas a las variaciones del grosor cortical en el lóbulo cerebeloso posterior bilateral, incluyendo al lóbulo VI. Es interesante que la organización funcional del cerebelo humano propuesta por King et al. (2019)

identificó al lóbulo VI cerebeloso como una región relacionada con la memoria de trabajo visoespacial.

En contraste, las alteraciones en la flexibilidad cognitiva medidas con la prueba IED, estuvieron asociadas a cambios en el grosor cortical de la corteza prefrontal lateral, la corteza anterior del cíngulo y la región opercular, regiones que han sido involucradas en los correlatos neurales de la flexibilidad atencional (Dias et al., 1996b; Lie et al., 2006). Cabe destacar que tal como se ha descrito en tareas canónicas para la evaluación de la flexibilidad atencional (Lie et al., 2006), los hallazgos de este estudio tuvieron una lateralización izquierda.

Adicionalmente, se encontraron correlaciones significativas entre las alteraciones en la flexibilidad atencional de los pacientes con AEC10, y variaciones en el grosor cortical del giro temporal inferior izquierdo y el giro temporal medio izquierdo. Este resultado es llamativo debido a que previamente se ha reportado que las diferencias morfológicas individuales en la corteza temporal tienen un rol crítico sobre la flexibilidad cognitiva (Zhu et al., 2019).

En resumen, los cambios en el grosor cortical del cerebelo estuvieron claramente asociados con los síntomas motores atáxicos, tal como se esperaba; sin embargo, las alteraciones cognitivas estuvieron influenciadas tanto por los cambios en el grosor cortical cerebral, como por las variaciones del grosor cortical cerebeloso. De hecho, es de remarcar que aspectos diferenciales del perfil cognitivo de estos pacientes se asociaron con el grosor cortical cerebral y cerebeloso. Por ejemplo, mientras que procesos asociados a la flexibilidad atencional se vincularon con cambios en la corteza prefrontal, el procesamiento de información visoespacial se relacionó con los cambios en la corteza cerebelosa.

Este resultado podría ser reflejo de la variada semiología que subyace al perfil cognitivo de estos pacientes; por un lado, las alteraciones disejecutivas derivadas de la atrofia en regiones heteromodales de la corteza cerebral, y por el otro, las deficiencias en la memoria de trabajo típicamente asociadas a los insultos cerebelosos.

4.1.4 Desempeño cognitivo y características clínicas

La carencia de correlaciones significativas entre las deficiencias cognitivas y las puntuaciones en SARA, sugieren que las deficiencias cognitivas de los pacientes con AEC10 fueron independientes de la severidad de la ataxia. Estudios previos han reportado hallazgos contradictorios respecto a la asociación entre déficits motores y cognitivos en pacientes con ataxias espinocerebelosas. Por ejemplo, mientras que algunos estudios han demostrado independencia entre el declive motor y cognitivo en la AEC1 (Fancellu et al., 2013), AEC3 (Roeske et al., 2013), AEC6 (Suenaga et al., 2008), y AEC7 (Chirino et al., 2018), otros estudios han demostrado correlaciones significativas entre las puntuaciones motoras y cognitivas en AEC2 (Gigante et al., 2020; Vaca-Palomares et al., 2015).

La contradicción en estos resultados podría estar relacionada a la heterogeneidad en los diseños de investigación y a las diferencias en las estrategias de evaluación cognitiva. Sin embargo, teniendo en cuenta los hallazgos de este estudio, los cuales asocian al deterioro motor de los pacientes con AEC10 exclusivamente con los cambios cerebelosos, mientras que el declive cognitivo parece estar influido modularmente por los cambios corticales cerebrales y cerebelosos, cabría considerar que el deterioro de las funciones motoras y cognitivas podrían estar ligadas a tasas diferenciales de progresión degenerativa

entre la corteza cerebral y cerebelosa, e incluso a tasas diferenciales de progresión degenerativa entre regiones motoras y cognitivas del cerebelo. Dichas tasas de progresión diferenciales explicarían porque el patrón de deterioro motor y cognitivo parecen seguir una evolución independiente en algunos estudios, incluido el presente trabajo.

La razón por la que no todos los subtipos de ataxia parecen presentar independencia entre el declive motor y cognitivo, podría deberse al hecho de que los patrones de progresión en la neurodegeneración son diferentes para cada subtipo de ataxia espinocerebelosa, afectando de manera desigual y desproporcionada a regiones motoras y cognitivas del cerebelo (Hernandez-Castillo et al., 2018).

En relación a la presencia de crisis epilépticas en esta cohorte, el desempeño cognitivo descrito entre los pacientes con y sin crisis fue similar; sin embargo, la información detallada de las características clínicas de las crisis, como el tipo de crisis, la frecuencia de las crisis y su respuesta a un tratamiento, no pudo ser registrada. Por lo tanto, las crisis epilépticas fueron tratadas como una variable dicotómica (ausencia/presencia), lo cual constituyó una limitante importante de este estudio.

4.2 Pacientes con infartos cerebelosos

Durante la segunda fase de este proyecto, se demostró la existencia de alteraciones cognitivas clínicamente significativas en pacientes con infartos cerebelosos en etapa crónica de evolución. Los síntomas cognitivos incluyeron alteraciones en la toma de decisiones, el aprendizaje inverso, la planeación secuencial, la atribución emocional, la memoria de trabajo y la monitorización

cognitiva. Algunos de estos síntomas coinciden con los descritos en el SCCA; sin embargo, la extensa batería de pruebas y los análisis realizados en esta investigación analizan de manera más detallada los mecanismos cognitivos que subyacen a estas deficiencias, siendo de central importancia las dificultades en el aprendizaje inverso y la incapacidad para cambiar de set. Por otro lado, los análisis de mapeo síntoma-lesión multivariados, aplicados por primera vez para explorar evidencia clínica sobre la topografía funcional del cerebelo humano, demostraron que las afectaciones cognitivas de estos pacientes podían ser mapeadas en regiones hemisféricas del lóbulo cerebeloso posterior derecho. Lo anterior se ajustó relativamente a la dicotomía anterior-sensoriomotora/posterior-cognitiva del cerebelo (Stoodley & Schmahmann, 2010). Más allá de esta división funcional anatómicamente restringida, la aproximación voxel a voxel generó un respaldo clínico a los límites funcionales intra y trans lobulares previamente descritos en el cerebelo humano (King et al., 2019).

4.2.1 Desempeño motor

La escala SARA demostró un rango de nulas o leves afectaciones motoras en los pacientes con infartos cerebelosos crónicos. A pesar de que se ha discutido ampliamente el rol del cerebelo anterior en las alteraciones de marcha, postura y equilibrio (King et al., 2019), las afectaciones crónicas a estas regiones no fueron elocuentes para producir una ataxia motora significativa. En este punto, cabe destacar que la historia clínica de todos los pacientes en la cohorte estuvo acompañada, durante la etapa aguda y subaguda, de cuando menos un síntoma propio del síndrome motor cerebeloso (ataxia troncal, ataxia de la marcha, disartria,

dismetrias, disdiadococinesias, etc.); sin embargo, estas alteraciones no perduraron durante la etapa crónica.

Estudios previos han descrito una impresionante capacidad de recuperación motora tras insultos cerebelosos (D'Angelo & De Zeeuw, 2009). Es posible que este fenómeno pueda ser explicado por la peculiar homogeneidad micro anatómica de la corteza cerebelosa (Ramnani, 2006), que permite un rango de plasticidad ajeno a los insultos a la corteza cerebral; no obstante, la pregunta de la aparente recuperación motora espontánea prevalece abierta, y rebasa los alcances de este trabajo.

4.2.2 Desempeño cognitivo

El SCCA ha sido ampliamente caracterizado tras la adquisición de un insulto cerebeloso (Argyropoulos et al., 2020); sin embargo, existen contradicciones acerca de la persistencia de este síndrome, debido a que se ha reportado una mejoría sustancial de los síntomas cognitivos tras superar la etapa aguda/sub-aguda de una lesión cerebelosa (Alexander et al., 2012; Neau et al., 2000; Richter et al., 2007). Esta recuperación espontánea podría ser explicada por la resolución gradual de procesos de diasquisis cerebro-cerebelosa (Hausen et al., 1997), pero también podría explicarse por la necesidad de incluir en los protocolos de evaluación, pruebas neuropsicológicas adecuadas para valorar las secuelas del SCCA a largo plazo.

Los hallazgos de este estudio respecto a la escala SCCA, confirmaron que las alteraciones cognitivas cerebelosas se presentan de forma crónica, revelando la necesidad de incluir instrumentos neuropsicológicos adecuados, como la propia escala SCCA, para la evaluación clínica a largo plazo de estos pacientes. Como

una nota de advertencia a la escala SCCA, los resultados de este trabajo sugieren que las tareas con requerimientos propios de la fluidez verbal deben ser corregidas en caso de una potencial disartria (esperable en pacientes con afectaciones cerebelosas). Lo anterior se menciona debido a que la velocidad de articulación sesgó las diferencias de grupo en la alternancia de categorías y la fluidez semántica y fonológica.

Respecto a la especificidad de la escala SCCA, solamente dos voluntarios sanos del grupo control fueron clasificados como “definitivo SCCA”; por lo tanto, a diferencia de reportes previos (Thieme et al., 2021), el presente trabajo no arrojó evidencia de preocupación respecto a la especificidad de la escala, cuando fue abordada desde la dicotomía ausencia/presencia de SCCA.

En cuanto a las etiquetas diagnósticas de “posible” y “probable” SCCA, ambas tuvieron un número significativo de clasificaciones falso positivas, lo cual es una característica propia de la escala que ya ha sido descrita previamente (Hoche et al., 2018), por lo que se sugiere evitar el uso de estas etiquetas diagnósticas.

Por otro lado, se reportó una adecuada validez de convergencia entre la prueba MoCA (uno de los tamizajes cognitivos más utilizados) y la escala SCCA. Aunque la prueba MoCA ha sido descrita como inadecuada para detectar SCCA (Hoche et al., 2018), el presente trabajo encontró que tanto MoCA como la escala SCCA distinguieron de manera confiable entre pacientes con infartos cerebelosos crónicos y controles sanos. Sin embargo, solamente las deficiencias cognitivas determinadas por la escala SCCA resultaron en una localización regional significativa en las lesiones cerebelosas.

Debido a que la prueba MoCA no fue originalmente diseñada para evaluar SCCA, su estructura incluye subpruebas que no están directamente relacionadas con alteraciones cognitivas cerebelosas (tal como denominación y orientación); por lo tanto, era esperable que el desempeño total en esta escala pudiera no estar asociado a la localización de las lesiones en el cerebelo, a pesar de que el desempeño en algunas subpruebas del MoCA sí pudiera haberse visto afectado por las deficiencias cognitivas derivadas del daño cerebeloso.

En contraste, la escala SCCA incluye la evaluación de funciones cognitivas relacionadas al cerebelo, y no contempladas por MoCA, tales como flexibilidad e inhibición de respuestas (Miquel et al., 2019) (alternancia de categoría y Go no Go), auto dirección y monitoreo del comportamiento (Guell et al., 2015) (dibujo de un cubo en respuesta a una instrucción verbal), y estado afectivo (Gottwald et al., 2003). La inclusión de estas pruebas podría explicar porqué el desempeño total en la escala SCCA, a diferencia del MoCA, estuvo asociado al daño en regiones específicas del cerebelo. De hecho, las subpruebas de la escala SCCA que mostraron asociación con la localización de la lesión en el cerebelo, fueron precisamente subpruebas no incluidas en MoCA (fluidez semántica, alternancia de categorías y dibujo de un cubo en respuesta a una instrucción verbal).

En resumen, ambas pruebas de tamizaje (MoCA y la escala SCCA) tuvieron un desempeño diagnóstico igualmente eficiente, demostrando la existencia de alteraciones cognitivas recurrentes en pacientes con infartos cerebelosos crónicos. Sin embargo, solamente las afectaciones identificadas con la escala SCCA pudieron ser mapeadas en las zonas lesionadas del cerebelo.

Considerando los resultados preliminares con los tamizajes motores, se completó el perfil cognitivo de los pacientes utilizando pruebas neuropsicológicas tradicionales y pruebas del CANTAB. La utilización de la pantalla táctil del CANTAB como interfaz para realizar la evaluación, fue posible gracias a que los pacientes mostraron una precisión adecuada en el uso de la pantalla, y eficiente seguimiento de instrucciones básicas durante la prueba MOT, aunque su desempeño fue más lento al de los controles, lo que probablemente se relacione a alteraciones sensoriomotoras.

En cuanto a la memoria de trabajo, la modalidad visoespacial se mostró indemne; sin embargo, para la modalidad verbal, las pruebas de dígitos en orden directo e inverso mostraron que los pacientes con infartos cerebelosos tenían una capacidad reducida para mantener y manipular información verbal en el corto plazo.

Respecto a la prueba PASAT, aunque los pacientes tuvieron una mayor proporción de respuestas tardías en comparación con los controles, las deficiencias en la velocidad de procesamiento no supeditaron a las alteraciones en la memoria de trabajo, ya que la reducida proporción de diadas confirmó la deficiente capacidad para mantener y manipular información verbal, independientemente de la ralentización en la velocidad de respuesta. Además, los resultados mostraron que los pacientes adoptaron al “chunking” como una estrategia compensatoria para enfrentar demandas de la tarea que se volvieron excesivas, considerando las dificultades que presentaron tanto en la memoria de trabajo, como en el procesamiento de información.

Las deficiencias en la memoria de trabajo han sido descritas previamente en pacientes con lesiones cerebelosas, y se han atribuido a la interrupción de circuitos

cortico-cerebelosos responsables de mecanismos de subarticulación que mediatizan la retención de información verbal a corto plazo (Chen & Desmond, 2005); sin embargo, más allá de los mecanismos de subarticulación, el papel fundamental de los modelos internos cerebelosos para mantener y manipular información implícita en línea, podría estar asociada a estos resultados. En apoyo a esta hipótesis, la activación del cerebelo, junto con la corteza prefrontal (AB 9 y 46) y el giro parietal superior, ha sido previamente descrita durante la ejecución de la tarea PASAT en voluntarios sanos (Hayter et al., 2007).

Por otro lado, los pacientes no mostraron alteraciones en la memoria verbal. La curva de aprendizaje fue ascendente con un incremento adecuado en el volumen de información a través de los ensayos de codificación. La capacidad de recuperar la información verbal en el largo plazo también se mostró indemne; sin embargo, los pacientes tuvieron un desempeño inadecuado en la tarea de reconocimiento, debido a que cometieron un mayor número de respuestas falso positivas. Este tipo de errores se relaciona a una inadecuada supervisión cognitiva, que impide discernir claramente entre información familiar y no familiar.

De forma similar, los pacientes también produjeron un mayor número de perseveraciones recurrentes durante la tarea RAVLT-S. Tanto la generación de respuestas falso positivas, como el mayor número de perseveraciones recurrentes, no reflejan deficiencias de tipo mnésicas, sino una alterada capacidad para monitorear el propio desempeño, que se conjuga con deficiencias en el cambio de set, lo que en conjunto conlleva a la presencia de conductas perseverativas.

En este sentido, los pacientes con infartos cerebelosos crónicos también mostraron un desempeño deficiente cambiando entre estímulos recompensantes,

como se demostró en la tarea IED. Durante las 9 etapas que conforman a esta tarea, los pacientes cometieron un mayor número de errores durante los ensayos 5, 7 y 9, los cuales corresponden a las condiciones de aprendizaje inverso. Durante estos ensayos, los mismos estímulos, de la misma dimensión cognitiva (por ejemplo 2 figuras geométricas) fueron presentados en diferentes ocasiones, siendo que después de algunos ensayos, uno de ellos dejaba de ser recompensado, y la recompensa cambiaba al otro estímulo.

Los pacientes fallaron al acceder a estos cambios en las recompensas cuando la dimensión cognitiva prevalecía igual (ej. figuras geométricas), pero fueron capaces de realizar cambios dimensionales, en los que la recompensa cambiaba de una dimensión cognitiva a otra; por ejemplo, al presentarse dos estímulos de diferentes dimensiones sensoriales (ej. una figura geométrica y una línea, en la que la dimensión recompensada dejaba de ser la figura y se volvía la línea).

Dias et al. (1996) demostraron esta misma disociación al aplicar la tarea IED a monos con lesión en la corteza orbitofrontal, concluyendo que el desempeño observado se debía a una interrupción en la habilidad para responder al hecho de que las recompensas habían cambiado, conservando indemne la habilidad para entender el cambio en la dimensión sensorial.

De forma similar a estos autores, es posible concluir que las fallas que presentaron los pacientes con infartos cerebelosos durante la tarea IED, se debieron a un fracaso para procesar el hecho de que estímulos previamente recompensados dejaban de serlo (aprendizaje inverso), y no a alteraciones en la habilidad para acceder a cambios en las dimensiones sensoriales (flexibilidad atencional). En conclusión, los pacientes fracasaron en la alternancia entre recompensas, pero

podieron establecer cambios en la dimensión cognitiva relevante, lo que refleja alteraciones en el aprendizaje inverso con una flexibilidad atencional indemne.

Cabe destacar que la conducta perseverativa y las dificultades en la auto supervisión, identificadas en el RAVLT-S, fueron congruentes con las dificultades para detectar un cambio en las recompensas, y con la perseveración inadecuada en la selección de estímulos que dejaron de ser recompensados, lo que en conjunto podría estar explicando la imposibilidad para consolidar el aprendizaje inverso en la prueba IED.

Las alteraciones descritas hasta este momento también parecieron influir en la toma de decisiones bajo contextos de riesgo, la cual fue evaluada con la prueba GDT. Durante esta tarea, los pacientes mostraron una preferencia poco adaptativa por los contextos de riesgo, que fueron circunstancialmente pareados a una baja probabilidad de obtener una alta recompensa; es decir, en esta tarea en la que los contextos de riesgo ofrecían altas recompensas y altos castigos (siendo mucho más probable ser castigado), los pacientes no lograron hacer una adecuada estimación riesgo-beneficio, ya que la posibilidad de obtener una alta recompensa los mantuvo en una marcada preferencia por el riesgo, a pesar de que la experiencia que prevalecía ante estos contextos era la de un castigo recurrente y significativo.

Adicionalmente, incluimos a la prueba CGT como una tarea alternativa para evaluar la toma de decisiones. A diferencia del GDT, en esta tarea las elecciones arriesgadas no fueron reforzadas en ningún momento. El análisis del CGT demostró que pacientes y controles identificaron los contextos riesgosos como desventajosos y los evitaron de forma semejante. Todos los participantes prefirieron apostar por la opción más segura; es decir, aquella que tenía más probabilidades de ganar, y

ajustaron el tamaño de su apuesta de acuerdo a las probabilidades que ofrecía el contexto (a mayor probabilidad de ganar se hacía una apuesta más grande). Además, con esta tarea fue posible descartar que la toma de decisiones estuviera guiada por una conducta impulsiva.

En resumen, con base en el análisis de la toma de decisiones utilizando ambas tareas, se concluyó que los pacientes con infartos cerebelosos crónicos fueron capaces de identificar a las condiciones riesgosas como desventajosas; sin embargo, cuando los contextos de riesgo ofrecieron un reforzamiento significativo, el cual en siguientes ensayos generaría sistemáticamente un castigo, los pacientes no fueron capaces de establecer que los estímulos previamente recompensados ya no lo eran. Es decir, las alteraciones en la toma de decisiones parecieron estar determinadas por un deficiente aprendizaje inverso que provocó una perseveración inadecuada en la elección de contextos riesgosos, lo cual es similar a lo descrito para las tareas IED y RAVLT-S.

En el fondo, este patrón en la toma de decisiones se podría explicar por una inadecuada supervisión de la discrepancia entre las consecuencias previstas por un modelo interno cerebeloso y las consecuencias “reales” del evento ocurrido, lo cual interfirió en la generación de un aprendizaje basado en el error.

Ploghaus et al.(2000) describieron la activación del hipocampo, porciones laterales del cerebelo y el giro frontal y parietal superiores durante un paradigma en el que los participantes recibían un estímulo doloroso no esperado en la mano. Este resultado fue interpretado como evidencia del papel del cerebelo en la predicción del error, que propicia la activación de sistemas atencionales cuando existe una

discrepancia entre lo esperado y lo ocurrido. La falla en estos sistemas podría estar relacionada al desempeño observado en la tarea GDT.

Las dificultades en el procesamiento de recompensas reflejadas tanto en IED como en GDT, son coincidentes con los hallazgos de Carta et al. (2019), que en ratones demostraron la existencia de proyecciones directas que van de los núcleos profundos del cerebelo a neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Dichas proyecciones parecen ser fundamentales para la activación de circuitos de recompensa, y se ha sugerido que pueden estar involucradas en conductas adictivas, y en la modulación de la conducta social.

En cuanto a la planeación secuencial, evaluada con la prueba SOC, los pacientes con infartos cerebelosos en estado crónico fueron menos eficientes para mantener “en línea” submetas, por lo que desplegaron sus estrategias de solución de problemas en muchos movimientos; es decir, al no poder planear de forma “mental” los pasos de resolución de un problema, tuvieron que realizar una estrategia materializada de ensayo y error. Este tipo de deficiencias ha sido previamente descrito como parte del SCCA (Schmahmann & Sherman, 1998). Al igual que en tareas previas, no se encontró evidencia de un comportamiento impulsivo, ya que el tiempo que necesitaron pacientes y controles para generar un plan antes de actuar fue similar.

Considerando los hallazgos previos respecto al aprendizaje inverso y la toma de decisiones, se hace necesario explorar más a detalle si las afectaciones en la planeación podrían estar relacionadas con dificultades en la alternancia y actualización de estrategias conductuales.

Un estudio con PET aplicando la torre de Londres, análoga a SOC, demostró la activación de los hemisferios cerebelosos junto con la corteza prefrontal, el cíngulo anterior, la corteza premotora y las cortezas parietales y occipitales (Baker et al., 1996). Estas regiones también están involucradas en tareas de memoria de trabajo visoespacial, y refuerzan la idea de que los problemas observados en la planeación secuencial pueden estar asociados a fallas en la manipulación y mantenimiento “en línea” de información por parte de los modelos internos cerebelosos.

De hecho, hay evidencia proveniente de estudios con resonancia funcional demostrando que las condiciones cognitivas que implican sobrecarga de información involucran la activación bilateral de los hemisferios cerebelosos superiores (Desmond et al., 1997).

Adicionalmente, se replicaron alteraciones en una tarea de atribución emocional, “leer la mente en los ojos”, que previamente habían sido descritas por Hoche et al. (2016). Es interesante que, en trastornos como el autismo, se ha propuesto que las pobres habilidades de interacción social pueden derivar de afectaciones en el papel del cerebelo para controlar la actividad mental (Wolpert et al., 2003), lo cual puede ser causado por la falla para formar un modelo interno de las propias emociones, el cual sirva para simular los modelos internos de otras personas (Ito, 2004).

Finalmente, los análisis de la fluidez verbal fueron ajustados por las puntuaciones en Pata, debido a que los pacientes tuvieron tasas de articulación más lentas que los controles, probablemente como consecuencia de la disartria que suele acompañar a los insultos cerebelosos. Los resultados de esta investigación

revelaron un pobre desempeño por parte de los pacientes en la fluidez semántica y fonológica, probablemente derivado de la ineficiente organización de la información en clústers semánticos y fonológicos.

Adicionalmente, es interesante mencionar que el ACP con las puntuaciones de la fluidez verbal semántica y fonológica, arrojó un componente principal que tuvo una significativa carga factorial derivada del total de palabras correctas y el número de saltos entre agrupaciones/clústers. Este componente principal fue interpretado como la “habilidad para cambiar de set”, debido a que los saltos entre clústers han sido primordialmente relacionados a la capacidad de los participantes para desengancharse de una subcategoría previa, y agotar una nueva subcategoría, la cual conforma un nuevo clúster o agrupación semántica o fonológica; es decir, este componente principal estuvo íntimamente relacionado con la capacidad de desengancharse y cambiar entre estímulos, lo que es determinante para un adecuado desempeño en este tipo de tareas.

Lo anterior se puede resumir de la siguiente forma: para producir un mayor número de palabras en las tareas de fluidez verbal, los participantes deben ser capaces de cambiar o brincar de una subcategoría a otra. Por ejemplo, para producir un número importante de animales en la fluidez semántica dentro del lapso de un minuto, los participantes deben explotar la subcategoría de animales de la granja, para después desengancharse de esta subcategoría y brincar o cambiar a la de animales de la selva, etc.

En el caso de algunos de los pacientes con infartos cerebelosos, dicha habilidad se vio impactada por la presencia de un comportamiento perseverante,

que entorpeció la exploración de una nueva subcategoría, tras haber explotado una previa (Troyer et al., 1997).

En resumen, el perfil cognitivo observado en los pacientes con infartos cerebelosos crónicos tiene algunos de los elementos descritos en el SCCA; sin embargo, las deficiencias cognitivas no abarcaron tantos dominios como los descritos en dicho síndrome. Cabe destacar que los hallazgos tampoco fueron tan limitados o sutiles como otros autores (Alexander et al., 2012; Richter et al., 2007) han descrito en pacientes con lesiones cerebelosas focales en estado crónico.

Es probable que la carencia de estudios que incluyan a pacientes en etapas avanzadas tras una lesión cerebelosa focal, haya contribuido a subestimar los mecanismos cerebelosos compensatorios que generan una “mejoría espontánea” de los síntomas cognitivos; sin embargo, es posible que analizar las deficiencias cognitivas de estos pacientes como si se tratara de un síndrome disejecutivo frontal, también haya contribuido a pasar por alto algunos de los cambios cognitivos remanentes en la etapa crónica.

De la misma forma en que se ha propuesto que el cerebelo integra información, tanto sensoriomotora como cognitiva, para proporcionar al resto del cerebro predicciones requeridas para un óptimo comportamiento, autores como Carta et al. (2019) sugieren que los circuitos cerebelosos transforman la información que reciben de la corteza cerebral en predicciones sobre las probabilidades de recompensas, codificando información necesaria para que se expresen ciertas conductas.

La codificación que el cerebelo hace de información relacionada a recompensas (Shakkottai, 2014), aunada a su conexión con el área tegmental

ventral, que tiene una gran relevancia en los circuitos dopaminérgicos encargados del procesamiento de recompensas (Gunaydin et al., 2014), pueden ser factores cruciales para entender las dificultades en el procesamiento de castigos y cambios de recompensas que se encontraron en esta investigación. En apoyo a esta conclusión, estudios previos con ratones han descrito conexiones cerebelo-estriatales que provienen de los núcleos profundos del cerebelo, y que culminan en interneuronas implicadas en el cambio de set y actualización de estrategias conductuales (Xiao et al., 2018).

En este sentido, los hallazgos cognitivos de este estudio son un antecedente importante para explorar los potenciales cambios que presentan estos pacientes en la conectividad funcional entre el cerebelo y el estriado, siendo este último crucial para el procesamiento de cambios en recompensas.

Por otro lado, el papel del cerebelo en el control motor se ha centrado en la capacidad de precisar y anticipar los movimientos sin la necesidad de tener una retroalimentación sensorial (Ito, 2008). Esta función cerebelosa se basa en el hallazgo de una actividad preparatoria persistente en el lóbulo frontal que es crucial para la planeación motora, y permite la anticipación y corrección de los movimientos. El mantenimiento de dicha actividad preparatoria parece ser dependiente de las señalizaciones provenientes del cerebelo, a través de bucles cortico-cerebelosos (J. Gao et al., 2020)

A la fecha existen hipótesis que sostienen que esta actividad preparatoria es mediada por múltiples regiones de la corteza cerebral, y no únicamente por regiones motoras (X. J. Wang, 2001); y que la actividad del cerebelo puede ser igualmente crucial para que la corteza prefrontal mantenga actividad preparatoria que anticipe,

manipule y corrija contenido cognitivo originado en diferentes regiones cerebrales. Esta idea es congruente con el tipo de fallas cognitivas que se reportan en este estudio, las cuales incluyen dificultades en la supervisión, control y anticipación de cogniciones.

La actividad sostenida de las neuronas en la corteza prefrontal podría sustentar un circuito ejecutivo distinto al de la memoria de trabajo, que controlara procesos cognitivos una vez que pasa la novedad del requerimiento de la tarea y se presentan menos recursos atencionales. Estos circuitos ejecutivos no manipulan la información contenida en los modelos mentales de las cortezas posteriores, sino que manipulan la simulación o copia del contenido cognitivo en los modelos internos cerebelosos, los cual permiten de forma implícita continuar monitoreando las estrategias de solución, manipular el contenido de las cogniciones, anticipar consecuencias de las decisiones cognitivas y modificar los modelos internos a partir de la posibilidad o retroalimentación del error.

4.2.3 Bases neurales del desempeño cognitivo

Respecto a los correlatos neurales de la escala SCCA, las deficiencias en la puntuación total, y en las subpruebas de la escala que tuvieron requerimientos lingüísticos importantes, se asociaron con daños a regiones cerebelosas posterolaterales, de lateralización derecha. Más allá de esta relación anatómica-funcional cruda, ampliamente descrita en estudios previos (Schmahmann et al., 2009; Shin et al., 2017), los resultados de este trabajo identificaron regiones intra y trans lobulares del cerebelo cuyas lesiones fueron asociadas a alteraciones en subpruebas cognitivas específicas de la escala SCCA, y de la batería neuropsicológica extensa.

Para la subprueba de fluidez semántica en la escala SCCA, estas asociaciones incluyeron porciones de Crus I y el lóbulo VI, las cuales se traslaparon con la región de “fluidez verbal” identificada en la organización funcional cerebelosa de King et al. (2019). En relación a la alternancia de categorías, los análisis de mapeo síntoma-lesión arrojaron un clúster significativo en porciones derechas de los lóbulos Crus II, VI y VII, las cuales coincidieron con las regiones funcionales asociadas a la atención dividida, el procesamiento del lenguaje y la fluidez verbal (King et al., 2019). Cabe destacar que esta parcelación funcional del cerebelo humano, con la cual se están comparando los hallazgos de este estudio, fue desarrollada en voluntarios sanos, y no se ajusta a los límites lobulares anatómicos del cerebelo (King et al., 2019).

Es interesante que en el presente trabajo, todas las regiones mapeadas como “clínicamente significativas” correspondan al hemisferio derecho. El daño al hemisferio cerebeloso derecho ha sido típicamente relacionado con deficiencias lingüísticas (Argyropoulos et al., 2020), y con alteraciones en el desempeño cognitivo en general (Alexander et al., 2012; Clausi et al., 2009; Gottwald et al., 2003). Esto último no solo podría estar asociado con los cambios atróficos en las cortezas cerebrales izquierdas, condicionados por insultos cerebelosos de lateralización derecha (Zhang et al., 2001), sino que también podría reflejar el impacto que los trastornos del lenguaje tienen sobre el desempeño cognitivo generalizado (Hoche et al., 2018).

Por otro lado, en congruencia con los límites funcionales propuestos por King et al (Schmahmann et al., 2009), la tarea de dibujo de un cubo también se vio

afectada cuando las lesiones cerebelosas involucraron regiones de lateralización derecha, asociadas al procesamiento lingüístico y la fluidez verbal.

En la tarea de dibujo de un cubo incluida en la escala SCCA, se le pide a los participantes que primero dibujen un cubo con base en una instrucción verbal detallada, y solo si fracasan en este requerimiento se les permite copiar el cubo de un modelo, habiendo penalizaciones a la puntuación. El diseño de esta tarea estuvo basado en la idea de que los pacientes con algún insulto cerebeloso podrían tener más dificultades utilizando habilidades metalingüísticas para auto dirigir su propio dibujo de un cubo, en respuesta a una instrucción verbal, en comparación con las menores dificultades que presentarían bajo la instrucción de copiar el cubo de un modelo, lo cual es una tarea mucho más restringida y guiada visualmente (Hoche et al., 2018).

Con base en el diseño de esta tarea, era esperable encontrar una relación directa entre las lesiones de regiones cerebelosas funcionalmente asociadas al lenguaje, y el desempeño deficiente en el dibujo de un cubo bajo una instrucción verbal. Esta asociación está apoyada por los hallazgos de Guell et al. (2015), quienes reportaron que los pacientes con afectaciones cerebelosas tenían deficientes habilidades metalingüísticas, lo que interfería con la autodirección y autoorganización del comportamiento y, como consecuencia, impactaba negativamente en el desempeño cognitivo general. Esto también podría explicar porqué el desempeño total en la escala SCCA estuvo relacionado a regiones funcionalmente asociadas con el lenguaje en el hemisferio cerebeloso derecho; sin embargo, para confirmar estos resultados es necesario que futuros estudios

incluyan un mayor número de pacientes, lo que permitiría incrementar la cobertura del análisis topológico-funcional de las lesiones en el cerebelo.

Respecto al análisis del mapeo síntoma-lesión en las puntuaciones derivadas de la batería neuropsicológica extensa, es de destacar que un peor desempeño en el componente de “habilidad para cambiar de set” (derivado del ACP con la fluidez verbal), junto con el reducido número de palabras generadas en la fluidez semántica, estuvieron asociados con el daño en porciones laterales de los lóbulos VI y Crus I derechos, extendiéndose a porciones del lóbulo cerebeloso anterior. Tomando en cuenta que el lóbulo anterior del cerebelo ha sido considerado como el “cerebelo motor” (Stoodley & Schmahmann, 2009), estos análisis se repitieron controlando a la velocidad de articulación como covariable, obteniéndose resultados muy semejantes con y sin la inclusión de esta covariable.

Es probable que las correlaciones con el lóbulo cerebeloso anterior estuvieran reflejando algún componente motor de las tareas de fluidez, el cual no fue controlado con las puntuaciones de Pata; sin embargo, es interesante que las correlaciones con las regiones cerebelosas posteriores coincidieron con las regiones funcionales previamente asociadas con la atención dividida y la fluidez verbal (King et al., 2019). Lo anterior reforzó la idea de que la habilidad para cambiar de set, es un componente crucial para los procesos atencionales (Meiran, 1996), y que esta habilidad, que en apariencia depende parcialmente de la integridad del cerebelo, es también un componente importante para el desempeño en la fluidez verbal (Troyer et al., 1997).

El aprendizaje inverso (medido con el número de errores en la etapa 5 de la prueba IED), también arrojó un cluster significativo en el lóbulo cerebeloso posterior

derecho, incluyendo porciones de los lóbulos Crus I, Crus II, VIIb, VIIIa y VIIIb, los cuales coinciden con algunas regiones funcionales asociadas a la atención dividida (King et al., 2019). Además de las puntuaciones antes mencionadas, el mapeo síntoma-lesión no reveló clústers significativos con ninguna otra medida cognitiva.

Es interesante mencionar que el aprendizaje inverso y la habilidad para cambiar de set, parecen ser dos procesos complementarios que incluyen, por un lado, a la habilidad para desengancharse de estímulos que ya no son recompensados, y por el otro, a la capacidad para cambiar a un nuevo set de estímulos; sin embargo, las deficiencias en el aprendizaje inverso y en la habilidad de cambio de set, aunque correlacionadas, estuvieron asociadas al daño en dos clústers cerebelosos espacialmente separados, que correspondían a un gradiente antero (desenganche) – posterior (cambio) en el cerebelo.

4.3 Patologías cerebro-cerebelosa compleja en contraste con lesiones cerebelosas focales

A pesar de que la AEC10 es una patología cuyas secuelas cognitivas han sido escasamente exploradas (Chirino-Pérez, Vaca-Palomares, & Fernandez-Ruiz, 2021; Chirino-Pérez, Vaca-Palomares, Torres, et al., 2021; ver anexo 6 y 7), las ataxias hereditarias en general son un modelo clínico ampliamente utilizado para probar hipótesis concernientes a la contribución del cerebelo a la cognición (Argyropoulos et al., 2020); no obstante, la mayoría de estas patologías involucran cuadros neurológicos complejos que se acompañan de procesos degenerativos que impactan tanto al cerebro, como al cerebelo (Hernandez-Castillo et al., 2018).

La AEC10, al igual que otros subtipos de ataxia espinocerebelosa, involucran procesos de atrofia cerebral y cerebelosa (Hernandez-Castillo et al., 2019b); por lo

tanto, se le puede considerar un modelo clínico adecuado para poner a prueba si las patologías cerebro-cerebelosas complejas son pertinentes en el estudio de la contribución del cerebelo a la cognición, incluyendo la búsqueda de evidencia clínica que sustente a la topografía funcional cerebelosa.

Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con una patología compleja, como la AEC10, tienen importantes diferencias en el perfil cognitivo respecto a un modelo clínico de lesiones puramente cerebelosas, como son los infartos. Cabe resaltar que aunque ambos grupos clínicos, infartos y AEC10, presentaron deficiencias en pruebas cognitivas semejantes, los mecanismos que subyacen a dichas deficiencias fueron cualitativamente diferentes.

Por ejemplo, durante la prueba RAVLT-S, los pacientes con AEC10 mostraron indicadores de alteraciones en la capacidad para almacenar información verbal, lo que se considera un problema de tipo mnésico, sin que hubiera evidencia de alteraciones ejecutivas. En contraste, los pacientes con infartos cerebelosos no tuvieron dificultades para codificar, almacenar ni evocar la información verbal; sin embargo, mostraron alteraciones en la monitorización de sus evocaciones, además de conductas perseverativas, lo que suele asociarse con problemas en aspectos ejecutivos de la memoria.

Esta doble disociación entre dificultades mnésicas y ejecutivas en pacientes con AEC10 e infartos cerebelosos, ya había sido previamente descrita en grupos con lesiones focales y complejas del cerebelo (Hoche et al., 2018), identificando a las alteraciones en la memoria verbal como un indicador de afectaciones extra cerebelosas, particularmente como un indicador de que la corteza cerebral estaba involucrada en la patología.

De manera semejante, las alteraciones encontradas en la prueba IED siguieron este patrón de doble disociación entre pacientes con AEC10 y pacientes con infartos cerebelosos crónicos. Por un lado, los pacientes con AEC10 mostraron un desempeño adecuado en el aprendizaje inverso, con alteraciones en la flexibilidad atencional; mientras que los pacientes con infartos cerebelosos mostraron el patrón inverso.

Es interesante que las dificultades de los pacientes con AEC10 para responder al cambio de set en los estímulos puramente cognitivos, se ha asociado a alteraciones en el control inhibitorio relacionado a las dimensiones sensoriales (proceso dependiente de la corteza prefrontal dorsolateral). En contraste, las dificultades de los pacientes con infartos cerebelosos para responder al cambio de recompensas se han asociado a un proceso de control inhibitorio dependiente de la corteza orbitofrontal y el estriado (Dias et al., 1996), proceso que se ha sugerido, podría ser modulados por el cerebelo (Xiao et al., 2018).

Esta doble disociación parece referir a secuelas cognitivas, que en los pacientes con AEC10, son resultado de la atrofia cerebral, mientras que en los pacientes con infartos, son resultado de las lesiones cerebelosas. En apoyo a esta declaración, las alteraciones en la flexibilidad cognitiva de los pacientes con AEC10 se asociaron a la atrofia de regiones prefrontales y del cíngulo, pero no del cerebelo; mientras que las alteraciones en el aprendizaje inverso de los pacientes con infartos, se asociaron a las lesiones del cerebelo.

En general, el desempeño cognitivo de los pacientes con infartos cerebelosos se asoció a fallas en el mantenimiento/manipulación de información en línea, que permitiera promover un adecuado desenganche de recompensas y cambios de set,

lo cual se ha relacionado con alteraciones en los modelos internos cerebelosos (Miquel et al., 2019); mientras que el desempeño cognitivo en la AEC10 siguió el patrón típico de las ataxias espinocerebelosas, incluyendo alteraciones mnésicas y disejecutivas (Bürk et al., 2003).

En resumen, los hallazgos de este estudio favorecen a las lesiones cerebelosas focales como el modelo clínico ideal para explorar la organización de procesos cognitivos en la topografía cerebelosa, y ahondar en las contribuciones de esta estructura en la cognición. Las patologías cerebro-cerebelosas complejas, como las ataxias espinocerebelosas, poseen un perfil cognitivo sesgado por las alteraciones en la corteza cerebral, y correlacionado con los cambios estructurales en dichas alteraciones.

5. Conclusiones

El presente trabajo propone a las lesiones cerebelosas focales como el modelo clínico preferible para explorar la organización de procesos cognitivos en la topografía cerebelosa, y para ahondar en las contribuciones de esta estructura subcortical a la cognición. Aunque las patologías cerebro-cerebelosas complejas, como la AEC10, presentan alteraciones propias del síndrome cerebeloso cognitivo, el perfil neuropsicológico de estos pacientes está sesgado por la influencia de la atrofia en regiones heteromodales de la corteza cerebral.

En cuanto al estudio de la AEC10, el presente trabajo ofreció una caracterización cognitiva novedosa de estos pacientes, la cual incluyó alteraciones en funciones mnésicas y ejecutivas, similar a lo reportado en otras ataxias poliglutámicas. Los cambios cognitivos en los pacientes con AEC10 fueron

relacionados por primera vez a las variaciones del grosor cortical en el cerebelo posterior bilateral, y en regiones izquierdas de la corteza prefrontal, temporal y del cíngulo. Estos hallazgos tienen implicaciones relevantes para completar el cuadro clínico de la AEC10, y para ponderar la influencia de la degeneración cerebelosa en los déficits cognitivos que acompañan a esta patología.

Respecto al estudio de los pacientes con infartos cerebelosos crónicos, los hallazgos de este trabajo ofrecieron evidencia robusta de la existencia de alteraciones cognitivas clínicamente significativas que prevalecen en etapas crónicas de evolución, lo que permite concluir que es necesario incluir evaluaciones neuropsicológicas más detalladas y sensibles, para poder identificar disfunciones cognitivas que provienen de síndromes cerebelosos de largo plazo.

En este mismo sentido, la segunda conclusión relevante del estudio es que, aunque los síntomas cognitivos de los pacientes con lesiones focales del cerebelo pueden asemejar a un síndrome disejecutivo, se debe ponderar que los mecanismos cognitivos que le subyacen son particulares del cerebelo, y no son una versión “leve” de síndromes prefrontales; por lo tanto, los esfuerzos no deben dirigirse a describir y mapear puntuaciones de pruebas cognitivas deficientes en este grupo clínico, sino a comprender el factor neuropsicológico que subyace al cerebelo, y cómo se organiza en una topografía funcional que permite la contribución de este factor a diferentes dominios cognitivos.

En este sentido, el presente trabajo concluye que el perfil cognitivo de pacientes infartos cerebelosos crónicos está sumamente influenciado por un deficiente mecanismo de aprendizaje basado en el error, que afecta a la habilidad para desengancharse de estímulos que ya no son recompensados (aprendizaje

inverso/cambio de contingencias), y a la capacidad para cambiar a un nuevo set de estímulos.

Estos hallazgos apuntan a una función moduladora del cerebelo en la coordinación de funciones del estriado, como los cambios guiados por recompensas, y en el inicio/término de acciones a través de la regulación de las cortezas prefrontales. De acuerdo a estos hallazgos, las lesiones crónicas del cerebelo pueden afectar la restricción de acciones “en línea”, que deben ser guiadas por contingencias; por ejemplo, cuando las condiciones ambientales cambian y se espera que exista un ajuste eficiente de la actividad prefrontal en respuesta a nuevos estímulos externos y/o internos, promoviendo una conducta flexible y eficaz.

Finalmente, es posible concluir que las lesiones con lateralización derecha en regiones posteriores del cerebelo parecieron tener una mayor influencia en la alteración de los mecanismos cerebelosos que afectaron al desempeño cognitivo de los pacientes. Aunque estos hallazgos refuerzan la muy difundida dicotomía anterior-sensitivomotora/posterior-cognitiva del cerebelo; es necesario contemplar si la lateralización sesgada al hemisferio derecho no se debe al tipo de estímulos o pruebas utilizadas, mientras que el hemisferio izquierdo permanece mudo al tipo de evaluaciones que se realizaron. Además, las deficiencias en el aprendizaje inverso y en la habilidad de cambio de set, aunque correlacionadas, estuvieron asociadas al daño en dos clústers cerebelosos espacialmente separados, que correspondían a un gradiente antero (desenganche) – posterior (cambio) en el cerebelo, por lo que es posible que ambos procesos puedan diferenciarse en la topografía cerebelosa.

Este estudio identificó por primera vez regiones funcionales clínicamente significativas en el cerebelo, que se organizaron de manera intra y trans lobular.

Con estos hallazgos se provee de sustento clínico a los límites funcionales del cerebelo humano, que no se ajustan a los límites lobulares anatómicos.

6. Limitaciones

Las limitaciones de este estudio están relacionadas al tamaño de la muestra. En el caso de los pacientes con infartos cerebelosos, es importante que futuros estudios contemplen a un mayor número de pacientes para aumentar la cobertura del análisis topológico de la lesión cerebelosa, lo cual permitiría tener resultados más robustos en el mapeo síntoma-lesión. Además, es necesario incluir una evaluación más detallada de la cognición social, para poner a prueba la repercusión de lesiones en el hemisferio cerebeloso izquierdo. En el caso de los pacientes con AEC10, el tamaño de la muestra relativamente pequeño podría ser una limitante del estudio, junto con la incompleta caracterización de las crisis epilépticas; sin embargo, debe considerarse que la AEC10 está catalogada como una enfermedad rara. Los estudios futuros deberían incluir muestras más grandes de AEC10, incluyendo a pacientes de diversos orígenes étnicos. Lo anterior permitiría el enriquecimiento de la caracterización cognitiva de esta enfermedad.

7. Perspectivas de la investigación

Los resultados de este trabajo son un punto de partida interesante para ahondar en las relaciones entre el cerebelo y los ganglios basales. Es de particular relevancia entender el papel que la interrupción de las interacciones cerebelo-ganglios basales puede tener para las alteraciones encontradas en el aprendizaje inverso. Además, es necesario analizar los cambios que presentan los pacientes

con insultos cerebelosos en las redes de conectividad intrínseca, y ponderar su influencia en el perfil cognitivo encontrado.

8. Referencias

- Aarsen, F. K., Van Dongen, H. R., Paquier, P. F., Van Mourik, M., & Catsman-Berrevoets, C. E. (2004). Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology*, *62*(8), 1311-1316. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000120549.77188.36>
- Alexander, M. P., Gillingham, S., Schweizer, T., & Stuss, D. T. (2012). Cognitive impairments due to focal cerebellar injuries in adults. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *48*(8), 980-990. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.03.012>
- Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C., & Courchesne, E. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science (New York, N.Y.)*, *275*(5308), 1940-1943. <https://doi.org/10.1126/science.275.5308.1940>
- Argyropoulos, G. P. D., van Dun, K., Adamaszek, M., Leggio, M., Manto, M., Masciullo, M., Molinari, M., Stoodley, C. J., Van Overwalle, F., Ivry, R. B., & Schmahmann, J. D. (2020). The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: A Task Force Paper. *Cerebellum (London, England)*, *19*(1), 102-125. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01068-8>
- Arruda, W. O., Meira, A. T., Ono, S. E., de Carvalho Neto, A., Betting, L. E. G. G., Raskin, S., Camargo, C. H. F., & Teive, H. A. G. (2020). Volumetric MRI Changes in Spinocerebellar Ataxia (SCA3 and SCA10) Patients. *Cerebellum (London, England)*, *19*(4), 536-543. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01137-3>
- Baillieux, H., De Smet, H. J., Dobbeleir, A., Paquier, P. F., De Deyn, P. P., & Mariën, P.

(2010). Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: A neuropsychological and SPECT study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(7), 869-879. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.09.002>

Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., & Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: A PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, 34(6), 515-526. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00133-6](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00133-6)

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The «Reading the Mind in the Eyes» Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 42(2), 241-251.

Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, E. D., Manto, M., Mariën, P., Nowak, D. A., Schmahmann, J. D., Serrao, M., Steiner, K. M., Strupp, M., Tilikete, C., Timmann, D., & van Dun, K. (2016). Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum (London, England)*, 15(3), 369-391. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0687-3>

Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., & Markowitsch, H. J. (2005). Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: Associations with executive functions. *Neuropsychology*, 19(3), 267-277. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.3.267>

Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Yeo, B. T. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(5), 2322-2345.

<https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>

Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., & Dichgans, J. (2003a). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of Neurology*, 250(2), 207-211. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0976-5>

Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., & Dichgans, J. (2003b). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of Neurology*, 250(2), 207-211. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0976-5>

Bushara, K., Bower, M., Liu, J., McFarland, K. N., Landrian, I., Hutter, D., Teive, H. A. G., Rasmussen, A., Mulligan, C. J., & Ashizawa, T. (2013). Expansion of the Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) repeat in a patient with Sioux Native American ancestry. *PloS One*, 8(11), e81342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081342>

Carta, I., Chen, C. H., Schott, A. L., Dorizan, S., & Khodakhah, K. (2019). Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 363(6424), eaav0581. <https://doi.org/10.1126/science.aav0581>

Chang, C.-C., & Lin, C.-J. (2011). LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 2(3), 1-27. <https://doi.org/10.1145/1961189.1961199>

Chen, S. H. A., & Desmond, J. E. (2005). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *NeuroImage*, 24(2), 332-338. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.032>

Chirino, A., Hernandez-Castillo, C. R., Galvez, V., Contreras, A., Diaz, R., Beltran-Parrazal, L., & Fernandez-Ruiz, J. (2018). Motor and cognitive impairments in spinocerebellar ataxia type 7 and its correlations with cortical volumes. *The European Journal of*

Neuroscience, 48(10), 3199-3211. <https://doi.org/10.1111/ejn.14148>

Chirino-Pérez, A., Marrufo-Meléndez, O. R., Muñoz-López, J. I., Hernandez-Castillo, C. R., Ramirez-Garcia, G., Díaz, R., Nuñez-Orozco, L., & Fernandez-Ruiz, J. (2022). Mapping the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Patients with Chronic Cerebellar Strokes. *Cerebellum (London, England)*, 21(2), 208-218. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01290-3>

Chirino-Pérez, A., Vaca-Palomares, I., & Fernandez-Ruiz, J. (2021). Reply to: «Further Perspectives on the Neural Bases of Cognitive Impairments in Spinocerebellar Ataxia Type 10». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 36(12), 2978. <https://doi.org/10.1002/mds.28827>

Chirino-Pérez, A., Vaca-Palomares, I., Torres, D. L., Hernandez-Castillo, C. R., Diaz, R., Ramirez-Garcia, G., & Fernandez-Ruiz, J. (2021). Cognitive Impairments in Spinocerebellar Ataxia Type 10 and Their Relation to Cortical Thickness. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 36(12), 2910-2921. <https://doi.org/10.1002/mds.28728>

Clausi, S., Bozzali, M., Leggio, M. G., Di Paola, M., Hagberg, G. E., Caltagirone, C., & Molinari, M. (2009). Quantification of gray matter changes in the cerebral cortex after isolated cerebellar damage: A voxel-based morphometry study. *Neuroscience*, 162(3), 827-835. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.001>

Contreras, A., Ramirez-Garcia, G., Chirino, A., Morgado-Valle, C., Pasaye, E. H., Hernandez-Castillo, C., Díaz, R., Fernandez-Ruiz, J., & Beltran-Parrazal, L. (2021). Longitudinal Analysis of the Relation Between Clinical Impairment and Gray Matter Degeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 7 Patients. *Cerebellum (London, England)*, 20(3), 346-360. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01205-8>

- D'Angelo, E., & De Zeeuw, C. I. (2009). Timing and plasticity in the cerebellum: Focus on the granular layer. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.007>
- de Ribaupierre, S., Ryser, C., Villemure, J.-G., & Clarke, S. (2008). Cerebellar lesions: Is there a lateralisation effect on memory deficits? *Acta Neurochirurgica*, 150(6), 545-550; discussion 550. <https://doi.org/10.1007/s00701-008-1562-5>
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*, 44(3), 837-845.
- DeMarco, A. T., & Turkeltaub, P. E. (2018). A multivariate lesion symptom mapping toolbox and examination of lesion-volume biases and correction methods in lesion-symptom mapping. *Human Brain Mapping*, 39(11), 4169-4182. <https://doi.org/10.1002/hbm.24289>
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., Wagner, A. D., Ginier, B. L., & Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(24), 9675-9685.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996a). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380(6569), 69-72. <https://doi.org/10.1038/380069a0>
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996b). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380(6569), 69-72. <https://doi.org/10.1038/380069a0>
- Diedrichsen, J. (2006). A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum.

NeuroImage, 33(1), 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.056>

Diedrichsen, J., & Zotow, E. (2015). Surface-Based Display of Volume-Averaged Cerebellar Imaging Data. *PloS One*, 10(7), e0133402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133402>

Domingues, B. M. D., Nascimento, F. A., Meira, A. T., Moro, A., Raskin, S., Ashizawa, T., & Teive, H. A. G. (2019). Clinical and Genetic Evaluation of Spinocerebellar Ataxia Type 10 in 16 Brazilian Families. *Cerebellum (London, England)*, 18(5), 849-854. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01064-y>

Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. *The Lancet. Neurology*, 9(9), 885-894. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70183-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70183-6)

Fabbro, F., Moretti, R., & Bava, A. (2000). Language impairments in patients with cerebellar lesions. *Journal of Neurolinguistics*, 13(2), 173-188. [https://doi.org/10.1016/S0911-6044\(00\)00010-5](https://doi.org/10.1016/S0911-6044(00)00010-5)

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

Fisk, J. D., & Archibald, C. J. (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 7(3), 363-372. <https://doi.org/10.1017/s1355617701733103>

Friedman, L. S., Farmer, J. M., Perlman, S., Wilmot, G., Gomez, C. M., Bushara, K. O., Mathews, K. D., Subramony, S. H., Ashizawa, T., Balcer, L. J., Wilson, R. B., &

Lynch, D. R. (2010). Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: Implications for clinical trial design. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(4), 426-432. <https://doi.org/10.1002/mds.22912>

Fuster, J. M. (1980). *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. Raven Press.

Gambardella, A., Annesi, G., Bono, F., Spadafora, P., Valentino, P., Pasqua, A. A., Mazzei, R., Montesanti, R., Conforti, F. L., Oliveri, R. L., Zappia, M., Aguglia, U., & Quattrone, A. (1998). CAG repeat length and clinical features in three Italian families with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): Early impairment of Wisconsin Card Sorting Test and saccade velocity. *Journal of Neurology*, 245(10), 647-652. <https://doi.org/10.1007/s004150050261>

Gao, J., Tang, X., Wang, C., Yu, M., Sha, W., Wang, X., Zhang, H., Zhang, X., & Zhang, X. (2020). Aberrant cerebellar neural activity and cerebro-cerebellar functional connectivity involving executive dysfunction in schizophrenia with primary negative symptoms. *Brain Imaging and Behavior*, 14(3), 869-880. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0032-9>

Gao, Z., Davis, C., Thomas, A. M., Economo, M. N., Abrego, A. M., Svoboda, K., De Zeeuw, C. I., & Li, N. (2018). A cortico-cerebellar loop for motor planning. *Nature*, 563(7729), 113-116. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0633-x>

García-Grimshaw, M., Chirino-Pérez, A., Flores-Silva, F. D., Valdés-Ferrer, S. I., Vargas-Martínez, M. de L. Á., Jiménez-Ávila, A. I., Chávez-Martínez, O. A., Ramos-Galicia, E. M., Marché-Fernández, O. A., Ramírez-Carrillo, M. F., Grajeda-González, S. L., Ramírez-Jiménez, M. E., Chávez-Manzanera, E. A., Tusié-Luna, M. T., Ochoa-Guzmán, A., Cantú-Brito, C., Fernandez-Ruiz, J., & Chiquete, E. (2022). Critical role

of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: A multivariate causality model analysis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(4), 2217-2229. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05798-8>

Gigante, A. F., Lelli, G., Romano, R., Pellicciari, R., Di Candia, A., Mancino, P. V., Pau, M., Fiore, P., & Defazio, G. (2020). The Relationships Between Ataxia and Cognition in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Cerebellum (London, England)*, 19(1), 40-47. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01079-5>

Giraud, R., Ta, V.-T., Papadakis, N., Manjón, J. V., Collins, D. L., Coupé, P., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). An Optimized PatchMatch for multi-scale and multi-feature label fusion. *NeuroImage*, 124(Pt A), 770-782. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.076>

González-Forteza, C., Solís Torres, C., Jiménez Tapia, A., Hernández Fernández, I., González-González, A., Juárez García, F., Medina-Mora, M. E., & Fernández-Várela Mejía, H. (2011). Confiabilidad y validez de la escala de depresión CES-D en un censo de estudiantes de nivel medio superior y superior, en la Ciudad de México. *Salud mental*, 34(1), 53-59.

Gottwald, B., Mihajlovic, Z., Wilde, B., & Mehdorn, H. M. (2003). Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia*, 41(11), 1452-1460. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00090-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00090-3)

Gottwald, B., Wilde, B., Mihajlovic, Z., & Mehdorn, H. M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(11), 1524-1531. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.018093>

Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from

concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367-373.
<https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>

Guell, X., Gabrieli, J. D. E., & Schmahmann, J. D. (2018). Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: Convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort. *NeuroImage*, 172, 437-449.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.082>

Guell, X., Hoche, F., & Schmahmann, J. D. (2015). Metalinguistic deficits in patients with cerebellar dysfunction: Empirical support for the dysmetria of thought theory. *Cerebellum (London, England)*, 14(1), 50-58. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0630-z>

Gunaydin, L. A., Grosenick, L., Finkelstein, J. C., Kauvar, I. V., Fenno, L. E., Adhikari, A., Lammel, S., Mirzabekov, J. J., Airan, R. D., Zalocusky, K. A., Tye, K. M., Anikeeva, P., Malenka, R. C., & Deisseroth, K. (2014). Natural neural projection dynamics underlying social behavior. *Cell*, 157(7), 1535-1551.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.017>

Hausen, H. S., Lachmann, E. A., & Nagler, W. (1997). Cerebral diaschisis following cerebellar hemorrhage. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78(5), 546-549. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(97\)90175-1](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(97)90175-1)

Hayter, A. L., Langdon, D. W., & Ramnani, N. (2007). Cerebellar contributions to working memory. *NeuroImage*, 36(3), 943-954.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.011>

Hernandez-Castillo, C. R., Diaz, R., Vaca-Palomares, I., Torres, D. L., Chirino, A., Campos-Romo, A., Ochoa, A., Rasmussen, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2019a). Extensive

cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. *Parkinsonism & Related Disorders*, 66, 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.08.011>

Hernandez-Castillo, C. R., Diaz, R., Vaca-Palomares, I., Torres, D. L., Chirino, A., Campos-Romo, A., Ochoa, A., Rasmussen, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2019b). Extensive cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. *Parkinsonism & Related Disorders*, 66, 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.08.011>

Hernandez-Castillo, C. R., King, M., Diedrichsen, J., & Fernandez-Ruiz, J. (2018). Unique degeneration signatures in the cerebellar cortex for spinocerebellar ataxias 2, 3, and 7. *NeuroImage. Clinical*, 20, 931-938. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.026>

Hirono, N., Yamadori, A., Kameyama, M., Mezaki, T., & Abe, K. (1991). Spinocerebellar degeneration (SCD): Cognitive disturbances. *Acta Neurologica Scandinavica*, 84(3), 226-230. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1991.tb04943.x>

Hoche, F., Guell, X., Sherman, J. C., Vangel, M. G., & Schmahmann, J. D. (2016). Cerebellar Contribution to Social Cognition. *Cerebellum (London, England)*, 15(6), 732-743. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9>

Hoche, F., Guell, X., Vangel, M. G., Sherman, J. C., & Schmahmann, J. D. (2018). The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(1), 248-270. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>

Hokkanen, L. S. K., Kauranen, V., Roine, R. O., Salonen, O., & Kotila, M. (2006). Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *European Journal of Neurology*, 13(2), 161-170. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01157.x>

Ito, M. (2001). Cerebellar long-term depression: Characterization, signal transduction, and

functional roles. *Physiological Reviews*, 81(3), 1143-1195.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1143>

Ito, M. (2004). «Nurturing the brain» as an emerging research field involving child neurology. *Brain & Development*, 26(7), 429-433.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.02.001>

Ito, M. (2006). Cerebellar circuitry as a neuronal machine. *Progress in Neurobiology*, 78(3-5), 272-303. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.02.006>

Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(4), 304-313. <https://doi.org/10.1038/nrn2332>

Ivry, R. B., & Baldo, J. V. (1992). Is the cerebellum involved in learning and cognition? *Current Opinion in Neurobiology*, 2(2), 212-216. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(92\)90015-d](https://doi.org/10.1016/0959-4388(92)90015-d)

Kalashnikova, L. A., Zueva, Y. V., Pugacheva, O. V., & Korsakova, N. K. (2005). Cognitive impairments in cerebellar infarcts. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 35(8), 773-779. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0123-0>

Kawai, Y., Suenaga, M., Watanabe, H., Ito, M., Kato, K., Kato, T., Ito, K., Tanaka, F., & Sobue, G. (2008). Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of the Neurological Sciences*, 271(1), 68-74.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.03.018>

Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(23), 8432-8444.

King, M., Hernandez-Castillo, C. R., Poldrack, R. A., Ivry, R. B., & Diedrichsen, J. (2019). Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task

battery. *Nature Neuroscience*, 22(8), 1371-1378. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0436-x>

Konno, K. M., Zonta, M. B., Guimarães, A. T. B., Camargo, C. H. F., Munhoz, R. P., Raskin, S., Ashizawa, T., & Teive, H. A. G. (2021). Balance and physical functioning in Spinocerebellar ataxias 3 and 10. *Acta Neurologica Scandinavica*, 143(4), 458-463. <https://doi.org/10.1111/ane.13384>

Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Ito, M., Manto, M., Marvel, C., Parker, K., Pezzulo, G., Ramnani, N., Riva, D., Schmahmann, J., Vandervert, L., & Yamazaki, T. (2014). Consensus paper: The cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum (London, England)*, 13(1), 151-177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>

Lara, M. A., & Navarrete, L. (2012). Detección de depresión en mujeres embarazadas mexicanas con la CES-D. *Salud mental*, 35(1), 57-62.

Law, N., Smith, M. L., Greenberg, M., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laughlin, S., Malkin, D., Liu, F., Moxon-Emre, I., Scantlebury, N., & Mabbott, D. (2017). Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebrocerebellar connections. *Journal of Neuropsychology*, 11(2), 174-200. <https://doi.org/10.1111/jnp.12082>

Le Pira, F., Zappalà, G., Saponara, R., Domina, E., Restivo, D., Reggio, E., Nicoletti, A., & Giuffrida, S. (2002). Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: Relationship to genetic and clinical variables. *Journal of the Neurological Sciences*, 201(1-2), 53-57. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00194-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00194-6)

Leggio, M., & Molinari, M. (2015). Cerebellar sequencing: A trick for predicting the future. *Cerebellum (London, England)*, 14(1), 35-38. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0616-x>

- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of Aging*, 33(3), 617.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013>
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000a). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (Pt 5), 1041-1050. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1041>
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000b). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (Pt 5), 1041-1050. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1041>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. OUP USA.
- Lie, C.-H., Specht, K., Marshall, J. C., & Fink, G. R. (2006). Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *NeuroImage*, 30(3), 1038-1049. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.031>
- Malloy-Diniz, L. F., Lasmar, V. A. P., Gazinelli, L. de S. R., Fuentes, D., & Salgado, J. V. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 29(4), 324-329. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006005000053>
- Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L., & Robles, M. (2010). Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *Journal*

of *Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 31(1), 192-203.
<https://doi.org/10.1002/jmri.22003>

Marien, P., Engelborghs, S., & De Deyn, P. P. (2001). Cerebellar neurocognition: A new avenue. *Acta Neurologica Belgica*, 101(2), 96-109.

Maruff, P., Tyler, P., Burt, T., Currie, B., Burns, C., & Currie, J. (1996). Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. *Annals of Neurology*, 40(3), 421-427.
<https://doi.org/10.1002/ana.410400311>

Matsuura, T., Yamagata, T., Burgess, D. L., Rasmussen, A., Grewal, R. P., Watase, K., Khajavi, M., McCall, A. E., Davis, C. F., Zu, L., Achari, M., Pulst, S. M., Alonso, E., Noebels, J. L., Nelson, D. L., Zoghbi, H. Y., & Ashizawa, T. (2000). Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nature Genetics*, 26(2), 191-194. <https://doi.org/10.1038/79911>

McFarland, K. N., Liu, J., Landrian, I., Zeng, D., Raskin, S., Moscovich, M., Gatto, E. M., Ochoa, A., Teive, H. A. G., Rasmussen, A., & Ashizawa, T. (2014). Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. *Neurogenetics*, 15(1), 59-64. <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0385-6>

Meiran, N. (1996). Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 22(6), 1423-1442.
<https://doi.org/10.1037/0278-7393.22.6.1423>

Miquel, M., Nicola, S. M., Gil-Miravet, I., Guarque-Chabrera, J., & Sanchez-Hernandez, A. (2019). A Working Hypothesis for the Role of the Cerebellum in Impulsivity and Compulsivity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 99.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00099>

- Miranda, J. P., & Valencia, R. R. (1997). English and Spanish versions of a memory test: Word-length effects versus spoken-duration effects. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences*, *19*(2), 171-181. <https://doi.org/10.1177/07399863970192005>
- Mirman, D., Landrigan, J.-F., Kokolis, S., Verillo, S., Ferrara, C., & Pustina, D. (2018). Corrections for multiple comparisons in voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia*, *115*, 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.025>
- Moberget, T., Gullesen, E. H., Andersson, S., Ivry, R. B., & Endestad, T. (2014). Generalized role for the cerebellum in encoding internal models: Evidence from semantic processing. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(8), 2871-2878. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2264-13.2014>
- Molinari, M., Leggio, M. G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M. C., & Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions. *Brain: A Journal of Neurology*, *120* (Pt 10), 1753-1762. <https://doi.org/10.1093/brain/120.10.1753>
- Moro, A., Munhoz, R. P., Moscovich, M., Arruda, W. O., Raskin, S., Silveira-Moriyama, L., Ashizawa, T., & Teive, H. A. G. (2017). Nonmotor Symptoms in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 10. *Cerebellum (London, England)*, *16*(5-6), 938-944. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0869-2>
- Morris, R. G., Miotto, E. C., Feigenbaum, J. D., Bullock, P., & Polkey, C. E. (1997). The effect of goal-subgoal conflict on planning ability after frontal- and temporal-lobe lesions in humans. *Neuropsychologia*, *35*(8), 1147-1157. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00009-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00009-2)

- Naito, H., Takahashi, T., Kamada, M., Morino, H., Yoshino, H., Hattori, N., Maruyama, H., Kawakami, H., & Matsumoto, M. (2017). First report of a Japanese family with spinocerebellar ataxia type 10: The second report from Asia after a report from China. *PloS One*, *12*(5), e0177955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177955>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Neau, J. P., Arroyo-Anllo, E., Bonnaud, V., Ingrand, P., & Gil, R. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurologica Scandinavica*, *102*(6), 363-370. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102006363.x>
- Noroozian, M. (2014). The role of the cerebellum in cognition: Beyond coordination in the central nervous system. *Neurologic Clinics*, *32*(4), 1081-1104. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.005>
- O'Halloran, C. J., Kinsella, G. J., & Storey, E. (2012). The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(1), 35-56. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.614599>
- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1997). *Neuropsi: Evaluación neuropsicológica breve en español*. Publingenio.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Semple, J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions,

frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*, 33(1), 1-24. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)00098-a](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)00098-a)

Ploghaus, A., Tracey, I., Clare, S., Gati, J. S., Rawlins, J. N., & Matthews, P. M. (2000). Learning about pain: The neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(16), 9281-9286. <https://doi.org/10.1073/pnas.160266497>

Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: Anatomy and function. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(7), 511-522. <https://doi.org/10.1038/nrn1953>

Rasmussen, A., Matsuura, T., Ruano, L., Yescas, P., Ochoa, A., Ashizawa, T., & Alonso, E. (2001). Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Annals of Neurology*, 50(2), 234-239. <https://doi.org/10.1002/ana.1081>

Reetz, K., Rodríguez-Labrada, R., Dogan, I., Mirzazade, S., Romanzetti, S., Schulz, J. B., Cruz-Rivas, E. M., Alvarez-Cuesta, J. A., Aguilera Rodríguez, R., Gonzalez Zaldivar, Y., Auburger, G., & Velázquez-Pérez, L. (2018). Brain atrophy measures in preclinical and manifest spinocerebellar ataxia type 2. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(2), 128-137. <https://doi.org/10.1002/acn3.504>

Richter, S., Aslan, B., Gerwig, M., Wilhelm, H., Kramer, S., Todica, O., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E. R., Thilmann, A. F., & Timmann, D. (2007). Patients with chronic focal cerebellar lesions show no cognitive abnormalities in a bedside test. *Neurocase*, 13(1), 25-36. <https://doi.org/10.1080/13554790601186942>

Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L., & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia (Basel, Switzerland)*,

5(5), 266-281. <https://doi.org/10.1159/000106735>

Roca, M., Gleichgerrcht, E., Ibáñez, A., Torralva, T., & Manes, F. (2013). Cerebellar stroke impairs executive functions but not theory of mind. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 25(1), E48-49. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12030057>

Roeske, S., Filla, I., Heim, S., Amunts, K., Helmstaedter, C., Wüllner, U., Wagner, M., Klockgether, T., & Minnerop, M. (2013). Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(10), 1435-1438. <https://doi.org/10.1002/mds.25512>

Romero, J. E., Coupé, P., Giraud, R., Ta, V.-T., Fonov, V., Park, M. T. M., Chakravarty, M. M., Voineskos, A. N., & Manjón, J. V. (2017). CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *NeuroImage*, 147, 916-924. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.003>

Rousseau, F., Habas, P. A., & Studholme, C. (2011). A supervised patch-based approach for human brain labeling. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(10), 1852-1862. <https://doi.org/10.1109/TMI.2011.2156806>

Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., & Robbins, T. W. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 111 (Pt 3), 695-718. <https://doi.org/10.1093/brain/111.3.695>

Santos, L. R., Teive, H. A. G., Lopes Neto, F. D. N., Macedo, A. C. B. de, Mello, N. M. de, & Zonta, M. B. (2018). Quality of life in individuals with spinocerebellar ataxia type 10: A preliminary study. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 76(8), 527-533. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180077>

- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Archives of Neurology*, 48(11), 1178-1187.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530230086029>
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: Ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(3), 367-378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*, 688, 62-75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- Schmahmann, J. D., Macmore, J., & Vangel, M. (2009). Cerebellar stroke without motor deficit: Clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience*, 162(3), 852-861.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.023>
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 4), 561-579.
<https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
- Schmahmann, J. D., Weilburg, J. B., & Sherman, J. C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum—Insights from the clinic. *Cerebellum (London, England)*, 6(3), 254-267.
<https://doi.org/10.1080/14734220701490995>
- Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J.-S., Kremer, B., Mariotti, C., Meleggh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., ... Fancellu, R. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: Development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717-1720.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>

- Schweizer, T. A., Alexander, M. P., Susan Gillingham, B. A., Cusimano, M., & Stuss, D. T. (2010). Lateralized cerebellar contributions to word generation: A phonemic and semantic fluency study. *Behavioural Neurology*, 23(1-2), 31-37. <https://doi.org/10.3233/BEN-2010-0269>
- Shakkottai, V. G. (2014). Physiologic changes associated with cerebellar dystonia. *Cerebellum (London, England)*, 13(5), 637-644. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0572-5>
- Shin, M. A., Park, O. T., & Shin, J.-H. (2017). Anatomical Correlates of Neuropsychological Deficits Among Patients With the Cerebellar Stroke. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 41(6), 924-934. <https://doi.org/10.5535/arm.2017.41.6.924>
- Shucard, J. L., Parrish, J., Shucard, D. W., McCabe, D. C., Benedict, R. H. B., & Ambrus, J. (2004). Working memory and processing speed deficits in systemic lupus erythematosus as measured by the paced auditory serial addition test. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10(1), 35-45. <https://doi.org/10.1017/S1355617704101057>
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3), 143-155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Stoodley, C. J. (2012). The cerebellum and cognition: Evidence from functional imaging studies. *Cerebellum (London, England)*, 11(2), 352-365. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>
- Stoodley, C. J., MacMore, J. P., Makris, N., Sherman, J. C., & Schmahmann, J. D. (2016). Location of lesion determines motor vs. Cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *NeuroImage. Clinical*, 12, 765-775. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.013>

- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, *44*(2), 489-501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *46*(7), 831-844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *NeuroImage*, *59*(2), 1560-1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Suenaga, M., Kawai, Y., Watanabe, H., Atsuta, N., Ito, M., Tanaka, F., Katsuno, M., Fukatsu, H., Naganawa, S., & Sobue, G. (2008). Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(5), 496-499. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.119883>
- Ta, V.-T., Giraud, R., Collins, D. L., & Coupé, P. (2014). Optimized patchMatch for near real time and accurate label fusion. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention: MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, *17*(Pt 3), 105-112. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10443-0_14
- Tedesco, A. M., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Lupo, M., Molinari, M., & Leggio, M. G. (2011). The cerebellar cognitive profile. *Brain: A Journal of Neurology*, *134*(Pt 12), 3672-3686. <https://doi.org/10.1093/brain/awr266>
- Teive, H. A. G., Munhoz, R. P., Arruda, W. O., Raskin, S., Werneck, L. C., & Ashizawa, T. (2011). Spinocerebellar ataxia type 10—A review. *Parkinsonism & Related*

Disorders, 17(9), 655-661. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.001>

Teive, H. a. G., Roa, B. B., Raskin, S., Fang, P., Arruda, W. O., Neto, Y. C., Gao, R., Werneck, L. C., & Ashizawa, T. (2004). Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology*, 63(8), 1509-1512. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142109.62056.57>

Thieme, A., Röske, S., Faber, J., Sulzer, P., Minnerop, M., Elben, S., Reetz, K., Dogan, I., Barkhoff, M., Konczak, J., Wondzinski, E., Siebler, M., Hetze, S., Müller, O., Sure, U., Klockgether, T., Synofzik, M., & Timmann, D. (2021). Reference values for the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Scale: Age and education matter. *Brain: A Journal of Neurology*, 144(2), e20. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa417>

Trojano, L., Chiacchio, L., Grossi, D., Pisacreta, A. I., Calabrese, O., Castaldo, I., De Michele, G., & Filla, A. (1998). Determinants of cognitive disorders in Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia type 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 157(2), 162-167. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00070-7](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00070-7)

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

Vaca-Palomares, I., Díaz, R., Rodríguez-Labrada, R., Medrano-Montero, J., Aguilera-Rodríguez, R., Vázquez-Mojena, Y., Fernandez-Ruiz, J., & Velázquez-Pérez, L. (2015). Strategy use, planning, and rule acquisition deficits in spinocerebellar ataxia type 2 patients. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 21(3), 214-220. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000132>

Vakil, E., & Blachstein, H. (1993). Rey Auditory-Verbal Learning Test: Structure analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 49(6), 883-890. <https://doi.org/10.1002/1097->

4679(199311)49:6<883::aid-jclp2270490616>3.0.co;2-6

Vandierendonck, A., Kemps, E., Fastame, M. C., & Szmalec, A. (2004). Working memory components of the Corsi blocks task. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, 95(Pt 1), 57-79. <https://doi.org/10.1348/000712604322779460>

Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., Hernández-Hernández, O., Martínez-Cruz, E., Tapia-Guerrero, Y. S., González-Piña, R., Salas-Vargas, J., Rodríguez-Labrada, R., Gurrola-Betancourth, R., Leyva-García, N., Cisneros, B., & Magaña, J. J. (2015). A comprehensive clinical and genetic study of a large Mexican population with spinocerebellar ataxia type 7. *Neurogenetics*, 16(1), 11-21. <https://doi.org/10.1007/s10048-014-0424-y>

Villodre, R., Sánchez-Alfonso, A., Brines, L., Nuñez, A. B., Chirivella, J., Ferri, J., & Noé, E. (2006). Fluencia verbal: Estudio normativo piloto según estrategias de «agrupación» y «saltos» de palabras en población española de 20 a 49 años. *Neurología (Barc., Ed. impr.)*, 124-130.

Wang, J., Wu, Y., Lei, L., Shen, L., Jiang, H., Zhou, Y., Yi, J., Zhou, J., Yan, X., Pan, Q., Xia, K., & Tang, B. (2010). [Polynucleotide repeat expansion of nine spinocerebellar ataxia subtypes and dentatorubral-pallidoluysian atrophy in healthy Chinese Han population]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi = Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi = Chinese Journal of Medical Genetics*, 27(5), 501-505. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.05.006>

Wang, X. J. (2001). Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends in Neurosciences*, 24(8), 455-463. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01868-3](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01868-3)

Wiesen, D., Sperber, C., Yourganov, G., Rorden, C., & Karnath, H.-O. (2019). Using machine learning-based lesion behavior mapping to identify anatomical networks of

cognitive dysfunction: Spatial neglect and attention. *NeuroImage*, 201, 116000.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.07.013>

Wolpert, D. M., Doya, K., & Kawato, M. (2003). A unifying computational framework for motor control and social interaction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 358(1431), 593-602.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1238>

Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science (New York, N.Y.)*, 269(5232), 1880-1882.
<https://doi.org/10.1126/science.7569931>

Wolpert, D. M., & Kawato, M. (1998). Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society*, 11(7-8), 1317-1329. [https://doi.org/10.1016/s0893-6080\(98\)00066-5](https://doi.org/10.1016/s0893-6080(98)00066-5)

Xiao, L., Bornmann, C., Hatstatt-Burklé, L., & Scheiffele, P. (2018). Regulation of striatal cells and goal-directed behavior by cerebellar outputs. *Nature Communications*, 9(1), 3133. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05565-y>

Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125-1165.
<https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>

Zawacki, T. M., Grace, J., Friedman, J. H., & Sudarsky, L. (2002). Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 17(5), 1004-1010.
<https://doi.org/10.1002/mds.10033>

- Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 45-57. <https://doi.org/10.1109/42.906424>
- Zhang, Y., Kimberg, D. Y., Coslett, H. B., Schwartz, M. F., & Wang, Z. (2014). Multivariate lesion-symptom mapping using support vector regression. *Human Brain Mapping*, 35(12), 5861-5876. <https://doi.org/10.1002/hbm.22590>
- Zhu, J., Zhu, D.-M., Zhang, C., Wang, Y., Yang, Y., & Yu, Y. (2019). Quantitative prediction of individual cognitive flexibility using structural MRI. *Brain Imaging and Behavior*, 13(3), 781-788. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9905-1>

Anexo 1. Etapas del preprocesamiento para el análisis de mapeo síntoma-lesión

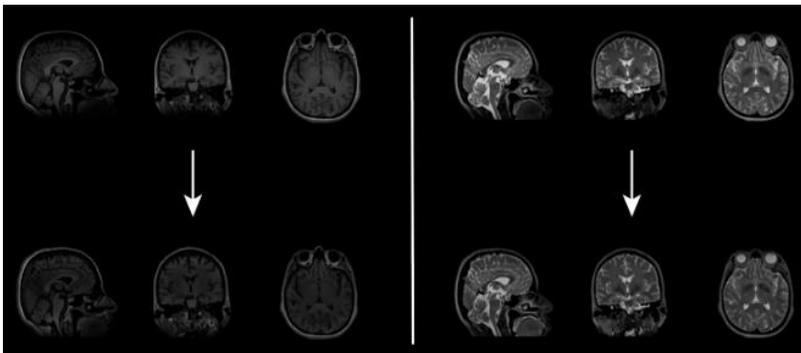
PRIMERA ETAPA

a) Reorientar imágenes al espacio MNI152 (FSL)

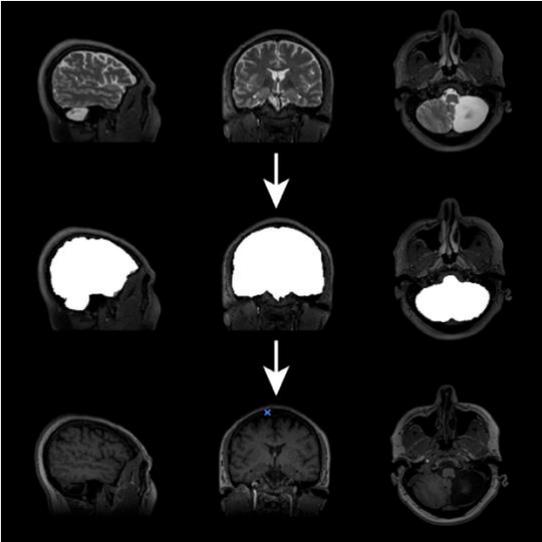
b) Quitar ruido con filtro "Adaptive Optimized Nonlocal Means" (SPM)



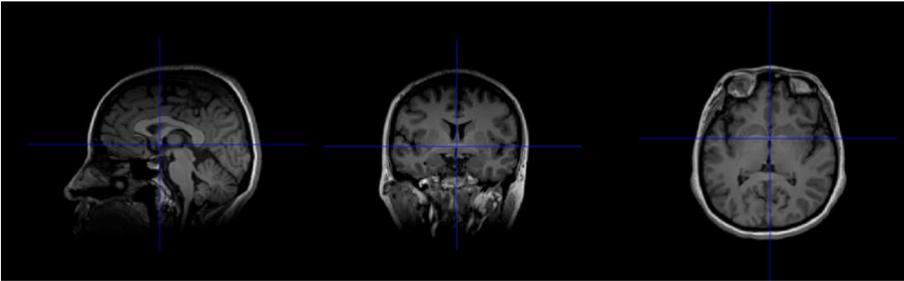
c) Homogenización de la intensidad de señal con FAST (FSL)



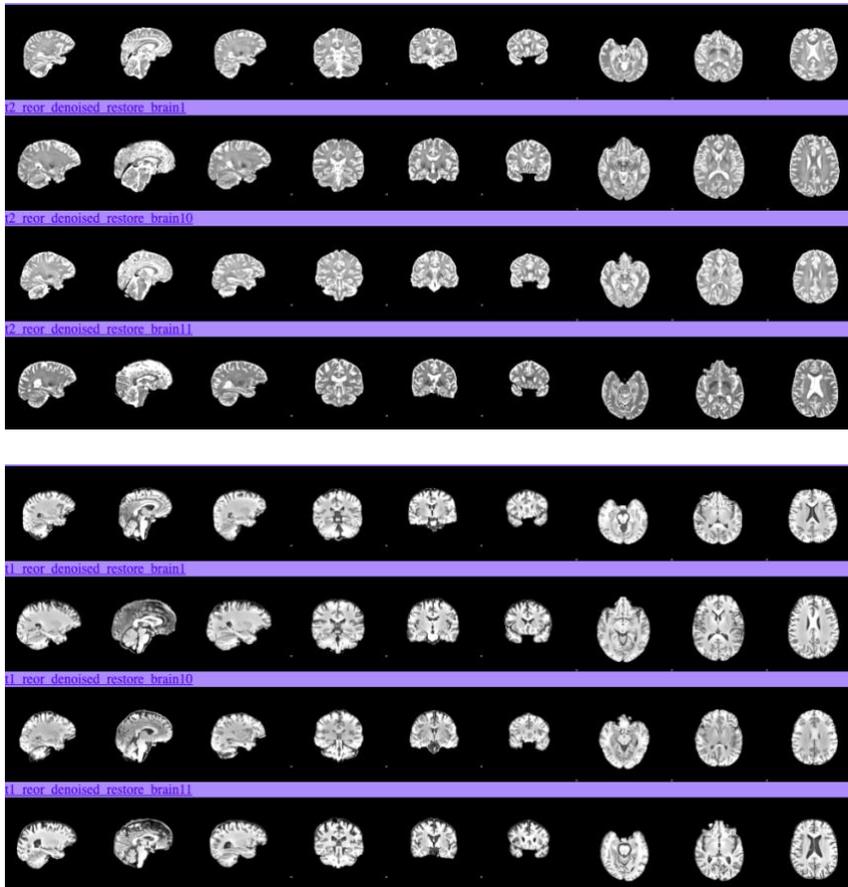
d) Extracción de la señal del cerebelo en T2 con herramienta BET (FSL) y con máscaras en T1



e) Centrar coordenada cero en comisura anterior (SPM)

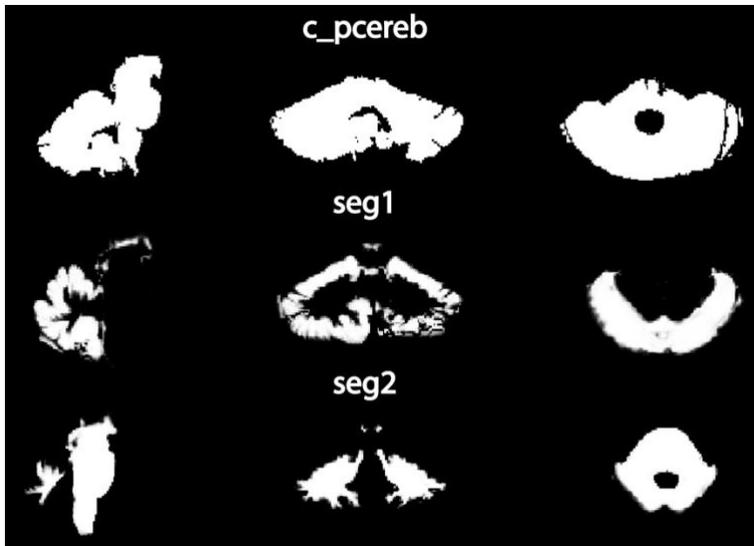


RESULTADO DE LA PRIMERA ETAPA DE PREPROCESAMIENTO EN LAS
IMÁGENES T1 Y T2



SEGUNDA ETAPA

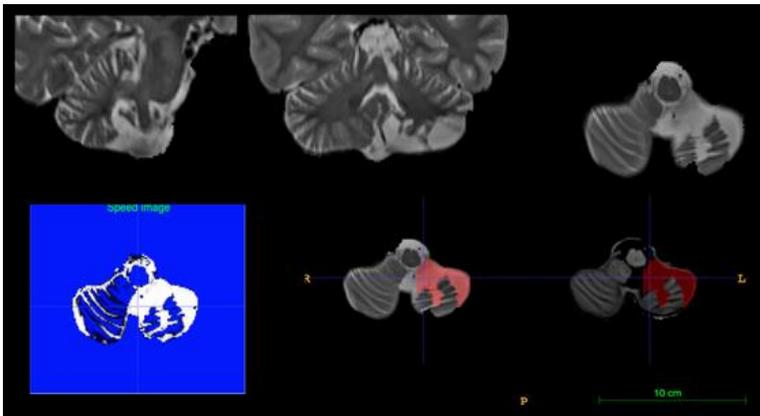
a) Recortar y aislar el cerebelo (SUIT)



b) Registro lineal T1 a T2 con FLIRT (FSL)

TERCERA ETAPA

a) Trazado de máscara-lesión en ITK-SNAP (lesión marcada en rojo)



b) Reorientar máscaras al espacio MNI (FSL)

c) Binarizar máscara de lesión (FSL)

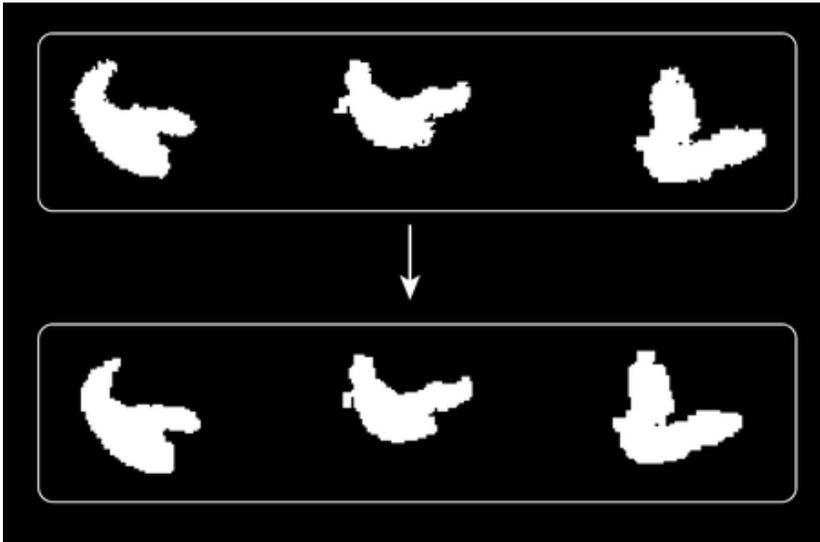
d) Llenar hoyos en las máscaras con conectividad 26 (FSL)

e) Cambiar valores NaN por ceros en las máscaras de lesión

CUARTA ETAPA

a) Normalizar máscaras de lesión y cerebelos al espacio SUI

b) Suavizar contorno de las máscaras erosionando y dilatando



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

Amanda Chirino¹ | Carlos R. Hernandez-Castillo² | Victor Galvez³ |
Anabel Contreras⁴ | Rosalinda Diaz¹ | Luis Beltran-Parrazal⁴ | Juan Fernandez-Ruiz^{1,5}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

²CONACYT – Instituto de Neurootología, Universidad Veracruzana, Xalapa, México

³Laboratorio de Neurociencias cognitivas y desarrollo, Escuela de Psicología, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

⁴Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, México

⁵Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Xalapa, México

Correspondence

Juan Fernandez-Ruiz, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Edificio A, 4° piso, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México C.P. 04510, México.
Email: jfr@unam.mx

Funding information

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Grant/Award Number: 220871; National Ataxia Foundation; Universidad Nacional Autónoma de México, Grant/Award Number: PAPIIT IN221413

Abstract

Spinocerebellar Ataxia Type 7 (SCA7) is a neurodegenerative disorder caused by cytosine-adenine-guanine (CAG) repeat expansion. It is clinically characterized by ataxia and visual loss. To date, little is known about SCA7 cognitive impairments and its relationship with grey matter volume (GMV) changes. The aim of this study was to explore SCA7 patients' performance in specific components of auditory-verbal neuropsychological tests and to correlate their scores with genetic mutation, severity of ataxia and GMV. We assessed verbal memory and verbal fluency proficiencies in 31 genetically confirmed SCA7 patients, and compared their results with 32 healthy matched volunteers; we also correlated CAG repeats and severity of motor symptoms with performance in the auditory-verbal tests. SCA7 patients exhibited deficiencies in several components of these cognitive tasks, which were independent of motor impairments and showed no relation to CAG repeats. Based on Resonance Images performed in 27 patients we found association between ataxia severity and GMV in "sensorimotor" cerebellum, as well as correlations of impaired verbal memory and semantic fluency scores with GMV in association cortices, including the right parahippocampal gyrus. To our knowledge, this is the first report of deficits in the organization of semantic information and in the evocation of verbal material, as well as greater susceptibility to proactive interference in SCA7 patients. These findings bring novel information about specific cognitive abilities in SCA7 patients, particularly verbal memory and fluency, and their relation with GMV variations in circumscribed brain regions, including association cortices known to have functional relationships with the cerebellum.

KEYWORDS

autosomal dominant ataxia, cognitive impairments, motor impairments, volumetric magnetic resonance

Abbreviations: CAG, cytosine-adenine-guanine; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; GMV, grey matter volume; MMSE, Mini-Mental State Examination; RAVLT-S, Rey Auditory Verbal Learning Test Spanish version; SARA, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; SCA7, Spinocerebellar Ataxia Type 7.

Edited by John Foxe. Reviewed by Micehla Lupo and Luis Velázquez-Pérez. All peer review communications can be found with the online version of the article.

1 | INTRODUCTION

Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) is a neurodegenerative disorder characterized by cerebellar ataxia and retinal dystrophy. It is caused by a cytosine-adenine-guanine (CAG) expansion in the gene 3p21 that encodes the ataxin7 protein, and it is the only type of Spinocerebellar Ataxia (SCA)

Anexo 3

The Cerebellum
<https://doi.org/10.1007/s12311-020-01205-8>

ORIGINAL ARTICLE



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

Anabel Contreras¹ · Gabriel Ramirez-García² · Amanda Chirino³ · Consuelo Morgado-Valle¹ · Erick H. Pasaye⁴ · Carlos Hernandez-Castillo⁵ · Rosalinda Díaz³ · Juan Fernandez-Ruiz^{3,6} · Luis Beltran-Parrazal¹

Accepted: 13 October 2020
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) is a neurodegenerative disease characterized by progressive ataxia and retinal degeneration. Previous cross-sectional studies show a significant decrease in the gray matter of the cerebral cortex, cerebellum, and brainstem. However, there are no longitudinal studies in SCA7 analyzing whole-brain degeneration and its relation to clinical decline. To perform a 2-year longitudinal characterization of the whole-brain degeneration and clinical decline in SCA7, twenty patients underwent MRI and clinical evaluations at baseline. Fourteen completed the 2-year follow-up study. A healthy-matched control group was also included. Imaging analyses included volumetric and cortical thickness evaluation. We measured the cognitive deterioration in SCA7 patients using MoCA test and the motor deterioration using the SARA score. We found statistically significant differences in the follow-up compared to baseline. Imaging analyses showed that SCA7 patients had severe cerebellar and pontine degeneration compared with the control group. Longitudinal follow-up imaging analyses of SCA7 patients showed the largest atrophy in the medial temporal lobe without signs of a progression of cerebellar and pontine atrophy. Effect size analyses showed that MRI longitudinal analysis has the largest effect size followed by the SARA scale and MoCA test. Here, we report that it is possible to detect significant brain atrophy and motor and cognitive clinical decline in a 2-year follow-up study of SCA7 patients. Our results support the hypothesis that longitudinal analysis of structural MRI and MOCA tests are plausible clinical markers to study the natural history of the disease and to design treatment trials in ecologically valid contexts.

Keywords SCA7 · Rate of atrophy · Effect size · Cognitive assessment · Motor deterioration

Anabel Contreras, Gabriel Ramirez-García and Amanda Chirino contributed equally to this work.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01205-8>.

✉ Juan Fernandez-Ruiz
jfr@unam.mx

✉ Luis Beltran-Parrazal
lubeltran@uv.mx

¹ Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Berlin 7, Fracc. Monte Magno, C.P. 91193 Xalapa, Veracruz, Mexico

² Unidad Periférica de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, Mexico City, Mexico

³ Laboratorio de Neuropsicología, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, C.P. 04510 Mexico City, Mexico

⁴ Magnetic Resonance Unit, Institute of Neurobiology, Universidad Nacional Autónoma de México campus Juriquilla, Querétaro, Mexico

⁵ CONACyT - Instituto de Neurootología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, Mexico

⁶ Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, Mexico

Published online: 12 November 2020

Springer



Mapping the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Patients with Chronic Cerebellar Strokes

Amanda Chirino-Pérez¹ · Oscar René Marrufo-Meléndez² · José Ignacio Muñoz-López² · Carlos R. Hernandez-Castillo³ · Gabriel Ramirez-García¹ · Rosalinda Díaz¹ · Lilia Nuñez-Orozco⁴ · Juan Fernandez-Ruiz^{1,5}

Accepted: 2 June 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Abstract

The cerebellar cognitive affective syndrome (CCAS) has been consistently described in patients with acute/subacute cerebellar injuries. However, studies with chronic patients have had controversial findings that have not been explored with new cerebellar-target tests, such as the CCAS scale (CCAS-S). The objective of this research is to prove and contrast the usefulness of the CCAS-S and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test to evaluate cognitive/affective impairments in patients with chronic acquired cerebellar lesions, and to map the cerebellar areas whose lesions correlated with dysfunctions in these tests. CCAS-S and MoCA were administered to 22 patients with isolated chronic cerebellar strokes and a matched comparison group. The neural bases underpinning both tests were explored with multivariate lesion-symptom mapping (LSM) methods. MoCA and CCAS-S had an adequate test performance with efficient discrimination between patients and healthy volunteers. However, only impairments determined by the CCAS-S resulted in significant regional localization within the cerebellum. Specifically, patients with chronic cerebellar lesions in right-lateralized posterolateral regions manifested cognitive impairments inherent to CCAS. These findings concurred with the anterior-sensorimotor/posterior-cognitive dichotomy in the human cerebellum and revealed clinically intra- and cross-lobular significant regions (portions of right lobule VI, VII, Crus I-II) for verbal tasks that overlap with the “language” functional boundaries in the cerebellum. Our findings prove the usefulness of MoCA and CCAS-S to reveal cognitive impairments in patients with chronic acquired cerebellar lesions. This study extends the understanding of long-term CCAS and introduces multivariate LSM methods to identify clinically intra- and cross-lobular significant regions underpinning chronic CCAS.

Keywords Cerebellar cognitive affective syndrome · Cerebellar cognitive affective syndrome scale · Lesion-symptom mapping · Cerebellar stroke · Magnetic resonance imaging

✉ Juan Fernandez-Ruiz
jfr@unam.mx

¹ Neuropsychology Laboratory, Physiology Department, School of Medicine, National Autonomous University of Mexico, 04510 Mexico city, Mexico

² Neuroimaging Department, National Institute of Neurology and Neurosurgery “Manuel Velasco Suárez”, 14269 Mexico city, Mexico

³ CONACYT - Institute of Neuroethology, Universidad Veracruzana, 91190 Xalapa, Veracruz, Mexico

⁴ Neurology Service, National Medical Center 20 de Noviembre, Institute of Social Security and Services for State Workers, 03229 Mexico city, Mexico

⁵ School of Psychology, Universidad Veracruzana, 91097 Xalapa, Veracruz, Mexico

Introduction

The role of the cerebellum in cognition and affect has been firmly established beyond its known association with motor control and motor learning [1]. In fact, the constellation of cognitive and affective symptoms that could arise from damage to the cerebellum has been epitomized as the cerebellar cognitive affective syndrome (CCAS) [2].

In the last two decades, a growing number of studies have demonstrated the occurrence of CCAS in patients with acquired cerebellar injuries [3, 4]; however, there is still uncertainty about the suitable tests that should be administered to cerebellar patients to detect CCAS in clinical practice [5]. In response to this need, an easily applicable bedside test, the cerebellar cognitive affective syndrome scale



Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis

Miguel García-Grimshaw¹ · Amanda Chirino-Pérez² · Fernando Daniel Flores-Silva¹ · Sergio Iván Valdés-Ferrer^{1,3} · María de los Ángeles Vargas-Martínez¹ · Ana Itiel Jiménez-Ávila¹ · Oswaldo Alan Chávez-Martínez¹ · Enrique Manuel Ramos-Galicia⁴ · Osvaldo Alexis Marché-Fernández¹ · Martha Fernanda Ramírez-Carrillo⁴ · Samara Lisette Grajeda-González¹ · Marco Eduardo Ramírez-Jiménez¹ · Emma Adriana Chávez-Manzanera⁵ · María Teresa Tusié-Luna^{6,7} · Ana Ochoa-Guzmán⁶ · Carlos Cantú-Brito¹ · Juan Fernandez-Ruiz^{2,8} · Erwin Chiquete¹

Received: 11 November 2021 / Accepted: 1 December 2021 / Published online: 13 January 2022
© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2021

Abstract

Background A high proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) survivors may develop long-term cognitive impairment. We aimed to develop a multivariate causal model exposing the links between COVID-19-associated biomarkers, illness-related variables, and their effects on cognitive performance.

Methods In this prospective study, we assess the potential drivers for the development of cognitive impairment in patients with severe COVID-19 pneumonia aged ≥ 18 years at 6-month follow-up after hospital discharge, using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Patients with pre-existing cognitive impairment were excluded. Laboratory results at hospital admission were clustered by principal component analysis (PCA) and included in a path analysis model evaluating the causal relationship between age, comorbidities, hypoxemia, invasive mechanical ventilation (IMV) requirement, in-hospital delirium, and cognitive performance.

Results We studied 92 patients: 54 (58.7%) men and 38 (41.3%) women, with median age of 50 years (interquartile range 42–55), among whom 50 (54.4%) tested positive for cognitive impairment at 6-month follow-up. Path analysis revealed a direct link between the thrombo-inflammatory component of PCA (C-reactive protein, fibrinogen, and neutrophils) and hypoxemia severity at hospital admission. Our model showed that low PaO₂/FiO₂ ratio values, unlike the thrombo-inflammatory component, had a direct effect on cognitive performance, independent from age, in-hospital delirium, and invasive mechanical ventilation.

Conclusion In this study, biomarkers of thrombo-inflammation in COVID-19 and low PaO₂/FiO₂ had a negative effect on cognitive performance 6 months after hospital discharge. These results highlight the critical role of hypoxemia as a driver for impaired cognition in the mid-term.

Keywords Cognition · Cognitive impairment · COVID-19 · Hospitalization · Inflammation · Outcome · SARS-CoV-2

Introduction

Despite worldwide vaccination efforts against the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic continues to be a global public health problem [1]. Since the pandemic began, several acute and chronic neurologic and psychiatric manifestations of COVID-19 have been described [2–4]. As the long-term consequences of SARS-CoV-2 infection are better understood, it has become evident

Miguel García-Grimshaw, Amanda Chirino-Pérez and Fernando Daniel Flores-Silva contributed equally to this work as co-first authors.

Carlos Cantú-Brito, Juan Fernandez-Ruiz and Erwin Chiquete are senior co-authors

Extended author information available on the last page of the article

Cognitive Impairments in Spinocerebellar Ataxia Type 10 and Their Relation to Cortical Thickness

Amanda Chirino-Pérez, MSc,¹ Israel Vaca-Palomares, PhD,² Diana L. Torres, BS,¹ Carlos R. Hernandez-Castillo, PhD,³ Rosalinda Diaz, MSc,¹ Gabriel Ramirez-Garcia, PhD,¹ and Juan Fernandez-Ruiz, PhD^{1,4*}

¹Neuropsychology Laboratory, Department of Physiology, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico

²Cognitive and Behavioral Sciences, Faculty of Psychology, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico

³CONACYT - Institute of Neuroethology, Universidad Veracruzana, Veracruz, Mexico

⁴Faculty of Psychology, Universidad Veracruzana, Veracruz, Mexico

ABSTRACT: Background: Spinocerebellar ataxia type 10 is a neurodegenerative disorder caused by the expansion of an ATTCT pentanucleotide repeat. Its clinical features include ataxia and, in some cases, epileptic seizures. There is, however, a dearth of information about its cognitive deficits and the neural bases underpinning them.

Objectives: The objectives of this study were to characterize the performance of spinocerebellar ataxia type 10 patients in 2 cognitive domains typically affected in spinocerebellar ataxias, memory and executive function, and to correlate the identified cognitive impairments with ataxia severity and cerebral/cerebellar cortical thickness, as quantified by MRI.

Methods: Memory and executive function tests were administered to 17 genetically confirmed Mexican spinocerebellar ataxia type 10 patients, and their results were compared with 17 healthy matched volunteers. MRI was performed in 16 patients.

Results: Patients showed deficits in visual and visuospatial short-term memory, reduced storage capacity for verbal memory, and impaired monitoring, planning, and cognitive

flexibility, which were ataxia independent. Patients with seizures ($n = 9$) and without seizures ($n = 8$) did not differ significantly in cognitive performance. There were significant correlations between short-term visuospatial memory impairment and posterior cerebellar lobe cortical thickness (bilateral lobule VI, IX, and right X). Cognitive flexibility deficiencies correlated with cerebral cortical thickness in the left middle frontal, cingulate, opercular, and temporal gyri. Cerebellar cortical thickness in several bilateral regions was correlated with motor impairment.

Conclusions: Patients with spinocerebellar ataxia type 10 show significant memory and executive dysfunction that can be correlated with deterioration in the posterior lobe of the cerebellum and prefrontal, cingulate, and middle temporal cortices. © 2021 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: spinocerebellar ataxia type 10; cognitive impairments; neuropsychology; cortical thickness; magnetic resonance imaging

*Correspondence to: Prof. Juan Fernandez-Ruiz, Department of Physiology, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, UNAM, Coyoacan, CDMX, Mexico City, 04510, Mexico; E-mail: jfr@unam.mx

Amanda Chirino-Pérez and Israel Vaca-Palomares contributed equally to this work.

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: None.

Funding agencies: This study was supported by a doctoral scholarship (CONACYT-697735) to Amanda Chirino-Pérez, and CONACYT grant A1-S-10669 and PAPIIT-UNAM grant IN220019 to Juan Fernandez-Ruiz.

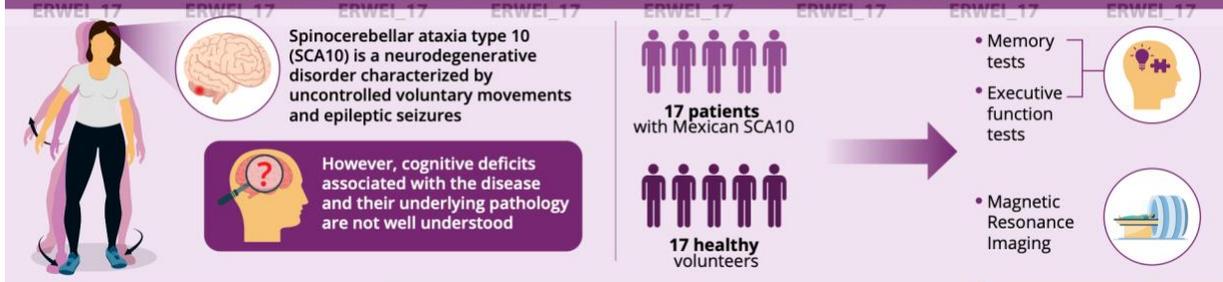
Received: 5 May 2021; **Revised:** 18 June 2021; **Accepted:** 6 July 2021

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.28728

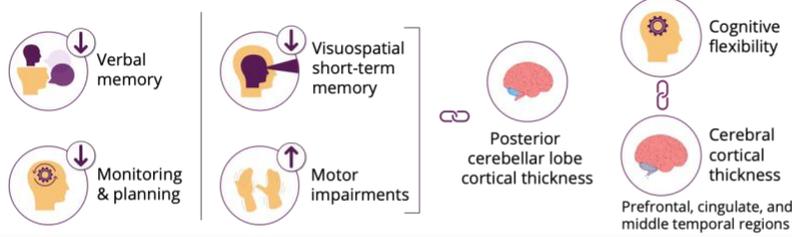
Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) is a neurodegenerative disease caused by the expansion of a pentanucleotide repeat (ATTCT) in intron 9 of the ataxin 10 gene.¹ Pathogenic alleles range from 800 to 4500 ATTCTs,¹ whereas the normal alleles range from 9 to 32.² SCA10 is characterized by progressive cerebellar ataxia, dysarthria, and dysphagia.³

SCA10 was first clinically described in a study conducted in families of Mexican ancestry.⁴ Although there are reports of SCA10 patients from North America⁵ and East Asia,⁶ Latin America has been pointed to as the region with the highest incidence,⁷ where 2 main

Cognitive Deficits in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 10



Patients with SCA10 exhibited



Memory and motor impairments in patients with SCA10 correlate with cortical thickness variations and posterior cerebellar lobe deterioration



COGNITIVE IMPAIRMENTS IN SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE 10 AND THEIR RELATION TO CORTICAL THICKNESS
 CHIRINO-PÉREZ *et al.* (2021) | DOI: 10.1002/MDS.28728

WILEY

Reply to: “Further Perspectives on the Neural Bases of Cognitive Impairments in Spinocerebellar Ataxia Type 10”

We appreciate the comments of Tiburtino et al on our results and the comparison with the findings published by their group. This discussion is relevant, considering that to date there are few studies that delve into the cognitive consequences of spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) and the neural bases underpinning them. The resulting similarities between both studies are reassuring. For instance, we both found associations between pathological changes in the cingulate cortex and the cognitive impairments caused by SCA10. Nevertheless, there is a dissonance regarding the involvement of the parahippocampal cortex in the cognitive profile of these patients. Several studies have reported parahippocampal deficits as a result of SCA mutations. For example, our group has found parahippocampal atrophy in SCA2¹ and SCA7,² whereas other researchers have reported reduced glucose metabolism in the parahippocampal gyrus for SCA3 and SCA6.³ Furthermore, we have shown the relation between parahippocampal gray matter volume and verbal memory impairments in patients with SCA7.⁴ Similar results were found by Lopes et al (2013)⁴ in patients with SCA3. Now, in SCA10, Tiburtino et al pointed out that they also found parahippocampal atrophy in Brazilian patients; our results in a cohort of Mexican SCA10 patients, however, failed to show an association between parahippocampal cortical thickness and cognitive impairments. Although we cannot rule out that this dissonance may be explained by the phenotypic heterogeneity of SCA10, it could also be explained by the limitations of our sample size. To further explore this point, collaborative efforts will be crucial to compare the clinical and degenerative features of “Mexican” and “Brazilian” SCA10 phenotypes as suggested before.⁶ Considering previous findings showing a close relation between parahippocampal white matter degeneration and working memory deterioration in patients with SCA2,⁷ we must agree with Tiburtino et al regarding the importance of studying the role of white matter abnormalities in the cognitive status of patients with SCA10. This could help to

understand if in SCA10, as well as in other SCAs, the degeneration of the parahippocampal gyrus, and its anatomical connections, is a common feature that underlies cognitive symptoms, such as memory impairments, frequently reported in this type of rare diseases. ■

Disclosure Statement

There is no conflict of interest to declare. ■

Data Availability Statement

Data are available from the corresponding author upon reasonable request.

Amanda Chirino-Pérez, MSc,¹ 
Israel Vaca-Palomares, PhD,² and
Juan Fernandez-Ruiz, PhD^{1,3*} 

¹Neuropsychology Laboratory, Physiology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico, ²Cognitive and Behavioral Sciences, Faculty of Psychology, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico, and ³Faculty of Psychology, Universidad Veracruzana, Veracruz, Mexico

References

1. Mercadillo RE, Galvez V, Díaz R, et al. Parahippocampal gray matter alterations in Spinocerebellar ataxia type 2 identified by voxel based morphometry. *J Neurol Sci* 2014;347:50–58.
2. Alcauter S, Barrios FA, Díaz R, Fernández-Ruiz J. Gray and white matter alterations in spinocerebellar ataxia type 7: an in vivo DTI and VBM study. *Neuroimage* 2011;55:1–7.
3. Wang PS, Liu RS, Yang BH, Soong BW. Regional patterns of cerebral glucose metabolism in spinocerebellar ataxia type 2, 3 and 6: a voxel-based FDG-positron emission tomography analysis. *J Neurol* 2007;254:838–845.
4. Chirino A, Hernandez-Castillo CR, Galvez V, et al. Motor and cognitive impairments in spinocerebellar ataxia type 7 and its correlations with cortical volumes. *Eur J Neurosci* 2018;48:3199–3211.
5. Lopes TM, D'Abreu A, França MC Jr, et al. Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurol* 2013;260:2370–2379.
6. Hernandez-Castillo CR, Rasmussen A, Fernandez-Ruiz J. Cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. The devil is in the details. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;76:75.
7. Hernandez-Castillo CR, Vaca-Palomares I, Galvez V, Campos-Romo A, Díaz R, Fernandez-Ruiz J. Cognitive deficits correlate with white matter deterioration in Spinocerebellar ataxia type 2. *J Int Neuropsychol Soc* 2016;22:486–491.

© 2021 International Parkinson and Movement Disorder Society

*Correspondence to: Juan Fernandez-Ruiz, PhD, Neuropsychology Laboratory, Physiology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Coyoacan, Mexico City 04510, Mexico; E-mail: jfr@unam.mx

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: None.

Funding sources: This study was supported by doctoral scholarship CONACYT-697735 to Amanda Chirino-Pérez and CONACYT grant number A1-S-10669 and PAPIIT-UNAM grant number IN220019 to Juan Fernandez-Ruiz.

Received: 24 September 2021; **Accepted:** 27 September 2021

Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.28827